

האיגוד הישראלי לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית

קווים מנחים לאבחנה וטיפול בבצקת (אנגיואדמה) תורשתית

הוועדה:

יו"ר: ד"ר אבנר רשף - היח' לאלרגיה, אימונולוגיה ואנגיואדמה - המרכז הרפואי "שיבא" תל השומר
חבר: פרופ' שמואל קייטי - היח' לאלרגיה ואימונולוגיה והמעבדה לאימונולוגיה - מ"ר ע"ש סוראסקי, תל אביב
חבר: פרופ' אליאס טובי - היחידה לאימונולוגיה קלינית ואלרגיה - המרכז הרפואי בני-ציון, חיפה

אוגוסט 2009

1. מבוא

אנגיואדמה תורשתית (א"ת, Hereditary Angioedema, HAE) היא מחלה נדירה המתבטאת בחסר מלידה באנזים C1-esterase Inhibitor. רמה נמוכה וירידה בפעילות האנזים בנסיוב מביאה להתקפים נשנים של בצקות באיברים שונים. המחלה נדירה ומספר החולים בה קטן יחסית (נחשבת ל"מחלה יתומה"). תוצאותיה גורמות למבוגרים ולילדים מצוקה יומיומית עקב התקפים המשבשים ומאיימים על חייהם.

נייר העמדה מסכם את הידע העדכני על א"ת בשנת 2009 ומציע דרכים לאבחנה וטיפול במחלה בישראל. בכתיבת נייר העמדה הסתמכנו על ניסיונו בטיפול בחולי א"ת בשלושה מרכזים רפואיים בישראל, על ניירות עמדה רשמיים שפורסמו בבריטניה ובקנדה ועל מאמרי סקירה שפורסמו בשנים האחרונות בספרות העולמית.

2. הגדרה

אנגיואדמה (בצקת) היא תהליך פתולוגי המביא להצטברות נוזלים ולנפיחות (Swelling) ברקמות ובאיברים. הבצקות בא"ת נגרמות בעיקר כתוצאה מהגברת חדירות דופן כלי הדם בהשפעת חומרים ואזואקטיביים. אגירת הבצקות מתרחשת ברקמות הרכות ובאיברים עשירים באספקת דם (תת־עור, לשון, שפתיים, עפעפיים, דופן המעי).

3. היסטוריה

התיאור הראשון והמפורט של תסמיני המחלה מיוחס להיינריך אירנאוס קוויניה, שעל שמו נקראו בעבר תסמיני הבצקת: Quincke's Edema. הרופא הדגול ויליאם אוסלר הציע את השם: Angio-neurotic Edema, מאחר שסבר כי מדובר במחלה על רקע נפשי. קראודר הצביע על אופן התורשה של המחלה ב־1917. דונאלדסון וחב' גילו לראשונה את החסר האנזימי במעבד המשלים C1: C1-esterase Inhibitor בחולי א"ת. פריצת דרך נוספת נעשתה על ידי נוסברגר וחב' אשר הוכיחו שהגורם העיקרי לבצקת בא"ת הוא המדיאטור: ברדיקינין (Bradykinin). דיוויס וחב' הראו לראשונה שבהיעדר קולטנים לברדיקינין (או חסימתם על ידי מעכב ייחודי) נבלמת התפתחות הבצקת.

4. ביטויים קליניים

א"ת מתבטאת בהתקפים חוזרים ונשנים של בצקת ברקמות הרכות באזורים שונים. ההתקפים מופיעים בפתאומיות ומתפתחים בהדרגה תוך שעות מספר, והם כוללים: פנים, פה ולוע, כפות הידיים והרגליים, זרועות, איברי מין. בהיעדר טיפול, הבצקת עלולה להמשך 2-5 ימים ולגרום לעיוותים ולהפרעות קשות בתפקוד. בצקת באזור הלשון, הלוע והענבל (Laryngeal Edema) עלולה לגרום למוות מִחִנְקָה ומחייבת טיפול מיידי. הסיכון למוות מחנק במהלך החיים מגיע ללא טיפול מתאים לשיעור של 15%-33%. מעל ל-90% מהחולים סובלים מהתקפים של כאבי בטן קשים, המלווים לעתים בבחילות, בהקאות ובשלשולים, מאחר שבצקת של דופן המעי גורמת לחסימת מעי מכנית (Ileus) ולעתים נדירות גם להתפלות המעי (Intussusception). בניגוד לבצקות על רקע אלרגי, התקפי א"ת מתוארים כ"בצקת שקטה" ואינם מלווים בתפוחת חרלתית או גרד, אך חלק ניכר מהחולים מדווחים על הופעה של סימנים מברשים ("פרודרומה") הכוללים עקצוץ, תחושת לחץ באזור התהוות הבצקת, בחילות, חוסר תיאבון, עייפות ואישקט. תפוחת ייחודית (Erythema marginatum) מקדימה את ההתקף בשליש מהמקרים. תכיפות ועוצמת תסמיני המחלה שונים - יש הלוקים בהתקפים תכופים, כמעט יומיומיים, ויש שאינם לוקים בהתקפים, למרות שקיים אצלם חסר משמעותי של האנזים בנסיוב.

5. אפידמיולוגיה ותורשה

א"ת היא מחלה תורשתית נדירה (OMIM #106100) אוטוזומית־שולטנית הנגרמת עקב מוטאציות בגן המקודד לייצור C1INH: SERPING1, המאותר על הזרוע הארוכה של כרומוזום מס' 11 (לוקוס q13.1-q11.1). שכיחותה באוכלוסיה 1:10,000-1:50,000, ולכן אנו מעריכים שמספר החולים בישראל יכול להגיע ל־450. המחלה מופיעה אצל ילדים ומבוגרים בכל הגילים, ובאופן שווה בנשים וגברים, ללא קשר למוצא אתני. האבחנה מושהית במקרים רבים עד גיל 20-25, עקב חוסר מודעות של הציבור, והרופאים ומעריכים שהאיחור הממוצע באבחנה מגיע ל־21 שנה. 14% מהחולים אינם לוקים כלל בהתקפים. עד כה תוארו כ־238 מוטאציות מסוגים שונים, ומאחר שאצל 20%-30% מהחולים מופיעות מוטאציות עצמוניות, היעדר סיפור משפחתי של א"ת אינו שולל לחלוטין אפשרות של א"ת.

6. הבסיס הביוכימי

האנזים C1INH חיוני לבקרה על כלי הדם ומשפיע על מערכת המשלים, הקרישה והפיברינוליזה. המעכב הוא SERine Protease Inhibitor (SERPIN) הנקשר לליגנדים שונים: FXIIa, C1q, Kallikrein, Plasmin, Tissue Plasminogen Activator ועוד. חסר או פגם באנזים גורם להפעלה בלתי-מבוקרת של מסלול המשלים, מערכת הקרישה והפיברינוליזה. הפעלת קינינוגן גבה-מולקולתי (HMW Kininogen) בפלסמה גורמת לעלייה ברמת ברדיקינין (Bradykinin) ברקמות ובדם. מתווך כימי זה גורם להרחבת העורקים ההיקפיים והכליליים ולהגברת חדירות דופן כלי הדם במצבי חבלה ודלקת. ברדיקינין פועל באמצעות קולטנים ייחודיים בכלי הדם, וחסימתם היא אחד האמצעים החדשים לטיפול בהתקפי א"ת.

7. אבחנה וקלטיפיקציה

סיפור משפחתי של בצקות והתקפים חוזרים ונשנים של כאבי בטן יכול לתמוך באבחנה של א"ת, אך בדיקות המעבדה הן הבסיס לאבחנה מדויקת של המחלה. אצל מרבית החולים רמת C4 בנסיוב ירודה מאוד בעת התקף ובין ההתקפים (מתחת 30% מהרמה התקינה). כמו כן נמדדת רמה נמוכה של C1esterase Inhibitor (Antigenic C1INH) או תפקוד ירוד שלו בבדיקת functional C1INH. הפרופיל הביוכימי בחולי א"ת מאפשר את סיווג המחלה לכמה סוגים:

• **HAE Type I (כ-85% מהחולים)** - נובע מחסר כמותי של C1INH. רוב החולים הם הטרוזיגוטים, אך האלל התקין מייצר רק 25%-30 מהרמה בדם. כאשר רמת המעכב נמוכה מ-50% קיים סיכון מוגבר לבצקות.

• **HAE Type II (כ-15% מהחולים)** - רמת C1-INH תקינה, אך המעכב פגום ותפקודו לקוי (Dysfunctional). בבדיקות המעבדה יימדד C4 נמוך, רמה תקינה של Antigenic C1INH ורמה נמוכה של C1-INH Functional.

• **אנגיואדמה משפחתית ("Type III", Hormone-dependent, OMIM #610618 (HAE-FXII))**. תוארה לאחרונה בעיקר אצל נשים בעקבות טיפול הורמוני. הביטוי הקליני זהה לא"ת, אך רמות המשלים והמעכב (אנטיגני ותפקודי) הן תקינות. אין עדיין סמן ביוכימי ייחודי למחלה, אך אצל כשליש נמצאו מוטאציות לגורם הקרישה Factor XII.

• **אנגיואדמה נרכשת (Acquired Angioedema, AAE)** - תסמונת נדירה אצל חולים מבוגרים עם ממאירות לימפטית (בעיקר לימפומה מסוג B) וגאמופתיות חדי-שבטיות, או במחלות אוטואימוניות.

אבחנה מבדלת של אנגיואדמה - ראה טבלה מס' 1
אלגוריתם לאבחנה של א"ת - ראה איור מס' 1

8. גורמי סיכון ומעוררים (Triggers)

גורמים מעוררים להתקפים של אנגיואדמה קשורים בעיקר בנזק רקמתי, כמו חבלה או דלקת וכולל: מכות, לחץ, זעזועים ורטט (כלי עבודה), טיפולי שיניים, דלקות לוע, זיהומים ומחלות חום, ניתוחים והרדמה. תרופות העלולות להשרות התקפים: הורמונים, תכשירים לשיכוך כאבים (בפרט NSAID) ויותר לחץ דם (מעכבי ACE). גם מתח נפשי ועקה נפשית (Stress) מהווים גורמים מעוררים. חולות א"ת סובלות מהחמרה משמעותית בתקופת גיל ההתבגרות, בעת המחזור, בשימוש בגלולות (בעיקר המכילות אסטרואגנים) ובמהלך היריון.

9. טיפול בתרופות

הערה - הטיפול בהתקפי בצקת אצל חולים עם חסר ב-C1INH שונה מהטיפול בבצקות הנגרמות מתגובות אלרגיות (כגון חרלת ואנגיואדמה אלרגית). בצקות והתקפים בטניים של א"ת אינם מגיבים לטיפול באדרנלין, אנטי-היסטמינים וסטרואידים.

• **טיפול תומך** - הטיפול התומך יינתן לכל חולה בעת התקף. הוא כולל: משככי כאבים (ובכלל זה תכשירים נרקוטיים בעת התקפי כאב בטן), נוגדי בחילה והקאה ותרופות הרגעה. אירועים בטניים מלווים לא פעם בירידה בלחץ הדם, ומחייבים מתן עירוי כדי לפצות על אובדן נוזלים ל"חלל השלישי". במקרים של בצקת של הלוע והענבל וסכנה לדרכי הנשימה, יש לאשפז את החולה להשגחה ולשקול אפשרות של פיום זמני של הקנה (טרכיאוטומיה) עד נסיגת הבצקת.

• **תרכיזי C1INH** - טיפול חלופי (Replacement therapy) המיועד להשלים את החסר ב-C1INH. תרכיזים המופקים מנסיוב אנושי (C1INH concentrates) נמצאים בטיפול מעל 30 שנה, ויעילותם הוכחה במחקרים מבוקרים ובעשרות אלפי טיפולים. התרכיזים מיוצרים ממנות דם, עוברים תהליכי פסטור, סינון על (Ultra, Nano-filtration) ובקרת איכות קפדנית המפחיתה את הסיכון מנגיפים ומחידקים. התרכיזים מסופקים בצורת אבקה לשחזור (Reconstitution) וניתנים בעירוי לווריד. נכון לכתיבת נייר עמדה זה, תרכיזי C1INH עדיין אינם רשומים בישראל ויש לנפק אתם לחולים על ידי התוויה פרטנית (טופס 29ג'). תרכיזי C1INH יעילים הן לטיפול בהתקף חד (acute, על פי הצורך (on-demand) או כטיפול מונע (prophylactic treatment) - ראה פרק: "הגישה לטיפול" להלן. תופעות לוואי: תגובות אלרגיות (נדיר), חום, כאבי מפרקים.

• **תרכיזים מנסיוב אנושי המיובאים לישראל:**
Berinert-P - (CSL-Behring, Germany) - נמצא בטיפול באירופה ובארצות נוספות זה שנים רבות, ומיועד לטיפול בהתקף חריף ולטיפול מונע. קיים בסיס נתונים נרחב על יעילותו ובטיחותו של התכשיר, כולל טיפול מונע קבוע וטיפול עצמי (self-administration). לאחרונה, עם סיומו של מחקר רבי-מרכזים (שכלל את ישראל), הוגש התכשיר לאישור ה-FDA. במחקר זה הוכח שמינון של 20 יח' לק"ג יעיל באופן משמעותי יותר מאיבוב. בטיחות: חברת CSL-Behring עורכת מעקב אחרי אצוות של Berinert-P מאז שנת 1985 ועד היום, ולא נמצאה עדות לנוכחות נגיפים פתוגניים כגון HIV, HB ו-HC.

Sinryze (VirusPharma, USA) - מיוצר ממנות דם אנושיות בטכנולוגיה של Nano-filtration. התכשיר אושר לאחרונה על ידי ה-FDA האמריקני לאחר סיום מחקר פאזה III בהתוויה של טיפול מונע בלבד (prophylaxis of HAE attacks), ולאחרונה הוגש לרישום בישראל.

• **פלסמה** - בהתקף אנגיואדמה קשה, כגון כאבי בטן או בצקת של הלוע, כאשר אין בנמצא תרכיז של C1-INH, אפשר לתת עירוי עם פלסמה (רצוי טרייה). יעילותו של הטיפול לעצירת התקף בעת התרחשותו אינה גבוהה, והיא פחותה משמעותית מתרכיזי C1INH. תופעות לוואי: סכנה להחמרת ההתקף עקב נוכחותם של קינינים בפלסמה, העלולים לספק "דלק" לבצקת, ותגובות אלרגיות.

• **הורמונים אנדרוגניים** - (בישראל: Danazol*) תכשירים אלה הם אנדרוגנים מתונים (attenuated), אשר בדומה לטסטוסטרון

טיפול בזמן התקף Acute treatment

● **טיפול תומך -** כולל מתן נזולים (בעיקר אם חלה ירידה בלחץ הדם וקיימים התקפים בטניים קשים), משככי כאבים ותרופות נגד הקאות. חולה בהתקף קל/בינוני יישאר להשגחה למשך שעות מספר עד חלוף התסמינים הקשים. במקרה של סכנה לדרכי הנשימה (בצקת של הענבל או מיתרי הקול) יש לאשפז את החולה ולשקול פיום הקנה (טרכיאוסטומיה) עד חלוף הבצקת.

● **תרכיזי C1INH -** טיפול הבחירה בהתקפי אנגיואדמה בינוניים וחמורים. על אף שטיפול זה עדיין אינו נפוץ בישראל, הניסיון שנרכש בארצות שבהן הטיפול נגיש ומקובל מוכיח שהוא מקצר במחצית את הזמן הנדרש לנסיגת התסמינים הקשים, ובשליש את משך ההתקף כולו. לאחר מתן תרכיז (ניתן בעירוי לווריד תוך כ־10 דקות) יש להמתין עד שעתיים לנסיגת התסמינים, ובמידה שאין שיפור - מומלץ לתת מנה נוספת. המנה המקובלת למבוגר בהתקף: 1000-1500 יח', לילד: 500-1000 יח', בהתאם לחומרת ההתקף.

● **Firazyr (Icatibant) -** אושר בשנה האחרונה באירופה ובארצות אחרות לטיפול בהתקף חד של א"ת. מניסיונו ומהמחקרים שפורסמו, התכשיר פועל במהירות וביעילות, מסוגל להפחית את הסבל ומונע את התפתחות ההתקף, אך טווח הפעולה שלו קצר. התכשיר מוגש לטיפול במזרק מוכן המקל את מתן הטיפול. בעתיד ייתכן שיתאפשר טיפול עצמי על ידי החולה בביתו.

אם אין אפשרות לתת תרכיז C1INH או Icatibant, מקובל לטפל ב־Hexacapron (Tranexamic acid Hexacapron), על אף שיעילותו פחותה באופן משמעותי והתגובה לטיפול אטית (כמספר שעות). תכשיר זה ניתן בדרך פארנטרלית (לווריד או לשריר) או פומית, במינון של 1-1.5 גרם מדי 4 שעות (עד 4-6 גרם ביממה).

● **פלסמה (FFP) -** כאמור, זהו טיפול שנוי במחלוקת, מאחר שהוא עלול לגרום להחמרת ההתקף עקב נוכחות קלינינגים בפלסמה. הטיפול ינתן רק אם אין כל דרך אחרת לטיפול בהתקף חריף (1-2 מנות FFP).

טיפול לפי הצורך On-demand treatment

טיפול זה ניתן לפני פעולות העלולות לגרום להופעה של התקף, כגון ניתוחים, טיפולי שיניים ממושכים (בעיקר טיפול במכשירים המפעילים מתח ולחץ על רקמות הפה), לידות מסובכות וכיו"ב. מומלץ לתת תרכיז C1INH בעירוי 500-1,000 יחידות של 24 שעות לפני הפעולה, או סמוך לביצועה. אם התרכיזים אינם זמינים, מומלץ לתת 600 Danazol מ"ג ליממה, או 2-4 Hexacapron גרם (מחולק ל־4) במשך 5 ימים לפני הפעולה ויומיים אחריה.

טיפול מניעתי Prophylactic treatment

התקפי א"ת אינם צפויים, ותדירותם שונה מחולה אחד לשני. במקרים שבהם תכיפות ההתקפים גבוהה או שהם מתרחשים באיברים בהם קיים סיכון לחיים, יש לשקול מתן טיפול מונע (prophylactic).

● **Danazol במינון אחזקה של 200-400 מ"ג ליממה.** טיפול זה היה מקובל במשך שנים רבות, אך הוא כרוך בתופעות לוואי והתברר שבעקבות זאת מטופלים רבים מפסיקים את מתן התרופה. כאמור, טיפול באנדרוגנים אינו מומלץ לילדים ונשים, ובפרט לנשים בהריון.

● **Hexacapron -** מתן תכשיר פיברינוליטי באופן קבוע, במינון אחזקה של 0.5-2 גרם ליממה. יש לזכור שיעילותו בהפחתת התקפים קטנה בהשוואה לדאנזול.

● **טיפול מונע בתרכיזי C1INH -** במרכזים המתמחים בא"ת באירופה החלו בשנים האחרונות לבצע טיפול מונע קבוע (Replacement

מגבירים את ייצור C1-INH בכבד. הם יעילים פחות בעת התקף, וחשיבותם היא בעיקר כטיפול מונע או כטיפול קצר טווח - כהכנה לקראת פעולות העלולות לגרום לבצקת (כגון טיפולי שיניים). תופעות לוואי: עלייה במשקל, שינויים בקול, שיעור־יתר, הפרעות בסדירות המחזור. אין לטפל באנדרוגנים בילדים לפני סיום גיל ההתבגרות (טאנר 5) ובנשים בהריון. בספרות דווח על עלייה ברמות הכולסטרול ושומני הדם, ועל שיעור גבוה מהמקובל של שאתות טביות וממאירות בכבד. מומלץ לבצע בדיקות תפקודי כבד לפני התחלת הטיפול ובמהלכו, וכן סקירה על־שמע של הכבד ופרופיל שומני דם מדי שנתיים (מדי שנה למטופלים יותר מ־10 שנים ברציפות, וכל 6 חודשים למקבלים מינון מעל 200 מ"ג ליום). * (אנדרוגנים אחרים: *Methyltestosterone, Oxandrolone, Oxymetholone* 1 *Fluoxymesteron* אינם משווקים בישראל)

● **מעכבי פיברינוליזה -** (בישראל: *Hexacapron-Tranexamic Acid*). מעכב אנזימים במערכת הפיברינוליזה. משערים שבא"ת הם פועלים על ידי מניעת יצירת פלסמין, אשר מגביר יצירת ברדיקינין מקינינונגים (HMWK) בפלסמה. הקסאקפרון מוגש כתכשיר פומי או פראנטרלי (IV, IM). תופעות לוואי: כאבים וכיווץ שרירים, עלייה באנזימי שריר (CPK, Aldolase), תמס שריר (ראבדומיוליזיס), חולשה, סחרחורת, כאבי בטן, בחילות ושלשולים. דווח על שאתות של הרשתית והכבד לאחר טיפול ממושך, ולכן מומלץ לבדוק את קרקעית העין ולבצע בדיקות תפקודי כבד מדי שנה. למרות שסיבוכים פקקתיים־תסחיפיים הם נדירים, מומלץ לנקוט זהירות מיוחדת בקרישיות יתר, כגון: נשים הנוטלות גלולות למניעת הריון, פקקת ורידים עמוקה בעבר, תסחיפים לריאות או מחלת לב טרשתית פעילה.

* (מעכבי פיברינוליזה אחרים: *Epsilon-aminocaproic acid, Stanozolol* אינם משווקים בישראל)

● **חוסם ברדיקינין -** (Firazyr) - תרופה חדשה הפועלת על ידי עיכוב ייחודי של קולטנים לברדיקינין בדופן כלי הדם: BK beta2-Receptor Antagonist. ניתן בהזרקה תתי־עורית (בדרך כלל לדופן הבטן) ומוגש במזרק מוכן. במחקרים מבוקרים הוכח שאיקטיבנט מקצר באופן משמעותי את הזמן לנסיגה של התסמינים ואת משך ההתקף. משך פעולתו קצר יחסית - 12-24 שעות. תופעות לוואי: כאב מקומי בזמן ההזרקה. התכשיר אושר לטיפול בקהילה האירופית והוגש לאישור ה־FDA. אין מידע על בטיחות התכשיר בהריון ובילדים.

תרופות הנמצאות בשלבי פיתוח ומחקר קליני

C1INH Rhucin (rC1INH, Pharming BV, Netherlands) - רקומביננטי המיוצר בהנדסה גנטית ומופק מחלב של ארנבות טרנסגניות שהוטמע בהן גן אנושי המקודד ליצירת C1-INH. שלבי הניסוי הקליניים (Phase II/III) בהתקפים חדים הסתיימו לאחרונה, וכעת נבדקת יעילותו כטיפול מונע.

Ecallantide (DX88, Dyax USA) - מעכב ייחודי של האנזים קאליקריין (Kallikrein). מיוצר בהנדסה גנטית בשיטת Phage Display. עדיין בשלבים אחרונים של ניסויים קליניים (Phase II/III).

10. הגישה לטיפול באנגיואדמה תורשתית (אלגוריתם טיפולי)

הטיפול בא"ת מתחלק לשלושה מצבים שכיחים: טיפול בהתקף חד, טיפול על פי הצורך וטיפול מונע. להלן המלצותינו לגבי שלושת מצבים אלה (ראה איור מס' 2):

משמעותית על איכות חייהם של החולים ועל תפקודם בעבודה ובמסגרת המשפחה. ברבות השנים הוקמו מרכזים המתמחים בא"ת במדינות שונות (גרמניה, איטליה, הונגריה, אנגליה), שבהם מרכז הטיפול המקצועי והמחקרי במחלה על כל היבטיה. מרכז מומחים בישראל צריך לכלול צוות של מומחים באלרגיה/אימונולוגיה, אחיות בעלות ניסיון ומעבדה המבצעת באופן שגרתי בדיקות לאבחנת א"ת. המרכז ייתן שירות רפואי אמבולטורי ואשפוזי, מחקר על אודות המחלה, וכן יעוץ גנטי ותמיכה רחבה בחולים ובבני משפחתם. ככלל זה יסופק לחולים ולבני משפחתם מידע שיאפשר למטופל להבין את המחלה ואת הטיפול בה, את הגורמים המעוררים התקפים ופכן תרונות להתמודדות וטיפול איכות החיים. במסגרת המעקב ניתן להתאים טיפול תרופתי למצבים מיוחדים, כגון: הכנה לפעולות ניתוחיות טיפול בילדים, היריון, מחזור חודשי, וכן תיאום עם גורמי הרווחה וקופות החולים. אנו מעריכים שבדומה למחלת ההמופיליה, יהיה ניתן לאפשר לחולים בישראל טיפול ביתי (מתן עצמי של תרכיז C1INH או Icatibant), וזאת במגמה להפחית את התלות במערכת הרפואית ולהקל את ההתמודדות היומיומית עם המחלה.

טיפול זה מפחית את תכיפות ההתקפים, משפר את איכות החיים של המטופלים ומונע התקפים גרוניים מסכני חיים. המלצתנו היא לשקול טיפול מונע בתרכיז C1INH במקרים הבאים:

« התקפים תכופים (יותר מהתקף קשה אחד בחודש).

« התקפים חוזרים שנים ומסכני חיים (בעיקר באזור הפנים, הפה והלוע).

« תלות בתכשירים נרקוטיים.

« הוראת נגד, ריבוי תופעות לוואי, או חוסר היענות לטיפול קבוע בדאנזול.

« היעדרות קבועה מעבודה או לימודים יותר מ־5 ימים בחודש בעקבות התקפי המחלה.

« אנו ממליצים כי הטיפול המונע יינתן בדרך כלל במסגרת מרפאה/בית חולים, אך במידה שהחולה נמצא מתאים וקיבל הדרכה מיוחדת על ידי צוות מרכז המתמחה בא"ת, יינתן אישור לטיפול בבית (על ידי החולה עצמו, Self-administration, או על ידי בני משפחתו).

13. מודעות ציבורית

מאחר שא"ת היא מחלה נדירה, מקרים רבים אינם מאובחנים בזמן ואינם זוכים לטיפול ראוי (הדחייה באבחנה מגיעה במוצע ל־21 שנה!). מומלץ לנקוט פעולות להגברת המודעות למחלה בקרב רופאים, אחיות וצוותי חירום (מוקדי חירום של הקופות, חדרי מיון – מלר"דים בבתי החולים). בדומה לארצות רבות, החלה השנה לפעול גם בישראל עמותת חולי אנגיודמה: עמותת "א-ת-מ-ה" (hae.israel@gmail.com), המספקת מידע על המחלה, עומדת לצד החולים בשמירה על זכויותיהם, מספקת תמיכה נפשית ומוראלית ומסייעת להשיג תרופות חדשות.

14. סיכום

א"ת היא מחלה תורשתית נדירה הגורמת לאירועים חוזרים ונשנים של בצקות באיברי גוף שונים. עקב נדירותה והמיעוט היחסי של החולים, היא נחשבת ל"מחלה יתומה". שכיחות המחלה בישראל אינה ידועה, מאחר שלא קיים מאגר נתונים מרכזי, אך אנו מעריכים שמספר החולים מגיע לכמה מאות. אבחון מוקדם ומודעות לקיום המחלה, תרופות חדשות ומעקב רפואי וסעודי על ידי צוות מנוסה במרכז מקצועי, נותנים תקווה לעתיד. ◀

11. מצבים מיוחדים

ילדים ומתבגרים

ביטוי המחלה הראשונים אינם מופיעים בדרך כלל לפני גיל שנתיים, ונדיר שיופיעו סמוך ללידה. מדידת רמת C4 and¹ Antigenic C1INH (functional) אינן אמינות בתינוקות, והרמות נמוכות מאד בדם הטבורי. במקרה של חשד (לדוגמה – תינוק חדש במשפחה) יש לחזור על הבדיקות לאחר גיל שנה. ברוב הילדים ההתקף הראשון מאובחן לפני גיל 12 (בעיקר כאבי בטן). הטיפול מומלץ לילדים הוא הקסאקפרון (1.5–) 1 גרם ליממה או 20–40 מ"ג לק"ג ליום), ובמידה שיש תופעות לוואי מומלץ לטפל בתרכיז C1INH לפי הצורך, או כטיפול מונע קבוע. אין די מידע על שימוש בתכשירים לטיפול מונע אצל ילדים, אך טיפול קבוע באנדרוגנים (דאנזול) אינו מומלץ לפני סיום ההתבגרות, ויש לשקול את הטיפול בהם רק במקרים חריגים ובהתייעצות עם אנדוקרינולוג.

היריון ולידה

המחלה מחמירה אצל כשליש מהנשים בהיריון, ואצל השאר מהלך המחלה משתפר או נשאר ללא שינוי. הטיפול המומלץ בהיריון הוא מתן תרכיז C1INH בעת התקפים או כטיפול מונע (ראה להלן). אנדרוגנים אסורים בהיריון, אך ניתן לטפל בהקסאקפרון מאחר שלמרות הסיכון הפוטנציאלי, לא דווח על עלייה בארועים פקקטיים־תסחיפיים. ניתן להשתמש במשככי כאבים בהתקפי בטן. מחקרים שפורסמו לאחרונה מעידים על כך שבזכות מעקב וטיפול נכון רוב ההריונות בא"ת מסתיימים ללא סיבוכים ובלידת ילד בריא.

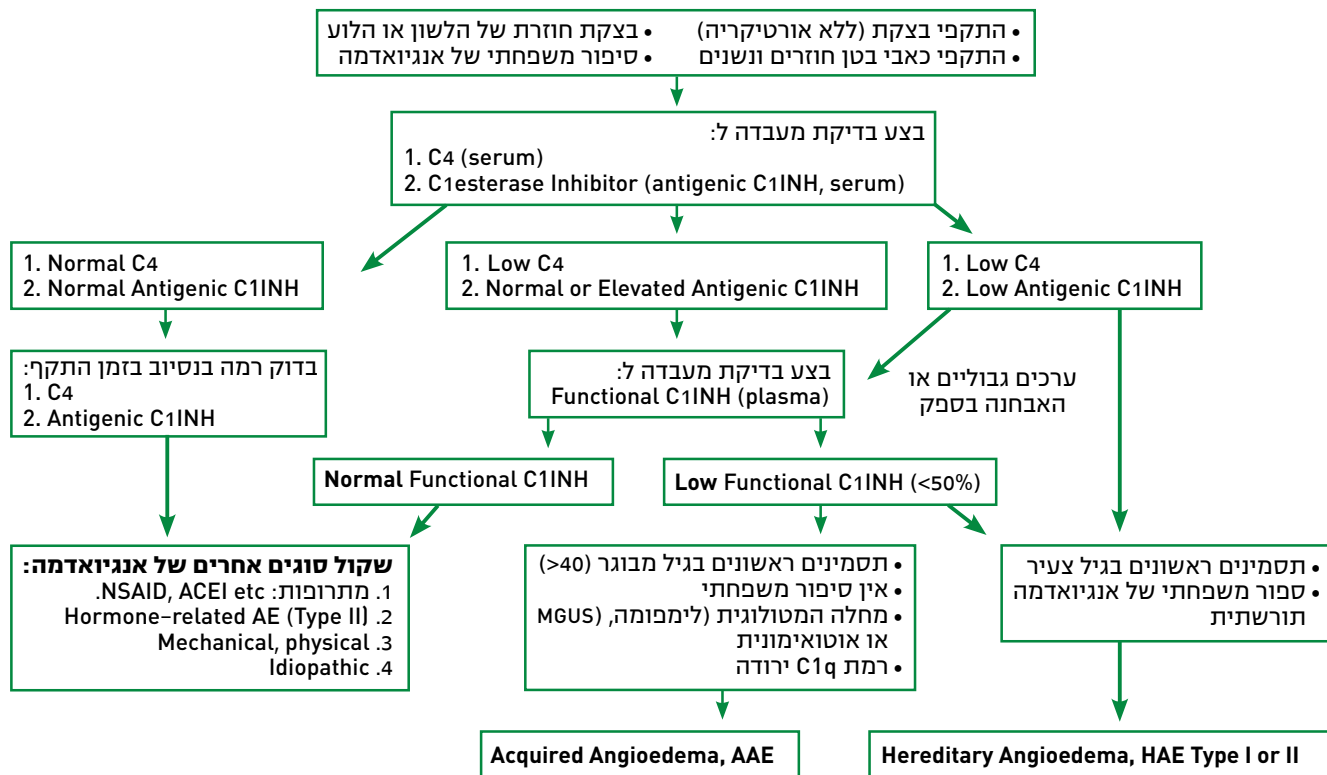
הכנה לפעולות וניתוחים

אלגוריתם הטיפול בא"ת כולל הנחיות להכנה לקראת טיפולי שיניים ופעולות ניתוחיות, ומבוסס על התרופות הקיימות (ראה אזור מס' 2). יש להבדיל בין פעולות "קטנות" ו"גדולות", בעיקר מבחינת משך הפעולה והאפשרות של הפעלת לחץ ומתח על הרקמות (כגון טיפול שיניים כירורגי או הרדמה הכוללת צנרור הקנה).

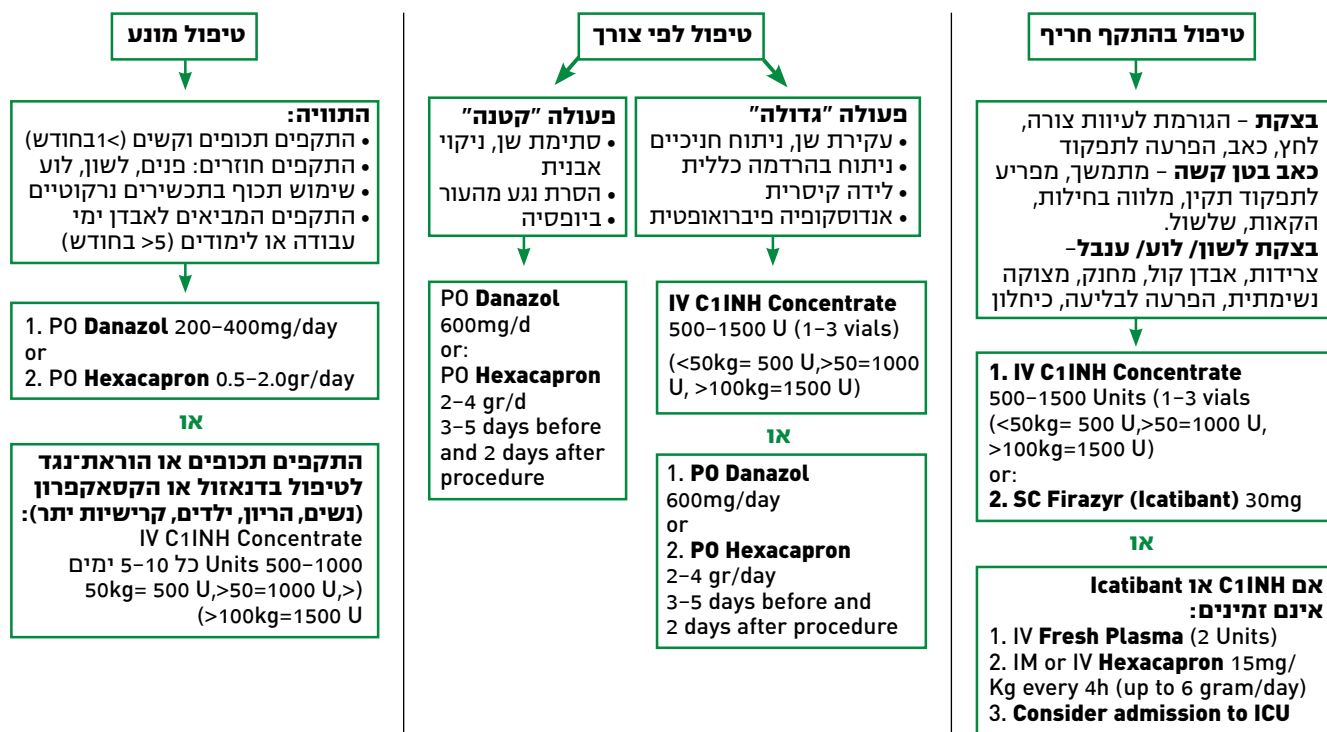
12. מרכזים לטיפול באנגיודמה

א"ת היא מחלה קשה ומתמשכת המטילה נטל כבד מאד על המטופל ומשפחתו. להתקפים הקשים והבלתי־צפויים של המחלה יש השלכות

איור 1: אלגוריתם לאבחון אנגיואדמה תורשתית



איור 2: אלגוריתם לטיפול באנגיואדמה תורשתית



15. ספרות

טיפול

- Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(4):904-8.
- Cicardi M, Zingale LC, Zanichelli A, Deliliers DL, Caccia S. The use of plasma-derived C1 inhibitor in the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(18):3173-81
- Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Deliliers DL. Established and new treatments for hereditary angioedema: An update. *Mol Immunol* 2007; 44:3858-61.
- Longhurst HJ, Carr S, Khair K. C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol* 2007;147:11-7.
- Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (icatibant). *J Allergy Clinical Immunol* 2007; 119 (6): 1497-503.
- Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Shmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: A clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 416-22.
- Choi G, Soeters MR, Farkas H, et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion* 2007; 47 (6):1028-32.
- Zuraw BL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008 Jan; 100(1 Suppl 2):S13-8.
- Bork K. Pasteurized C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema: pharmacology, safety, efficacy and future directions. *Expert Rev Clin Immunol* 2008; 4(1):13-20.
- Prematta MJ, Prematta T, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(5): 975-82.
- Kreutz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E et al. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion* May 2009 [Epub ahead of print]

היסטוריה, מנגנון, ביטויים קליניים

- Quincke H. Uber akutes umschriebenes Hautodem. *Monatsh. Prakt Dermatol.* 1882; 1: 129-31.
- Osler E. Hereditary angio-neurotic edema. *Am J Med Sci* 1888; 95: 362-7.
- Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C¹-esterase. *Am J Med* 1963; 35: 37-44.
- Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, et al. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998; 351: 1693-766.
- Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE III. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002; 109: 1057-63.
- Fremaux-Bacchi V, Guinpain MT, Cacoub P et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *Am J Med* 2002; 113: 194-99.
- Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 311-7.
- C1 Inhibitor Gene Mutation Database (HAEdB) (<http://hae.enzim.hu>)
- Bork K, Hardt J, Scheickentanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Int Med* 2003; 163: 1229-35.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119 (3) 267-74
- Bork K, Wulff K, Hardt J et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features trigger factors and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 129-34

ניירות עמדה מוסכמים

- Bowen T, Cicardi M, Bork K, 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.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M et al. C1 Inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 379-94
- Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100 (1 Suppl 2): S30-40.

סקירות

- Bracho FA. Hereditary angioedema. *Curr Opin Hematol* 2005; 12:493-98.
- Farkas H, Varga L, Széplaki G, et al. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007; 120(3):713-22.
- Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Deliliers DL. Established and new treatments for hereditary angioedema: An update. *Mol Immunol* 2007;44: 3858-61.
- Zuraw BL. Clinical Practice: Hereditary Angioedema. *New Engl J Med* 2008; 359 (10): 1027-36
- Frank MM. Hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: S398-401.
- Reshef A, Leibovich I, Goren A. Hereditary Angioedema: New hopes for an orphan disease. *Isr Med Assoc J.* 2008; 10: 850-55.
- Bernstein JA. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(1 Suppl 2 S41-6.).