HAE

Hereditært angioødem

(Hereditary angioedema)

– mange ansikter – en familie

Innhold

Innledning ..... side 3
Sykdomsbilde og diagnose ..... side 4
Behandling og forebygging ..... side 8
Å leve med HAE ..... side 12
Spørsmål og svar ..... side 14

Brosjyren er utarbeidet av:
Professor Janne Björkander, Lunge- og allergimottaket,
Medicinkliniken, Länssykehuset Ryhov, 551 85 Jönköping, i samråd med PIO.
Gransket av leger i SWEHA-prosjektet.

Omarbeidet, samt redigert for norske forhold, av professor. dr. med. Erik Waage Nielsen, i samråd med pasientgruppen HAE i Norge, bl.a. med utgangspunkt i artikkelen: Björkander J, Bygum A, Nielsen EW. Hereditärt angioödem – svår sjukdom med nya terapialternativ. Läkartidningen. 2012 Jan 17;109(3):99–103.

Norsk utforming: Nika grafisk

Utgiver:
Pasientgruppen HAE i Norge
Hjemmeside: www.haenorge.net
Facebook: www.facebook.com – HAE i Norge

1. opplag, 2012 utgis med støtte fra CSL Behring AB.

Forsidebilder: Privat, Roy Samuelsen og Hjemmet - Jørn Grønlund
Illustrasjoner av HAE-anfall: Shire HTG

Innledning

Hereditært angioødem (HAE) er en sjelden og arvelig sykdom. Den ble første gang beskrevet på 1800-tallet, og på 50-tallet oppdaget en amerikansk forsker mangelen på det spesielle proteinet som forårsaker ødemer i kroppen.
I Norge har over 100 pasienter (pr. 2012) fått diagnosen HAE, men det finnes mange som ikke har blitt diagnostisert med en blodprøve. Fordi kunnskapen om HAE er mangelfull, får pasientene ofte feil diagnose. Leger forveksler ofte hevelsene, eller ødemet, med allergi og pasienten kan da få feil behandling. De kan derfor ha symptomer på HAE i mange år uten å få riktig diagnose. Pasienter som ikke får riktig behandling for sykdommen kan ha svært nedsatt livskvalitet på grunn av de smertefulle hevelsene. De må ofte på sykehus, kan ha angst for livstruende anfall og kan ha høyt fravær fra jobb og skole.

Pasienter med sjeldne sykdommer kan kjenne seg ensomme og kan finne det vanskelig å få tak i informasjon på sitt eget språk. De kan ha stort utbytte av å snakke med andre i samme situasjon. Det har derfor blitt opprettet en norsk pasientgruppe, HAE i Norge, som både har et eget nettforum www.haenorge.net og facebookgruppen HAE i Norge. Formålet er å støtte norke pasienter med HAE og øke kunnskapen om sykdommen, slik at alle med HAE kan få effektiv diagnose, individuelt tilpasset behandling og forståelse av sykdommen. Med denne brosjyren vil vi kort informere om sykdommen, dens symptomer og de behandlingsmulighetene som finnes i Norge i dag.

HAE-anfall kan ramme hele ansiktet

Sykdomsbilde og diagnose

Hva er HAE?

Hereditært angioødem (HAE) er en sjelden, arvelig sykdom som gir store hevelser (ødem) i hud, slimhinner og mage-tarmkanalen. Hevelsene i magen er ofte smertefulle. De kan også komme i halsen og strupehodet og gi heshet, hoste, vanskeligheter med å svelge, åndenød og i verste fall kvelning. I enda mer sjeldne tilfeller kan det oppstå hevelse i hjernen, noe som kan gi hodepine, trykkfølelse i hodet eller bak øynene, synsforstyrrelser og mental påvirkning. Ubehandlet går anfallene vanligvis over av seg selv først etter 2-5 dager.

Symptomer

Symptomer på HAE kan komme allerede i spedbarnsalder, men blir oftest oppdaget i barndom og pubertet. Det kan gå dager, uker eller måneder mellom anfallene, og mellom disse er pasienter med HAE ofte uten plager. Typisk er den store variasjonen fra pasient til pasient, og hos samme pasient, i ulike faser av livet. Halvparten av pasientene har anfall 1-2 ganger i måneden. Alvorlighetsgraden og frekvensen avtar ofte når man blir eldre. Mange kan kjenne at et anfall er på vei på forhånd. De kan kjenne seg nedstemt, engstelig, deprimert, trøtt, frossen, får muskelverk eller en stikkende følelse i huden. Noen får girlander- eller ringformede røde hudutslett.

Anfall med hevelser og magesmerter kan hos noen pasienter utløses av kraftig fysisk aktivitet, mekanisk belastning, insektbitt, kraftig varme eller kulde, infeksjoner, operasjoner, hormoner eller mentalt stress. Likevel er det ikke alltid mulig å identifisere den utløsende faktoren.
Noen legemidler kan fremkalle anfall, og personer med HAE bør ikke ta ACE-hemmere, diabetesmedisin av gliptintype (DPP-4-hemmer) eller legemidler som inneholder det kvinnelige kjønnshormonet østrogen. Kvinner med HAE kan derfor ikke ta den vanligste formen for p-piller, men kun de som er basert på gestagen (et annet kjønnshormon). Kvinner med HAE bør heller ikke få østrogentabletter for problemer i overgangsalderen, mens østrogenholdige stikkpiller i skjeden kanskje kan forsøkes. Blodtrykksmedisin av type angiotensin-2-blokker kan forsøkes om en er oppmerksom på mulig økt anfallsfrekvens.

Årsak

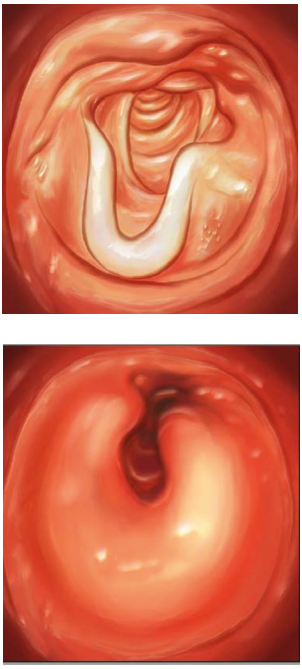
Sykdommen skyldes mangel på proteinet komplementfaktor 1-hemmer;

C1-inhibitor (C1-INH). C1-INH lages fra to gen, 50 % fra hver og vi har fått ett fra hver av våre foreldre. HAE-pasienter har ett sykt og ett normalt gen. En slik genfeil kalles mutasjon. De to vanligste varianten av sykdommen kalles type I og type II. Inndelingen er kun biokjemisk, klinisk er de like. Begge typer har ofte bare 10 % av det normale C1-INH i blodet, selv om det lages normal mengde, det vil si 50 %, fra det friske genet. C1-INH blir nedsatt fordi kroppen har behov for mer enn 50 % og forbruker C1-INH hele tiden. Ved type I HAE, lager det syke genet ikke noe C1-INH som vi kan måle i blodet, mens ved type II HAE lager det syke genet et slags C1-INH-protein som lar seg måle i blodet, men som ikke virker. Type I HAE er vanligst; cirka 85 % av alle med HAE har denne formen. Ved C1-INH-mangel løper noen enzymsystemer i kroppen løpsk. Det gjelder særlig kallikrein-kinsystemet og det gir økte nivåer av bradykinin. Bradykinin er et lite proteinfragment på ni aminosyrer og gjør at blodplasma (vann og protein) lekker ut av blodårene til vev, tarm eller bukhule. Det gir hevelser, smerte, diaré og kvalme.

HAE type III

En tredje type av HAE er beskrevet; HAE type III/HAE med normal C1-INH. Den er vanligst blant kvinner. Også HAE

Utvikling av et HAE-anfal i ansiktet



HAE-anfall i tarmen

type III gir økt bradykinin. Men her er virkningsmekanismen ikke mangel på C1-INH. Det er likevel økt enzymaktivitet i kallikrein-kininsystemet. I noen tilfeller gjør en mutasjon ett av enzymene (FXII) hyperaktivt. Det er ellers vanligere at mutasjoner reduserer enzymaktiviteten. Det er normalt at aktiviteten til mange enzymer og mottakermolekyler i kroppen varierer fra person til person, også hos HAE-pasienter. «Inni er vi altså ikke like». Summen av disse variasjonene i alle de komponentene som deltar i kallikrein-kininsystemet avgjør trolig hvor alvorlig HAE-anfallene blir. Det kan også være en av forklaringene på hvorfor HAE-symptomene kan variere fra person til person.

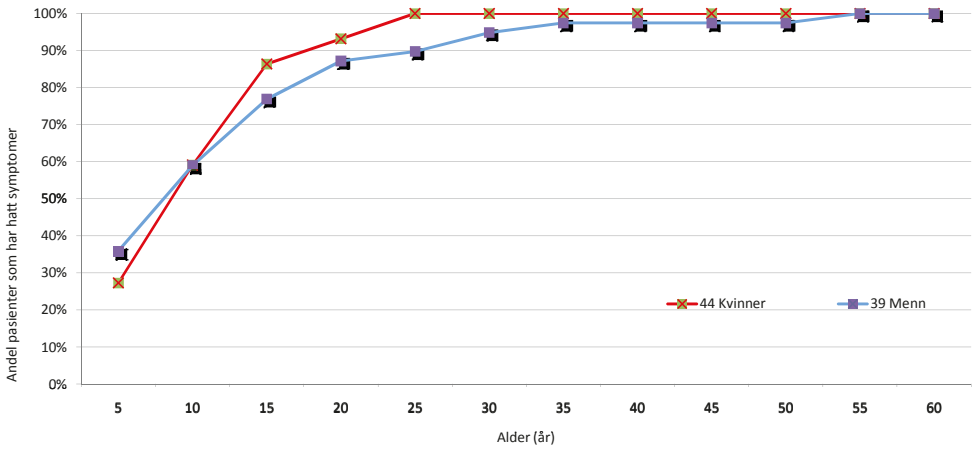
Ervervet angioødem

Det finnes minst to former av ervervet angioødem, Acquired Angioedema (AAE). Det lager normale mengder C1-INH, men C1-INH forbrukes altfor fort, slik at C1-INH-nivået i blodet blir for lavt. Den ervervede formen oppstår vanligvis senere i livet enn HAE og er ofte forårsaket av en underliggende sykdom, vanligvis en slags blodsykdom eller tumor, eller at kroppen lager antistoffer mot sitt eget C1-INH-protein. Disse formene av AAE er ikke arvelige.

Arv

HAE er en autosomalt dominant arvelig sykdom. Med autosomal menes det at genet for C1-INH sitter på et annet

Alder ved første symptom på HAE for 83 danske pasienter



Studie av Assoc. Prof. Anette Bygum, Danmark 2011 (ikke utgitt)

kromosom enn på kjønnskromosomene. Sykdommen kan derfor arves fra enten mor eller far. Hver forelder har to gener for C1-INH. Med dominant menes det at kun ett sykt gen hos mor eller far kreves for å gi sykdommen. Sykdommen rammer sønner og døtre like ofte, selv om kvinner i menstruerende alder merker mer til HAE, kanskje på grunn av østrogenets påvirkning. I gjennomsnitt får halvparten av barna sykdomsgenet for HAE, hvis en av foreldrene har HAE. De aller fleste som har arvet sykdomsgenet opplever å få hevelser. Men omlag 10 % kan forbli symptomfrie hele livet. Dette kan komme av at aktiviteten til mange enzymer og mottakermolekyler i kallikrein-kininsystemet varierer fra person til person, og det er summen som avgjør hvor alvorlig HAE-sykdommen blir. Alvorlighetsgraden varierer derfor mellom generasjoner og mellom søsken. HAE kan også oppstå på grunn av en tilfeldig oppstått mutasjon hos pasienten og er ikke nedarvet fra foreldrene. En slik person blir den første i sin familie som har HAE, men kan i sin tur føre sykdommen videre til sine barn. Man antar at ca. 20-30 % av mutasjonene er nyoppstått på denne måten. Pasienter med nyoppstått mutasjon forteller ikke om hevelser i slekten og kan derfor være vanskeligere å diagnostisere.

Diagnose

HAE type I og II diagnostiseres ved å måle C1-INH i blodet. Dette gjøres ved de største sykehusene i Norge, og serum kan sendes i vanlig post, helst på ukens tre første dager for å unngå lagring over helgen. Både mengde og funksjon av C1-INH må måles. I tillegg måles mengden av komplementfaktor 4, som nesten alltid er nedsatt ved HAE, selv om komplementsystemet altså ikke gir lekkasje fra blodårene ved HAE.

Feildiagnostisering

Når en pasient henvender seg til legen og klager over hevelser i huden, er flere diagnoser aktuelle. Oftest dreier det seg om angioødem på grunn av allergi, autoimmunitet, intoleranse eller legemiddeloverfølsomhet. Mange ganger blir likevel årsaken ukjent. De fleste av disse hevelsene går tilbake etter vanlig antiallergisk behandling i form av antihistamin, kortison og adrenalininjeksjoner. Pasienter med HAE blir derimot ikke hjulpet av disse medikamentene. Mange leger kjenner imidlertid dårlig til HAE, og flere pasienter har blitt feildiagnostisert. Noen HAE-pasienter med magesmerter har blitt feilaktig operert for blindtarmsbetennelse, eller en annen antatt kirurgisk sykdom.

På den annen side kan diagnostiserte HAE-pasienter få magesmerter på grunn av en kirurgisk tilstand som krever operasjon, men der magesmertene feilaktig oppfattes som et anfall av angioødem. Hvilken tilstand som foreligger kan i disse tilfellene avsløres om C1-INH-konsentrat, eller icatibant (en bradykinin type2-reseptorantagonist), lindrer magesmertene i løpet av 30-60 min.

Symptomer

Hodet:
Hodepine, svimmelhet, taleforstyrrelser, synsforstyrrelser og mental påvirkning.

Ansikt:
Hevelse rundt øynene, i leppene og i kinnene.

Hals:
Hevelse i tunge, i munnen og rundt strupehodet (larynksødem), som gir problemer i svelget, stemmeendringer, heshet og til slutt åndenød og kvelningsfølelse.

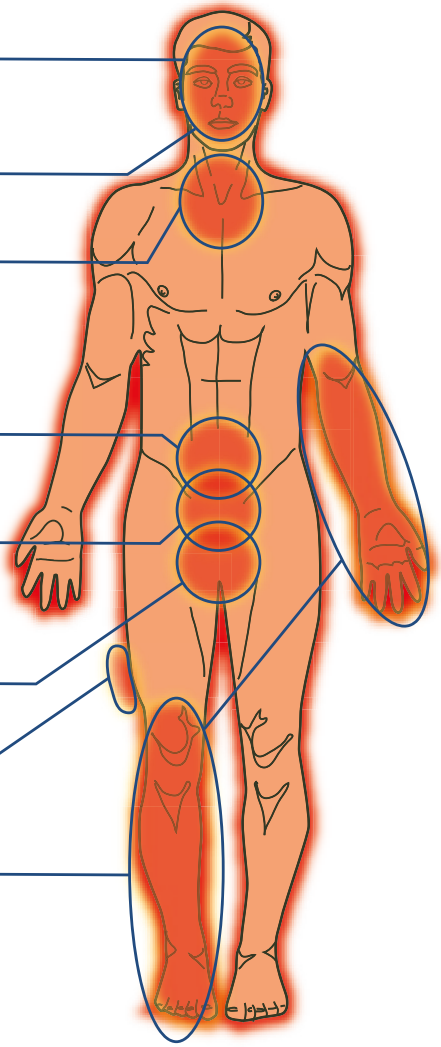
Mage:
Kvalme, oppkast, kolikklignende smerter, diaré. Væske i bukhulen.

Urinveier:
Sviende følelse ved vannlating, smerter som ligner urinveisinfeksjon.

Kjønnsorganer:
Hevelse av penis, pung og vagina.

Hudhevelse:
Spenn- og trykkfølelse som kan komme over hele kroppen.

Armer og bein:
Kraftige hevelser under huden som kan hindre bevegelsene, særlig av fingre, og gjør det vanskelig å gå og få på seg fottøy.



Behandling og forebygging

Anfall kan behandles akutt og forebygges. Før anfallsfremkallende situasjoner kan korttidsforebygging med en høyere dose gis.

Ifølge retningslinjer for behandling fra 2010 kan alle anfall, uansett lokalisering, behandles og skal helst behandles før besværlige symptomer oppstår. Pasienten selv bør, i samråd med lege, være med på å avgjøre om og når et anfall bør behandles. Det samme gjelder når anfallene blir så hyppige at forebyggende behandling bør startes. Noen pasienter vil bare behandle anfallene når de kommer, andre vil redusere dem med forebyggende behandling. Ifølge retningslinjene bør alle pasienter ha tilgang til to medisindoser til akutt behandling. Enten for å ta med på reiser, til sykehus eller for selv å kunne administrere preparatet hjemme i samråd med behandlende lege. Dessverre kan man ennå ikke regne med at alle sykehus har tilgang til de ulike medikamentene mot HAE. Ved hevelser i munn og svelg anbefales det at pasienten alltid kontakter lege.
De fleste HAE-pasienter vet hva som utløser anfall, og ofte bidrar mentalt stress. Hos noen kan behandling av magesårsbakterien helicobacter pylori redusere anfall.

Forebyggende behandling

Traneksamsyre (Cyklokapron) har blitt brukt av kvinner med for kraftige menstruasjonsblødninger og har få bivirkninger. Det er den eneste tablett eller mikstur som kan gis forebyggende til barn. Traneksamsyre virker godt for noen barn og voksne, men ikke alle.

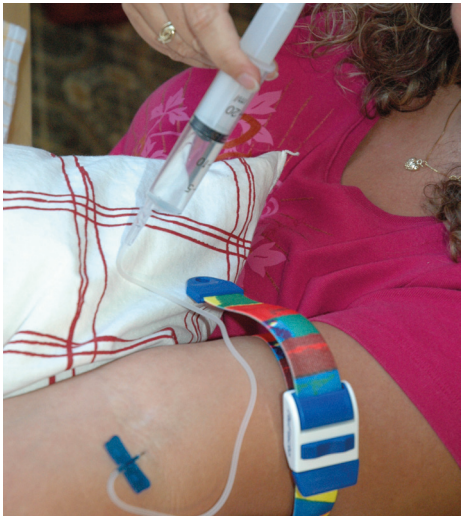
Langt flere har effekt av danazol (Danol), stanozolol (Stanozolol) eller oxandrolone (Oxandrin). Det kan som regel ikke gis til barn. Av 118 HAE-pasienter i Danmark og Tyskland som fikk danazol ble 111 bedre og 54 (46 prosent) ble symptomfri eller hadde mindre enn ett anfall i året.
Det antas at danazol stimulerer det friske genet i levercellene til å lage mer C1-INH, men trolig er den gunstige virkningen mer komplisert og kan tenkes å gå via flere av komponentene som deltar i kallikrein-kininsystemet og nedbrytningen av bradykinin. Fordi langtidsbehandling med danazol i noen tilfeller kan gi svulster i leveren og endre fettinnholdet i blodet, anbefales årlig ultralydundersøkelse av leveren og blodprøver. Bivirkningene, som er mest plagsomme for kvinner, kan holdes på et minimum om laveste, effektive dose tas. Det er den som har HAE som er den beste til å finne balansen mellom

hva som kan aksepteres av henholdsvis anfall og bivirkninger. Mange pasienter med HAE har fått et nytt liv med danazol, stanozolol eller oxandrolone.

For noen få pasienter med HAE er danazol ikke godt nok, eller dosen må være så stor at de får plagsomme bivirkninger, som for eksempel overvekt, mørkere stemmeleie og økt behåring. For dem kan regelmessige injeksjoner med C1-INH-konsentrat (Berinert og Ruconest), eller icatibant (Firazyr) være eneste mulighet. Etter opplæring kan pasienten selv, eller pårørende, sette medisin, avhengig av type, direkte i underhud, vanlige vener eller i en innoperert veneport.

Korttidsforebygging

Før operasjoner og tannbehandlinger er forebyggende behandling ofte nødvendig. Man bør også være observant på reaksjoner en stund etter denne typen inngrep. Det finnes rapporter om at hevelser etter tannlegebehandling har først vist seg etter ett eller to døgn. Danazol-tabletter på 200 mg kan tas 3 ganger daglig i 5-7 dager på forhånd, uten bivirkninger. Det er viktig at operasjonen eller tannbehandlingen da ikke utsettes. Danazol-dosen kan også kortvarig, det vil si i 5-7 dager, økes av pasienten selv før episoder eller perioder som erfaringsmessig er ledsaget av anfall, for eksempel stress, selskaper og eksamener. På den annen side kan pasienten trappe ned vanlig dose danazol, eller helt slutte, i rolige faser.
Kortidsforebyggende behandling før operasjoner og tannbehandling kan også gis med C1-INH-konsentrat eller icatibant, særlig ved øyeblikkelig hjelp.



Intravenøs behandling

Behandling av akutte anfall

C1-INH-konsentrat eller bradykininblokkeren icatibant kan begge brukes ved akutte anfall. Ved graviditet kan bare C1-INH-konsentrater brukes. Akuttbehandling må i de aller fleste tilfeller skje på sykehus eller av legevaktslege.
Den norske Felleskatalogen har pr. april 2012 bare tre medikamenter mot hereditært angioødem:

Berinert® er et C1-INH-konsentrat fra blodgivere i andre land. Det er behandlet for å ødelegge virus. Fordelene med denne medisinen er at den er brukt i mange år, den virker godt og ingen er smittet av virus. Vi kan naturligvis bare teste for virus

vi kjenner i dag, men Berinert må likevel oppfattes som trygt. Medisinen må settes intravenøst, og HAE-pasienter med anfall bør oppsøke helsepersonell som kan sette medisinen i venen, dersom de ikke er lært opp til dette selv. Preparatet er godkjent for spedbarn og barn og for egenbehandling. Det er en stor fordel at det også er godkjent på blå resept.

Firazyr®, med generisk navn icatibant, er laget i laboratoriet og kommer verken fra dyr eller mennesker. Det har ingen smittefare. Det ligner bradykinin og tar derfor opp plassen hvor bradykinin binder seg. Dermed virker ikke bradykinin og blodkarene forblir tette. Firazyr er den eneste anfallsmedisinen som kan settes med en sprøytespiss i fettvevet rett under huden (subkutant), omtrent som pasienter med sukkersyke setter insulin på seg selv. Teknikken er mye lettere å lære enn intravenøs injeksjon. Medisinen er godkjent for egenbehandling. For noen HAE-pasienter synes Firazyr å ha for kort virketid og nye doser må settes. Firazyr dekkes ved individuell refusjon og det er behandlende lege som søker om dette via HELFO.

Ruconest® er et tilnærmet normalt C1-INH-konsentrat, men virker litt kortere enn Berinert. Ruconest kommer fra melk fra kaniner som har fått innsatt menneskegenet for C1-INH. Ørsmå mengder kaninproteiner gjør at kaninallergitest må gjøres før første behandling, samt etter 10 behandlinger eller 1 gang pr. år. Ruconest er ennå ikke godkjent for egenbehandling, men er godkjent for full refusjon på blå resept. Framstillingen i kaniner gjør at den teoretiske smittefaren fra blodgivere ikke gjelder for Ruconest.

Effekt av behandlingen med medikamentene nevnt over kommer i løpet av 30-60 minutter. Hevelse i strupehode og mage/tarm går først tilbake.
Det er noen ganger en fordel at HAE-pasienter ikke er avhengig av helsepersonell for å få satt anfallsmedisin. Både når det haster og når leger vegrer seg for å gi en medisin intravenøst for en sykdom de ikke kjenner.

2-4 enheter Octaplas (tidligere kalt ferskfrosset plasma) kan forsøkes dersom medikamentene nevnt over ikke er tilgjengelige. Antihistaminer, steroider og adrenalin, som er den vanlige allergibehandlingen, virker ikke, eller virker svært dårlig.

På sykehus kan det være vanskelig å sette ned et plastrør i halsen for å holde luftveiene åpne. HAE gir en geléaktig hevelse som gjør det vanskelig å orientere seg. En kirurgisk liten åpning på halsen kan bli nødvendig.

Akuttbehandling til personlig oppbevaring

Alle HAE-pasienter bør ha C1-INH-konsentrat eller icatibant hjemme og med seg på reiser. De bør også ha med seg informasjon om HAE og helst telefonnummer til sitt sykehus, leger i vakt eller HAE-senteret på Rikshospitalet.

Å leve med HAE

Det å leve med HAE oppleves ulikt fra person til person. HAE er en kronisk sykdom. Til tross for beskjed om at man har blitt rammet av en livslang sykdom, opplever mange en stor lettelse når de får en diagnose. Da har man funnet årsaken til magevondt og mystiske hevelser. Til tross for at sykdommen skyldes mangel på ett og samme protein, oppfører sykdommen seg på ulike måter. Det gjelder både for den enkelte og for personer med samme sykdom. Når sykdommen oppdages, finnes det mulighet til å få både forebyggende- og akuttbehandling. Dermed reduseres smertene og sykedagene, samt at livskvaliteten og det sosiale livet bedres. Tilgang til effektive medisiner som man selv kan ha i reserve, og ha med seg på reiser, gjør det lettere for mange.

Det kan iblant være vanskelig å avgjøre om kroppen er «vanlig» syk, av f.eks. diaré, magekatarr, forkjølelse med vondt i halsen, hodeverk, opphovning etter slag mot kroppen, eller om det er et anfall på gang i tarmene, svelget, huden eller hjernen. Å reagere på en ting én gang betyr ikke at du gjør det neste gang. Det er krevende for pasienten kontinuerlig å være på vakt for å kjenne etter om og når et anfall er på vei, samt å ta avgjørelsen om det er nødvendig med medisinering.

Det er normalt å føle ubehag og nedstemthet før anfall, noe som kan påvirke den psykiske helsen også.
Reaksjonen fra omgivelsene varierer, da det kan være vanskelig å forstå at en person som i det ene øyeblikket har det bra og fungerer normalt, noen timer senere kan være tappet for energi på grunn av et anfall. Det samme gjelder hvis hevelsen setter seg synlig i ansiktet, armer/hender, ben/føtter, eller som en enorm hoven mage. Smertene og ansiktshevelsene kan være en psykisk belastning. Med støtte og forståelse fra omgivelsene, med egen kunnskap om sykdommen og med moderne behandling finnes det likevel gode muligheter til et godt liv.

Noen tips fra andre som lever med HAE som kan forenkle hverdagen

- Mange forteller om bedring av sykdommen når de trener regelmessig i moderate mengder, samt etter vektreduksjon.

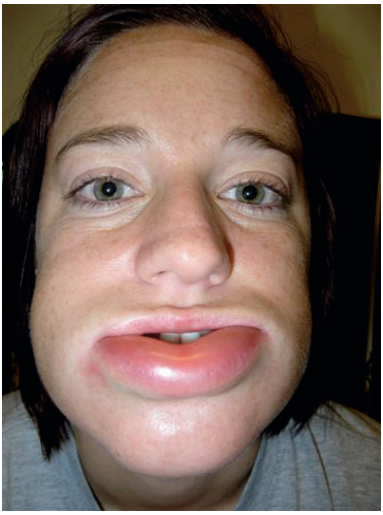
- Et rutinepreget liv i forhold til søvn, mat og lite stress er alle faktorer som er fordelaktige for sykdommen.

- Før pasientdagbok for å få oversikt over hvor ofte anfallene kommer og hvor kraftige de er. Der skriver du ned

Symptomer i hender og føtter under et HAE-anfall

hvor anfallene kommer, trolig årsak til dem, hvilke legemidler som brukes og hvordan medisineringen virket. Dette er nyttig for å kunne ha en god dialog med legen din om hvilken behandling som er best for deg.

- Skaff et pasientkort med informasjon om behandlende lege, medisin osv. som oppbevares i lommeboken.
- Bli med i den norske pasientgruppens nettsamfunn for å treffe andre personer med samme sykdom, så du kan lære om sykdommen og for å utveksle erfaringer.



Et HAE-anfall kan fullstendig forandre utseendet til en person.

Spørsmål og svar

Når kan man mistenke HAE?

Typiske symptomer for HAE-sykdom er de tilfeldige, ofte smertefulle og uregelmessige, hevelsene som sjelden klør eller irriterer på annen måte. Hevelsene er fargeløse og ligger dypt i underhudsvevet, oftest på armer, ben, kjønnsorganer eller i ansikt. Hevelser kan også oppstå i tarmene, noe som ofte gir svært kraftige smerter i buken. Kvalme, brekninger, forstoppelse og diaré forekommer også. Hevelsene kan opptre uten direkte påvisbar årsak eller grunn. Hvis hevelsene opptrer i luftveiene, er det fare for kvelning. Hvis andre familiemedlemmer eller nære slektninger har lignende reaksjoner, bør man måle aktiviteten eller innholdet av C1-INH i blodet.

Hvor sjelden er sykdommen?

Man vet ikke eksakt hvor mange som har HAE i Norge, men man kan regne med cirka 200 personer. Det vil gi en forekomst på cirka 1/25 000 i Norge. I andre land har de fleste antatt at sykdomsfrekvensen er cirka 1/50 000.

Når ser man de første sykdomstegnene på HAE?

Det er ikke mulig å gi eksakt svar. De fleste pasienter merker likevel de første sykdomstegnene i barndommen med tendens til forverring rundt puberteten. Trolig har spedbarn med HAE mer kolikklignende magesmerter, men kolikk er vanlig hos alle spedbarn. Noen småbarn har fått hevelser i halsen ved tannfrembrudd, omtrent ved seks måneders alder. Det finnes også rapporter om enkelte personer som fått symptomer på HAE først i 50-70-årsalderen. Man kan også ha arveanlegg for sykdommen uten å vise noen sykdomstegn i det hele tatt i løpet av hele livet.

Kan man gjøre en genundersøkelse?

Etter hvert som vi kartlegger de ulike mutasjonene eller genfeilen, som nå gjøres via BRAKUTAN-gruppen og Genetisk Institutt ved Oslo Universitetssykehus, vil gentest kunne brukes. Mutasjonene kan variere fra familie til familie. Hittil har man funnet mer enn 200 ulike mutasjoner av C1-INH-genet. Det er imidlertid nesten alltid mulig å stille diagnosen ved en eller flere vanlige blodprøver med analyse av C1-INH, så behovet for gentest er ikke så stort. Hvis man med gentest mener fosterdiagnostikk med tanke på abort, har det spørsmålet til nå ikke vært mye diskutert. Trolig fordi HAE-sykdommen for de fleste kan forebygges. Disse spørsmålene er det imidlertid spesialister i medisinsk genetikk som skal ta seg av, i henhold til norsk lov.

Kan små barn testes for HAE?

En del pasienter og leger tror at bar-

net skal ha oppnådd en viss alder før man kan måle C1-INH. Det er mulig å måle C1-INH og dermed stille HAE-diagnosen ved fødsel. Blod fra navlesnoren kan da brukes, slik at barnet slipper å stikkes. Det krever imidlertid spesialkunnskap for å tolke svaret siden C1-INH-verdiene hos barn endrer seg normalt med alderen.

Kan man være den eneste i familien med HAE?

Ja, ettersom man kan ha HAE-mutasjonen uten at sykdommen noensinne bryter ut (noe som likevel er sjelden), men også fordi man kan være den første med en nyoppstått mutasjon, det vil si forandringer av C1-INH-genet.

Er HAE en immundefekt?

Både ja og nei. Sykdomsbildet ved HAE skiller seg svært mye fra klassiske mangler i immunforsvaret, som innebærer at pasientene har økt mottakelighet for infeksjoner, og det har ikke HAE-pasienter. HAE regnes til tross for dette som en type immunmangel, siden C1-INH er et regulerende protein i komplementsystemet som er en del av immunsystemet.

Hvilke andre årsaker kan gi angioødem?

De fleste tilfeller av angioødem, det vil si hevelse under huden, har andre årsaker enn mangel på C1-INH. Det kan dreie seg om angioødem på grunn av allergi (f.eks. mot næringsmidler eller legemidler), autoimmunitet, intoleranse eller såkalt idiopatisk angioødem, der den spesifikke årsaken er ukjent. I mange av disse tilfellene har pasientene også tendens til neslefeber (urticaria) med svært vond kløe og røde opphøyde hevelser med skarp kant ytterst i huden. Angioødem som følge av blodtrykksmedisinen ACE-hemmer er en hyppigere årsak enn HAE og skyldes også bradykinin. Her er årsaken manglende nedbrytning og det er grunnen til at HAE-pasienter, som lager for mye bradykinin, raskt får anfall om de tar ACE-hemmere.

Hva er komplementsystemet?

Komplementsystemet hører til det medfødte immunforsvaret i kroppen, som består av mer enn 26 proteiner (komplementfaktorer). Noen av dem er nummerert fra C1 til C9. Komplementsystemet består også av den klassiske-, alternative- og den mannanbindende veien. Komplementsystemet aktiveres i en kaskadereaksjon og når C1 aktiveres, forbrukes C2 og C4. C1-INH fungerer som en nødbrems i systemet og hemmer aktivert C1. Hvis man ikke har tilstrekkelig med C1-INH, kan systemet aktiveres slik at det skjer et økt forbruk av C2 og C4. Dette er forklaringen på at HAE-pasienter nesten alltid har lavt nivå av C4, også utenfor anfall. C4 er et protein som kroppen produserer i begrenset omfang. Men komplementsystemet bidrar trolig ikke til hevelsene.

Hva er kallikrein-kininsystemet?

Kallikrein-kininsystemet er også et kaskadesystem med en rekke proteiner, flere av dem enzymer. Det er dette systemet

som gir symptomene ved HAE. Når koagulasjonsfaktor XII og kallikrein blir aktivert, spalter de av en liten proteindel, peptid, på ni aminosyrer fra et større protein kalt høymolekylært kininogen. Peptidet er bradykinin og binder seg til plasser, reseptorer, på de cellene som omkranser blodårene, endotelcellene. Bradykinin brytes ned etter få sekunder av flere enzymer, deriblant angiotensinkonverterende enzym (ACE). Derfor er bradykinin vanskelig å måle, men nedbrytningsproduktet, kalt BK1-5, kan nå måles på Farmasøytisk institutt ved Universitetet i Oslo. Det ser ut til at BK1-5 verdiene er 10 ganger forhøyet hos HAE-pasienter og 100 ganger forhøyet under anfall. HAE-pasienter har imidlertid ikke økt risiko for verken blodpropp eller blødning.

Hvor lenge varer et ubehandlet HAE-anfall?

Pasientene oppfatter ofte en følelse av stramhet, spenning, eller smerte i området 30 minutter opp til én time før selve ødemet (hevelsen). Ubehandlet varer hevelsen vanligvis i 2–5 dager, men i noen tilfeller enda lenger.

Hva er larynksødem?

Det er en hevelse rundt inngangen til strupehodet, eller inni det. Hvis det oppstår hevelse i dette området, er det fare for kvelning. Man skal da omgående kontakte nærmeste sykehus, slik at akuttbehandling kan gis umiddelbart. Pasienter som har muligheten til hjemmebehandling bør ta sin dose hjemme før de drar til sykehus. Muligheten til selv å sette anfallsmedisin er generelt et stort fremskritt for HAE-pasienter.

Når skal man oppsøke lege for behandling og når kan jeg bli hjemme og behandle meg selv?

Anfall som berører strupen eller munnområdet skal alltid behandles, og pasienten skal alltid oppsøke legehjelp i disse tilfellene. Pasienter som har tilgang til hjemmebehandling anbefales å behandle seg med en dose før de drar til nærmeste sykehus eller legevakt. Pasienter som har problemer med luftveiene skal legges inn for observasjon, ettersom det ved økt hevelse er fare for tilstopping av luftveiene.

Hvordan gjør jeg det ved reiser?

Ved reiser anbefales det at man tar med seg en liste over kontaktpersoner/sykehus som har kunnskap om sykdommen og at man har med seg C1-INH-konsentrat eller icatibant hvis et anfall skulle komme. Det er også bra å ha med seg et informasjonskort om sykdommen og dens behandling. Sjekk hvordan medisinene skal oppbevares, som regel i kjøleskap om temperaturen er over 25°C. Medisinen skal ikke fryses, så vær oppmerksom på hvor i kjøleskapet du plasserer den.

Når skal man gi forebyggende behandling?

Det bør man gi før operasjoner i hode- og halsområdet, f.eks. ved fjerning av halsmandler (tonsillektomi), tannbe-

handlinger (f.eks. tannuttrekking), eller operasjoner. Den forebyggende behandlingen kan være en høy dose av C1-INH-konsentrat eller danazol, avhengig av om det er tid nok for tablettene til å virke og hva som passer best for den enkelte pasient. Forebyggende behandling kan også gis til pasienter som har anfall ofte, alvorlige, livstruende anfall eller høyt sykefravær.

Er det sant at behandling med ferskfrossen plasma (Octaplas) kan forverre et HAE-anfall?

Muligheten finnes, men det er også rapporter om at HAE-pasienter har blitt vellykket behandlet for anfall med Octaplas. Octaplas bør bare gis om nødvendig. Det viktigste er å ikke stole på Octaplas, men gi enten C1-INH-konsentrat eller icatibant. Octaplas er bare delvis virusinaktivert.

Har adrenalin, antihistamin og kortison noen effekt på et HAE-anfall?

Disse stoffene har generelt svært dårlig virkning ved HAE-anfall, men en viss virkning av inhalert adrenalin på hevelse i svelg kan ikke utelukkes. Adrenalin kan imidlertid gi svær blodtrykksstigning og hjertebank og noen pasienter med ACE-utløst angioødem har fått hjerteinfarkt av adrenalin.

Hvor hurtig virker Berinert, Firazyr og Ruconest?

Effekten på larynksødem (truende kvelning) og hevelse i mage- tarmkanalen (magesmerter) kommer fort, vanligvis innen 15-30 min. Det kan gå flere timer før man får en synlig effekt på hevelser under huden på f.eks. armer eller ben.

Hvilke bivirkninger kan forekomme ved behandling med Berinert?

Allergiske reaksjoner og/eller økt kroppstemperatur har blitt observert i sjeldne tilfeller, men ellers finnes ingen alvorlige bivirkninger som er rapportert for plasmafremstilt konsentrat, til tross for at det er brukt i løpet av 30 års tid.

Hvilke bivirkninger kan forekomme ved behandling med Cyklokapron?

De fleste tåler Cyklokapron godt og får sjelden bivirkninger.

Hvilke bivirkninger kan forekomme ved behandling med Firazyr?

Reaksjoner på injeksjonsstedet er svært vanlige med en forbigående brennende følelse, kløe og hudrødhet. Hos ca. 10 % av pasientene må det gis en sekundær dose etter seks timer på grunn av utilfredsstillende virkning. Tre doser kan gis innen 24 timer og åtte injeksjoner totalt per måned.

Hvilke bivirkninger kan forekomme ved behandling med ferskfrosset plasma, Octaplas?

Risikoen for virussmitte finnes, selv om den er svært lav. For eldre og svekkede personer kan flere poser Octaplas gi hjertesvikt. Men dersom ingen annen behandling finnes og anfallsbehandling må gis, vil trolig Octaplas virke.

Hvilke bivirkninger kan forekomme ved behandling med oxandrolone, danazol eller stanazolol?

Ettersom det dreier seg om såkalte anabole steroider, som ligner mannlig kjønnshormon, kan kvinner rammes av maskulinisering ved for høy dose. Overvekt er også vanlig. Høye doser over lang tid kan også gi svulst på leveren. Det er derfor viktig at man finner den lavest mulige dose og følger opp behandlingen med ultralyd eller røntgenundersøkelse av leveren. Oxandrolone eller andre anabole steroider skal ikke brukes under graviditet og amming. Ettersom de påvirker hormonbalansen og veksten, skal man heller ikke gi dem til barn.

Hvilke bivirkninger kan forekomme ved behandling med Ruconest?

Det rekombinante konsentratet har hittil kun gitt problemer hos en frisk forsøksperson, som var kaninallergisk. Det skal derfor ikke gis til pasienter med kaninallergi.

Hvordan gis behandling med de ulike produktene?

Samtlige injeksjonsstoffer kan oppbevares i romtemperatur. De må ikke fryses og skal ikke oppbevares varmere enn 25°C. C1-INH preparatene skal oppløses i den medfølgende væsken (sterilt vann) og sprøytes direkte inn i en blodåre, mens icatibant (Firazyr) kommer som en ferdigfylt sprøyte og settes i underhudsfettet.

Behandling med Berinert eller Firazyr gjøres vanligvis av helsepersonell, men egenbehandling kan gjøres av pasienter som har fått opplæring. Ruconest er foreløpig ikke godkjent for egenbehandling. Cyklokapron tas som tablett eller mikstur og Danol tas som tablett. Octaplas gis direkte i blodåren og gjøres av helsepersonell.

Hvorfor må det utføres en allergitest før behandling med Ruconest?

Ruconest produseres av kaninmelk og kan derfor inneholde kaninproteiner som kan gi allergiske reaksjoner. Allergitest skal derfor utføres før første injeksjon og etter hver 10. dose og hvert år, for å undersøke at det ikke er utviklet kaninallergi. Pasienten må derfor ha ett dosekort og notere på dette hver gang behandling gis.

Hvem bør tilbys kontinuerlig forebyggende behandling?

Mange leger tilbyr forebyggende behandling til pasienter som har anfall ofte, alvorlige livstruende anfall, eller høyt sykefravær med anfall mer enn cirka 1 gang pr. måned. Det er likevel vanskelig å generalisere, siden sykdommen varierer så mye i frekvens, alvorlighetsgrad, varighet og lokalisering. Det er viktig at pasienten selv tas med på råd for å vurdere fordeler og ulemper med de ulike behandlingsmulighetene. Siden HAE-sykdommen arter seg så forskjellig, er det vanskelig å sette opp generelle regler som skal gjelde alle.

Danazol kan gi bivirkninger etter mange års bruk, men om dosen er lav er bivirkningene akseptable for de fleste. C1-INH har i løpet av de siste årene

også blitt gitt som vedlikeholdsbehandling, først og fremst til pasienter som har fått bivirkninger av danazol. Barn bør, hvis det er mulig, ikke behandles med danazol, verken gutter eller jenter. De behandlingsalternativene som gjenstår er inntil videre bare traneksamsyre eller C1-INH-konsentrat.
Til gravide kan foreløpig kun Berinert gis som forebyggende behandling.

Hvordan påvirker en graviditet sykdomsforløpet?

Noen kjenner seg bedre og noen flere blir dårligere under graviditeten. En sjelden gang kan selve fødselen også fremkalle et anfall. Berinert er trolig det beste valget hvis det er behov for kort- eller langtidsforebygging under graviditeten. Danazol kan ikke gis.

Hvordan påvirker ammingen sykdomsforløpet?

Generelt sett er anfallsfrekvensen også noe økt i løpet av ammingsperioden, men også dette varierer mye. Amming er trolig gunstig, også for mødre med HAE, og det er godt for barnet å die. Danazol eller traneksamsyre bør ikke brukes ved amming, da disse går over i morsmelken, om enn i begrenset mengde.

Kan kvinner med HAE bruke p-piller?

Ja, men ikke den vanligste typen p-piller som inneholder østrogen. P-piller som inneholder gestagen (minpille, P-sprøyte etc.) kan brukes og noen blir litt bedre av sin HAE når de bruker minipille.

Generelt om medisiner

Egenskaper og bivirkninger for de ulike medisinene, inkludert hvor hyppige de er, kan du lese mer om i www.felleskatalogen.no.

Hvor kan jeg lære mer om HAE?

Mer informasjon finnes blant annet på www.haenorge.net og hjemmesiden for den internasjonale pasientorganisasjonen for HAE, www.haei.org. Du kan også finne likesinnede på facebook-siden HAE i Norge.
Mer medisinsk informasjon finner du også på hjemmesiden for BRAKUTAN-gruppen på:
www.sites.google.com/site/brakutan, hvor du også kan stille spørsmål til HAE-ekspertene.

Kontakt

Pasientgruppen HAE i Norge:
www.haenorge.net, eller facebooksiden HAE i Norge

HAE-senteret på Rikshospitalet:
Ring Hudavdelingens poliklinikk på tlf: 23 07 29 79 eller 23 07 24 39