



LUNDS  
UNIVERSITET

# Hereditärt angioödem

---

LINDA SUNDLER BJÖRKMAN, LÄKARE ALLERGIMOTTAGNINGEN SUS LUND



# Agenda

- Bakgrund om sjukdomen Hereditärt angioödem (HAE)
  - Symptom
  - Patofysiologi
  - Diagnostik
  - Behandling
- Delprojekt 1 (Publicerat) - Komorbiditeter vid HAE
- Delprojekt 2 - Läkemedelsbehandling vid HAE
- Delprojekt 3 och 4
- Sammanfattning



# Hereditärt angioödem - bakgrund

- Genetisk sjukdom
- Prevalens 1/50000
- Ca 230 patienter i Sverige
- Ca 25-30 patienter vid Allergimottagningen i Lund, 7-10 barnkliniken
- Attacker med subkutana svullnader: i ansiktet, extremiteter, gastrointestinalt
- Symptom uppträder oftast i barndomen eller i puberteten
- Attacker flera gånger per vecka – flera års mellanrum
- Sjukdomsvariation under livets gång





**Figure 1.** Patient in healthy state (left) and during angioedema attack (right) affecting cheeks, lips, and eyes. (Courtesy of the US Hereditary Angioedema Association).

US Hereditary angioedema association

# Hereditärt angioödem - symptom

- Angioödem utan urtikaria och klåda
- Larynxödem kan vara livshotande (50%)  
1/3 dog av kvävning pga larynxödem innan det fanns bra akutbehandling
- Magsmärta pga svullnad av tarmslemhinnan (90%)  
Kan likna "akut buk", vilket kan resultera i onödig kirurgi (misstänkt appendicit)
- Prodromal symptom - erythema marginatum, domning i huden, trötthet, obehagskänsla



Erythema marginatum



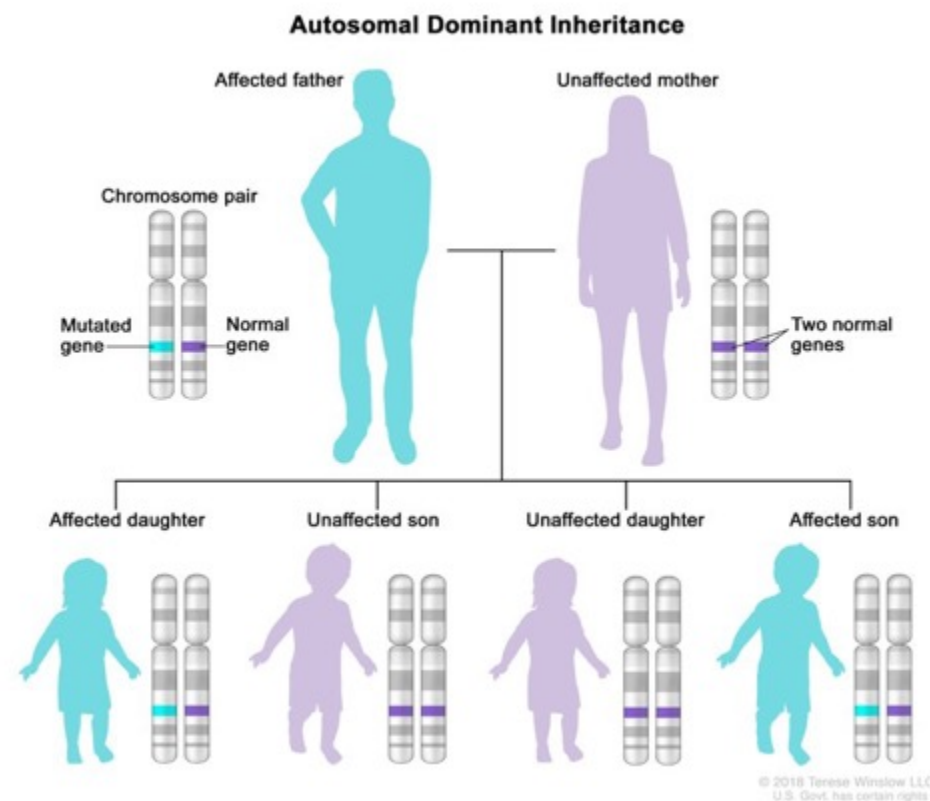
# Hereditärt angioödem - patofysiologi

- Brist på, eller nedsatt funktion av C1-esteras inhibitor (pga mutation i SERPING1-genen)
- Namnet C1 inhibitor kommer av dess inhibitoriska effekt i komplementsystemet: C1r, C1s, MASP-1 och MASP-2
- C1-inhibitor reglerar även proteaser i kontaktsystemet och koagulationssystemet.
- När kontaktsystemet aktiveras produceras bradykinin
- Bradykinin binder till B2-receptorer på endotelceller → vasodilatation → angioödem



# Hereditärt angioödem - patofysiologi

- Autosomt dominant
- 50% av barnen ärver sjukdomen
- Mutationer i SERPING1-genen, kodar för C1-INH
- 25% av mutationerna är nya



# Attackutlösande faktorer

- Stress, oro
- Trauma (tex tandläkarbesök)
- Hård fysisk träning
- Östrogen
- ACE hämmare
- Infektioner





# Olika typer av Hereditärt angioödem

- Typ 1 (85%) Brist på C1 inhibitor
- Typ 2 (15%): Defekt funktion av C1 inhibitor
- HAE med normal C1 inhibitor – mutationer i gener som kodar för tex koagulationsfaktor XII, angiopoietin, plasminogen etc. De flesta mutationer är okända
- Akvirerat angioödem – orsakas av lymfoproliferativ sjukdom: MGUS, Non-Hodgkin lymfom, myelom. Även autoimmun sjukdom. Oftast debut >40 år
- På vår mottagning ca 25-30 HAE patienter (Typ 1 och 2), ca 5 patienter med AAE



# Diagnostik - anamnes

- Familjehistoria av angioödem
- Återkommande angioödem utan urtikaria och klåda
- Svarar dåligt på kortison, antihistamin och adrenalin
- Läkemedel: ACE-hämmare, NSAID



# Diagnostik – analyser vid Klinisk immunologi

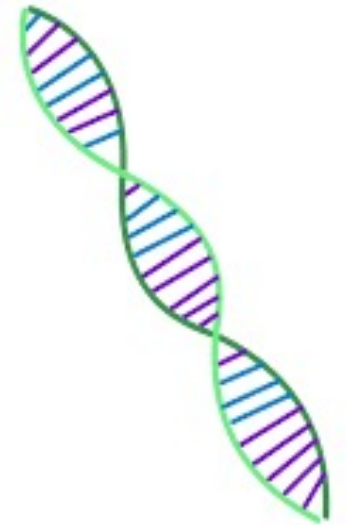
- C1-inhibitor nivå < 50%, upprepat
- C1-inhibitor funktion
- Komplementfaktor C4
- Genetiska analyser



# Diagnostik - Genetisk analys

## Helgenomsekvensering vid CMD – centrum för molekylär diagnostik

- ”HAE-panel” – SERPING1, FXII (452), PLG (146), KNG1 (6)  
ANGPT1(4), myoferlin (3), HS3OST6 (heparansulfat..) (4)
  - FXII, PLG och KNG1 associeras med kontaktvägen
  - ANGPT, MYOF och HS associeras med endotel dysfunktion
- Vid inkonklusiva mätningar av C4 och eller C1 inhibitor
- Barn (bör ej mäta C1inh < 1 år)
- Oklart om HAE eller AAE



# Akutbehandling

- **Firazyr** (Bradykinin 2-receptor antagonist) Godkänt 2008
  - 30 mg subkutant, kan upprepas efter 6 resp. 12 timmar.
- **Berinert** (C1-inhibitor koncentrat) Godkänt 2009
  - 20 IE/kg i.v. Ju tidigare desto bättre effekt.
- **Cinryze** (C1-inhibitor koncentrat) 1000 IE i.v. Godkänt 2011
- **Plasma** – användes tidigare



# Korttidsprofylax

- Inför kirurgi, tandläkarbesök, examen (triggers)
- Berinert (C1-inhibitor) 1000 IE i.v. < 6 h innan ingrepp
- Cinryze (C1-inhibitor) 1000 IE i.v. inom 24 h innan ingrepp

# Långtidsprofylax

- **Försvagade androgener** (Oxandrolon, Danazol) Sedan 70-talet
  - Stimulerar produktion av C1-inh
  - Ökar nedbrytningen av bradykinin
  - kontroll UL lever, blod- och leverstatus, blodfetter årligen
  - Inte till yngre kvinnor...
- **C1-inhibitorkoncentrat** (i.v. beh ca 1000 Enh 2-3 ggr/v) > 6 åå  
Sedan 2011
- **Tranexamsyra (Cyklokapron)** Sedan 70-talet
  - Hämmar omvandling av plasminogen till plasmin – minskar bradykininbildningen



# Nya profylaxbehandlingar

- **Orladeyo (Berotralstat)** - kallikreinhämmare, 1 tablett dagligen  
Godkänd 1 jan 2022
- **Takhzyro (Lanadelumab)** – monoklonal antikropp mot kallikrein  
Godkänd 1 jan 2022  
300 mg s.c. varannan vecka, kan glesas ut
- Flera nya på gång, fXIIa hämmare m.m...







LUNDS  
UNIVERSITET

# Forskningsprojekt 1. Komorbiditet vid HAE

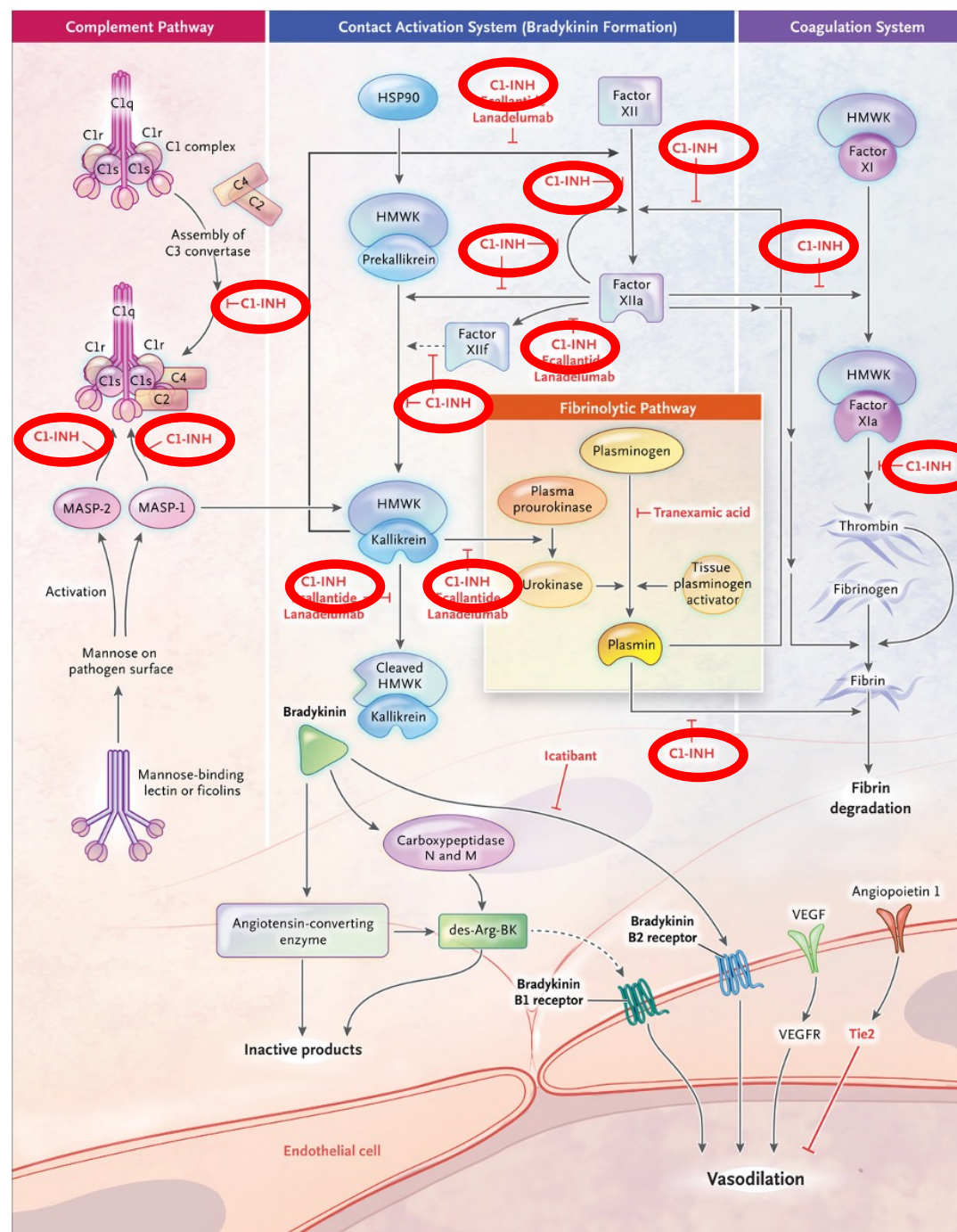
---



# Forskningsfrågeställning

Påverkar HAE (typ 1 och 2) risken att drabbas av andra sjukdomar?





# Epidemiologisk studie

- Autoimmuna sjukdomar?
- Kardiovaskulära sjukdomar?
- Risk för cancer?

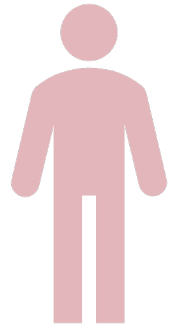


Kohort =  
239 HAE-patienter



10 kontroller per  
patient matchade för  
kön, ålder och  
länstillhörighet  
= 2383 kontroller

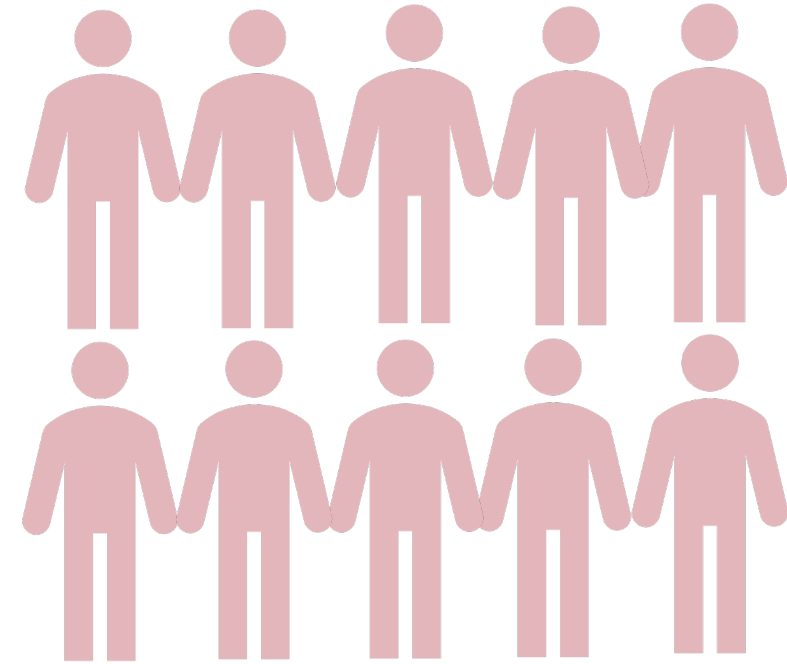
# Kohorterna jämfördes med:



Patientregistret

Dödsorsaksregistret

Cancerregistret





# Comorbidities in hereditary angioedema—A population-based cohort study

Linda Sundler Björkman<sup>1</sup> | Barbro Persson<sup>2</sup> | David Aronsson<sup>1</sup> |  
Lillemor Skattum<sup>3</sup> | Patrik Nordenfelt<sup>4</sup> | Arne Egesten<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Respiratory Medicine & Allergology, Department of Clinical Sciences Lund, Lund University and Skåne University Hospital, Lund, Sweden

<sup>2</sup>Department of Immunology, Genetics and Pathology, The Rudbeck Laboratory, Uppsala University, Uppsala, Sweden

<sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine, Section of Microbiology, Immunology and Glycobiology, Lund University and Clinical Immunology and Transfusion Medicine, Lund, Sweden

<sup>4</sup>Respiratory Medicine & Allergology, Department of Internal Medicine, County Hospital of Ryhov, Jönköping, Sweden

## Correspondence

Linda Sundler Björkman, Respiratory Medicine & Allergology, Department of

## Abstract

**Background:** In hereditary angioedema (HAE), low levels (type 1) or defect in function (type 2) of the serine-protease inhibitor C1 Inhibitor protein results in activation of the classical pathway of the complement system as well as the contact system. Here, we investigated the risk of comorbidities in HAE.

**Methods:** Individuals with HAE ( $n = 239$ ; identified through a physician made diagnosis) and a control cohort from the general population ( $n = 2383$ ; matched for age, gender, and county of residence) were compared with the Swedish inpatient, cause of death, cancer, and prescription registers. Conditional logistic regression was used to analyze the data.

**Results:** Increased risk of cardiovascular disease (odds ratio [OR] 1.83; 95% confidence interval [CI] 1.32–2.54), including arterial (OR 6.74; 95% CI 1.89–24.06) and venous thromboembolic disease (OR 4.20; 95% CI 2.42–7.23) as well as hyper-



	HAE patients <i>n</i> = 239 (100%)	Reference population <sup>a</sup> <i>n</i> = 2383 (100%) <sup>b</sup>
Male/female (100%)	111/128 (46%/54%)	1103/1280 (46%/54%)
Age (years) <sup>c</sup>		
0-19	49 (20.5%)	490 (20.6%)
20-39	67 (28.0%)	663 (27.8%)
40-59	66 (27.6%)	660 (27.7%)
≥60	57 (23.9%)	570 (23.9%)
<i>HAE type 1</i>	216 (90.4%)	
Male/female	102/114 (47%/53%)	
Age (mean; SD)	43; 23 years	
<i>HAE type 2</i>	23 (9.6%)	
Male/female	9/14 (39%/61%)	
Age (mean; SD)	39; 21 years	

Abbreviation: HAE, hereditary angioedema.

<sup>a</sup>Control subjects were matched for year of birth, gender and county of residence.

<sup>b</sup>For one HAE patient, only three control individuals could be identified.

<sup>c</sup>At date of enrollment in the study (September, 2020).





TABLE 3 Autoimmune disease in HAE

Diagnosis	Cases n = 239 (100%)	Controls 2383 (100%)	OR (95% CI)	p Value
All autoimmune diseases	42 (17.6%)	273 (11.5%)	1.65 (1.15–2.35)	0.007
Blood and immune system <sup>a</sup>	1 (0.4%)	9 (0.4%)	1.11 (0.14–8.79)	0.922
Endocrine system <sup>b</sup>	18 (7.5%)	94 (3.9%)	1.98 (1.18–3.35)	0.02
Nervous system and the eye <sup>c</sup>	2 (0.8%)	23 (1%)	0.87 (0.20–3.70)	0.845
Gastrointestinal tract <sup>d</sup>	4 (1.7%)	56 (2.3%)	0.71 (0.25–1.97)	0.505
Skin <sup>e</sup>	9 (3.8%)	60 (2.5%)	1.52 (0.74–3.09)	0.251
Musculoskeletal system and connective tissue <sup>f</sup>	13 (5.4%)	56 (2.3%)	2.39 (1.29–4.44)	0.004
SLE	7 (2.9%)	1 (0.04%)	71.87 (8.80–586.7)	<0.001
Glomerulonephritis and nephrotic syndrome	2 (0.8%)	10 (0.4%)	2.00 (0.44–9.19)	0.362

Abbreviations: HAE, hereditary angioedema; SLE, systemic lupus erythematosus.

<sup>a</sup>Idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, pernicious anemia, sarcoidosis, and IgG4-related disease.

<sup>b</sup>Diabetes mellitus type 1 (only from ICD-10 since the diagnosis is not available in ICD-9), hypothyroidism, thyrotoxicosis, autoimmune thyroiditis, Morbus Addison, and amyloidosis.

<sup>c</sup>Multiple sclerosis, Guillain-Barré, myasthenia gravis, and iritis.

<sup>d</sup>Chronic atrophic gastritis, celiac disease, Morbus Crohn, ulcerative colitis, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and primary sclerosing cholangitis.

<sup>e</sup>Pemphigus, pemphigoid, psoriasis, alopecia areata, lupus erythematosus, and scleroderma.

<sup>f</sup>Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, juvenile arthritis, Churg–Strauss syndrome, granulomatous polyangiitis, giant cell arteritis, temporal artery arteritis, microscopic polyangiitis, SLE, polymyositis, systemic sclerosis, Sjögren's syndrome, mixed connective tissue disease, polymyalgia rheumatica, and morbus Bechterew. The disease codes used in ICD-9 and ICD-10, respectively, to identify autoimmune comorbidities are listed in supporting information S1.



Figure 2; Sundler Björkman *et al.*

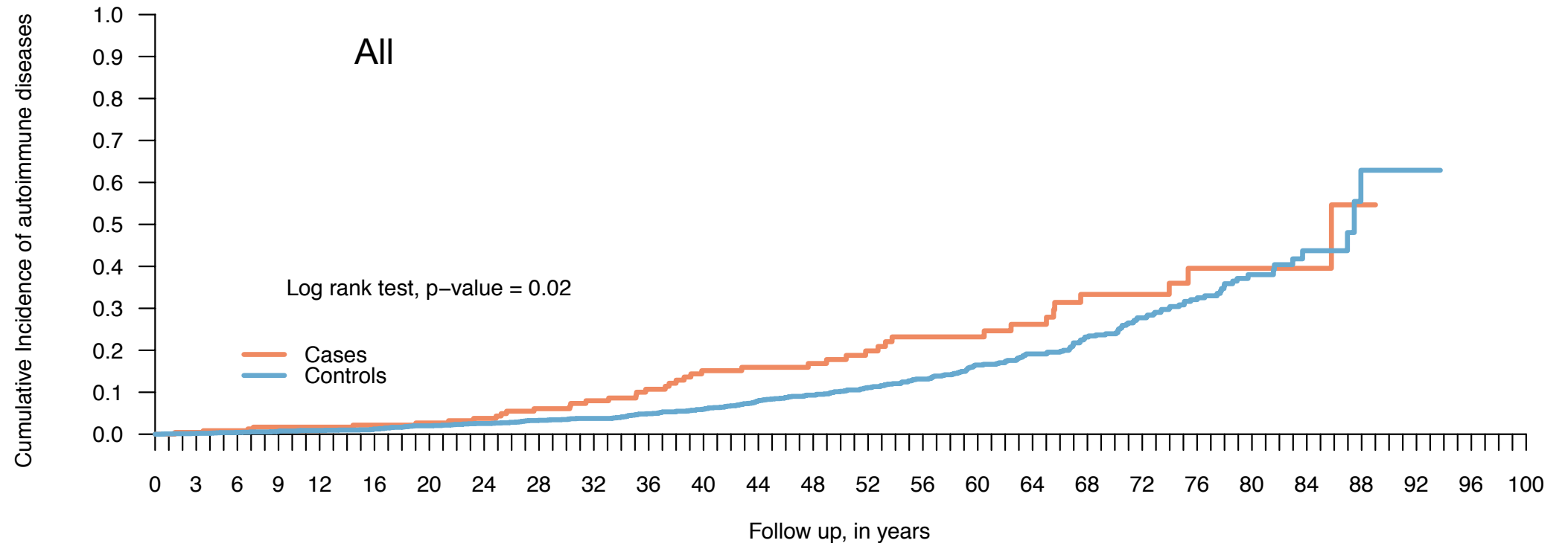


TABLE 3 Autoimmune disease in HAE

Diagnosis	Cases n = 239 (100%)	Controls 2383 (100%)	OR (95% CI)	p Value
All autoimmune diseases	42 (17.6%)	273 (11.5%)	1.65 (1.15–2.35)	0.007
Blood and immune system <sup>a</sup>	1 (0.4%)	9 (0.4%)	1.11 (0.14–8.79)	0.922
Endocrine system <sup>b</sup>	18 (7.5%)	94 (3.9%)	1.98 (1.18–3.35)	0.02
Nervous system and the eye <sup>c</sup>	2 (0.8%)	23 (1%)	0.87 (0.20–3.70)	0.845
Gastrointestinal tract <sup>d</sup>	4 (1.7%)	56 (2.3%)	0.71 (0.25–1.97)	0.505
Skin <sup>e</sup>	9 (3.8%)	60 (2.5%)	1.52 (0.74–3.09)	0.251
Musculoskeletal system and connective tissue <sup>f</sup>	13 (5.4%)	56 (2.3%)	2.39 (1.29–4.44)	0.004
SLE	7 (2.9%)	1 (0.04%)	71.87 (8.80–586.7)	<0.001
Glomerulonephritis and nephrotic syndrome	2 (0.8%)	10 (0.4%)	2.00 (0.44–9.19)	0.362

Abbreviations: HAE, hereditary angioedema; SLE, systemic lupus erythematosus.

<sup>a</sup>Idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, pernicious anemia, sarcoidosis, and IgG4-related disease.

<sup>b</sup>Diabetes mellitus type 1 (only from ICD-10 since the diagnosis is not available in ICD-9), hypothyroidism, thyrotoxicosis, autoimmune thyroiditis, Morbus Addison, and amyloidosis.

<sup>c</sup>Multiple sclerosis, Guillain-Barré, myasthenia gravis, and iritis.

<sup>d</sup>Chronic atrophic gastritis, celiac disease, Morbus Crohn, ulcerative colitis, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and primary sclerosing cholangitis.

<sup>e</sup>Pemphigus, pemphigoid, psoriasis, alopecia areata, lupus erythematosus, and scleroderma.

<sup>f</sup>Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, juvenile arthritis, Churg–Strauss syndrome, granulomatous polyangiitis, giant cell arteritis, temporal artery arteritis, microscopic polyangiitis, SLE, polymyositis, systemic sclerosis, Sjögren's syndrome, mixed connective tissue disease, polymyalgia rheumatica, and morbus Bechterew. The disease codes used in ICD-9 and ICD-10, respectively, to identify autoimmune comorbidities are listed in supporting information S1.

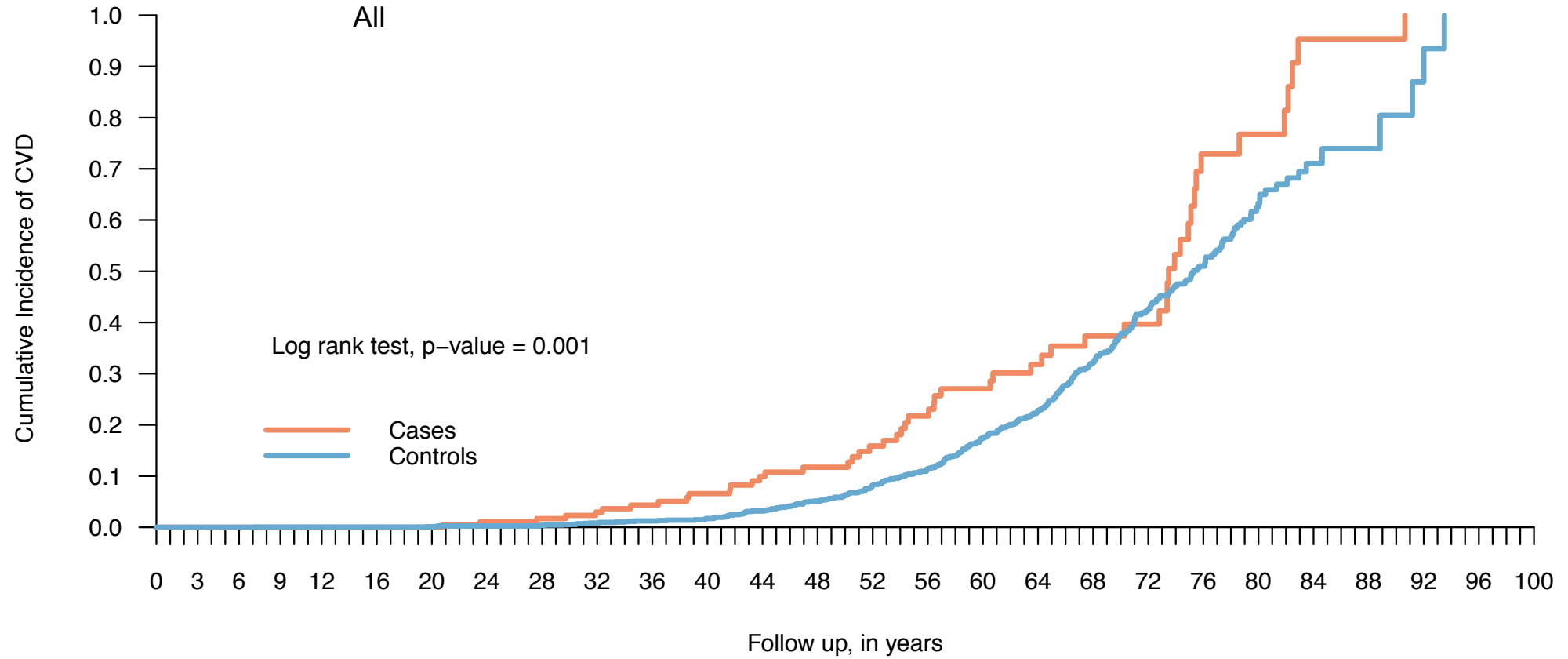


Diagnosis	Cases n = 239 (100%)	Controls 2383 (100%)	OR (95% CI)	p value
All cardiovascular diseases	53 (22.18%)	321 (13.47%)	1.83 (1.32–2.54)	<0.001
Arterial thrombosis/embolus	4 (1.67%)	6 (0.25%)	6.74 (1.89–24.06)	0.009
Cerebral infarction	4 (1.67%)	52 (2.18%)	0.76 (0.27–2.13)	0.604
Brain hemorrhage	1 (0.42%)	16 (0.67%)	0.62 (0.08–4.71)	0.642
Hypertension	36 (15.06%)	233 (9.78%)	1.64 (1.12–2.39)	0.013
Ischemic heart disease <sup>a</sup>	12 (5.02%)	98 (4.11%)	1.23 (0.67–2.28)	0.497
Pulmonary embolism	4 (1.67%)	21 (0.88%)	1.91 (0.65–5.62)	0.229
Venous thrombosis/embolus	19 (7.95%)	48 (2.01%)	4.20 (2.42–7.23)	<0.001
Deep vein thrombosis	4 (1.67%)	18 (0.76%)	2.24 (0.75–6.66)	0.138

Abbreviations: HAE, hereditary angioedema; ICD, International Classification of Diseases.

<sup>a</sup>Including angina pectoris and acute myocardial infarction. The disease codes used in ICD-9 and ICD-10, respectively to identify cardiovascular co-morbidities are listed in supporting information S1.

Figure 1; Sundler Björkman *et al.*

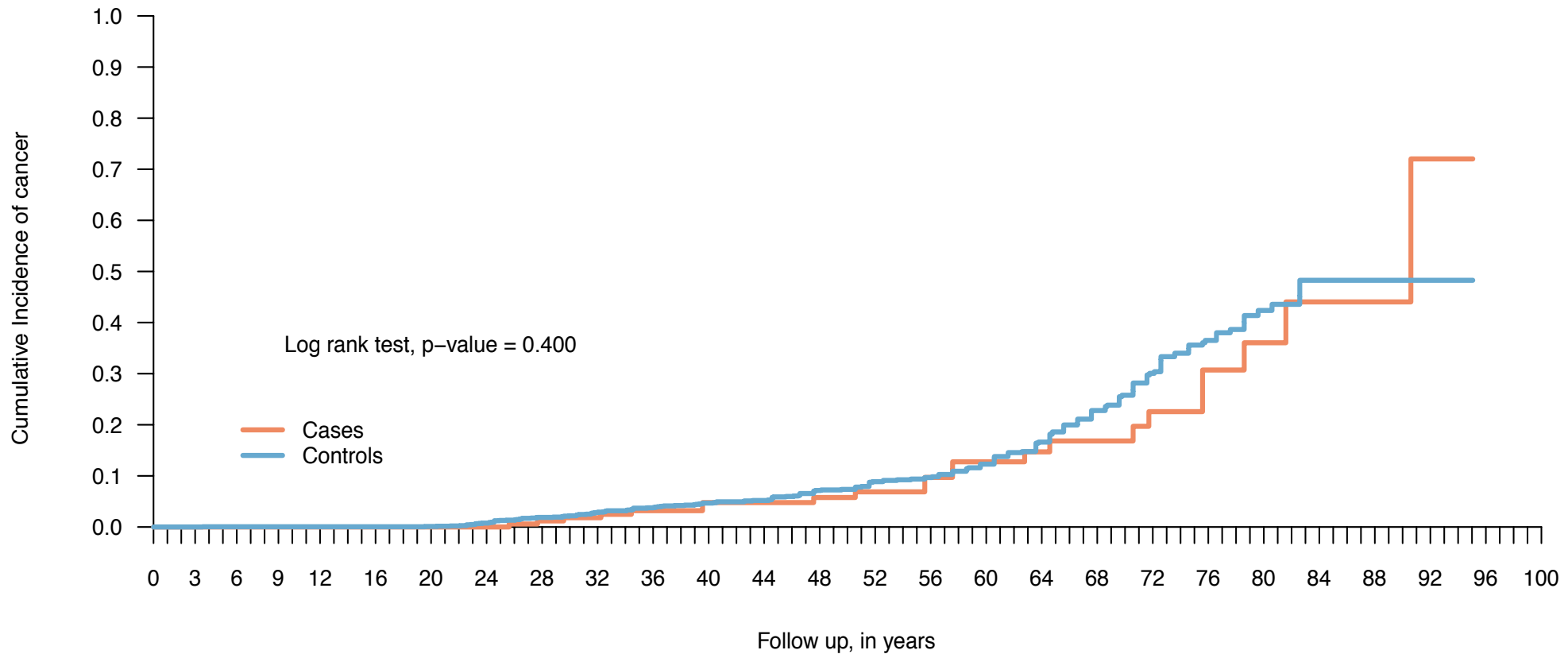


# Samsjuklighet vid HAE

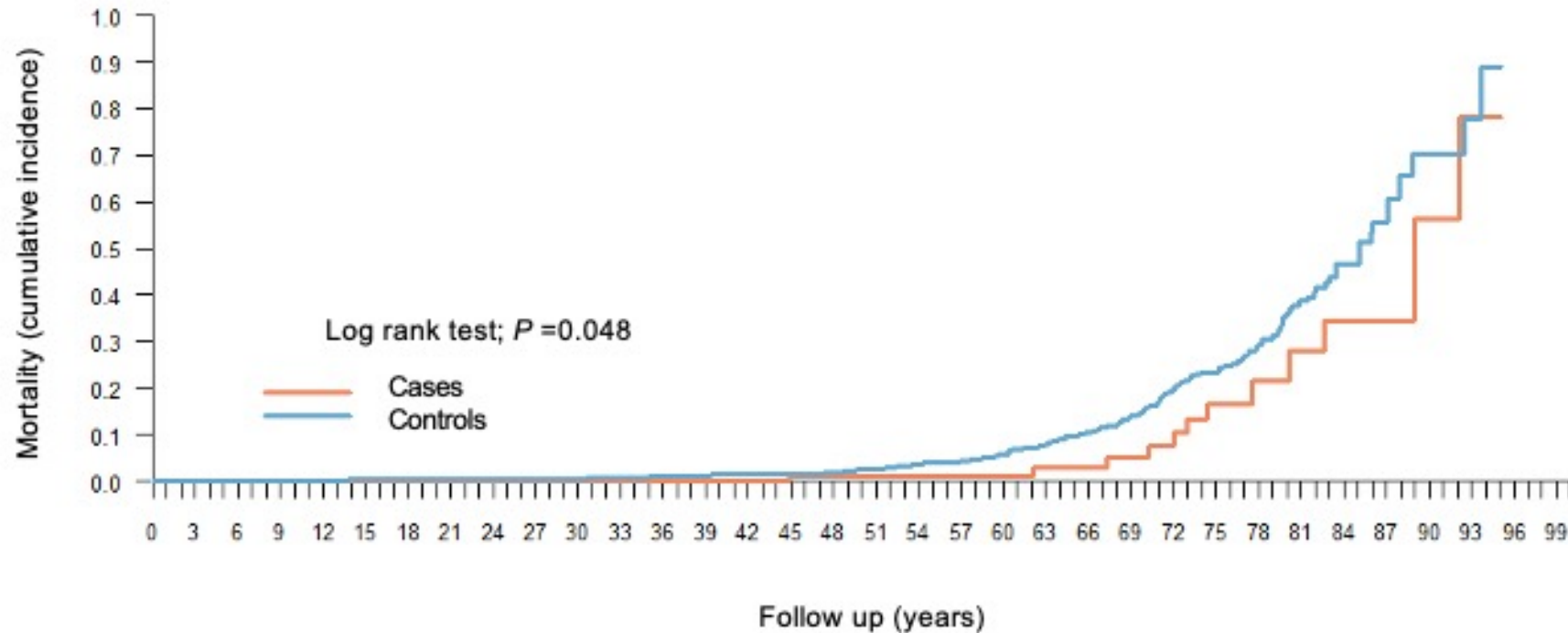
- Dubbelt så hög prevalens av allergi, astma, och atopisk dermatit (OR 2.19; 95% CI 1.60 – 2.99) i HAE kohorten
- Dock förskrivs inte mer astma och allergimedicin till HAE-patienter (kortison inh,  $\beta$ 2- agonister och antihistamin)
- Hyperlipidemi är dubbelt så vanligt hos HAE patienter jämfört med kontrollerna (OR 2.01; 95%CI 1.16 - 3.50) Även mer förskrivning av lipid-sänkande läkemedel.
- Högre risk att drabbas av mer än en autoimmun sjukdom
- Ingen ökad risk att drabbas av cancer hos HAE-patienter
- Ingen ökad dödlighet hos HAE-patienter



# Ingen ökad risk för cancer hos HAE-patienter



# Ingen ökad mortalitet hos HAE-patienter



**Supplemental Figure 2.** Mortality among individuals suffering from HAE (n=146) that were identified approximately 10 years ago compared with the reference population (n=1 460).





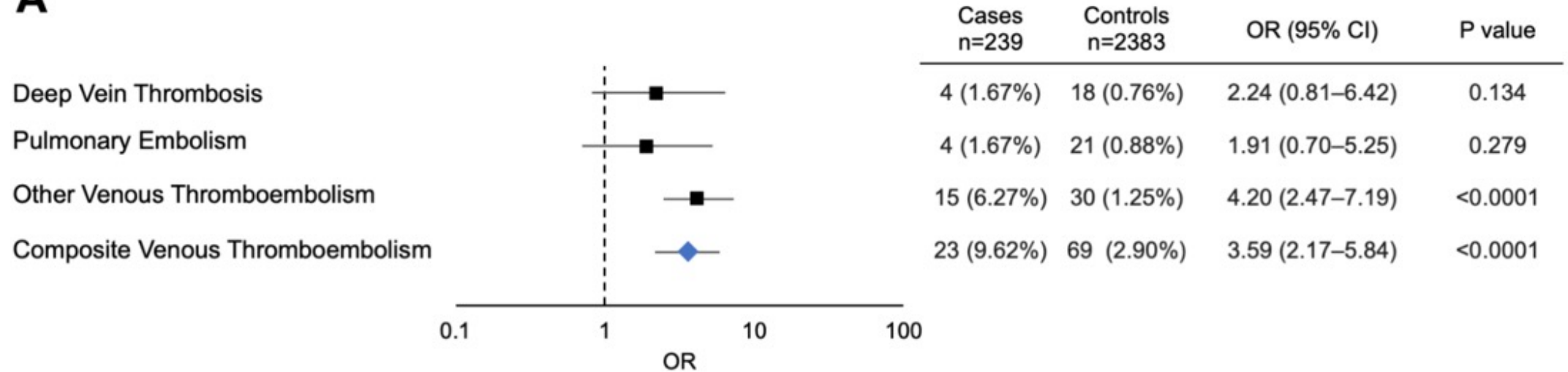
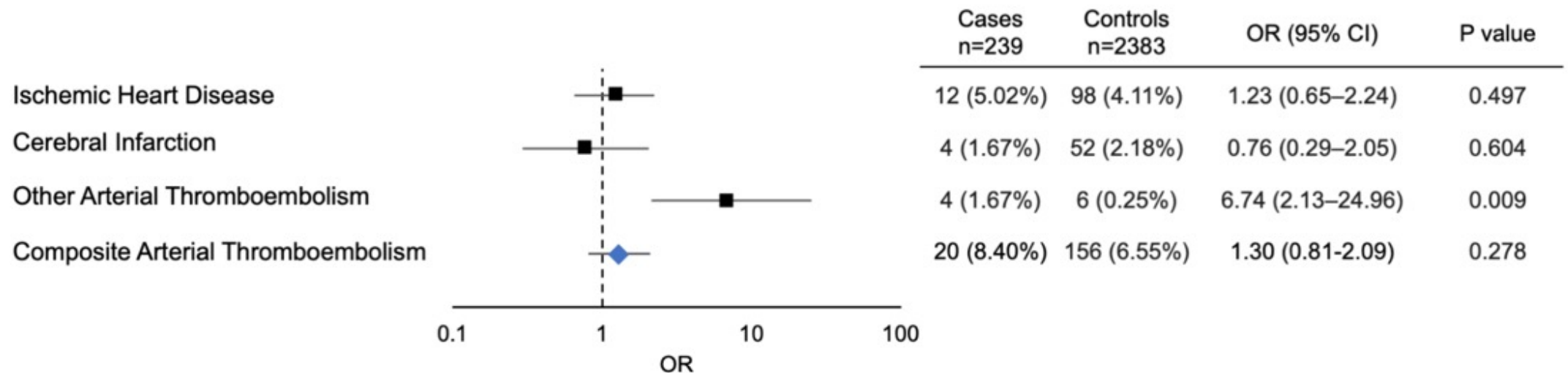


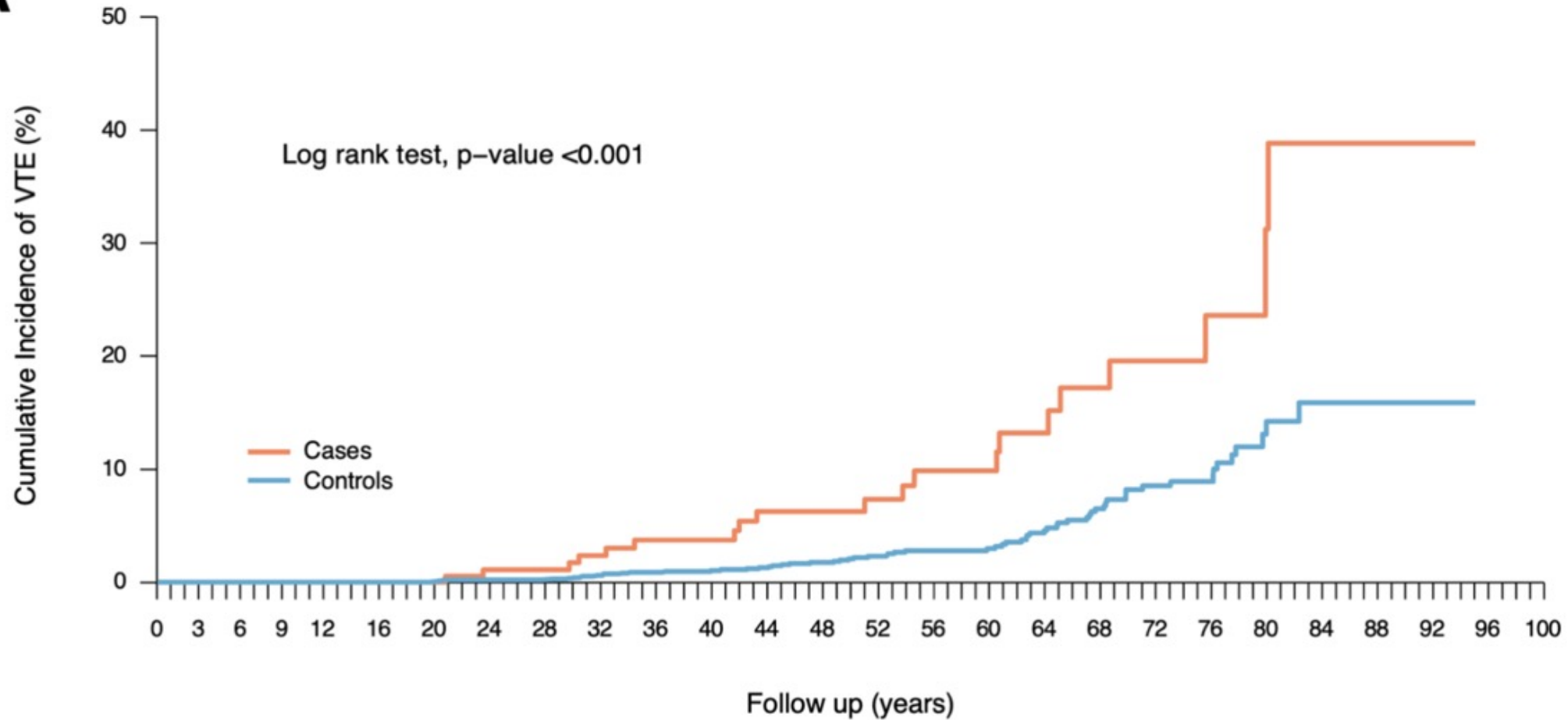
LUNDS  
UNIVERSITET

# Publikation 2. Ökad risk för VTE vid HAE

---



**A****B**

**A**

Grover SP, Sundler Björkman L, Egesten A, Moll S, Mackman N. Hereditary angioedema is associated with an increased risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2022 Sep 2



LUNDS  
UNIVERSITET

# Forskningsprojekt 2. HAE-behandling i Sverige

---



# Läkemedelsbehandling i Sverige 2005-2019

- HAE-kohort 239, varav 227 levande år 2019
- Kontrollkohort med 10 personer / patient matchade för ålder, kön och födelseän
- Kohorterna jämfördes med läkemedelsregistret (2005-2019)
- Uttag av läkemedel



# Frågeställningar

- 1. Hur har läkemedelsbehandling av HAE förändrats 2005-2019?
  - a. Långtidsprofylax
  - b. Akutmedicin
  
- 2. Interagerande läkemedel:
  - a. Blodtrycksmedicin (ACE-hämmare)
  - b. Östrogen



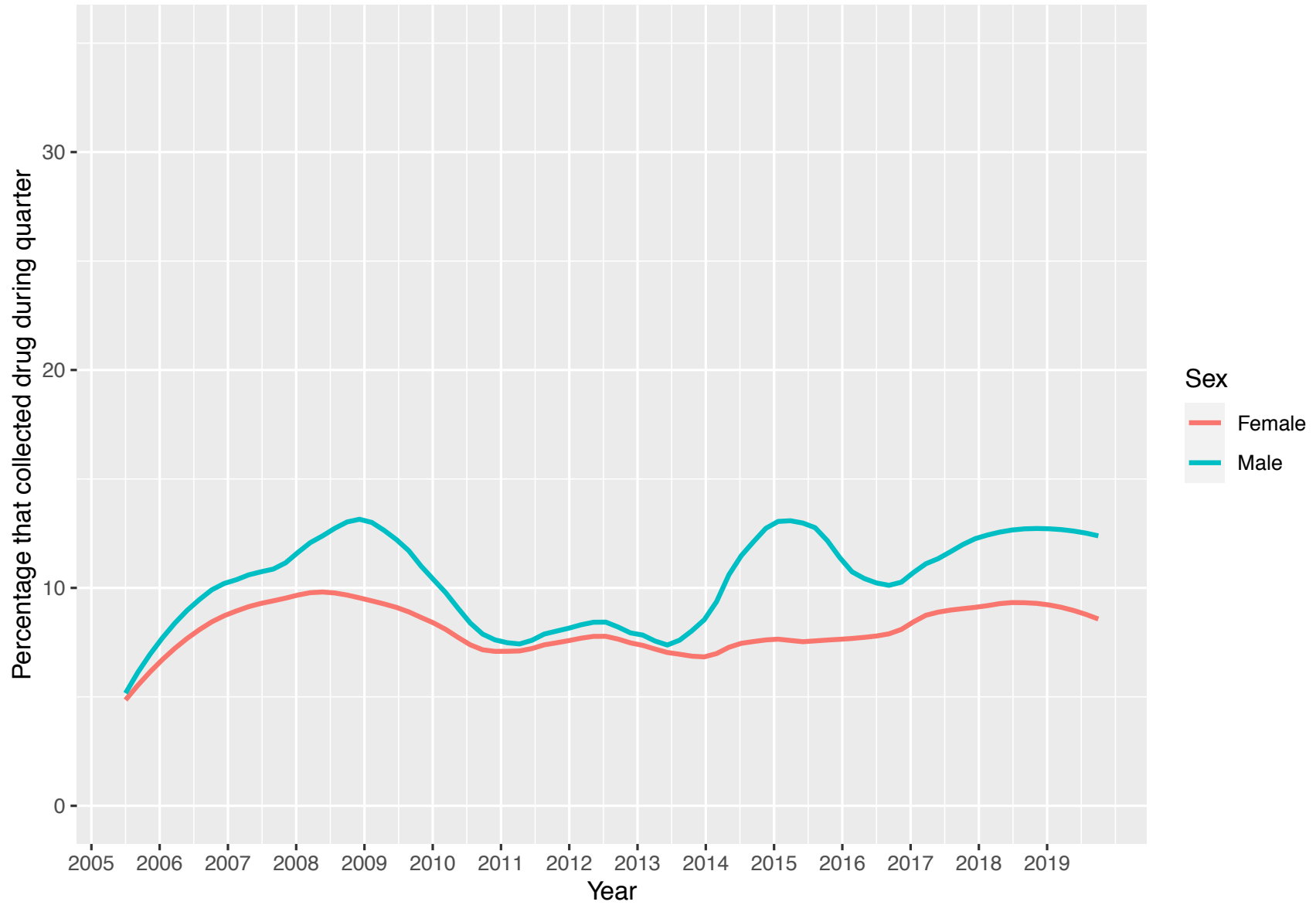
**Table I. Demographic characteristics of the study population**

	<i>HAE patients</i> n=239 (100%)	<i>Reference Population</i> <sup>1</sup> n=2 383 (100%) <sup>2</sup>
Male/Female (100%)	111/128 (46%/54%)	1 103/1 280 (46%/54%) <sup>3</sup>
Age (years) <sup>4</sup>		
0-9	10/6	100/60
10-19	15/21	150/209
20-39	31/35	301/348
40-59	27/37	260/376
≥60	26/19	162/248
<i>HAE type 1</i>	216 (90.4%)	
Male/Female	102/114 (47%/53%)	
<i>HAE type 2</i>	23 (9.6%)	
Male/Female	9/14 (39%/61%)	

<sup>1</sup>Control subjects were matched for year of birth, gender and county of residence. <sup>2</sup>For one HAE patient, only three control individuals could be identified. <sup>3</sup>Twelve individuals were deceased as of January 1<sup>st</sup>, 2020. <sup>4</sup>Age at date of enrollment in the study (January 1<sup>st</sup>, 2020).

Androgens

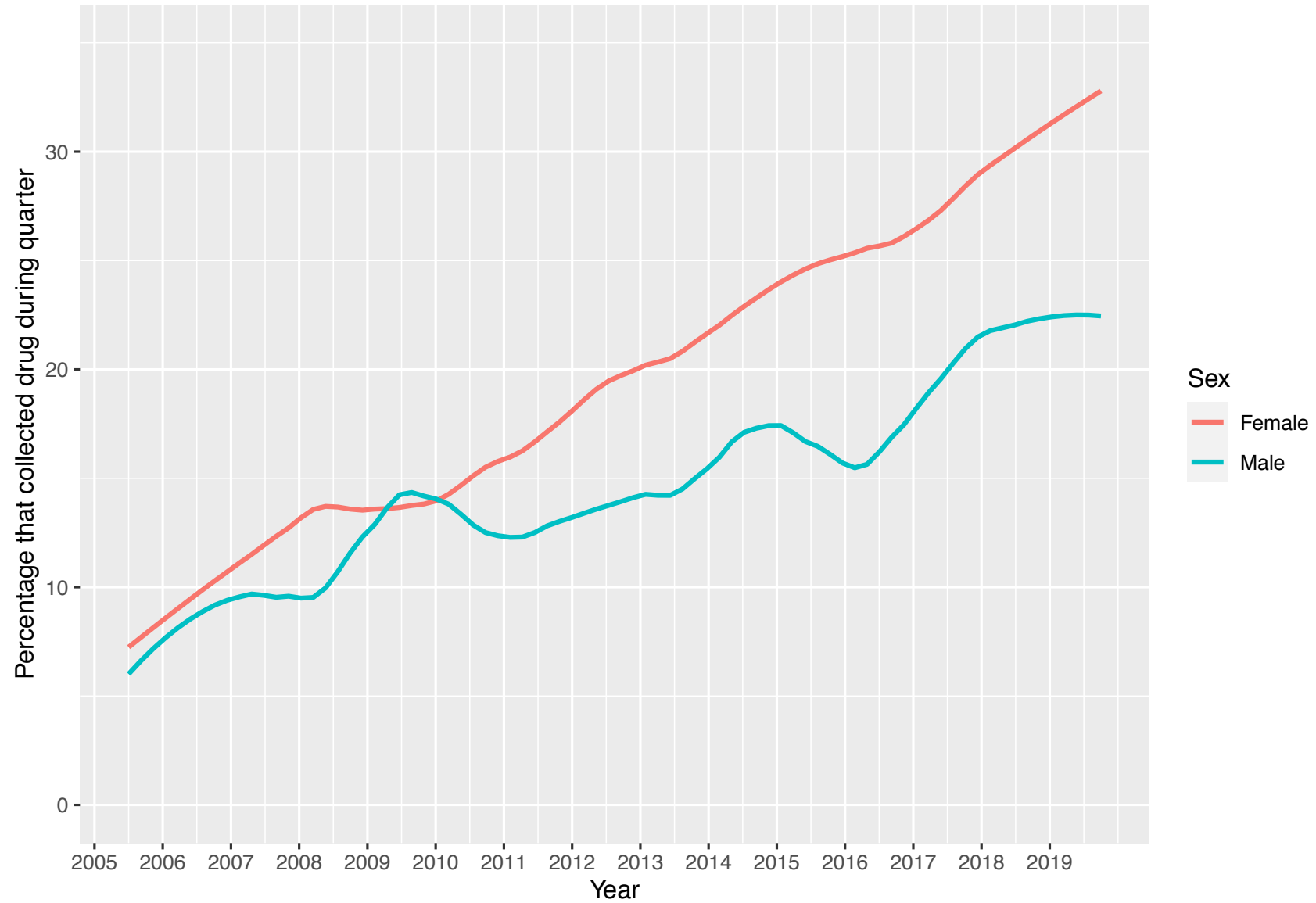
# Långtidsprofilax Androgener – Danazol och Oxandrolon



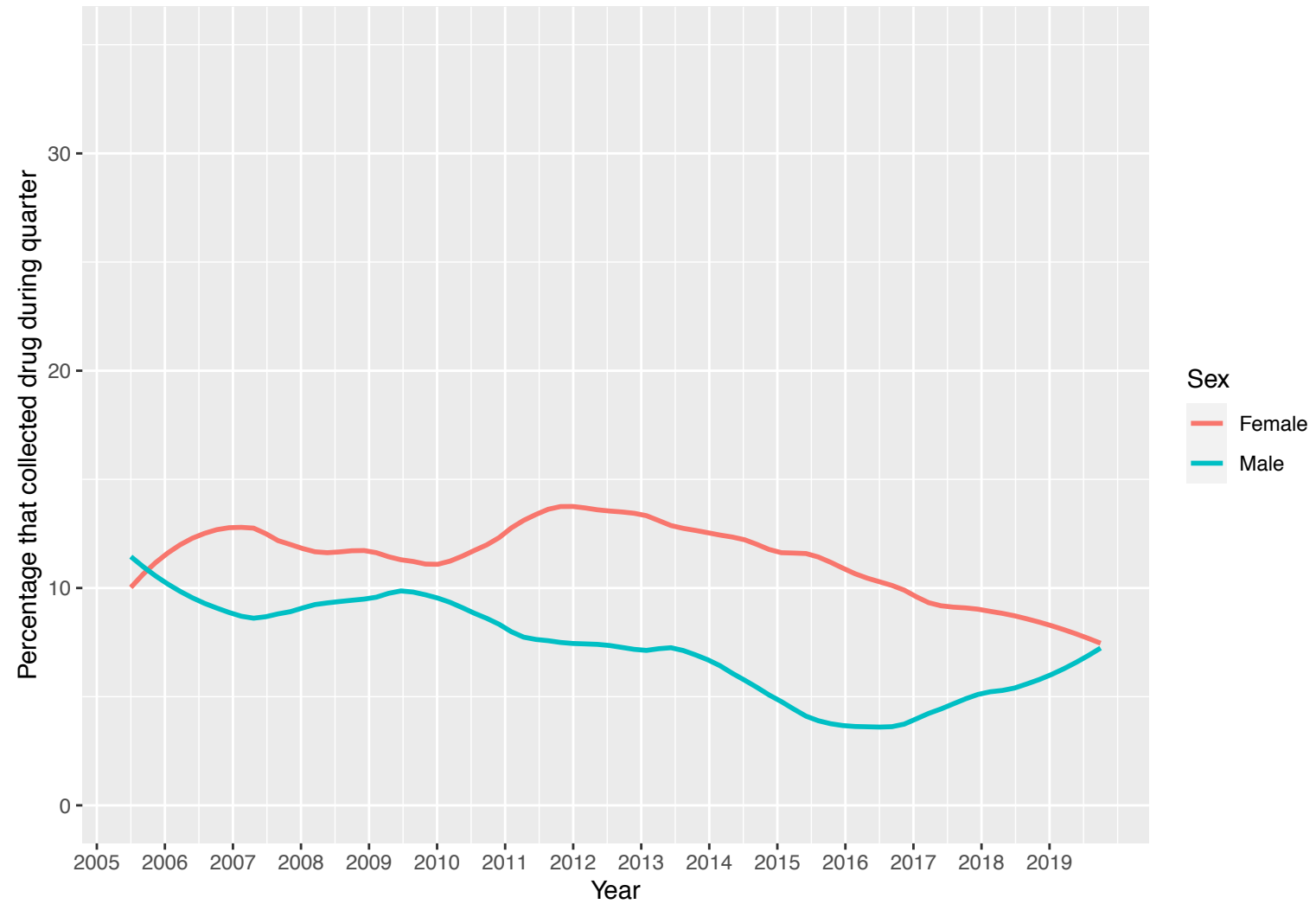


B06AC01

Långtidsprofylax C1-inhibitor ( $\geq 24000$  Enh/kvartal, dvs  $\geq 2000$  Enh/v)



B02AA02 Långtidsprofilax Tranexamsyra (uttag varje kvartal)

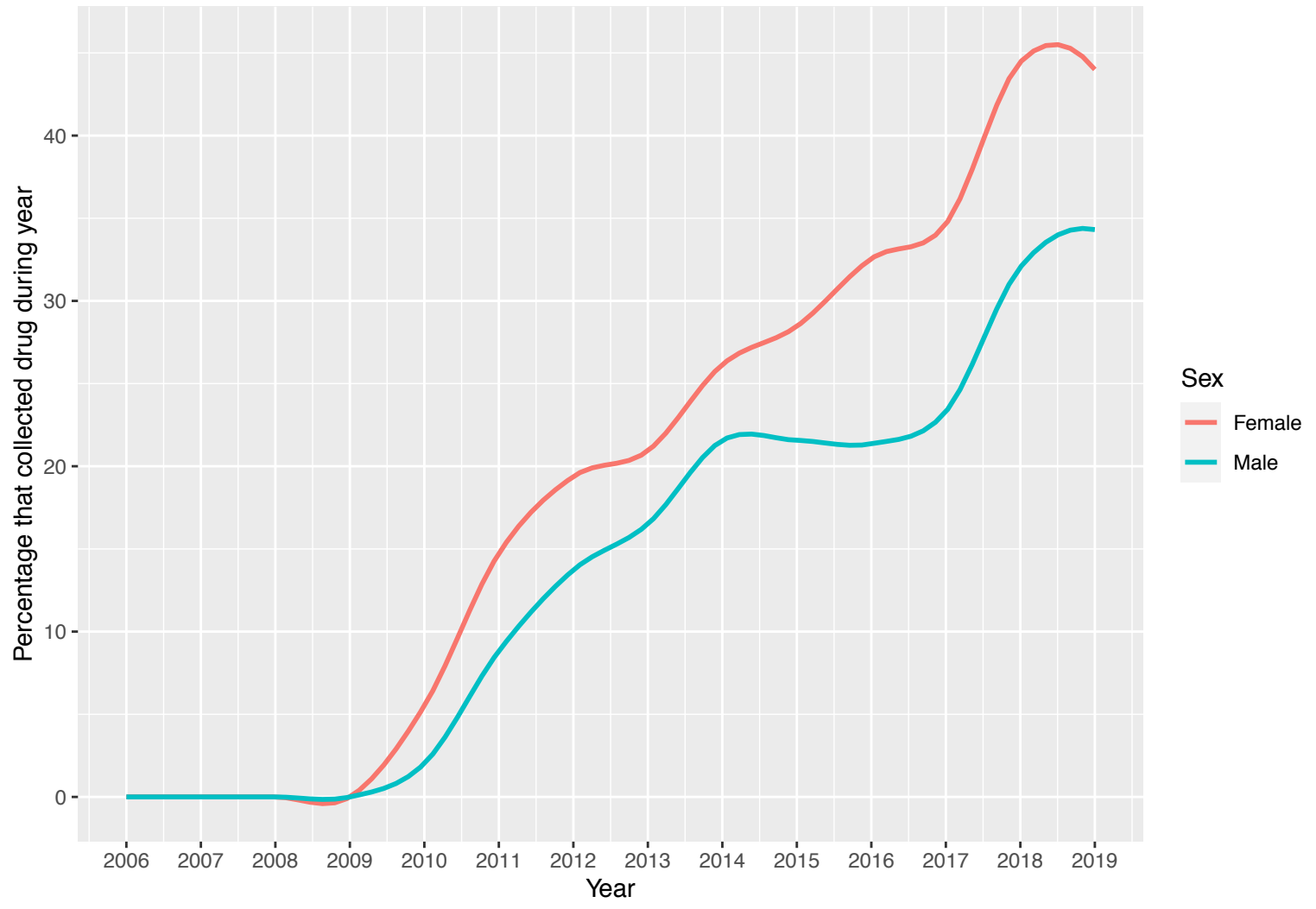


# Akutmedicin

- Icatibant (Bradykinin receptor 2 antagonist) introducerades i Sverige 2008
- C1 INH, godkänd i Sverige 2011



Icatibant      Icatibant (BR2-antagonist)



# Nya profylaxmediciner

- Bra tid att genomföra studien innan de nya profylaxmedicinerna introducerats.
- Kallikreinhämmare i tablettform: Berotralstat; 1 tablett dagligen.  
Godkänd för subvention 1 jan 2022
- Kallikreinhämmare i sprutform: Lanadelumab; 1 spruta varannan v. Kan glesas ut efter 3 månader.  
Godkänd för subvention 1 jan 2022
- C1 inh subkutant
- Flera andra på gång, tex FXIIa hämmare
- Hur ser behandlingstrenden ut om 5 år? Ikatibant?



LUNDS  
UNIVERSITET

# Delprojekt 3 och 4

## Autoantikroppar och lymfocyter vid HAE

---



# Forskningsfråga

Har patienter med hereditärt angioödem en ökad tendens att bilda autoantikroppar?

Hypotes: Brist på C1 inhibitor medför ett överaktivt adaptivt immunförsvar, med ökad produktion av immunglobuliner och risk för utveckling av autoantikroppar.



# Nationellt projekt

- Hoppas kunna inkludera minst 50 HAE-patienter i Sverige
- Frågeformulär om autoimmuna sjukdomar
- Autoantikroppar
- Allergiprover
- Immunglobuliner





# Analys

- ANA , anti-ENA, anti-dsDNA
- anti-kardiolipin, anti-Beta2-glykoprotein 1
- anti-Ro52
- anti-CCP, reuma-faktor (RF)
- ANCA
- anti-glatt muskel, anti-mitokondrier
- anti-parietalceller (anti-H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPas och anti-*Intrinsic Factor*)
- anti-tTG
- anti-TPO
- Total-IgE
- Phadiatop (björk, timotej, gråbo, häst, hund, katt, mögel, kvalster)
- Mix-föda (mjölkprotein, jordnöt, fisk, sojaprotein, räka, vete och äggvita)
- Immunglobuliner (IgA, IgM, IgG inklusive subklasser)



# Lokalt projekt – Lundapatienterna

- Ca 20 patienter i Lund jämförs med matchade kontroller
- Lymfocytpopulationer
- Cytokiner (tex typ 1-interferon, IL-17, IL-6)
- Komplementfragment (C3, C3a, C3d, C4a, C4d, C5a, iC3b, TCC)



# Sammanfattning

- HAE-patienter har:
  - viss ökad risk att drabbas av autoimmuna sjukdomar, framför allt SLE
  - viss ökad risk att drabbas av kardiovaskulär sjukdom, framför allt venös tromboembolism
  - ingen ökad risk att drabbas av cancer
  - Ingen ökad dödlighet
- Ca 50 % av HAE-patienterna i Sverige får långtidsprofylax
- Nytt terapiskifte på gång – påverkas risken för komorbiditet?
- Sannolikt ökad tendens att bilda autoantikroppar





LUNDS  
UNIVERSITET

Tack för uppmärksamheten!

---

