

|   |
|---|
| <p><b>Forsvarsdato:</b><br/>23.01.2015</p>  |
| <p><b>Titel:</b><br/><b>Hereditary and Acquired Angioedema in Denmark</b></p>   |
| <p><b>Forfatter:</b><br/>Anette Bygum</p>   |
| <p><b>Afdeling:</b><br/>Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital</p>  |
| <p><b>Dansk Resume:</b></p> <p>Hereditært angioødem (HAE) og erhvervet angioødem (AAE) er sjældne sygdomme med mangel på complement C1 esterase inhibitor (C1INH), som forårsager recidiverende hævelse af hud og øvre luftveje samt smertefulde maveanfald. De varierende kliniske manifestationer, uforudsigeligheden og de potentielt livstruende anfald betyder sammen med sygdommens sjældenhed, at diagnostik og behandling bliver særligt udfordrende.</p> <p>Et nationalt kompetencecenter blev etableret for at imødekomme disse patienters medicinske og psykosociale behov. Egenomsorg og selvbehandling af akutte anfald er fokusområder til at give patienterne en bedre livskvalitet og mindre behov for kontakt til sygehusvæsenet. Formålet med første del af undersøgelsen var at identificere og karakterisere alle HAE og AAE patienter i Danmark.</p> <p>Patienterne blev rekrutteret fra udvalgte hospitalsafdelinger, praktiserende hudlæger, patientforeningen samt det nationale reference-laboratorium (Unilabs). Førstegrads slægtninge tilgængelige i Danmark blev kontaktet og tilbudt complement undersøgelse mhp at identificere og inkludere alle symptomatiske og asymptomatiske patienter i studiet. For at minimere mørketallet, blev information om sygdommen formidlet via sundhedsprofessionelle og mere populære medier. I alt 95 patienter med HAE fra 31 familier blev inkluderet i studiet fra januar 2001 til juni 2013, hvor stamtræer blev udarbejdet. Den minimale prævalens af HAE i Danmark var 1:71.000 og prævalensen af AAE var 1:930.000.</p> <p>Data fra de første 82 patienter viste en gennemsnitsalder ved sygdomsdebut på 9.5 år varierende fra 0 til 54 år. Otteogtredive voksne og 2 børn havde den komplette triade med larynx og ekstremitetsødemer i kombination med mavesymptomer. Fem asymptomatiske HAE patienter (alle børn) blev identificeret ved familieudredning. Den diagnostiske forsinkelse på HAE blev reduceret fra 18.6 år i perioden 2001–2002 til 1.6 år i perioden 2009–2013. Dette er af stor betydning, idet HAE er den dødeligste sygdom indenfor dermatologi og allergologi, når den ikke diagnosticeres og behandles korrekt. Det må antages, at det signifikante fald i ventetiden på diagnostik, skyldes øget vidensniveau om HAE i Danmark kombineret med udredning og tidlig diagnostik af familiemedlemmer. Otte patienter med erhvervet C1INH mangel blev identificeret med en gennemsnitlig diagnostisk forsinkelse på 1.7 år. Seks patienter havde en klonal B-celle sygdom, som blev diagnosticeret gennemsnitligt 2.5 år efter første angioødem tilfælde. To af disse patienter havde monoklonal B celle lymfocytose.</p> <p>I et kohortestudie med 80 danske HAE patienter fulgt regelmæssigt i HAE centret, blev der registreret 7809 anfald over 469 patientår. I alt 1006 akutte hospitalsbesøg med angioødem blev registreret blandt 76 symptomatiske patienter. I observationsperioden ophørte næsten halvdelen af patienterne med igangværende langtidsprofylaktisk behandling med danazol eller tranexamsyre og ændrede behandlingsregimet til C1INH koncentrat eller icatibant ved behov. Det totale forbrug af C1INH koncentrat og icatibant i observationsperioden var henholdsvis 8839</p> |

hætteglas og 554 sprøjter. Antallet af behandlede anfald steg 3-fold, når patienterne skiftede fra akut behandling i hospitalsregi til hjemmebehandling, og patienterne havde en tilsvarende stigning i medicin-forbrug. Seks patienter, som havde hyppige anfald og praktiserede tidlig anfaldsbehandling, anvendte mere end halvdelen af den totale mængde C1INH koncentrat forbrugt i observationsperioden. I de fleste tilfælde er hyppigere brug af specifik HAE anfaldsbehandling betinget af tidligere underbehandling af akutte anfald og ophør med langtidsprofylakse. Hjemmebehandling reducerede det gennemsnitlige antal hospitals-besøg med 84%. Patienter i hjemmebehandling tager mere aktiv del i deres sygdoms-behandling og har større uafhængighed. HAE er en kostbar sygdom, men der er få patienter, og de nye effektive behandlinger kan markant reducere sygelighed og hindre letale anfald af HAE.

Et tysk-dansk retrospektivt studie blev gennemført mhp at undersøge fordele og risici ved langtidsbehandling med danazol. Et hundrede og atten patienter blev behandlet med danazol fra 2 måneder til 30 år. I alt havde 111 af 118 patienter effekt af danazol. Hyppigheden af akutte anfald under danazol behandling blev reduceret til 16.2% og anfaldene var betragteligt mildere end før behandlingen. Frekvensen af larynxødem blev reduceret til 4.8%. Bivirkninger optrådte hos 93 af 118 patienter og førte til seponering af danazol hos 30 patienter. Studiet viste, at det er vigtigt at være opmærksom på effekt-bivirknings ratio ved denne terapi, som potentielt kan være livslang. I regi af det europæiske *PREHAEAT*, blev der indledt et samarbejde med forskere fra Frankrig mhp at foretage mutationsscreening i *SERPING1* genet i den danske HAE kohorte. Vi identificerede 21 forskellige mutationer i 25 af 26 undersøgte familier. Tretten mutationer blev beskrevet for første gang i dette studie. En fjerdedel af patienterne havde de novo mutation forårsaget af genetisk instabilitet, hvilket understreger, at ikke alle HAE patienter har sygdomsramte familiemedlemmer. Ni HAE patienter (15%) havde en mulig sygdomsaggraverende polymorfi c.-21T> C, som dog ikke ændrede fænotypen. En HAE score blev udviklet mhp at foretage geno-fænotype korrelationer. Der var imidlertid ingen sammenhæng mellem C1INH funktion og alder ved første anfald, sygdomsscore eller patienter med og uden ødem af hud, mave og larynx eller patienter i langtidsprofylaktisk behandling. Mangel på genotype-fænotype korrelationer begrænser nytten af genetisk testning til at forudsige sygdomsprognosen.

Sygdomsbyrden blev evalueret i 2 studier. I et dansk kohortestudie med 80 patienter blev det dokumenteret, at HAE markant reducerer den sygdoms-relaterede livskvalitet. Mere end halvdelen af patienterne udtrykte, at HAE har en signifikant psykologisk indflydelse på deres liv og giver restriktioner i fysisk formåen. Hjemmebehandling forbedrede signifikant de målte parametre for sygdomsbyrde fraset tanker omkring sygdommens arvelighed. Effekt af hjemmebehandling med C1INH koncentrat på livskvaliteten blev vurderet med *dermatology life quality index* (DLQI) og *short form 36* (SF-36) spørgeskemaer hos de første 7 patienter som gennemgik oplæringsprogrammet. Hjemmebehandling med C1INH koncentrat forbedrede QoL såvel på fysiske som psykologiske parametre. Patienterne fik et normalt liv uden restriktioner relateret til HAE.

Sammenfattende er det lykkedes at opfylde disputatsens mål om at etablere en unik national kohorte af patienter med C1INH mangel og beskrive disse klinisk, epidemiologisk og molekylærgenetisk. Baseret på data fra HAE centret, er der dokumenteret en signifikant reduktion i forsinkelse på diagnose samt et markant ændret behandlingsparadigme. Effekt og bivirkninger af langtidsbehandling med danazol blev belyst i et retrospektivt tysk-dansk studie. Halvdelen af danske patienter lærte at behandle akutte anfald i hjemmet, og det blev vist, at hjemmebehandling havde signifikant indflydelse på den helbredsrelaterede livskvalitet.

Endelig er flere kliniske og translationelle forskningsprojekter initieret og netværk etableret med klinikere og laboratorieforskere i Danmark og udlandet.