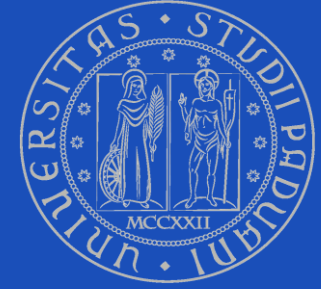




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Medicina-DIMED
UOS Malattie allergiche immunologiche ambientali



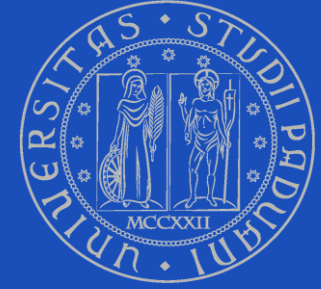
sum.school
SIMEU
accademia
dei direttori
BOLOGNA 18-19 SETTEMBRE 2017

Mauro Cancian

Reazioni allergiche in urgenza
Appropriatezza ed efficacia

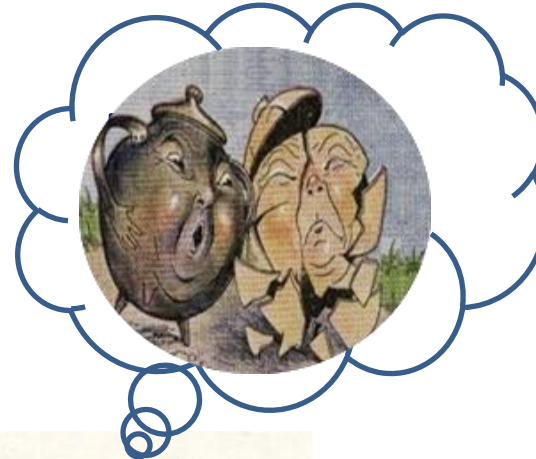


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Medicina-DIMED
UOS Malattie allergiche immunologiche ambientali



Mauro Cancian, MD, PhD

- Hereditary Angioedema International Working Group (HAWK)**
- Associated member ERN RITA (rare immunodeficiencies)**
- Italian network for C1-INH-HAE (ITACA)**
- Centro di riferimento interregionale per le malattie rare del sistema immunitario –
angioedema ereditario**
- ❖ **POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE INERENTI GLI ARGOMENTI TRATTATI
BIOCRYST, CSL BEHRING, MENARINI, NOVARTIS, SHIRE, SOBI**
- ❖ **NESSUN CONFLITTO O INFLUSSO INERENTE LA PRESENTAZIONE ODIERNA**



Allergie

Rilevanza epidemiologica, scientifica, clinica anche in PS...

Prevalenza



15 % nella popolazione generale

PubMed allergy and emergency room
Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Search results
Items: 1 to 20 of 3137

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Search results
Items: 1 to 20 of 3137

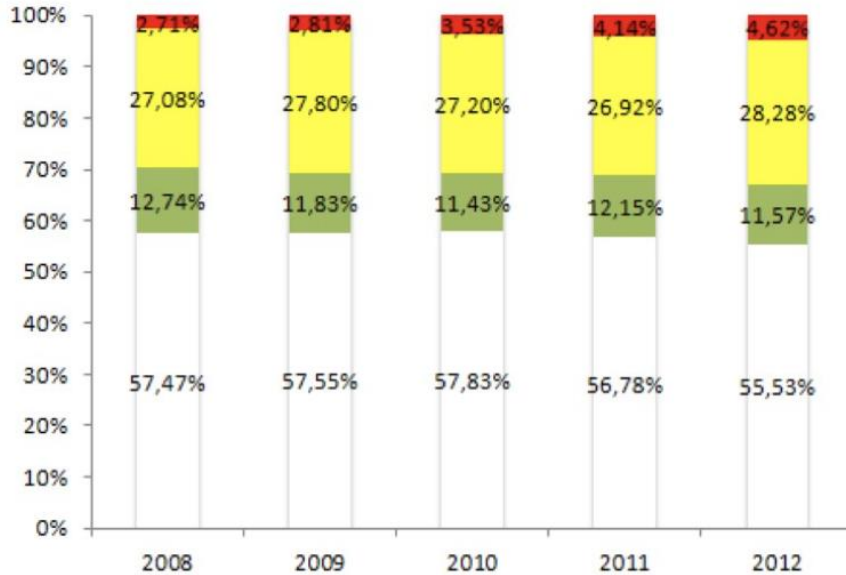


Accessi in PS: 425.862 → 4040 per allergie

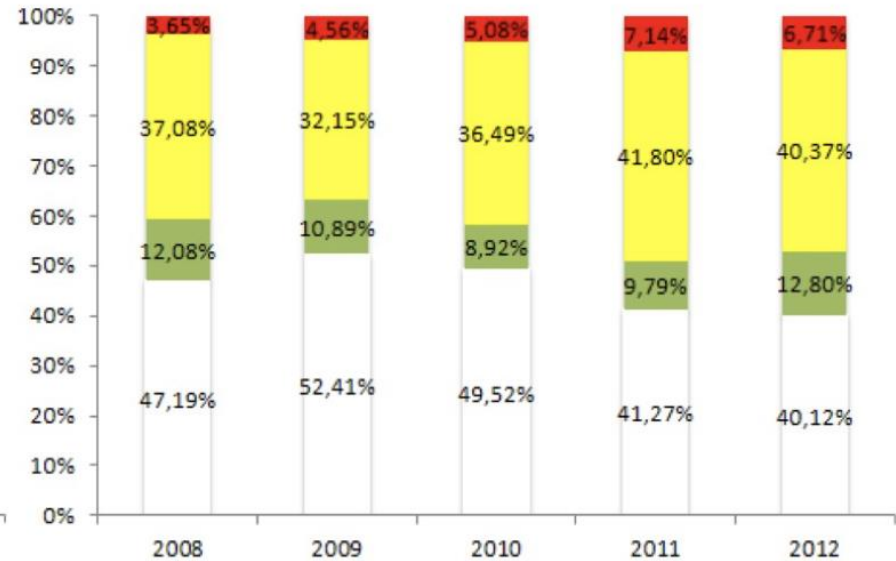
M.Cancian et al, Allergy 2014

Impegno assistenziale in PS...

Triage PS generale

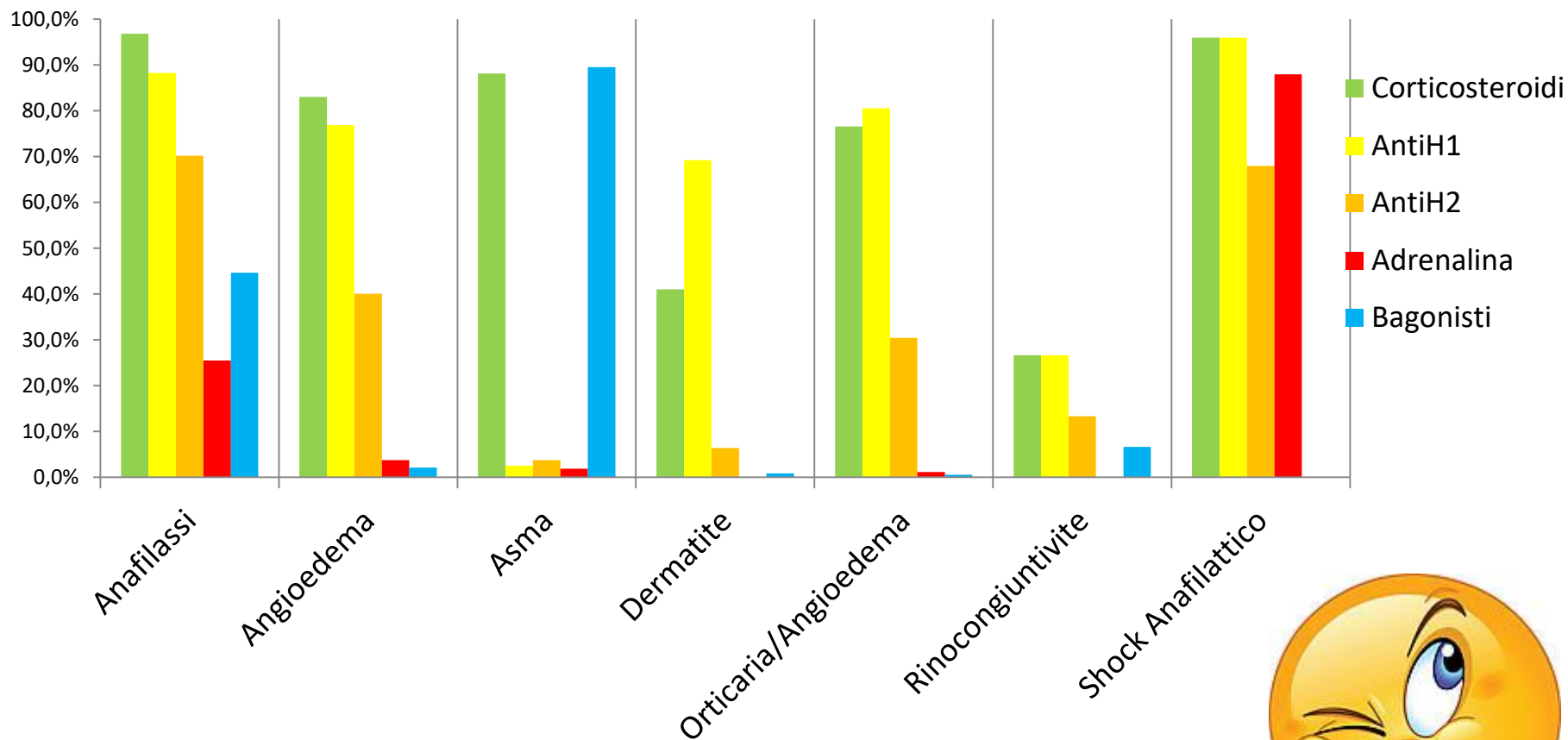


Triage Allergie



- ✓ Differenza significativa ($p < 0.001$) dell'attribuzione dei codici di triage rosso/giallo fra allergopatie ed accessi globali.
- ✓ Trend di incremento dell'attribuzione dei codici rossi per manifestazioni allergiche statisticamente significativo ($p < 0.001$)

Terapia in PS



- ✓ Corticosteroidi ed antistaminici i più prescritti ● ●
- ✓ Ampio impiego di anti-H2: giustificato ? ●
- ✓ Adrenalina: sempre somministrata quando opportuno ? ●



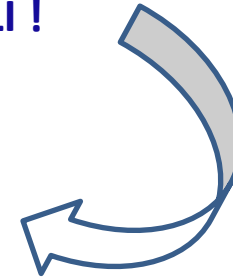
M.Cancian et al, Allergy 2014

Adrenalina nell'anafilassi

- **ASSENZA DI STUDI RANDOMIZZATI SU IMPIEGO IN ACUTO (ETICITA' - DIFFICOLTA' DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN PS)**
- **VEROSIMILMENTE SOTTO-UTILIZZATA → TIMORE DI EFFETTI COLLATERALI ? (POTENZIALE ARITMOGENO SPECIE PER VIA EV NEGLI ANZIANI)**
- **VIE DI SOMMINISTRAZIONE ETEROGENEE**
- **FORMA AUTOINIETTABILE GRATUITA NON SEMPRE PRESCRIVIBILE DA PS IN DIMISSIONE**
- **KIT AUTO-INIETTABILI COSTOSI E CON PROBLEMATICHE DI DOSAGGIO**
- **ATTUALI FORMULAZIONI IN FIALE ECONOMICHE / TERMOSTABILI !**

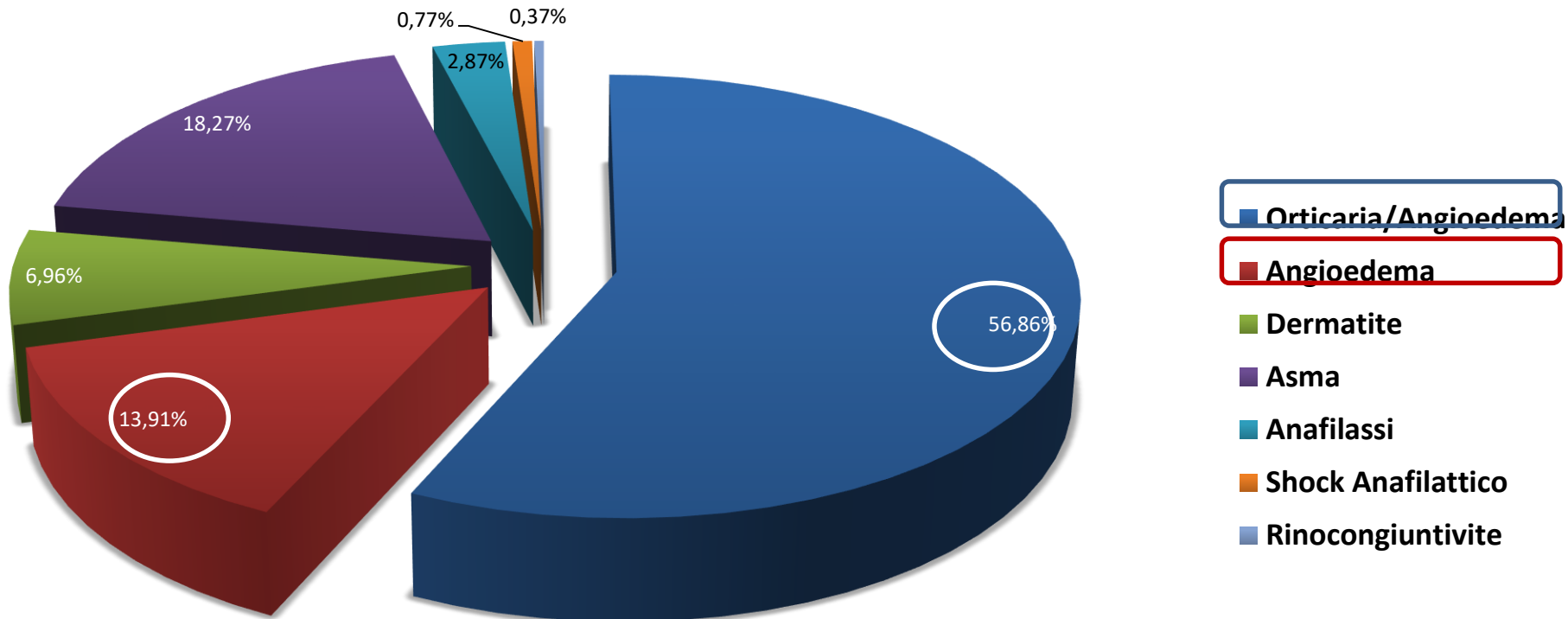


**se possibile follow up specialistico
dedicato in dimissione**



Allergie in PS

Tornando alla prevalenza...





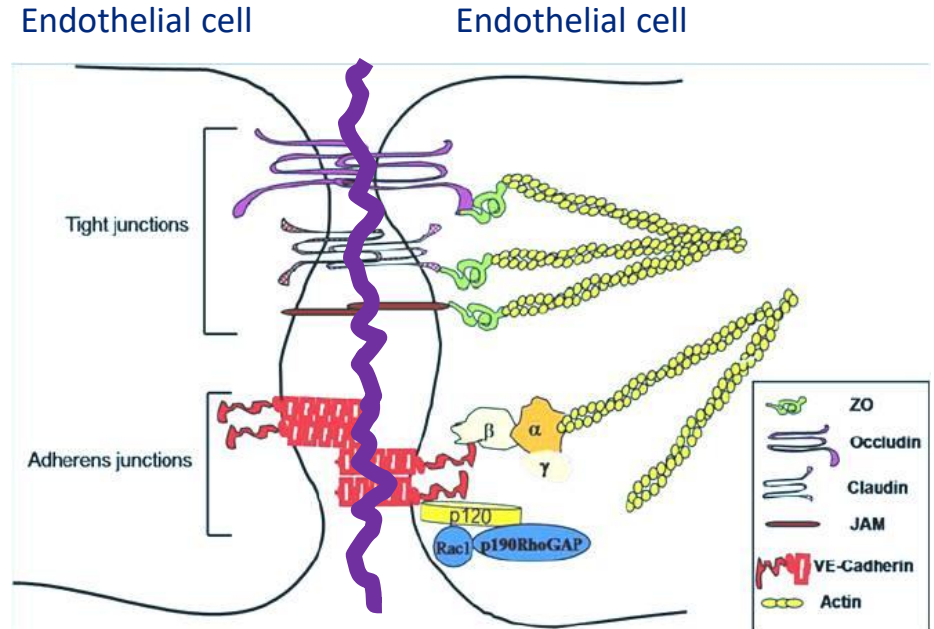
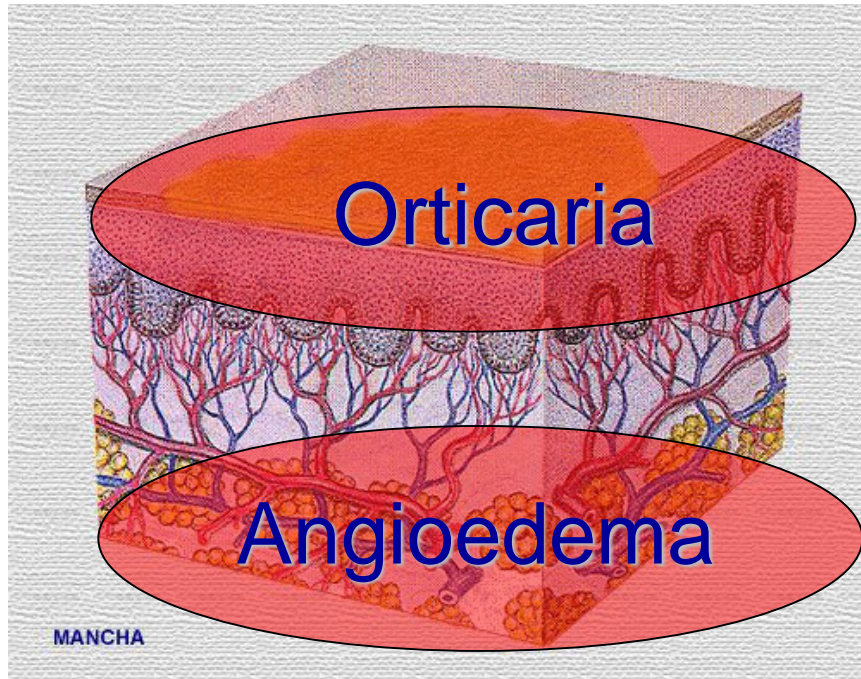
Orticaria e angioedema: rilevanza in PS

Analisi degli accessi per «allergie» al Ps centrale dell'AOP 2008-12: 4.040/425.862 (0.9%)

Patologie	BIANCO	VERDE	GIALLO	ROSSO
Dermatite	86,48%	8,90%	4,63%	0,00%
Rinocongiuntivite	80,00%	20,00%	00,00%	0,00%
Orticaria/Angioedema	60,03%	14,41%	25,42%	0,13%
Angioedema	31,85%	14,41%	52,85%	0,89%
Asma	6,10%	0,14%	68,70%	25,07%
Anafilassi	4,31%	4,31%	76,72%	14,66%
Shock Anafilattico	0,00%	3,23%	77,42%	19,35%

M. Cancian et al, Allergy 2014

Orticaria e angioedema: fisiopatologia



Vandenbroucke et al. Ann NY Acad Sci 2008



Orticaria: sinonimo trasversalmente diffuso di "fastidio"



CORRIERE DELLA SERA

E' POLEMICA SULLA REGOLAMENTAZIONE DELLA CAMPAGNA ELETTORALE. BASSANINI: E' GIA' INIZIATA. E MASTELLA CHIEDE STESSI LIMITI ALLA STAMPA

Berlusconi: par condicio? Mi da' l'orticaria

Zaia: «Mi fa venire l'orticaria»

Il sindaco chiederà alla direzione veneta di procedere con le candidature e domani sarà alla manifestazione di Roma sfidando i fischi. La pasionaria Dal Lago: pronta a sfiduciarlo di Filippo Tosatto

27 febbraio 2015



Tv, Bersani a Berlusconi: "Le regole gli danno l'orticaria"



Beppe Grillo
14 febbraio 2012

"Sto cominciando ad avere l'orticaria nei confronti dell'Europa e delle banche. <http://bit.ly/wcKnpz> Non sopporto più la classe politica e neanche la maggior parte degli elettori farlocconi, mi cominciano ad irritare anche i colleghi di lavoro e la sveglia mattutina. Mi chiedo se questi sono i sintomi di una pericolosa malattia oppure le avvisaglie di una mia guarigione. Secondo me l'unica risposta a questo mondo impazzito e un potente vaffanculo stile Grillo senza se e senza ma. [...]



Blog di Beppe Grillo - L'orticaria è contagiosa

Il Papa: ho l'orticaria per gli attacchi a Pio XII

«Il suo ruolo va letto nel contesto dell'epoca»

14 Giugno 2014



LIBERO 24x7

Prima pagina Lombardia Lazio Campania Emilia Romagna Veneto Piemonte Puglia Sicilia
Cronaca Economia Politica Spettacoli e Cultura Sport Scienza e Tecnologia

Fratelli d'Italia si presenta. Porcelli: "Orticaria se penso al Pdl"

Inews 13-12-2013

Fratelli d'Italia, il movimento politico di destra guidato da Giorgia Meloni, si

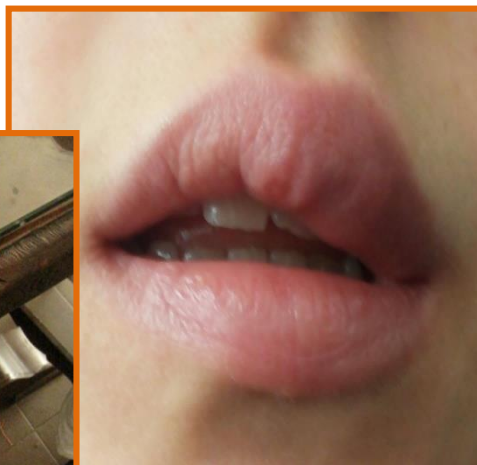
Persone: gianni porcelli

Orticaria in PS: a volte un problema, mai un pericolo

Terapia sintomatica (antistaminici, steroidi) da proseguire alcuni giorni



Angioedema: molto più rilevante e spesso pericoloso



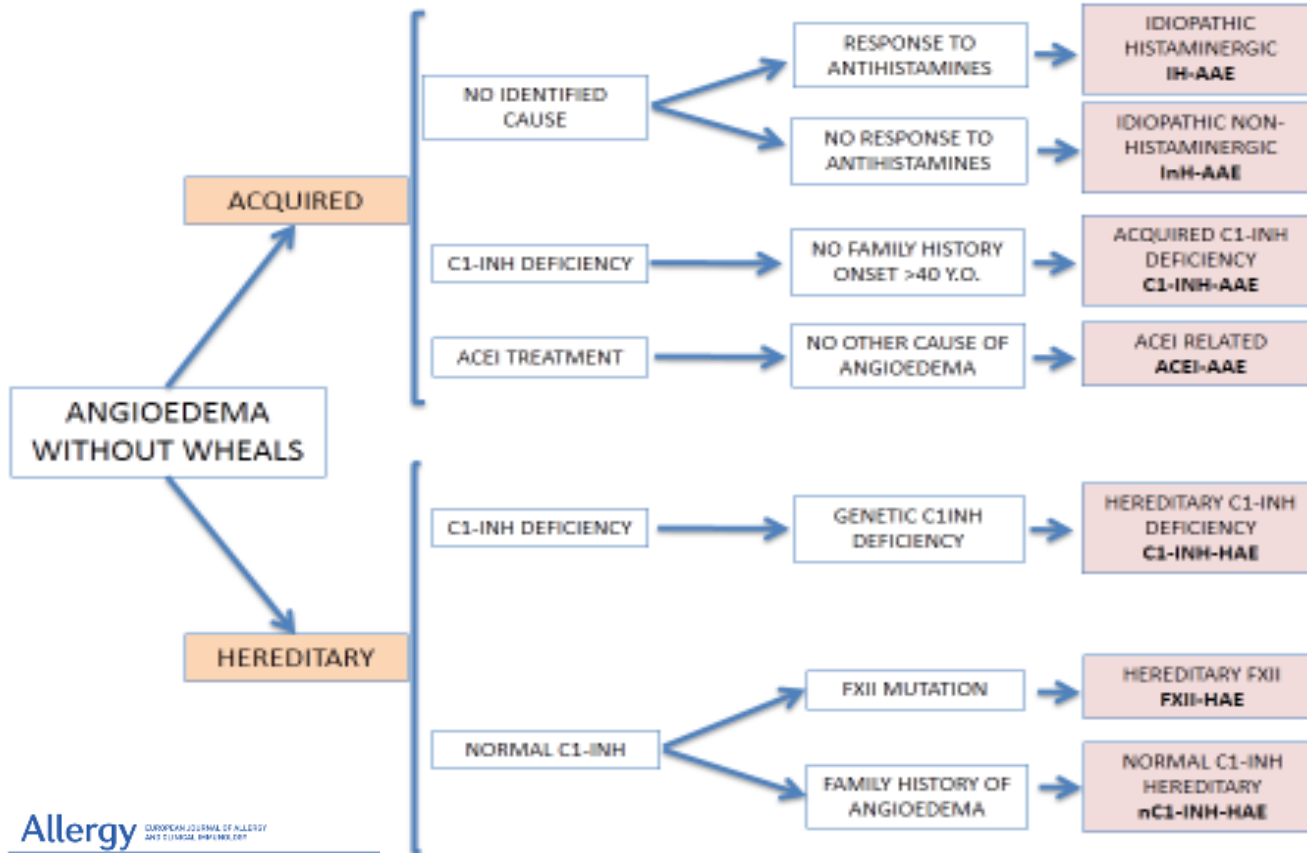
Angioedema: sede, età, sesso, razza variabili



O un'unica «malattia» che noi vogliamo vedere in modi diversi....?

Classificazione degli angioedemi

genotipo + fenotipo



Istamina

Sconosciuto (BK?)

Bradichinina

Bradichinina

Bradichinina

Sconosciuto (BK?)

Sconosciuto (BK?)

SPORADICO vs. RICORRENTE



» Look Inside



» Get Access

EM - ORIGINAL

Internal and Emergency Medicine

February 2014, Volume 9, Issue 1, pp 85-92

First online: 04 September 2013

Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts

Marco Cicardi  , Paolo Bellis, Giuliano Bertazzoni, Mauro Cancian, Maurizio Chiesa, Paolo Cremonesi, Pietro Marino, Nicola Montano, Claudia Morselli and 4 more



Article Metrics

6

Citations 

2

Social Shares 

AUT 1 10U14



ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES  

Search for

REVIEW

- Home
- Articles
- Authors
- Reviewers
- About this journal
- My Orphanet Journal of Rare Diseases

Research

Open Access

A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy

Andrea Zanichelli^{1*}, Francesco Arcoletto², Maria Pina Barca³, Paolo Borrelli⁴, Maria Bova⁵, Mauro Cancian⁶, Marco Cicardi¹, Enrico Cillari², Caterina De Carolis⁷, Tiziana De Pasquale⁸, Isabella Del Corso⁹, Paola Cesinaro Di Rocco¹⁰, Maria Domenica Guarino¹¹, Iliaria Massaro¹², Paola Minale¹³, Vincenzo Montinaro¹⁴, Sergio Neri¹⁵, Roberto Perricone¹¹, Stefano Pucci⁸, Paolina Quattrocchi¹⁶, Oliviero Rossi¹⁷, Massimo Triggiani¹⁸, Giuseppina Zanierato¹⁹ and Alessandra Zoli²⁰



Diagnostic and therapeutic management of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: the Italian experience

Mauro Cancian, and the Italian network for C1-INH-HAE (ITACA)

Purpose of review

Hereditary angioedema (HAE) due to C1-inhibitor (C1-INH) deficiency (C1-INH-HAE) is a rare disease, with a reported prevalence of about 1 : 50 000. C1-INH-HAE causes disabling symptoms, which may be life-threatening if swelling affects upper airways. Diagnostic procedures are now well established and the role of bradykinin as the main mediator of plasma outflow eliciting angioedema formation has been clearly elucidated.

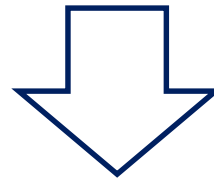
Recent findings

Increased understanding of the pathogenesis of C1-INH-HAE allowed in recent years the development of new drugs targeted to inhibit bradykinin synthesis (Ecallantide) or activity (Icatibant). At the same time, a recombinant C1-INH concentrate (Ruconex) was produced from the milk of transgenic rabbits and two plasmid-derived C1-INHs (Beriner, Cinzyse) underwent controlled trials to obtain marketing authorization. In 2012, an Italian network for C1-INH-HAE (ITACA) was established by physicians of 17 HAE reference centres to collect data from Italian patients and to homogenize and improve the diagnostic and therapeutic

- Top
- Abstract
- Background
- Methods
- Results
- Discussion
- Conclusion
- Competing interests

- **Acquisito od ereditario**
- **Causa identificabile / idiopatico**
- **Istamina / bradichinina / incerto ...?**
- **Sporadico o ricorrente**

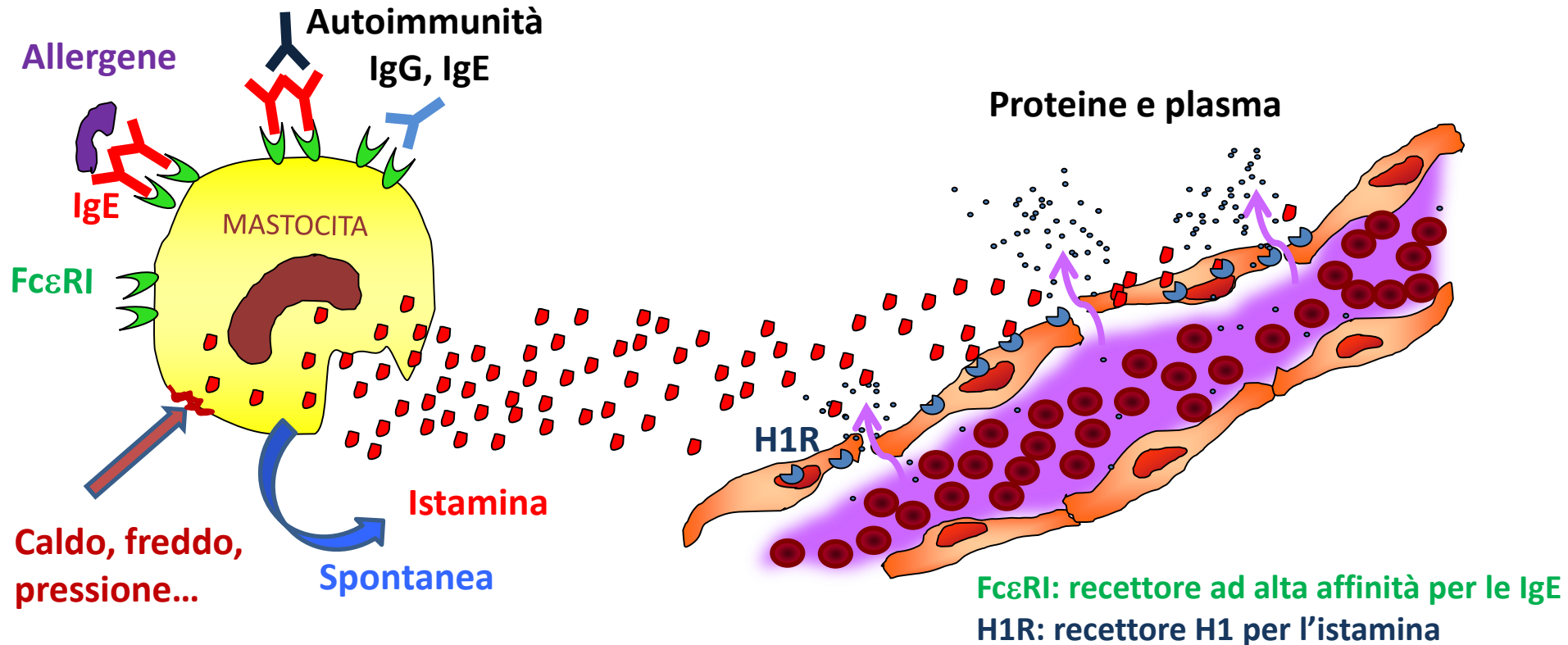
IN REAL LIFE



**ESPRESSIONE CLINICA - APPROCCI DIAGNOSTICI - TERAPIE
MOLTO DIVERSI**

Angioedemi: sempre istaminergici se con orticaria

Mediati da istamina anche la maggior parte degli angioedemi isolati



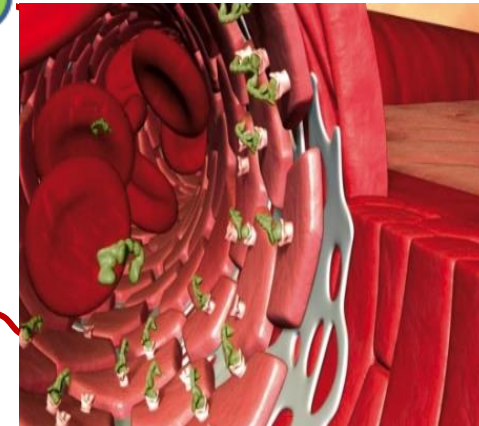
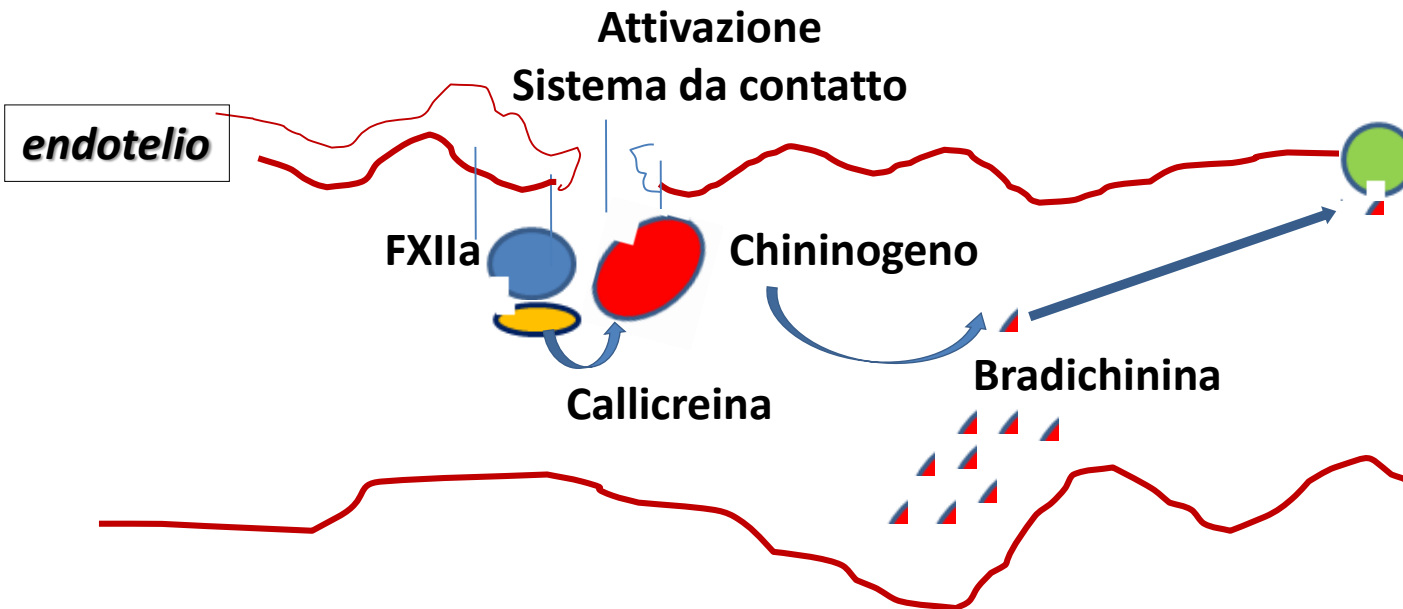
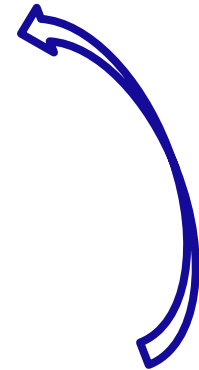
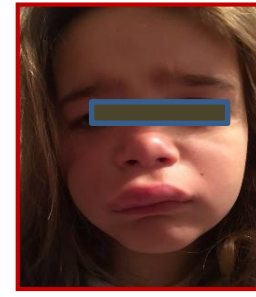
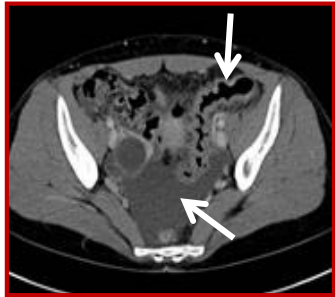
- Se sporadici: nesso temporale con stimolo, causa spesso identificabile
- Se idiopatici ricorrenti: risposta ad antistaminico come criterio diagnostico

TRATTAMENTO ANALOGO AD ALLERGIE → ADRENALINA, ANTISTAMINICI, STEROIDI

Angioedemi bradichinergici: meno comuni ma non rari



Isolati, non associati ad orticaria



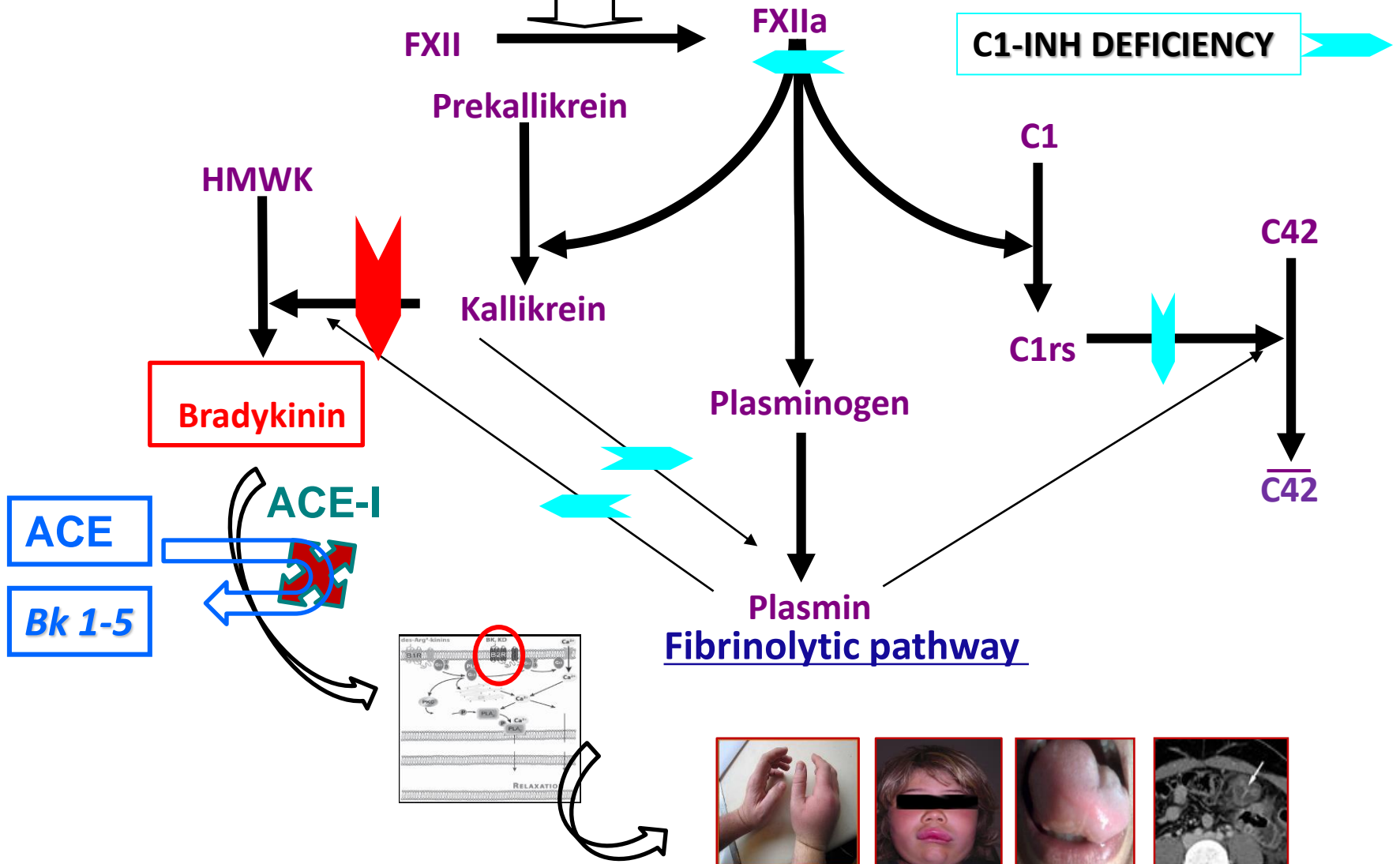
Angioedemi bradichinergici



Contact system

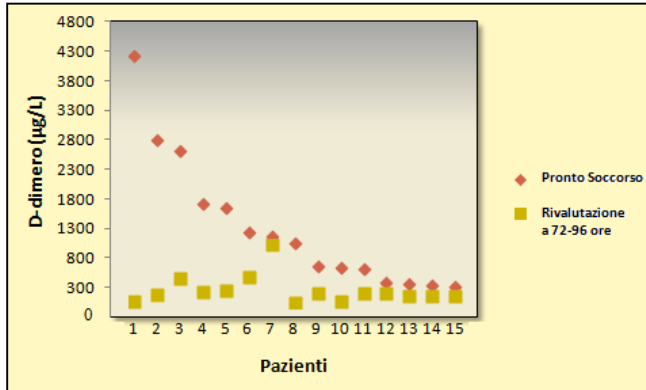
TRAUMA

Complement pathway

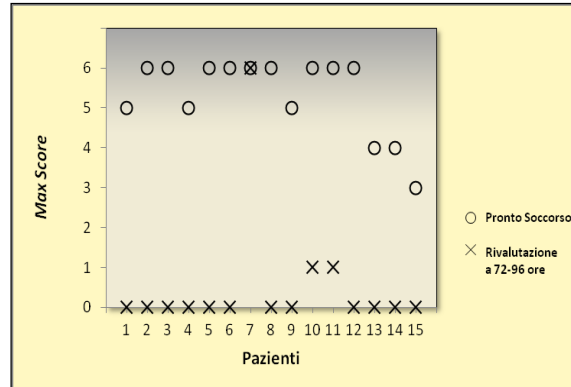


Angioedema: nessun test in urgenza discrimina il tipo

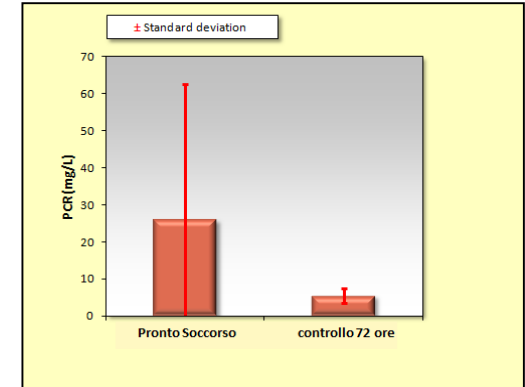
D-dimero e PCR elevati in tutte le forme, non fattore di rischio internistico



D-dimero in PS e al follow up



Max Score in PS e al follow up



PCR in PS e al follow up

- D-dimero e PCR correlano con intensità orticaria e angioedema (UAS/AAS)
- Regrediscono parallelamente alla diminuzione dell'UAS/AAS (48-72 h)
- Non predittivi di TVP/Embolia o complicanze internistiche

Cancian M et al. JACI 2015;135 (2): AB134

Angioedemi da carenza di C1-inibitore (C1-INH)



- Deficit EREDITARIO di C1 inibitore (C1-INH-HAE)

Antigenico (85%) o solo funzionale (15%)

Prevalenza → 1:50.000 ♀ ≈ ♂



*Difetto di sintesi Cr11
Mutazione Serping1
Autosomico dominante*

25 % neo-mutazioni = gene ed attività di C1-INH normale nei genitori

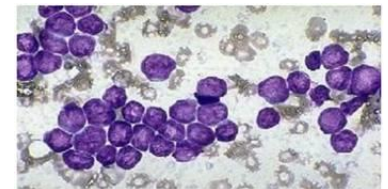
Zanichelli A et al (ITACA), Orphanet J Rare Dis 2015; Cancian M et ITACA, Curr Opinion Allergy Clin Immunol 2015

- Deficit ACQUISITO di C1 inibitore (C1-INH-AAE)

Molto più raro → 1:500.000

Generalmente paraneoplastico (LNH..)

Esordio tardivo, correlato alla patologia associata



*Anticorpi αC1INH
Eccessivo consumo
Non trasmissibile*

Castelli R et al, Crit Rev Oncol Hematol 2013

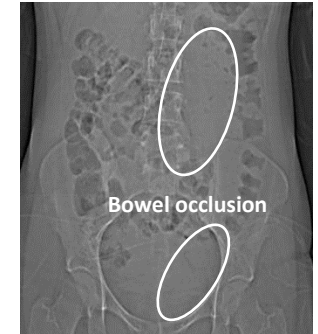
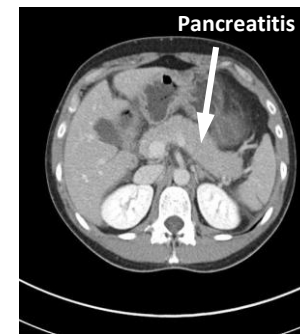
Angioedemi da carenza di C1-inibitore (C1-INH)

Manifestazioni cliniche spontanee/imprevedibili nella >> % dei casi

Favorite da estrogeni / ACE-INH / traumi / procedure invasive / stress...



ANGIOEDEMA GASTROINTESTINALE TIPICO



Zingale LC et al, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008

Cancian M et al, *Gastroenterology* 2011

Angioedemi da carenza di C1-INH

Diagnosi clinica e bioumorale (raramente necessaria ricerca mutazioni)

Potenziale test di laboratorio in urgenza

TIPO DI ANGIOEDEMA	C1-INH	C1-INH	C4	C1q	Anticorpi Anti-C1-INH
HAE tipo I	<50%	<50%	Ridotto	Normale	Negativi
HAE tipo II	>50%	<50%	Ridotto	Normale	Negativi
C1-INH-AAE	</>50%	<50%	Ridotto	Ridotto (nel 70%)	Alto titolo (nel 70%)

Internal and Emergency Medicine
December 2010, Volume 5, pp 481-489

Angioedema due to C1 inhibitor deficiency in 10

Authors: Andrea Zanchelli

Cite this article as:
Cicardi M & Zanchelli A. Intern Emerg Med 2010;5:481-9. doi:10.1007/s11739-010-0483-5

REVIEW ARTICLE

Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group

M. Cicardi¹, K. Bork², T. Caballero³, T. Craig⁴, H. H. Lüpf⁵, H. Longhurst⁶, A. Reshel⁷ & B. Zuraw⁸ on behalf of HAWK* (Hereditary Angioedema International Working Group)

¹Department of Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Università di Milano, Ospedale L. Sacco, Milano, Italy; ²Department of Dermatology, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany; ³Sección de Alergia, Hospital Universitario La Paz, Health Research Institute, IISGM, Madrid, Spain; ⁴Departments of Medicine and Pediatrics, Penn State University, Hershey, PA, Institute for Asthma and Allergy, Wheaton, MD, USA; ⁵Reims and the London NHS Trust, London, UK; ⁶Shaba Medical Center, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ⁷University of California, San Diego, CA, USA.

ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES

A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy

Andrea Zanchelli¹, Francesco Anzillo², Maria Rosa Barco³, Paolo Bonelli⁴, Maria Bova⁵, Haim Cancian⁶, Marco Ciavelli⁷, Enrico Cibati⁸, Caterina De Carli⁹, Frisone De Pasquale¹⁰, Loredana Del Corral¹¹, Paola Cesinaro Di Rocca¹², Maria Domenica Guastaldi¹³, Ilana Hasson¹⁴, Paola Haidich¹⁵, Vincenzo Montomali¹⁶, Sergio Neri¹⁷, Roberto Panfili¹⁸, Stefano Passi¹⁹, Paulina Quilicchio²⁰, Oliviero Rossi²¹, Massimo Triggiani²², Giuseppina Zampieri²³ and Alessandra Zilli²⁴

REVIEW

Diagnostic and therapeutic management of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: the Italian experience

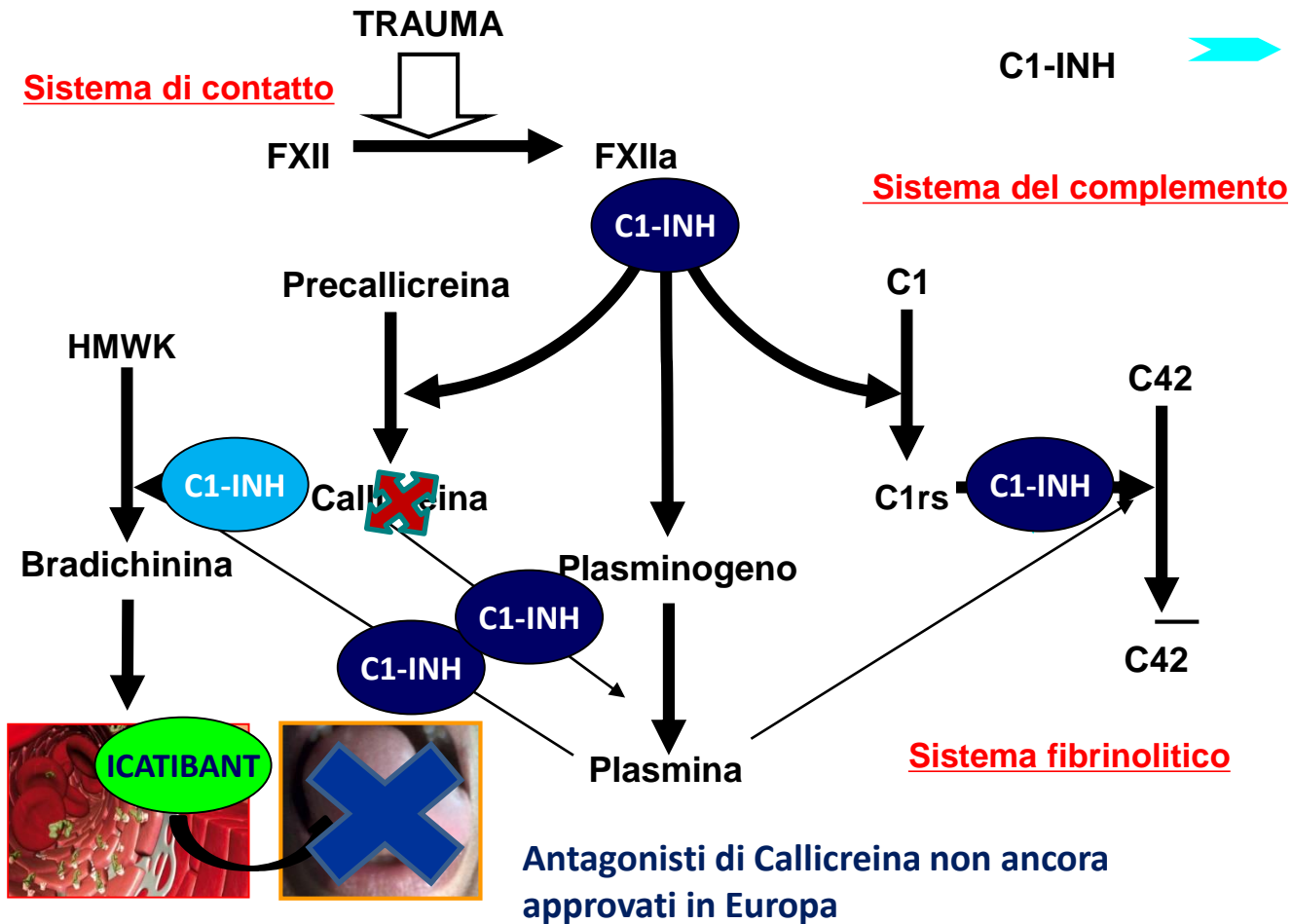
Maiuro Cancian, and the Italian network for C1-INH HAE (ITACU)

Purpose of review: Hereditary angioedema (HAE) due to C1 inhibitor (C1-INH) deficiency is a rare disease, with an estimated prevalence of about 1:100,000. It is a life-threatening disease, which may be life-threatening if swelling affects upper airways. Diagnostic procedures are now well established and the role of treatment in the acute treatment of patients during emergency has been clearly established.

Recent findings: Research concerning the pathogenesis of C1-INH deficiency allowed to investigate the development of new drugs targeted to inhibit bradykinin synthesis (B2-antagonists) or activity (B2-antagonists). At the same time, a novel C1-INH preparation (Berinert) was introduced into the field of therapeutic options and new pharmacological C1-INHs (Berinert, Ceylon) underwent controlled trials to obtain marketing authorization. In 2010, an Italian network for C1-INH deficiency (ITACU) was established by physicians of C1-INH reference centres to collect data from Italian patients and to harmonize and improve the diagnostic and therapeutic

Angioedemi da carenza di C1-INH

Trattamento specifico



Angioedemi da carenza di C1-INH

Terapia degli episodi acuti

SOTTOCUTANEA

- FIRAZYR[®] (ICATIBANT)



ENDOVENOSA

- PLASMA DERIVED C1-INH: BERINERT[®], CINRYZE[®]
- C1-INH RICOMBINANTE CONESTAT ALFA: RHUCIN[®]



FIRAZYR, BERINERT E CINRYZE SONO AUTOSOMMINISTRABILI

Angioedemi da carenza di C1-INH



Terapia sostitutiva

❖ **pd-Berinerit** (500-1500 U/f) 20 U/ kg



❖ **pd-Cinryze** (500 U/f) 1000 U
(+1000 U ripetibili)



Non controindicazioni particolari per entrambi

Berinerit: indicato anche per profilassi a breve termine

Cinryze: indicato anche per profilassi a breve e lungo termine

❖ **hr-Rhucin** (2100 U/f) 50 U/kg < 84 Kg
4200 U > 84 Kg



Non autorizzato in gravidanza, allattamento, < 16 aa

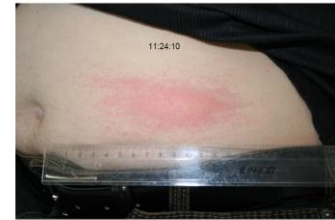
Fascia C; non inserito in alcuni prontuari regionali

Angioedemi da carenza di C1-INH

Icatibant (Firazyr). Siringhe preimipite



- 1 iniezione s.c. ripetibile, se indicato, dopo 6 ore (massimo di 3 fiale / 24 ore)
Reattività cutanea irrilevante in sede di iniezione



t=30 min

- Azione molto rapida, con tendenza a rebound nel 10 % circa dei trattamenti, specie per episodi addominali

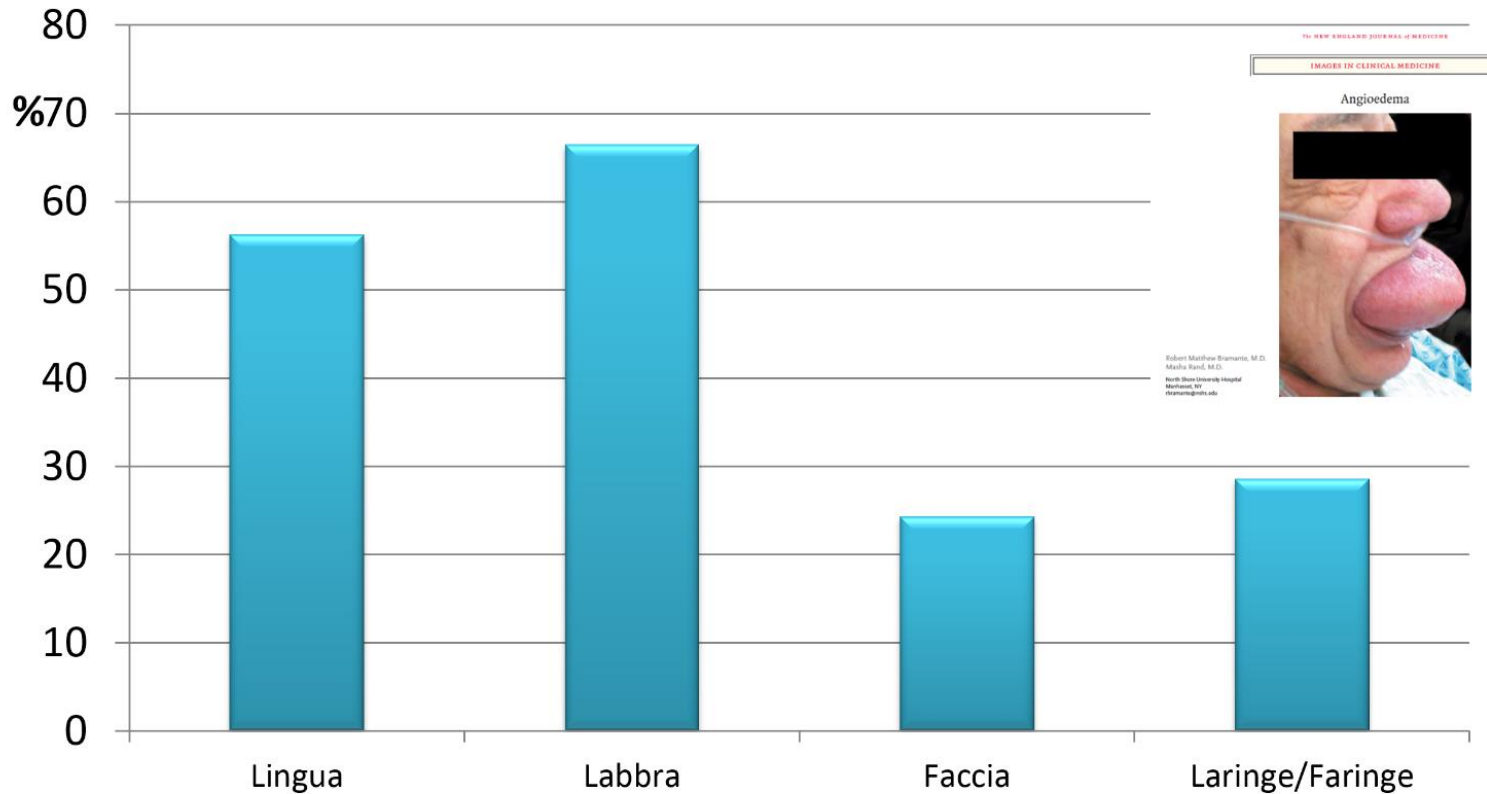


- Non approvato in gravidanza, allattamento, infanzia

Impiego off-label in angioedemi severi da ACE-INH o idiopatici refrattari a terapia antiallergica?



Angioedemi da ACE-inibitori: tropismo per volto



Grant et al. Otolaryngol head neck Surg 2007

Banerji et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2008

Beltrami et al. J Hypertens 2011

Roberts et al. Am J Cardiol 2012

Gang Cet al. Allergy Asthma Proc 2013

ICATIBANT in acuto ?



OSMED 2016: i farmaci più prescritti

- ACE-INH: angioedema nello 0.5 -0.7 %

PS Padova →

Ace-Inibitori	No	Si	Totale
Angioedema	463 82.38%	99 17,62%	562
Orticaria / Angioedema	2209 96,17%	88 3,83%	2297

- Diagnosi clinica → nessun test di laboratorio
- Latenza molto variable, angioedema da immediato ad anni dopo
- Effetto di classe. Forme indotte da ACE-I e forme favorite da ACE-I

**STOP ACE-INH → se direttamente sospettati
sempre nelle forme ricorrenti**



Quando e come dimettere gli angioedemi dal PS ?



OSSERVAZIONE

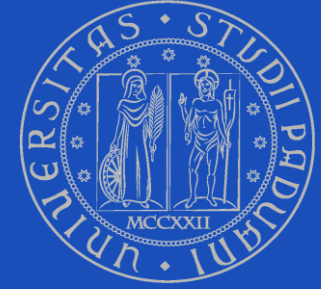
- VIE AEREE PERVIE / NON DISFONICI
 - PERCEPITA REMISSIONE SINTOMI
- (ANGIOEDEMA SI RISOLVE GRADUALMENTE)

DIMISSIONE (variabile in base al tipo)

- SEGNALARE AGENTE CAUSALE SE IDENTIFICATO / SOSPETTATO
- SOSTITUIRE ACE-INIBITORE (ANCHE CON SARTANO)
- SE RICORRENTE, IDIOPATICO → RICHIEDERE C4
- SUGGERIRE VALUTAZIONE / RIVALUTAZIONE SPECIALISTICA SE EZIOLOGIA NON IDENTIFICABILE O SE LE RECIDIVE AUMENTANO



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Medicina-DIMED
UOS Malattie allergiche immunologiche ambientali



GRAZIE PER L'ATTENZIONE