

PROF. MARCUS MAURER (Orcid ID : 0000-0002-4121-481X)  
PROF. MICHIIRO HIDE (Orcid ID : 0000-0001-6183-6467)

Typ článku: Poziční dokument

## **Mezinárodní směrnici WAO / EAACI pro léčbu dědičného angioedému – Revize a aktualizace pro rok 2017**

Marcus Maurer<sup>1\*</sup>, Markus Magerl<sup>1\*</sup>, Ignacio Ansotegui<sup>2</sup>, Emel Aygören Pürsün<sup>3</sup>, Stephen Betschel<sup>4</sup>, Konrad Bork<sup>5</sup>, Tom Bowen<sup>6</sup>, Henrik Balle Boysen<sup>7</sup>, Henriette Farkas<sup>8</sup>, Anete Grumach<sup>9</sup>, Michihiro Hide<sup>10</sup>, Constance Katelaris<sup>11</sup>, Richard Lockey<sup>12</sup>, Hilary Longhurst<sup>13</sup>, William Lumry<sup>14</sup>, Inmaculada Martinez-Saguer<sup>15</sup>, Dumitru Moldovan<sup>16</sup>, Alexander Nast<sup>17</sup>, Ruby Pawankar<sup>18</sup>, Paul Potter<sup>19</sup>, Marc Riedl<sup>20</sup>, Bruce Ritchie<sup>21</sup>, Lanny Rosenwasser<sup>22</sup>, Mario Sánchez-Borges<sup>23</sup>, Yuxiang Zhi<sup>24</sup>, Bruce Zuraw<sup>25</sup>, Timothy Craig<sup>26</sup>

### **Příslušnosti:**

- 1 Oddělení dermatologie a alergie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlín, Německo
- 2 Oddělení alergie a imunologie. Hospital Quiron Bizkaia, Bizkaia, Španělsko
- 3 Centrum pro děti a dorost, Fakultní nemocnice Frankfurt, Frankfurt, Německo
- 4 Oddělení klinické imunologie a alergie, St. Michael's Hospital, Torontská univerzita, Toronto, Ontario, Kanada
- 5 Department of Dermatology, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany
- 6 Interní klinika a oddělení pediatrie, University of Calgary, Calgary, Alberta, Kanada
- 7 Výkonný ředitel společnosti HAEi. HAEi je registrována jako nezisková organizace v Lausanne, Švýcarsko pod corp. reg. č. : CHE-160.474.141.
- 8 Maďarské centrum angioedému, 3. katedra interního lékařství, Semmelweis University, Budapešť, Maďarsko
- 9 Klinická imunologie, Faculdade de Medicina ABC ;, São Paulo, Brazílie
- 10 Dermatologické oddělení, Hiroshima University, Hirošima, Japonsko
- 11 Interní klinika, Campbelltown Hospital & Western Sydney University, NSW, Austrálie
- 12 Interní klinika, University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, USA

*Tento dokument byl přijat k publikaci a prošel úplnou revizí, ale nebylo provedeno redigování, sázení, stránkování a korektury, což může vést k rozdílům mezi touto verzí a publikovanou verzí. Prosíme, citujte tento článek jako doi: 10.1111 / all.13384*

*Tento dokument je chráněn autorskými právy. Všechna práva vyhrazena.*

13 Oddělení imunologie, Barts Health NHS Trust. Londýn, Velká Británie  
14 Interní klinika, oddělení alergie / imunologie. University of Texas Southwestern  
Medical School, Dallas, Texas, USA  
15 Centrum hemofilie Rhine Main, Moerfelden-Walldorf, Německo  
16 Lékařská a farmaceutická univerzita Tîrgu Mures, Rumunsko  
17 Charité - Universitätsmedizin Berlin, korporátní člen Freie Universität Berlin,  
Humboldt-Universität v Berlíně a Berlínský zdravotní ústav, Oddělení  
dermatologie, venerologie a alergie, Oddělení medicíny založené na důkazech  
(dEBM)  
18 Nippon Medical School, Tokio, Japonsko  
19 Interní klinika, University of Cape Town, Kapské Město, Jižní Afrika  
20 Interní klinika, University of California - San Diego, La Jolla, Kalifornie, USA  
21 Oddělení alergie a klinické imunologie, Centro Medico Docente La Trinidad,  
Caracas, Venezuela  
22 Městská lékařská škola, University of Missouri-Kansas City, Missouri; USA  
23 Mario Sanchez-Borges. Oddělení alergie a klinické imunologie, Centro Medico  
Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela  
24 Oddělení alergie, Peking Union Medical College Hospital a Čínská akademie  
lékařských věd. Peking, Čína  
25 Interní klinika, University of California San Diego a San Diego VA Healthcare  
26 Interní klinika a pediatrie, Penn State University, Hershey, PA, USA

\* Tito autoři přispěli stejnou měrou

### **Korespondenční autor:**

Marcus Maurer,

MD Charité - Universitätsmedizin v Berlíně

Oddělení dermatologie a alergie

Charitéplatz 1

10117 Berlín, Německo

Telefon: + 49-30-450-518 043

Fax: + 49-30-450-518 972

Email: [marcus.maurer@charite.de](mailto:marcus.maurer@charite.de)

## Posudková komise:

Werner Aberer<sup>a</sup>, Reshef Avner<sup>b</sup>, Aleena Banerji<sup>c</sup>, Isabelle Boccon-Gibod<sup>d</sup>, Laurence Bouillet<sup>e</sup>, Paula Busse<sup>f</sup>, Teresa Caballero<sup>g</sup>, Dorottya Csuka<sup>h</sup>, Mark Gompels<sup>i</sup>, Richard Gower<sup>j</sup>, Guillermo Guidos-Fogelbach<sup>k</sup>, Hiok Hee Chng<sup>l</sup>, Allen Kaplan<sup>m</sup>, Andrew MacGinnitie<sup>n</sup>, Alejandro Malbrán<sup>o</sup>, Juan J. Matta Campos<sup>p</sup>, Sandra Nieto<sup>q</sup>, Nieves Prior<sup>r</sup>, William Smith<sup>s</sup>, Peter J. Spaeth<sup>t</sup>, Wei Te Lei<sup>u</sup>, Elias Toubi<sup>v</sup>, Lilian Varga<sup>w</sup>, Andrea Zanichelli<sup>x</sup>

## Příslušnosti:

- <sup>a</sup> Oddělení dermatologie, Lékařská univerzita v Grazu, Graz, Rakousko
- <sup>b</sup> Centrum angioedémů, Sheba Medical Center, Izrael
- <sup>c</sup> Oddělení revmatologie, alergie a imunologie, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA
- <sup>d</sup> Národní referenční centrum pro angioedémy (CREAK), Multidisciplinární centrum medicíny a klinické gerontologie, Grenoble, Francie
- <sup>e</sup> Interní klinika, národní referenční centrum pro angioedém, Univerzitní nemocnice Grenoble, Grenoble Alpes (CHUGA), Univerzita (UGA), Francie
- <sup>f</sup> Oddělení klinické imunologie, Icahn School na Mount Sinai, New York, USA
- <sup>g</sup> Oddělení alergií, Hospital La Paz Health Research Center (IdiPaz), CIBERER (U754), Madrid, Španělsko
- <sup>h</sup> Maďarské centrum angioedémy, 3. katedra interního lékařství, Semmelweis University, Budapešť, Maďarsko
- <sup>i</sup> Oddělení imunologie, North Bristol NHS Trust, Southmead Hospital, Bristol, Spojené království
- <sup>j</sup> Marycliff Clinical Research, Spokane Washington, USA
- <sup>k</sup> Lékařská fakulta, Instituto Politécnico Nacional, Mexico City, Mexiko
- <sup>l</sup> Oddělení revmatologie, alergie a imunologie, nemocnice Tan Tock Seng, Singapur
- <sup>m</sup> Lékařská univerzita Jižní Karolína, Charleston, SC, USA
- <sup>n</sup> Oddělení imunologie, Bostonská dětská nemocnice, Katedra pediatrie, Harvardská lékařská škola, Boston, USA
- <sup>o</sup> Oddělení alergie, astmatu a klinické imunologie, Buenos Aires
- <sup>p</sup> Nemocnice Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI, I.M.S.S., México City, México
- <sup>q</sup> Oddělení Nutrigenetiky, Instituto Nacional de Pediatría. Mexico City, Mexiko
- <sup>r</sup> Oddělení alergie, Nemocnice Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid (Španělsko)
- <sup>s</sup> Oddělení klinické imunologie a alergie, Royal Adelaide Hospital, Jižní Austrálie
- <sup>t</sup> Farmakologický ústav, Univerzita Bern, CH-3010 Bern, Švýcarsko
- <sup>u</sup> Katedra pediatrie, Oddělení dětské alergie, revmatologie a imunologie, Hsinchu Mackay Memorial Hospital, Tchaj-wan
- <sup>v</sup> Oddělení alergie a klinické imunologie, Bnai-Zion Medical Center - Haifa Izrael

<sup>w</sup> Maďarské centrum angioedémy, 3. katedra interního lékařství, Semmelweis University, Budapešť, Maďarsko

<sup>x</sup> Ústav biomedicínských a lékařských věd, Luigi Sacco, Univerzita v Miláně - ASST Fatebenefratelli Sacco, Miláno, Itálie

### **Zveřejnění možných střetů zájmů:**

I. Ansotegui nemá žádný střet zájmů.

E. Aygören-Pürsün získala honoráře jako řečník/poradce a/nebo je příjemcem financování institucionálního výzkumu/studie od společností BioCryst, CSL Behring, Jerini, Shire, Pharming Technologies a/nebo Viropharma.

SD Betschel je nebo byla řečníkem / konzultantem a v současné době nebo v minulosti získala finanční prostředky na výzkum od CSL Behring, Shire a Viropharma.

K. Bork je řečníkem/mluvčím pro CSL Behring a Shire.

T. Bowen nemá žádný střet zájmů.

H. B. Boysen je výkonným ředitelem společnosti HAEi, která spolupracovala a stále spolupracuje s většinou farmaceutických společností v oblasti dědičného angioedému (HAE).

T Craig je řečníkem/mluvčím pro společnost CSL Behring, Grifols a Shire. Provádí výzkum pro Biocryst, CSL Behring, Grifols a Shire. Je konzultantem pro Biocryst a CSL Behring. Získal vzdělávací grant od Shire.

H. Farkas obdržel řečnické honoráře a cestovní granty od CSL Behring, Shire, Swedish Orphan Biovitrum a Pharming a/nebo byl konzultant pro tyto společnosti.

A.S. Grumach je nebo byla řečníkem/konzultantem pro CSL Behring, Shire a Biocryst a získala grant na provádění výzkumu od Shire Research Program pro výzkumníky.

M. Hide získal honoráře jako řečník/poradce od BioCryst, CSL-Behring, Shire a Biopharma. Získal financování pro výzkum od CSL Behring.

Allen Kaplan je konzultant pro posuzování epizod angioedému během klinických studií přípravku Genentech. Mluví v programu o HAE pro Shire

C.H. Katelaris obdržela honoráře jako řečnice/mluvčí a předsedkyně poradního sboru pro Shire a CSLBehring a je vedoucí výzkumníci studií provedených společnostmi CSL Behring, Shire, Biocryst.

R.F. Lockey je výzkumník u společnosti Shire, žádný jiný střet zájmů.

H.J. Longhurst získala honoráře jako řečnice/poradkyně a/nebo je příjemkyní financování výzkumu/studie od společností BioCryst, CSL Behring, Jerini, Shire a/nebo Viropharma.

W.R. Lumry je nebo byl řečníkem / konzultantem a získal granty pro výzkum od společností BioCryst, CSL Behring, Dyax, Jerini, Pharming, Shire a Viropharma.

M. Magerl je nebo byl řečníkem/poradcem pro společnosti BioCryst, CSL Behring, Jerini, Shire, Sobi, Viropharmy

I. Martinez Sagner je nebo byla řečnicí/konzultantkou a provádí výzkum pro CSL Behring, Shire, Biocryst, Sobi, Viropharma.

M. Maurer získal honoráře jako řečník/poradce a/nebo je příjemcem financování pro výzkum/studie od společností BioCryst, CSL Behring, Jerini, Shire a/nebo Viropharma.

D. Moldovan má vazby na CSL Behring, BioCryst, Pharming Technologies, Shire HGT a Swedish Orphan Biovitrum.

A. Nast nemá žádný střet zájmů.

M. Riedl získal honoráře jako řečník/poradce pro Adverum, Alnylam, Arrowhead, BioCryst, CSL Behring, Kalvista, Ionis, Shire a/nebo Pharming. Je příjemcem financování pro výzkum/studie od společností BioCryst, CSL Behring, Ionis, Pharming a Shire.

M. Sánchez-Borges nemá žádný střet zájmů.

Yuxiang Zhi nemá žádné informace o možných konfliktech zájmů.

## **Partnerské společnosti**

### *Zakládající společnost*

WAO (Světová Organizace pro Alergie), EAACI (Evropská Akademie pro Alergie a Klinickou Imunologii)

### *Autorská organizace*

Americká Akademie pro Alergie Astma a Imunologii \*\*, Americká Univerzita pro Alergie Astma a Imunologii, Asijsko-Tichomořská asociace pro Astma a Klinickou Imunologii, Australsko-Asijská Společnost pro Klinickou Imunologii, Brazilská společnost pro

Alergie a Imunologii, Kanadská Společnost pro Alergie a Imunologii, Čínská Univerzita pro Alergie a Astma, Čínská Společnost pro Alergologii, Německá Společnost pro Angioedémy, Německá Společnost pro Dermatologii, Německá Společnost Interního Lékařství, Německá Společnost pro Dětskou a Adolescentní Medicínu (DGKJ), HAEi (Mezinárodní Organizace pro nedostatek C1 inhibitorů), HAEUK, Maďarská Společnost pro Alergie a Imunologii, Japonská Dermatologická Asociace, Japonská Společnost Alergologie, Rumunská Síť pro Dědičný Angioedém (RHAEN)

### *Členské organizace WAO*

Americká Akademie pro Alergie Astma a Imunologii \*\*, Americká Univerzita pro Alergie Astma a Imunologii, Argentinská Asociace pro Alergie a Klinickou Imunologii, Asijsko-Tichomořská asociace pro Astma a Klinickou Imunologii, Australsko-Asijská Společnost pro Klinickou Imunologii, Rakouská Společnost pro Alergologii a Imunologii, Azeřbajdžanská Společnost pro Astma, Alergie a Klinickou Imunologii, Běloruská Asociace pro Alergologii a Klinickou Imunologii \*\*, Belgická Společnost pro Alergie a Klinickou Imunologii \*\*, Brazilská společnost pro Alergie a Imunologii, Kanadská Společnost pro Alergie a Imunologii, Čínská Univerzita pro Alergie a Astma, Čínská Společnost pro Alergologii, Chorvatská Společnost pro Alergologii a Klinickou imunologii, Česká Společnost Alergologie a Klinické Imunologie, Egyptská Společnost pro Alergie a Klinickou Imunologii, Egyptská Společnost Dětské Alergie a Imunologie, Evropská Akademie Alergie a Klinické Imunologie (EAACI) Maďarská Společnost Alergie a Imunologie, Indická Akademie Alergií, Italská Společnost Alergologie a Klinické Imunologie \*\*, Japonská Společnost Alergologie, Korejská Akademie Alergií, Astmatu a Klinické Imunologie, Kuvajtská Společnost Alergií a Klinické Imunologie, Malajsijská Společnost Alergií a Imunologie, Polská Společnost Alergologie, Portugalská Společnost Alergologie a Klinické Imunologie, Španělská Společnost Alergologie a Klinické Imunologie \*\*, Ukrajinská Asociace Alergologů ++, Venezuelská Společnost Alergií, Astmatu a Imunologie

---

\*\* Potvrzeno po zvážení připomínek

++ Podpora - Společnost souhlasí s tím, že dokument by měl být publikován jako oficiální dokument WAO, ale nemusí ho podpořit

## **Klíčová slova:**

Hereditární (Dědičný) angioedém, C1-inhibitor, diagnóza, terapie, léčba, individuální léčba, GRADE, směrnice, profylaxe, kvalita života, doporučení, samoaplikace (aplikace léku pacientem, také autoaplikace), epizodická léčba (léčba na vyžádání)

## **Úvod**

Hereditární angioedém (HAE) je vzácné onemocnění a vážný zdravotní problém, jak z globálního hlediska, tak i pro postižené pacienty a jejich rodiny. Patofyziologickým pozadím je primárně vaskulární reakce na překročení lokálního limitu produkce bradykininu. K správnému informování a vedení lékařských odborníků a rozhodovacích orgánů je zapotřebí předkládat doporučení založená na prokazatelných faktech. Tato publikace je první revizí a aktualizací globální směrnice pro diagnostiku a léčbu HAE [5]. Byla vyvinuta Světovou Organizací pro Alergie (WAO) ve spolupráci s Evropskou Akademií pro Alergie a Klinickou Imunologii (EAACI). Tato revidovaná a aktualizovaná směrnice WAO / EAACI o diagnostice a léčbě HAE se liší od předchozích konsenzuálních zpráv a pozičních dokumentů [2, 4, 6-18]. Především těží z podrobné revize zásadních důkazů, která je založená na systematickém a transparentním posouzení kvality těchto předložených důkazů. Na revizi a aktualizaci doporučení obsažených v této směrnici [19] jsme použili přístup v mezích zásady Klasifikace posouzených doporučení, Rozvoj a Vyhodnocení (zkratka „GRADE“). GRADE je doporučována Světovou Zdravotnickou Organizací (WHO) a bere v úvahu, že samotné důkazy jsou nepostačující, a že hodnoty a preference, klinické okolnosti a klinické zkušenosti nevyhnutelně ovlivňují nutné rozhodnutí.

Během přípravy Mezinárodní Směrnice WAO pro HAE požádali pánové Dr. Richard Lockey (předseda WAO) a Dr. Timothy Craig (předseda řídicího výboru) o návrh a jmenování členů řídicího výboru (z řad partnerských asociací pro alergie a imunologii přidružených k WAO). Pro aktualizaci a revizi směrnice byli k panelu odborníků a autorskému uskupení přizváni další odborníci na HAE, aby byl zohledněn globální dosah této směrnice.

Při přípravě této aktualizace a revize směrnice byly pověřeny určité pracovní skupiny k přezkoumání a vyhodnocení dostupných důkazů k zodpovězení otázek, k nimž směrnice poskytuje doporučení ([5]), a k vyvolání nových otázek z oblasti lékařství, které je nutné řešit s odkazem na tuto směrnici [20]. Na základě posouzených důkazů členové odborného panelu vypracovali, při příležitosti konání konsenzuální konference na výročním zasedání EAACI v červnu 2016 ve Vídni v Rakousku, následující doporučení. Pomocí níže popsaného postupu jsou doporučení kategorizována buď jako silná, nebo jako slabá. Doporučení je stanoveno jako silné v případě, že většina lékařů by chtěla, a jen menšina by nechtěla, doporučit daný postup. Dále, že dodržování daného doporučení v lékařské praxi by mohlo být považováno jako kritérium kvality, a v neposlední řadě může být dané doporučení užito jako podklad pro tvorbu legislativy ve většině zemí a za většiny okolností. Slabá doporučení by měla být interpretována

tak, že většina lékařů, ale ne všichni lékaři, přijímá daný navrhovaný postup, ale přesto by v lékařské praxi měly být brány v potaz další vhodnější přístupy u jednotlivých pacientů, a že tvorba legislativy na základě takovýchto doporučení bude vyžadovat další rozsáhlou diskuzi a zapojení různých zúčastněných stran [21]. Správné pochopení významu těchto dvou hodnot doporučení (silné nebo slabé/podmíněné) je nezbytné pro klinické rozhodování.

Tato směrnice je jedinečná v tom, že při její tvorbě byla zajištěna účast mezinárodních odborníků z mnoha různých zemí světa. Většina těchto odborníků byla nominována asociacemi pro alergie a imunologii z různých zemí přidružených k WAO.

Cílem této směrnice je poskytnout lékařům a jejich pacientům poradenství, které jim pomůže provádět rozumná rozhodnutí při léčbě HAE způsobené nedostatkem C1-inhibitorů (typ 1) a HAE způsobené dysfunkčními C1-inhibitory (typ 2) (dále značeno jako HAE-1/2). Za tímto účelem bylo vytvořeno dvacet doporučení (očíslovaných a uvedených v rámečcích). Klíčovými klinickými otázkami, na která se tato doporučení vztahují, jsou: 1) Jak by měl být HAE-1/2 definován a klasifikován?, 2) Jak by mělo být HAE-1/2 diagnostikováno?, 3) Měla by pacientům s HAE-1/2 být poskytnuta profylaktická léčba a/nebo léčba na vyžádání (epizodická léčba), a jaké léčebné možnosti/metody by měly být užívány?, 4) Má být léčba HAE-1/2 odlišná pro konkrétní skupiny pacientů s HAE-1/2, jako jsou těhotné a kojící ženy, nebo děti? 5) Měla by léčba HAE-1/2 zahrnout možnosti samo-aplikace a dodatečná opatření na podporu pacientů?

Je důležité také zmínit, že dostupnost řady léčebných metod pro pacienty s HAE je v určitých oblastech světa omezená, ale záměrem této směrnice je pomoci tuto situaci změnit a podpořit užívání a dostupnost doporučených léčebných metod pro všechny pacienty.

## **Užité Metody:**

## **Jmenování odborníků:**

Lékaři byli jmenováni do odborného panelu a autorské skupiny řídicím výborem sestavený WAO a/nebo EAACI. U jmenovaných musela být splněna alespoň jedna z následujících kritérií: 1) Rozsáhlé klinické zkušenosti s léčbou HAE, 2) Relevantní publikace vydané v oblasti HAE, 3) Relevantní zkušenosti s medicínou založenou na důkazech. Byl kladen důraz na výběr reprezentativního panelu odborníků z celého světa, aby byla zajištěna celosvětová odbornost. Navíc, WAO požádala o jmenování jednoho zástupce z řad Mezinárodního Sdružení Pacientů s HAE (HAEi) jako člena autorské skupiny. Dodatečně, jeden zástupce z řad pacientů byl nominován HAEi a účastnil se tohoto procesu (pro výběr klíčových otázek).



## **Financování a podpora:**

Financování vývoje této aktualizace a revize směrnice včetně směrnice pro konferenci bylo zajištěno prostřednictvím WAO a EAACI. Žádná soukromá společnost nebo zástupce takovéto společnosti nebyli přítomni během zasedání, neměli možnost přispívat do rukopisu, ani neměli možnost poskytnout zpětnou vazbu. Farmaceutické společnosti neměly přístup k dokumentu před jeho zveřejněním. Tento postup byl nezbytný k zabránění podjatosti a skutečnému/vědomému komerčnímu vlivu na výstupní dokument. Všichni účastníci byli požádáni, aby předložili prohlášení o konfliktu zájmů, aby měli možnost se účastnit jako členové panelů a autoři.

## **Výběr klíčových otázek, znění doporučení, a průzkum užití literatury:**

Všichni autoři byli zařazeni do jedné z pěti pracovních skupin: 1) diagnostické zpracování, 2) epizodická léčba (léčba na žádost), 3) profylaxe, 4) speciální populace, 5) klinická léčba HAE-1/2. Nejprve byly týmy požádány o přezkoumání stávajících doporučení ze směrnice WAO/EAACI z roku 2012 [5] v rámci konkrétních oblastí přidělených daným pracovním skupinám a dodatečné posouzení těchto doporučení s ohledem na jejich přesnost a relevanci pro stávající postupy a metodiky. Skupiny byly požádány, aby kriticky vyhodnotily znění stávajících doporučení, a v případě potřeby, aby doporučení přeformulovaly. Pro formulaci doporučení byly použity standardizované formulace (Tabulka 1).

Za druhé, týmy byly požádány, aby zvážily, zda jsou nová doporučení potřebná nebo užitečná, a dále aby se dohodly na vytvoření nových doporučení a formulací. Za třetí, tyto týmy byly vyzvány k hledání literatury (databáze MEDLINE a COCHRANE), která by podporovala každé doporučení.

Pro aktualizaci a revizi doporučení převzatých z předchozí verze směrnice bylo provedeno postupné systematické vyhledávání potřebných dat/informací v informačních databázích s datem publikace od září 2010 (vyhledávání v směrnicích WAO / EAACI prováděno pro data/informace s datem publikace do 2012 [5]) do 31. května 2016 (Tabulka 2). Pro nové a další doporučení bylo provedeno kompletní vyhledávání potřebných dat/informací v informačních databázích s datem publikace od roku 1985 do dnešního dne (2016/05/31).

Za čtvrté, týmy vyhodnotily publikace nalezené při jejich vyhledávání pomocí standardizovaného pracovního listu (Obrázek 1). Každý rukopis/studie obsažený ve směrnici byl hodnocen s ohledem na jeho metodologickou kvalitu a získaným důkazům byla přidělena známka podle klasifikačního systému používaného v předchozí verzi této směrnice (Tabulka 3).

## **Konsensuální konference, vypracování rukopisu a přezkoumání posudkovou komisí:**

Otevřená konsensuální konference se konala ve Vídni dne 11. června 2016. Na základě vyhodnocených důkazů, odborná komise přezkoumala stávající doporučení a vypracovala nová doporučení. Týmy odborníků byly požádány, aby předložily všem účastníkům konference shrnutí důkazů obsažených v každé revizi a aktualizaci stávajících doporučení, jakož i v nových doporučeních, a aby poskytly hodnocení kvality těchto důkazů "známkou důkazu" (Tabulka 3).

Během konsensuální konference byla použita technika nominálních skupin jako oficiální konsensuální metodika [22]. Všichni členové odborných panelů měli právo hlasovat o předložených doporučeních. Toto hlasování moderoval MUDr. Alexander Nast, jako certifikovaný moderátor pro Německou Asociaci Vědeckých Lékařských Společností (AWMF). Všechna schválená doporučení jsou zvýrazněna ve směrnici (šedé rámečky). Aby se předešlo nejednoznačnosti, byly užity standardizované formulace pro klasifikaci významu a váhy každého doporučení (Tabulka 1).

Účastníci konsensuální konference byli požádáni, aby projednali a hlasovali, zda souhlasí s doporučeními a jinými konkrétními částmi textu. Doporučení, která nezískala  $\geq 90\%$  schválení/souhlasu během prvního hlasování, byla opětovně projednána a preformulována, a bylo o nich hlasováno, přičemž byla schválena většinovým hlasováním. Opakované hlasování již vyžadovalo minimálně  $\geq 75\%$  schválení/souhlasu, pokud nebylo uvedeno jinak. Všechny výsledky hlasování byly zdokumentovány (% dohody).

Mezinárodní experti HAE (konzultační skupina Posudkové komise) byli požádáni, aby přezkoumali směrnice, a poskytli zpětnou vazbu a případné návrhy změn. Směrnice byla poté přezkoumána WAO a EAACI a dalšími souvisejícími společnostmi a tento dokument byl následně schválen jako "Mezinárodní směrnice WAO/EAACI pro léčbu dědičného angioedému – Revize a aktualizace pro rok 2017".

### **Definice, nomenklatura a klasifikace:**

Angioedém je definován jako vaskulární reakce hlubokých dermálních / subkutánních tkání nebo sliznic / submukózních tkání s lokalizovanou zvýšenou permeabilitou cév, což vede k otokům tkáně [23-27]. Angioedém může být indukovaný bradykininem a/nebo mastocyty včetně histaminu (tabulka 4) [16, 28]. Bradykininem indukovaný angioedém se může vyskytnout na základě buď dědičné nebo získané predispozice, zapříčiňující nedostatek nebo nesprávnou funkci inhibitoru C1 (C1-INH) nebo jiných mechanismů (Tabulka 4) [29, 30]. Různé formy dědičného angioedému (HAE) jsou v současné době uznávány a geneticky identifikovatelné: 1) HAE v důsledku nedostatku C1-INH (HAE typu 1, HAE-1), charakterizované nízkým počtem antigenních C1-INH,

keré jsou funkční; 2) HAE v důsledku dysfunkce C1-INH (HAE typu 2, HAE-2), charakterizované normálním (nebo zvýšeným) počtem antigenních C1-INH s nízkou úrovní účinnosti [31,32], 3) HAE s mutací genu FXII (HAE-FXII) [33]; 4) HAE s mutací genu angiopoietinu-1 (HAE-ANGPT1) [34]; a 5) HAE s mutací plazminogenného genu (HAE-PLG) [35]. Dodatečně, někteří pacienti mají HAE vinou neznámých mutací (HAE-UNK). Různé formy HAE s normální funkcí C1-INH (HAE-FXII, HAE-ANGPT1, HAE-PLG, HAE-UNK) sdílejí některé klinické rysy a případně i léčebné možnosti.

Získaný angioedém zapříčiněný nízkým počtem inhibitoru C1, dále nazývaným AAE-C1-INH, se vztahuje na pacienty s angioedémem způsobeným nedostatkem C1-INH na získaném základě (Tabulka 4) [36-38]. Existuje celá řada získaných typů angioedému, které nejsou zapříčiněny deficitem C1-INH, které mohou být indukovány bradykininem (např. Angioedém indukovaný ACE inhibitorem, ACEI-AE) nebo vlivem mastocytů (např. urtikariální angioedém, anafylaktický angioedém) [29, 39].

Tato směrnice se zabývá pouze HAE-1/2.

## **Patofyziologie**

### **HAE-1 a HAE-2**

HAE-1/2 je vzácné autosomálně dominantní onemocnění, které postihuje odhadem 1 z 50.000 jedinců [40, 41], i když se tento poměr může lišit v různých regionech. HAE-1/2 je způsoben jedním z více než 450 různých mutací v genu SERPING1, který kóduje C1-INH [42]. U přibližně 20-25% pacientů je za tuto nemoc odpovědná de novo mutace SERPING1 [43, 44].

C1-INH je inhibitor serinové proteázy (SERPIN) a hlavním inhibitorem několika komplementových proteáz (C1r, C1 a manózu-vázající serinové proteázy [MASP] 1 a 2) a proteázy kontaktních systémů (plazmatický kalikrein a koagulační Faktor XIIa) Taktéž je poměrně méně vlivným inhibitorem fibrinolytické proteázy, plazminu [45, 46].

Primárním mediátorem otoků u HAE-1/2 je bradykinin [30]. Bradykinin je nízkomolekulární nonapeptid, který je vytvářen, když aktivní plazmatický kalikrein v plazmě štěpí vysokomolekulární kininogen (HMWK). Bradykinin je rychle metabolizován endogenními metaloproteázami, včetně Angiotenzin konvertující enzymem (ACE) [47]. Plazmatický kalikrein je aktivován z inaktivního proenzymu prekalikreinu proteázou Faktoru XII, který se může při kontaktu s negativně nabitými povrchy snadno aktivovat. Jak plazmatický kalikrein, tak Faktor XII jsou inhibovány C1-INH. Zvýšená vaskulární permeabilita vyvolaná uvolněním bradykininu v angioedému je primárně zajištěna prostřednictvím receptoru bradykininu B2 [48-53].

## HAE s normálním/funkčním C1 inhibítorem

HAE s normálním/funkčním C1-INH (HAE nC1-INH) je velmi vzácné onemocnění. Jeho klinické příznaky se velmi podobají typu HAE-1/2. V podskupině pacientů je HAE nC1-INH spojeno s mutací genu Faktor XII (FXII-HAE). Nedávno byly v HAE nC1-INH zaznamenány dvě nové mutace, a to u Angiopoietinu 1 (ANGPT1) a plazminogenu (PLG) [34, 35]. U většiny pacientů s HAE nC1-INH však nelze nalézt genovou mutaci a je tedy nutné ještě patogenezi podrobně charakterizovat. Existují však klinické důkazy, že bradykinin může hrát hlavní roli u některých typů HAE nC1-INH, především u pacientů s mutací FXII [54-56]. Přestože HAE nC1-INH sdílí některé klinické rysy, a případně i léčebné možnosti, s HAE-1/2, tato směrnice je zaměřená na HAE-1/2.

### Diagnóza

HAE-1/2 by měl být předpokládán při opakovaném výskytu angioedémů u daného pacienta. Toto podezření je dále odůvodněno v případech, že pacienti hlásí: 1) pozitivní rodinnou anamnézu (nemusí být přítomno až u 25% pacientů), 2) nástup příznaků v dětství/dospívání, 3) opakované a bolestivé abdominální symptomy, 4) výskyt edému na horních cestách dýchacích, 5) minimální nebo žádná reakce na antihistaminika, glukokortikoidy nebo epinefrin, 6) přítomnost prodromálních příznaků nebo symptomů před vznikem otoků a/nebo 7) nepřítomnost kopřivky (pálení kůže). Podezření na HAE-1/2 by mělo vyžadovat laboratorní vyšetření na podporu diagnózy HAE-1/2 [9, 11, 16, 57].

#### Doporučení 1

Doporučujeme, aby všichni pacienti s podezřením na HAE-1/2 byli vyšetřeni na hladiny a funkčnost C1-INH v krvi, proteinu C1-INH, a C4. Pokud jsou některá z hladin/hodnot abnormálně nízká, testy by měly být opakovány, aby byla potvrzena diagnóza HAE-1/2.

Známka důkazu: D; Váha doporučení: Silná,  $\geq 90\%$  souhlas

Pro diagnostiku HAE-1/2 se používá měření sérových/plazmatických hladin funkce C1-INH, proteinu C1-INH a komplementu C4. U HAE-1, který postihuje přibližně 85 % pacientů, je koncentrace a funkce C1-INH nízká (tabulka 4). U HAE-2 jsou koncentrace C1-INH normální nebo zvýšené, zatímco funkčnost C1-INH je snížena. Hladina C4 je obvykle nízká u pacientů s HAE-1/2, ale jeho citlivost a specifita je omezená [58-61]. Abnormální výsledky je nutné nechat opětovně potvrdit. Hladiny C3 a CH50 by měli být na normální úrovni u HAE a testování obvykle nebývá vypovídající. Sekvenování genu SERPING1 může být nápomocné při diagnostice u některých pacientů s HAE-1/2 (včetně prenatální diagnózy); nicméně, biochemické testování C1-INH je účinné a

levnější než genetické testování [61]. Sekvenování DNA může přehlédnout mutace, jako jsou ty, které vytvářejí skrytá sestřihová místa. Genetické testování může být relevantní v konkrétních případech, například v případě mozaiky, aby bylo zajištěno správné genetické poradenství [62].

## Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnózy HAE-1/2 zahrnují další formy HAE, jak bylo zmíněno výše, AAE-C1-INH, ACEI-AE, angioedém indukovaný mastocyty (např. Angioedém u pacientů s chronickou spontánní kopřivkou bez alergií, alergický angioedém), a idiopatický angioedém (tabulka 4). Vzhledem k tomu, že patofyziologie a léčba u těchto onemocnění jsou odlišné ve srovnání s HAE-1/2, je důležité stanovit správnou diagnózu [5, 11, 16, 63].

Rekurentní angioedém indukovaný mastocyty (v minulosti někdy označovaný jako idiopatický angioedém) je často provázen intenzivně svědivou kožní reakcí u pacientů s chronickou spontánní kopřivkou (CSU). U některých pacientů s CSU se neprojevuje pálení/svědění, nýbrž výlučně angioedém. Na druhou stranu CSU je běžným onemocněním, které může také postihnout pacienty s HAE. Výskyt pálivé/svědivé vyrážky tedy nemusí nutně vylučovat HAE, a taktéž nepřítomnost pálivé/svědivé vyrážky nevylučuje angioedém indukovaný mastocyty [64]. Nesedativní antihistaminika, ve standardním nebo vyšším-než-standardním dávkování, samostatně nebo v kombinaci s omalizumabem nebo imunomodulátory, jako je cyklosporin, jsou schopná zabránit vyrážkám a angioedému u pacientů s CSU [39, 65]. Vzhledem k tomu, že angioedém indukovaný mastocyty se vyskytuje mnohem častěji než HAE-1/2, epizodická léčba antihistaminiky, a v případě potřeby epinefrinem a kortikosteroidy, je navrhována v případě, že diagnóza ještě nebyla stanovena a stav pacienta historicky nenasvědčuje přítomnosti HAE [39, 66, 67].

Angioedémové ataky u pacientů s HAE nC1-INH a u pacientů užívajících inhibitory ACE jsou, dle současných názorů, indukované bradykininem [68-77].

AAE-C1-INH, tj. Rekurentní angioedém vyvolaný nedostatkem C1-INH, se vyskytuje méně často než HAE-1/2. Příznaky AAE-C1-INH jsou podobné příznakům HAE-1/2 a základní diagnostický laboratorní výsledek/profil (funkce C1-INH, C1-INH protein a C4) je nerozlišitelný od HAE-1. Mezi rozdílnými příznaky lze zahrnout nástup nemoci v pokročilém věku, skryté onemocnění, jako je lymfom nebo Monoklonální gamapatie neurčeného významu (MGUS), příležitostné systémové příznaky (B symptomy), a často snížené hladiny C1q. Měla by být zjištěna hladina C1q při vyšetření pacientů na AAE-C1-INH, zejména pro pacienty s neobvyklým/novým projevem angioedémů po překročení věku 40 let a s negativní rodinnou anamnézou. C1q je u HAE téměř vždy na normální úrovni [38]. Hladina C1q je nízká u 75% pacientů s AAE-C1-INH [38, 78]. Hladina C1q může taktéž být u AAE-C1-INH normální, obzvláště u pacientů užívajících

anabolické androgeny/steroidy. Mnoho pacientů s AAE-C1-INH má autoprotilátky, které deaktivují C1-INH [16, 79-81].

## **Léčba**

### ***Epizodická léčba***

#### **Doporučení 2**

Doporučujeme, aby všechny ataky byly epizodicky (na vyžádání) léčeny. Doporučujeme, aby jakýkoliv atak, který postihuje nebo může postihnout horní dýchací cesty byl ošetřen/léčen.

Známka důkazu: D; Váha doporučení: Silná, 100% souhlas

Ataky horních dýchacích cest mohou zapříčinit udušení [82, 83]. Ataky břicha jsou bolestivé a vysilující. Periferní ataky, jako například u ataků rukou nebo nohou, mají za následek zhoršenou funkci těchto částí těla. Všechny tyto následky HAE ataků lze minimalizovat pomocí epizodické léčby [84-90].

#### **Doporučení 3**

Doporučujeme, aby všechny ataky byly co možná nejdříve léčeny.

Známka důkazu: B; Váha doporučení: Silná, 100% souhlas

Včasná léčba/aplikace koncentrátem C1-INH, ecallantidem nebo icatibantem vede k lepší reakci na léčbu nežli opožděná léčba. Včasná léčba vede ke kratšímu času odeznění symptomů a k celkově kratšímu trvání ataku bez ohledu na závažnost ataku [91-94]. Vzhledem k tomu, že včasná léčba je nejlépe zajištěna samoaplikací, mělo by všem pacientům s HAE-1/2 poskytnuta možnost domácí léčby, včetně školení pro samoaplikaci [10, 92, 95-97]. Všechny koncentráty C1-INH a icatibant jsou registrovány pro samoaplikaci, přestože schválené indikace těchto přípravků se mohou lišit v různých zemích světa.

#### Doporučení 4

Doporučujeme, aby HAE ataky byly léčeny buď C1-INH, ecallantidem, nebo icatibantem. (18/20)

Známka důkazu: A; Váha doporučení: Silná, 90% souhlas

Není-li k dispozici koncentrát C1-INH, ecallantid nebo icatibant, je třeba ataky léčit plazmou ošetřenou rozpouštědlem/detergentem (dále již jako „SDP“). Není-li SDP k dispozici, pak by se měly ataky léčit čerstvě zmraženou plazmou (FFP, Fresh Frozen Plasma), kterého je dostatečná zásoba. Nedoporučujeme používat antifibrinolytika (např. Kyselinu Tranexamovou) nebo androgeny (např. Danazol) při epizodické léčbě HAE ataků [3], protože tyto léky nevykazují žádný nebo jen minimální účinek při epizodické léčbě.

#### Doporučení 5

Doporučujeme, aby intubace nebo chirurgické zákroky dýchacích cest byly brány prvotně v potaz při projevu progresivního edému dýchacích cest.

Známka důkazu: C; Váha doporučení: Silná, 100% souhlas

Klinický projev HAE ataků je nepředvídatelný. Může dojít k úmrtí v důsledku laryngeálního angioedému, a tudíž je vyžadována extrémní obezřetnost [83]. Laryngeální ataky by měly být považovány za mimořádně nebezpečné zdravotní komplikace. Okamžitá léčba účinným akutním léčebným přípravkem pro HAE je nezbytná jako doplněk k nouzové proceduře uvolnění dýchacích cest, pokud se projevují respirační komplikace.

#### *Léčba koncentrátem C1-INH*

Léčba koncentrátem C1-INH získaným z plazmatu nebo rekombinantním koncentrátem C1-INH nahrazuje nedostatečný/dysfunkční protein u pacientů s HAE-1/2. Exogenní koncentrát C1-INH působí na stejné cíle jako endogenní C1-INH. Léčba vede ke zvýšení plazmatické koncentrace C1-INH a pomáhá regulovat všechny kaskádové systémy podílející se na produkci bradykininu během ataků [90, 98-101]. Jedna jednotka koncentrátu C1-INH odpovídá průměrnému množství C1-INH přítomnému v 1 ml čerstvé normální krevní plazmy.

### *Plazmatické/Krevní deriváty C1-INH*

Koncentrát C1-INH získaný z plazmatu (pdC1-INH) se získá oddělením C1-INH od lidské krevní plazmy adsorpcí a frakcionací, purifikací, pasterizací a filtrací virů. Pro léčbu HAE-1/2, jsou k dispozici dva koncentráty pdC1-INH, tj. Berinert (CSL Behring) a Cinryze (Shire HGT). Schválené indikace těchto přípravků se mohou lišit v různých zemích světa. Průměrný plazmatický (eliminační) poločas pdC1-INH je delší než 30 hodin [102-106]. Bezpečnost a snášenlivost ke všem dostupným pdC1-INH je dobrá, a bylo hlášeno pouze několik málo nežádoucích projevů po aplikaci pdC1-INH. Riziko alergické reakce je zanedbatelné. Užívání pdC1-INH nebylo doposud spojeno s přenosem viru hepatitidy B ani C, ani viru lidské imunodeficience HIV [107-109].

### *Rekombinantní C1-INH*

Ruconest (Pharming Group N.V.) je jediný dostupný rekombinantní lidský C1-INH (rhC1-INH). Jeho mechanismus účinku je totožný s mechanismem účinku pdC1-INH. RhC1-INH je určen pro epizodickou léčbu všech typů HAE ataků u dospělých a dospívajících. Je získán z mléka transgenních králíků za použití třístupňové purifikační procedury zahrnující kationtovou výměnnou chromatografií, aniontovou výměnnou chromatografií a afinitní chromatografií. Zdá se, že diferenciální glykosylace Ruconestu, s ohledem na lidský protein, snižuje plazmatický poločas přibližně na 3 hodiny [110-112]. Jsou zaznamenány případy kontraindikace u pacientů, kteří mají alergii nebo existuje u nich podezření na alergii na králíky nebo produkty získané z králíků [113]. Bezpečnostní údaje získané z kontrolovaných i nekontrolovaných studií s rhC1-INH nasvědčují o příznivém bezpečnostním profilu. Přenos lidských virů není zaznamenán [114-116].

### *Kalikrein-inhibitor / ecallantid*

Inhibitor kalikreinu, Ecallantid (Kalbitor, Shire) je registrován pouze v USA pro epizodickou léčbu všech typů HAE ataků u pacientů s HAE-1/2 ve věku 12 let a starších [117, 118]. Inhibicí aktivity kalikreinu dále inhibuje štěpení vysokomolekulárního kininogenu na bradykinin, stejně tak vede k další aktivaci FXIIa, čímž se zastaví mechanismus pozitivní zpětné vazby vedoucí k další produkci kalikreinu. Ecallantid je protein skládající se z 60 aminokyselin produkovaný rekombinantní technologií v kvasinkách *Pichia pastoris* a má plazmatický poločas 2 hodiny. Hlavním bezpečnostním rizikem jsou potenciálně závažné reakce přecitlivělosti, včetně anafylaxe, která se projevila u 3% až 4% léčených pacientů. Tudíž, lék by měl být podáván pouze zdravotnickým pracovníkem se zajištěnou příslušnou lékařskou podporou k případné léčbě anafylaxe [87, 117, 119-121].



### *Blokátor bradykininového receptoru / icatibant – Firazyr*

Bradykinin se váže a stimuluje receptor bradykininu B2, čímž indukuje vazodilataci a zvýšenou propustnost kapilár [122-124]. Icatibant (Firazyr, Shire HGT), syntetický peptid skládající se z 10 aminokyselin, je specifický a selektivní kompetitivní blokátor receptoru bradykininu B2, a zabraňuje vazbě bradykininu na tento receptor. Icatibant je určen pro epizodickou léčbu všech typů HAE ataků u dospělých (> 18 let), přičemž je možná samoaplikace. Má plazmatický poločas 1 až 2 hodiny. Bezpečnost a snášenlivost vůči icatibantu je dobrá. Přesto může dojít k přechodné lokální reakci v místě vpichu (erytém, svědění nebo pálení). Alergické reakce nebyly hlášeny [86, 125, 126].

#### Doporučení 6

Doporučujeme, aby pacienti měli k dispozici dostatečné množství léků k epizodické/okamžité léčbě dvou atak, a dodatečně, aby měli vždy příruční dávku/balení léku.

Známka důkazu: D; Váha doporučení: Silná, 100% souhlas

### **Preprocedurální (krátkodobá) profylaxe**

Při chirurgických traumatech, zubním chirurgickém zákroku a dalších zákrocích, při kterých může docházet k mechanickým nárazům do horního aerodigestivního traktu (např. při Endotracheální intubaci, Bronchoskopii nebo Gastroskopii) se v blízkosti místa zásahu mohou objevit otoky. Otoky spojené s těmito zásahy se obvykle začnou vyskytovat do 48 hodin. Po extrakci zubu může být u více než třetiny pacientů, bez preprocedurální profylaxe, vyvolán lokální angioedém, přičemž 50% otoků se vyskytne během 10 hodin a 75% se vyskytne do 24 hodin [127-134]. Preprocedurální profylaxe snižuje riziko vyvolání angioedému po výše uvedených zákrocích.

Navzdory zřejmým výhodám preprocedurální profylaxe koncentrátem C1-INH, není dostatek důkazů o její účinnosti. Případové studie naznačují, že navzdory profylaxi, se otoky mohou vyskytnout i po poměrně malých/běžných zákrocích [128, 133]. Některé zprávy však dokumentují snížení výskytu otoků, jak u dospělých, tak u dětí, při poskytnutí preprocedurální profylaxe, a zdá se, že odezva/reakce bývá závislá na poskytnuté dávce [127, 128, 135, 136]. Preprocedurální profylaxe koncentrátem C1-INH

se proto doporučuje pro všechny lékařské, chirurgické a zubní procedury, při kterých může docházet k mechanickým nárazům do horního aerodigestivního traktu.

#### Doporučení 7

Doporučujeme, aby byla poskytnuta krátkodobá/okamžitá profylaxe před zákrokem, který může vyvolat atak.

Známka důkazu: C; Váha doporučení: Silná, 100% souhlas

Koncentrát C1-INH by měl být použit pro preprocedurální profylaxi, a to co nejbližší před zahájením zákroku. Doporučené dávkování je třeba ještě přesně stanovit. Schválené indikace přípravku se mohou lišit v různých zemích světa [137, 138]. Většina odborníků aplikuje buď 1000 jednotek přípravku nebo dávku 20 jednotek/kg přípravku pdC1-INH. Čerstvě zmražená plazma (FFP) může být použita pro krátkodobou profylaxi a na epizodickou léčbu, ale není tak bezpečná jako koncentrát C1-INH a tudíž je druhořadým řešením léčivého přípravku kvůli většímu riziku přenosu onemocnění krví a alosenzitizace. [4, 6-9, 135].

Oslabené/Syntetické androgeny (např. Danazol) byly v minulosti doporučovány pro preprocedurální profylaxi jako alternativa koncentrátů C1-INH [135]. Preprocedurální profylaxe s oslabenými/syntetickými androgeny je dokonce považována za bezpečnou u dětí, ale koncentrát C1-INH je stále považován za prioritní volbu u profylaxe [128]. Velmi časté a krátké léčebné kúry mohou vést k nežádoucím účinkům spojené s dlouhodobým užíváním. Pro plánovanou preprocedurální profylaxi se androgeny užívají 5 dní před a 2 až 3 dny po zákroku. K preventivní léčbě v minulosti byla používána kyselina tranexamová (TA), ale většina odborníků ji při své účasti na schůzi pro tvorbu této směrnice neschválila/nedoporučila [6-9, 128, 135].

Při všech preprocedurálních profylaktických léčbách se mohou projevit nárazové ataky, tudíž by pacienti měli zůstat pod dohledem a epizodická léčba musí být k dispozici [6-9, 127, 128, 130].

#### **Dlouhodobá profylaxe (LTP)**

Dlouhodobou profylaxi HAE je míněno užívání léků za účelem snížení zátěže nemoci prevencí/zmírňováním ataků u pacientů s diagnostikovaným HAE-1/2. Dlouhodobá profylaxe by měla být individualizována každému pacientovi, přičemž by měl být u všech závažně symptomatických pacientů s HAE-1/2 brán ohled na projevy onemocnění, četnost ataků, kvalitu života pacienta, dostupnost zdravotnických prostředků a riziko snížené/nedostatečné účinnosti vhodné epizodické léčby. Vzhledem

k tomu, že všechny tyto faktory se mohou v průběhu času měnit, měli by být všichni pacienti vyhodnoceni pro dlouhodobou profylaxi při každé jejich návštěvě lékaře, a to alespoň jednou ročně. Úspěšná dlouhodobá profylaxe vyžaduje striktní dodržování doporučených postupů; z tohoto důvodu je třeba brát v úvahu pacientovy preference a potřeby. Pacienti s dlouhodobou profylaxí by měli být pravidelně posuzováni z hlediska účinnosti a bezpečnosti léčby, dodatečně dávkování nebo léčebné intervaly by měly být upraveny podle klinických výsledků/projevů. Edém horních cest dýchacích a další ataky se mohou objevit i na úkor dlouhodobé profylaxe. Z tohoto důvodu by všichni pacienti podstupující dlouhodobou profylaxi měli mít k dispozici, dle doporučení 6 [5, 6, 8, 9, 63, 139-141], léky pro epizodickou léčbu (koncentrát C1-INH, ecallantid nebo icatibant).

#### Doporučení 8

Doporučujeme profylaxi u pacientů, kteří čelí životním událostem spojené se zvýšenou aktivitou/projevy nemoci.

Známka důkazu: D; Váha doporučení: Silná,  $\geq 90\%$  souhlas

#### Doporučení 9

Doporučujeme, aby pacienti byli vyhodnoceni pro dlouhodobou profylaxi při každé návštěvě lékaře. Je silně doporučováno brát v úvahu zátěž nemoci a preference pacienta.

Známka důkazu: D; Váha doporučení: Silná, 100% souhlas

### **Plazmatické/Krevní deriváty C1-INH**

Plazmatický derivát C1-INH je v současné době preferovaná dlouhodobá profylaxe, která má zamezit HAE atakům. Schválené indikace tohoto přípravku se mohou lišit v různých zemích světa. Dávkování by mělo probíhat dvakrát týdně v souvislosti s poločasem pdC1-INH. Velikost dávky a/nebo její četnost vyžadují úpravy pro optimální účinnost [88, 142].

Nedávné studie ukazují, že subkutánní aplikování pdC1-INH dvakrát týdně v dávkách 40 jednotek na kilogram nebo 60 jednotek na kilogram tělesné hmotnosti poskytlo velmi

dobré, v závislosti na dávkování, preventivní účinky proti výskytu HAE ataků [143]. Podkožní cesta může poskytovat pohodlnější aplikaci přípravku a zároveň udržovat v rovnovážném stavu zlepšené plazmatické koncentrace C1INH ve srovnání s profylaxí IV C1INH.

Očkování proti hepatitidě typu A a typu B by mělo být všeobecně zvažováno u pacientů s pravidelným/opakovaným aplikováním přípravků získaných z lidské plazmy [88, 144-147]. Rutinní profylaxe s pdC1-INH byla prokázána jako bezpečná a účinná metoda, a zlepšuje kvalitu života u pacientů s relativně častými ataky HAE ve srovnání s akutní léčbou individuálních HAE ataků [88, 144-146].

Tromboembolické příhody související s užíváním koncentráту C1-INH k zamezení projevům HAE jsou vzácné, a pacienti, u kterých dochází k takovým příhodám, často již mívají tromboembolické rizikové faktory (např. Implantovaný centrální žilní katétr [148-152].) Nejsou známy případy interakce s jinými léčivými přípravky. Případy tachyfyaxe jsou velice vzácné a existuje pouze jeden záznam o potřebě zvyšování dávek potřebných k prevenci ataků za okolnosti, že byl koncentrát C1-INH používán pravidelně pro profylaxi [153].

#### Doporučení 10

Doporučujeme použití inhibitoru C1 pro dlouhodobou profylaxi v první linii léčby.

Známka důkazu: A; Váha doporučení: Silná, 50-75% souhlas (většinové hlasování)

#### Doporučení 11

Doporučujeme používat androgeny jako dlouhodobou profylaxi v druhé linii léčby.

Známka důkazu: C; Váha doporučení: Slabá, 50-75% souhlas (většinové hlasování)

#### Doporučení 12

Navrhujeme přizpůsobit dlouhodobou profylaxi z hlediska dávky a/nebo intervalu léčby podle potřeby, aby se minimalizovalo břemeno nemoci.

Známka důkazu: D; Váha doporučení: Slabá, 100% souhlas

## **Androgeny**

Oslabené androgeny se tradičně používají pro dlouhodobou profylaxi HAE-1/2 [154-163]. Bylo prokázáno, že deriváty androgenů jsou účinné u HAE-1/2, a jejich orální podání usnadňuje jejich užívání [155, 157, 159]. Na androgeny se však musí nahlížet kriticky, zejména ve světle jejich nežádoucích androgenních a anabolických účinků, interakcí s jinými léky, a také kvůli jejich kontraindikacím. Nežádoucích účinků je mnoho a projevují se u většiny pacientů; jinými slovy, nepřítomnost vedlejších účinků je výjimečná [157, 164]. Zdá se, že projevy nežádoucích účinků úzce souvisí s dávkováním. Virilizace je nejobávanější komplikací u žen; menstruační poruchy, amenorea, stejně tak snížené libido a hirsutismus jsou také častými nežádoucími účinky [165], stejně tak jako zvýšení tělesné hmotnosti, bolesti hlavy, myalgie, deprese a akné. Androgeny mohou vést k virilizaci ženského plodu a jsou tedy během těhotenství absolutně kontraindikovány [166, 167]. U dětí a dospívajících může terapie androgeny nepříznivě zasahovat do procesu přirozeného růstu a zrání. Kromě toho, že androgeny mají mnoho kontraindikací, jsou u nich evidovány časté interakce s mnoha dalšími léky (např. statiny). Pečlivé sledování je nezbytné při dlouhodobé profylaxi androgeny. Kromě klinických testů a vyšetření a dotazování pacientů, je nutné provádět pravidelně po půl roce testy krve a moči (standardní diagnostické proužky), a nejméně jednou za rok by měl být proveden ultrazvuk jater. Není doposud zřejmé, zda by vysazení/přerušování dlouhodobé profylaxe oslabenými androgeny mělo probíhat postupně [168, 169].

Dávka androgenů potřebná k regulaci ataků HAE se může rovnat ekvivalentu 100 mg každý druhý den a 200 mg Danazolu 3krát denně. Měla by být použita minimální účinná dávka. Dávkování vyšší než 200 mg Danazolu denně po delší dobu se nedoporučuje vzhledem k jeho nežádoucím účinkům. Reakce u pacientů na androgeny se značně liší a dávka potřebná pro dlouhodobou profylaxi je proměnlivá. Z tohoto důvodu by měla být dávka upravena dle klinických výsledků/projevů, a nikoliv na základě výsledků testů na C4 a C1-INH [6, 8, 9, 13].

## **Antifibrinolytika**

Antifibrinolytika se nedoporučují pro dlouhodobou profylaxi. Údaje o jejich účinnosti jsou do značné míry nepostačující, ale někteří pacienti je mohou shledat užitečnými. Používají se primárně tehdy, kdy koncentrát C1-INH není dostupný a androgeny jsou kontraindikovány. Nežádoucí účinky jsou obvykle vzácné. Zahrnují gastrointestinální potíže (mohou být sníženy užíváním léčiva s jídlem), myalgie / zvýšená hladina kreatinkinázy, a teoretické riziko trombózy. Mezi kontraindikace / preventivní opatření patří přítomnost trombofilie, zvýšeného rizika trombózy, nebo akutní trombózy, např. hluboké žilní trombózy, plicní embolie. Dávka kyseliny tranexamové (TA) se pohybuje v rozmezí od 30–50 mg/kg do 6 g denně. Doposud nebyly provedeny studie zaměřené na dávkování a srovnání s jinými profylaktickými léky [4, 6, 8, 9, 86, 170-172].

## Léčba HAE-1/2 u dětí

### Průběh onemocnění a klinický obraz

Genetická porucha (mutace genu SERPING1) HAE-1/2 je již přítomna při narození, ale příznaky jsou neobvyklé během novorozeneckého věku nebo kojeneckého věku. Příznaky se mohou objevit v jakémkoli věku, ale obvykle se poprvé projeví v dětství nebo dospívání. Medián projevu příznaků je přibližně ve 12 letech. Ve věku 12 let je 50% všech ženských pacientů symptomatických, a ve věku 23 let je 90% ženských pacientů symptomatických. V případě mužů je 50% pacientů symptomatických ve věku 13 let a 90% ve věku 25 let [173]. Podkožní edém je nejběžnějším a nejčasnějším příznakem. Avšak, abdominální příznaky mohou být nerozpoznaným a často přehlíženým příznakem HAE-1/2 v raném dětství. Asfyxie se může u dětí projevit velmi rychle, a to pravděpodobně kvůli menšímu průměru dýchacích cest [82]. Nejčasnější výskyt byl zaznamenán u čtyřtýdenního chlapce [174]. Odhad prevalence abdominálních atak u dětské populace je obtížný, protože bolesti břicha jsou v dětství běžné. Četnost a závažnost příznaků se mohou navýšit během puberty a dospívání. Čím dříve došlo k nástupu příznaků, tím silnější je následný průběh HAE-1/2 [175, 176]. *Erythema marginatum* jako prodromální příznak je častější u dětské populace. Byla zaznamenána/pozorována u 42% až 58% případů, a je často zaměňována s kopřivkou. Špatná diagnóza prodromálních příznaků erythema marginatum může vést k nesprávné nebo nedostatečné léčbě [2, 4, 64, 103, 170, 177-181].

### Diagnóza

Při autosomálně dominantní dědičnosti má potomstvo pacienta s HAE-1/2 50% šanci dědičnosti onemocnění. Proto je důležité stanovit diagnózu co nejdříve, ideálně před nástupem klinických příznaků. Dokud nebude úplné vyšetření pro HAE-1/2 dokončeno, mělo by být u všech potomků považováno HAE-1/2 za přítomné.

#### Doporučení 13

Doporučujeme, aby byly děti z rodiny zasažené HAE co nejdříve testovány, a také aby byli potomci rodičů s HAE co nejdříve testovány.

Známka důkazu: D; Váha doporučení: Silná, 100% souhlas

Koncentrace komplementů měřená v pupečníkové krvi u donošených novorozenců je nižší než u matek. Hladiny antigenů a funkčního C1-INH srovnatelně odpovídají 70% a 62% u dospělého člověka [2, 182, 183]. Tudíž, užití pupečníkové krve k měření

komplementu může přinést falešně pozitivní (nízké) výsledky. Pro posouzení hladiny komplementu z periferní žilní krve (sérum/plazma) u dětí nejsou postačující referenční hodnoty. Nicméně, s výjimkami, v případě HAE-1/2 ve věku méně než 1 rok, je funkčnost a/nebo hladina antigenu C1-INH nízká [61, 184]. Měření C4 se však ukázalo jako nepoužitelné pro diagnostiku HAE-1/2 u dětí mladších 12 měsíců, protože u zdravých dětí jsou hladiny C4 často nízké [61, 184]. Genetické testování zvyšuje diagnostickou spolehlivost u dětí, a může být užitečné v případech, kdy biochemická analýzy jsou nejednoznačná a je známa genová mutace/porucha rodičů [2, 61, 184]. Všechna předčasná vyšetření komplementového systému provedená u potomků pacientů s HAE-1/2 by měla být opakována po dosažení věku jednoho roku daného potomka [2, 4, 61, 184, 185].

Prenatální diagnostika HAE-1/2 se nestala rozšířenou/běžnou klinickou praxí. Důvody zahrnují: (1) mutace v postiženém rodičovském genu C1-INH nebývají detekovány v 8% až 10% případů, (2) identické mutace mohou být spojovány s výrazně odlišnými fenotypy a (3) pokroky v léčbě významně zlepšily kvalitu života pacientů s HAE-1/2 [4, 42, 186, 187].

U všech dětí s angioedémem bez kopřivky se doporučuje měření hladiny C1-INH antigenu (proteinu), funkčnosti (aktivity) C1-INH a hladiny C4.

## Léčba

Podobně jako dospělí pacienti, musí mít všichni dětské pacienti s HAE-1/2 plán léčby (viz níže) a léčbu na vyžádání/ přístup k epizodické léčbě.

### Doporučení 14

Doporučujeme, aby C1-INH byl používán k léčbě HAE ataků u dětí mladších 12 let.

Známka důkazu: C; Váha doporučení: Silná, >90% souhlas

### Epizodická léčba (Léčba na vyžádání)

Koncentrát C1-INH získaný z plazmy je jediným schváleným léčivem pro epizodickou léčbu HAE-1/2 v dětství [2]. Léčba koncentrátem pdC1-INH je účinná, dobře snášená a vykazuje dobrý bezpečnostní profil u pediatrických pacientů. Během ataků břicha může

být nutná parenterální výživa vzhledem ke zvýšené náchylnosti dětí na hypovolemii a dehydrataci, protože extravazace do peritoneální dutiny a střevního lumen může být výrazná. Pokud koncentrát pdC1-INH není k dispozici, SDP je upřednostňován před FFP, ale obě jsou považovány za druhou linii léčby. Rekombinantní C1-INH a ecallantid jsou v některých zemích schváleny pro užití u adolescentů. V roce 2017 byl v některých zemích icatibant povolen pro použití u dětí nebo dospívajících. Probíhají klinické testy/studie zkoumající účinnost a bezpečnost užití rhC1-INH a icatibantu u dětí [2, 15, 103, 178, 181, 188-191].

### Preprocedurální profylaxe

Stejně tak jako u dospělých pacientů se preprocedurální profylaxe doporučuje při lékařských zákrocích, plánovaných chirurgických a zubních chirurgických zákrocích, při kterých může docházet k mechanickým nárazům do horního aerodigestivního traktu [127, 128]. Plazmatický derivát C1-INH je preprocedurální volbou první linie léčby, ale mohou být užity, jako druhá linie léčby, krátkodobé procedury atenuovanými androgeny, pokud koncentrát C1-INH není k dispozici. Při volbě kterékoliv z těchto léčebných postupů by měla být dostupná epizodická léčba, protože krátkodobá profylaxe není 100% účinná.

### Dlouhodobá profylaxe

Indikace dlouhodobé profylaxe u dospívajících jsou stejné jako u dospělých (viz výše). Preferovanou léčbou pro dlouhodobou profylaxi je pomocí pdC1-INH. Může být nutné upravit dávkovací interval a velikost dávky podle individuálních reakcí na léčbu.

Pokud není pro dlouhodobou profylaxi k dispozici koncentrát C1-INH, antifibrinolytika (tj. kyselina tranexamová 20-40 mg/kg) jsou upřednostňována před androgeny kvůli jejich lepšímu bezpečnostnímu profilu; nicméně, účinnost je mnohými zpochybňována a nejsou dostupná data podporující jeho užívání. Epsilon-aminokapronová kyselina je méně tolerovatelná než kyselina tranexamová. Androgeny nejsou doporučeny pro dlouhodobou profylaxi u dětí a dospívajících před 5. stupněm Tannerovy stupnice, ale přesto bylo již zaznamenáno dlouhodobé užívání, a v některých případech přínosy mohou převážit rizika. Podávání androgenů vyžaduje pečlivé sledování jejich bezpečnosti. Průběžná potřeba pravidelné profylaxe androgeny a jejich dávkování by měla být pravidelně přezkoumávána/přehodnocována. Počáteční dávka Danazolu u dětí je 2,5 mg/kg za den, která vyžaduje následnou úpravu, dokud nedojde k potlačení symptomů nebo k dosažení maximální tolerované nebo maximální doporučené dávky, s ohledem na maximální dávku 200 mg denně. Androgeny vedou k maskulinizaci a hypogonadismu u chlapců a k poruchám menstruace (např. nepravidelnost) u dívek. Nežádoucí účinky mající vliv na chování jedince jsou možné. Může také dojít k předčasnému uzavření epifýzových (růstových) destiček [2, 6-9, 13, 15, 181, 192, 193],



a tudíž může dojít k předčasnému ukončení růstu před dosažením konečné tělesné výšky.

## Primární prevence

Srovnatelně jako u dospělých se většina ataků u dětí vyskytnou bez zjevného spouštěče [1]. Infekce a mechanická traumata se zdají být u dětí častými/běžnými spouštěči. Povinná a doporučená očkování pro děti jsou bezpečná, a prevence infekcí může snížit četnost ataků (např. infekce v krku). Léčivé přípravky, které mohou způsobit edém, vlivem nežádoucího účinku, se u dětí méně často užívají. Léčba pomocí ACE-I je často méně nutná v dětství. Nicméně, brzké zahájení užívání perorálních kontraceptiv obsahujících estrogen je stále častější a může vyvolat ataky. Těmto látkám by se měly pacientky vyhýbat. Hormonální antikoncepce ve formě pilulek obsahující pouze progesteron může být přínosnější pro mnoho mladých žen s HAE-1/2 [4, 194, 195], nebo by alespoň neměla zvýšit četnost ataků. Další spouštěče, jako jsou namáhavé fyzické aktivity spojené s mechanickým traumatem a emocionální vypětí (stres), jsou nutnou součástí dětství a dospívání [1]. Zamezování vlivu a kontaktu s podezřelými spouštěči bude mít za následek omezení aktivit a životního stylu jedince, a tyto restriktce by tudíž měly být individualizovány a rozumně uplatňovány. Cílem zvládnutí/léčby HAE-1/2 ve všech věkových kategoriích by mělo být normalizace životních aktivit a životního stylu, kdykoliv je to možné [2].

## Další aspekty léčby

Poskytování relevantních informací pediatrickým pacientům a jejich rodinám je nezbytné, aby mohli přijmout vhodný životní styl a zabránit tak dalším komplikacím. Pedagogové, učitelé a zdravotničtí pracovníci zodpovědní za dítě v družině, mateřské školce nebo ve škole by měli obdržet písemně informace o nemoci s doporučeními ohledně zvládnutí/léčby HAE ataků, včetně upozornění na naléhavost léčby ataků dýchacích cest. Koncentrát C1-INH pro nouzové použití by měl být k dispozici doma, v škole a na cestách, včetně školních výletů. Jak bylo uvedeno výše, je nutné mít připravený nouzový plán, přičemž rodina a lokální nemocnice by měly mít k dispozici léčebné prostředky pro nouzovou léčbu, což by taktéž mělo být zahrnuto do plánu léčby (nouzového plánu). Všichni pacienti s HAE potenciálně mohou získat přípravky získané z lidské krve. Z tohoto důvodu by pacienti s HAE měli být vyšetřeni na hepatitidu B a C, a na HIV. Očkování proti hepatitidě A a B doporučuje mnoho odborníků [2, 178]. U všech pacientů by mělo být zvažováno očkování proti chřipce a další rutinní očkování.

## Léčba HAE-1/2 během těhotenství a laktace

### Průběh onemocnění a klinický obraz

Anatomické, fyziologické a hormonální změny během těhotenství mohou ovlivnit projevy a také ovlivnit průběh a léčbu HAE-1/2. Těhotenství může zmírnit, zhoršit nebo dokonce nijak ovlivnit projevy nemoci. Ve vzácných případech se mohou projevy HAE-1/2 poprvé vyskytnout během těhotenství [196-198]. Četnost ataků pozorovaná během předchozích těhotenství je pouze zčásti predikční pro následné těhotenství [4, 196, 198]. Těhotní pacienti s HAE-1/2 vyžadují ostražitou péči a pečlivé sledování odborníkem na HAE. Pacienti by měli být v úzkém kontaktu a spolupráci s odborníky z příslušných lékařských oborů. Porod pouze zřídka vyvolává ataky, které se však v neobvyklých případech mohou projevit buď během porodu nebo do 48 hodin po porodu. Důsledné sledování odborníkem se doporučuje po dobu nejméně 72 hodin po nekomplikovaném vaginálním porodu. Kojení může být spojeno se zvýšeným počtem ataků u matky, konkrétně abdominálních edémů a edémů obličeje. Přesto je kojení stále doporučováno z důvodů jeho prospěchu pro dítě [4, 196, 197, 199]. Péče při a po případném císařském řezu, zvláště pokud je nutná intubace, by měla probíhat stejně, jako při jakémkoli jiném chirurgickém zákroku prováděném na pacientovi s HAE-1/2, a bude dále popsáno (viz. níže).

### Diagnóza

U zdravých žen se plazmatická hladina C1-INH během těhotenství snižuje a navrácí se k normálním hodnotám po porodu [200, 201]. Tudíž, měření úrovně funkčnosti C1-INH, C1-INH proteinu a C4 pro účely diagnostikování HAE-1/2 během těhotenství by proto mělo být interpretováno s uvážením a výhradami. Pro potvrzení diagnózy HAE se doporučuje opakovat měření po porodu [4, 199].

### Léčba

Koncentrát C1-INH se doporučuje jako první linie léčby u těhotných nebo kojících pacientů s HAE-1/2, neboť je bezpečný a účinný [202]. Nejsou k dispozici žádné publikované zkušenosti pacientů s ecallantidem. Přestože je to kontraindikováno, existují izolované případy o podávání icatibantu během těhotenství bez nahlášených projevů nežádoucích účinků u matky nebo u plodu [203-205]. SDP může být užito, pokud koncentrát C1-INH není k dispozici, a čerstvě zmražená plazma může být užita, pokud SDP není k dispozici [196-198, 206-210].

## Doporučení 15

Doporučujeme, aby C1-INH byl preferenčně používán k léčbě HAE ataků během těhotenství a laktace.

Známka důkazu: D; Váha doporučení: Silná, 100% souhlas

Preprocedurální profylaxe se doporučuje, přednostně pomocí koncentráту C1-INH, před jakýmkoliv zákrokem, jako je například odběr choriových klků, amniocentéza a indukovaný potrat.

Případně by měl být koncentrát C1-INH k dispozici a podán okamžitě po nástupu ataku. Doporučuje se provést porod v nemocničním prostředí, pokud nejsou k dispozici solidní opatření pro rychlou léčbu HAE ataků. Přestože je známo, že mechanické trauma a stres vyvolávají ataky, u mála žen se při porodu projevily angioedém [4,198]. Proto není povinné poskytovat preprocedurální profylaxi před nekomplikovaným přirozeným porodem, ale koncentrát C1-INH by měl být k dispozici pro okamžité použití. Nicméně, podávání C1-INH koncentráту jako preventivní profylaxi se doporučuje před porodem, kdy se příznaky nemoci opakovaně projevují během třetího trimestru a anamnéza zahrnuje edém pohlavních orgánů způsobený mechanickým traumatem, během klešťového porodu nebo vakuumextrakce. Vaginální porod je upřednostňován, protože chirurgický zákrok nebo celková anestézie mohou vyžadovat endotracheální intubaci. Před císařským řezem se doporučuje preprocedurální profylaxe s koncentrátem C1-INH a epidurální anestézie, a je-li to možné, je doporučováno se vyhnout intubaci. Pokud je nutná intubace, je preprocedurální profylaxe povinná [4, 6-9, 13].

LTP může být indikována během těhotenství, zvláště u žen, u kterých došlo ke zvýšení četnosti ataků. U těchto žen je koncentrát C1-INH považován za bezpečnou a účinnou léčbu [197]. Antifibrinolytika mohou být zvažována jako možnost, jestliže koncentrát C1-INH není dostupný, ale jejich účinnost není prokázána [4, 209, 211].

Androgeny jsou kontraindikovány, protože tyto léky pronikají skrz placentu. Jejich nežádoucí účinky zahrnují maskulinizaci plodu, placentární insuficienci a růstovou retardaci plodu. Kojení by mělo být přerušeno před zavedením léčby androgeny. Ukončení samotné laktace může snížit četnost ataků [166, 167].

Koncentrát C1-INH derivovaný z plazmy je považován za nejlepší volbu pro epizodickou léčbu, krátkodobou profylaxi a dlouhodobou profylaxi, pokud je indikována během laktace. Androgeny a antifibrinolytika se vylučují do mateřského mléka. Na rozdíl od androgenů byla zjištěno, že kyselina tranexamová je během kojení bezpečná [212].

## **Podpora pacientům, domácí léčba a samoaplikace, a další aspekty léčby**

### Podpora pacientům

Pacientské organizace a podpůrné skupiny poskytují pomoc a podporu pacientům s HAE, opatrovníkům a rodinným příslušníkům. Podporují filozofii, že všichni pacienti na celém světě by měli mít dostačující zdroje pro kontrolu/léčbu svých příznaků HAE a naplnění svého potenciálu ve škole, v práci a ve svých vztazích. HAEi, mezinárodní organizace zastřešuje celosvětově skupiny pacientů s hereditárním angioedémem (HAE) a národní asociace pro HAE, přičemž společně mají aktivní informativní internetové stránky pro pacienty a poskytovatele zdravotní péče. HAEi zahájila „výzvu k akci“ (z angl. „call to action“), která má za cíl zvýšit povědomí a znalosti o HAE u vlád, zdravotních orgánů a zdravotníků, a ve výsledku má za cíl dosažení všeobecného uznání, že HAE je závažným zdravotním postižením a potenciálně životu ohrožujícím a chronickým onemocněním, které je nutné včasné a přesně diagnostikovat a efektivně léčit.

Pacientské organizace rovněž pracují na identifikaci a řešení neuspokojených potřeb při léčbě HAE, mezi něž lze zahrnout vývoj bezpečných a dobře tolerovaných nových profylaktických a epizodických léčebných přípravků/metod, optimalizace stávajících dlouhodobých profylaktických a epizodických léčebných přípravků/metod (např. studie o rozsahu dávkování, pediatrické studie), zlepšení celosvětové dostupnosti moderních možností léčby, zdůraznění nutnosti samoaplikace/samoléčby, nutnosti individuálních léčebných plánů, nutnosti včasné léčby a výzkumu v oblasti genové terapie. Stejně jako u většiny nemocí, informace získané z internetu nejsou vždy přesné a spolehlivé; organizace HAEi však poskytuje revidované, aktualizované a vědecky podložené informace, a je považována za kvalitní zdroj pro vzdělávání pacientů.

### Individualizované plány léčby

Vzhledem k tomu, že HAE-1/2 je nepředvídatelné, bolestivé a životu ohrožující onemocnění, které na pacienty a jejich blízké přenáší obrovské a stresující břemeno, měl by být pečlivě vytvořen individuální plán léčby ve spolupráci mezi lékařem a daným pacientem. Individuální léčebné plány by měly adresovat otázky preventivního opatření, domácí péče a samoaplikace. Měly by též obsahovat účinný pohotovostní plán léčby (epizodická léčba) s jasnými pokyny, jak nejlépe užívat léčebné přípravky k léčbě HAE ataků. Pacienti by měli vždy mít u sebe epizodické léčebné přípravky a identifikační kartu HAE obsahující pokyny, jak správně přistupovat k HAE ataku. Pacienti podstupující dlouhodobou profylaxi také vyžadují plán léčby a dostupné přípravky pro epizodickou léčbu [213-216].

#### Doporučení 16

Doporučujeme, aby každý pacient měl nastaven „akční“ plán léčby.

Známka důkazu: D; Váha doporučení: Silná, 100% souhlas

#### Doporučení 17

Navrhujeme, aby byla pro všechny pacienty k dispozici konkrétní komplexní, integrovaná péče.

Známka důkazu: D; Váha doporučení: Slabá, 100% souhlas

### Domácí léčba a samoaplikace

Samoaplikace je rozhodující pro účinnou epizodickou léčbu, neboť se ukázalo, že včasná léčba při průběhu ataku je účinnější a může zabránit komplikacím. Tento účinek je nezávislý na druhu použitém epizodickém léčebném přípravku (viz doporučení č. 3 a text) a je závislý především na schopnostech osoby, která si přípravek aplikuje, nebo na schopnostech partnera domácí léčby [10, 92, 95-97]. Samoaplikace taktéž usnadňuje dlouhodobou profylaxi. Každý pacient by měl být posouzen pro možnost domácí léčby a samoaplikaci. Nutnost navštívit zdravotnické zařízení, které by mohlo podat akutní léčbu, může mít za následek opožděné poskytnutí epizodické léčby, prodloužené pozorování nebo nevhodnou léčbu. Školení pro samoaplikaci by se mělo týkat i partnera domácí léčby (rodinný příslušník nebo kamarád, který může poskytnout podporu, poradenství a léčbu, pokud je pacient indisponován, neschopen nebo vlastní léčba je mu nepohodlná). Domácí léčba snižuje závažnost a trvání HAE ataků, snižuje nemocnost a zdravotní postižení, a může zlepšit kvalitu života a produktivitu pacientů. Dodatečně, náklady na péči se výrazně snižují využitím možnosti domácí léčby a samoaplikace [10, 140, 190, 215, 217-223].

Léčba koncentrátem C1-INH je také vhodná pro děti s častými nebo závažnými ataky v případě, že je k dispozici zodpovědný dospělý, který je ochotný absolvovat školení. Zkušenosti s hemofilií naznačují, že je prospěšné, aby děti byly nabádány, aby se aktivně podíleli na počátku jejich léčby. Dokonce se ukázalo, že už ve věku 8 let je

samoaplikace možná a bezpečná [190, 224]. Pokročilý věk není kontraindikací pro domácí léčbu za předpokladu, že pacient a/nebo partneři v domácí léčbě jsou schopni bezpečně a účinně podat léčbu. Podkožní aplikace může být pohodlnější variantou podávání u všech věkových skupin, avšak za předpokladu, že daný lék je registrován pro možnost samoaplikace. Vzhledem k tomu, že koncentrát pdC1-INH je derivátem z krve, je důležité zaznamenávat jeho užívání při domácí léčbě, aby byla možnost vyžádat jeho případné zpětvzetí, anebo zajistit, aby byl přípravek používán podle pokynů.

#### Doporučení 18

Doporučujeme, aby všichni pacienti, kterým byla poskytnuta epizodická léčba s povolením pro samoaplikaci, byli pro samoaplikaci proškolení.

Známka důkazu: C; Váha doporučení: Silná, 100% souhlas

Včasná léčba je důležitá v případech postižení horních cest dýchacích (jazyk, uvula, hrtan). Pacienti by si měli samoaplikovat lék, zatímco čekají na převoz do nemocnice. Je nesmírně důležité podnítit všechny pacienty, aby ihned po aplikaci léku vyhledali odbornou péči. Otoky horních cest dýchacích cest mohou dále postupovat nebo se opakovaně projevit, a může tudíž být nutné opakované dávkování/aplikace léku. Vyhledání akutní péče po léčbě je nezbytné pro snížení rizika udušení.

Vyhýbání se spouštěčům, zamezení spouštěčů

Řada podmínek a událostí jsou známými spouštěči HAE ataků. Trauma, ať už náhodné nebo spojené se zubními, lékařskými a chirurgickými procedurami, může vést k otokům. Užívání perorálních kontraceptiv obsahujících estrogen a hormonální substituční terapie může spustit ataky. Těmto látkám by se pacienti měli vyhnout. Hormonální antikoncepce ve formě pilulek obsahující pouze progesteron může být přínosnější pro mnoho mladých žen s HAE-1/2 [4, 194, 195]. Antihypertenzní činidla obsahující inhibitory ACE mohou zvýšit četnost nebo uspořádat HAE, a tudíž je třeba se jim striktně vyhýbat.

Mezi další hlášené spouštěče lze zahrnout psychickou zátěž a stres, únavu, horečnaté onemocnění, případně infekce *Helicobacter pylori* a menstruační cyklus. Pacienti by měli být upozorněni na potenciálně relevantní spouštěče příznaků, aby se snížilo riziko ataků. Mnoho z těchto posledně zmíněných spouštěčů jsou pouze předpokládanými

spouštěči a mají omezený význam. Většina ataků u většiny pacientů jsou nepředvídatelná. Lékaři by proto neměli po pacientovi vyžadovat nadměrné vyvarování se předpokládaným spouštěčům, aby se neomezil normální život pacienta. Chřipková vakcína může snížit infekci horních cest dýchacích, a tudíž možná snížit riziko otoků horních cest dýchacích. Kvalitní péče o zuby může snížit nutnost zubní extrakce, agresivních zubních procedur, a také zabránit akutnímu nebo chronickému zánětu dutiny ústní, který by mohl snížit prahovou hodnotu pro výskyt ataků. Monitorování nežádoucích účinků léků je důležité a je popsáno výše. [1, 130, 131, 225–227].

#### Doporučení 19

Doporučujeme, aby všichni pacienti s HAE byli informováni o možných spouštěčích, které by mohly vést k HAE atakům.

Známka důkazu: C; Váha doporučení: Silná, 100% souhlas

#### Zapojení odborníků a opakované vyšetření

Pacienti s HAE-1/2 jsou vyzýváni, aby našli poskytovatele zdravotní péče se znalostí a zájmem o tuto nemoc. Když je to možné, péči by mělo poskytovat zdravotnické zařízení s komplexní lékařskou péčí a se zkušenostmi s HAE.

Je doporučeno, aby pacienti s HAE podstoupili alespoň jednou ročně lékařské vyšetření. Nově diagnostikovaní pacienti a pacienti podstupující dlouhodobou profylaxi atenuovanými androgeny by měli být vyšetřeni v kratších intervalech. Ti, kteří přijímají androgeny, by měli být vyšetřeni i dvakrát ročně. Vyhodnocení při následných návštěvách by mělo zahrnovat zaznamenávání druhu, četnosti a závažnosti příznaků, a dodatečně četnost užívání a účinnosti léčby otoků. Musí být provedena lékařská prohlídka a příslušné laboratorní vyšetření [228, 229]

#### Rodinná anamnéza/vyšetření

HAE-1/2 je autosomálně dominantně dědičná genetická porucha. Rodinní příslušníci, včetně prarodičů, rodičů, sourozenců, dětí a vnoučat pacientů s HAE-1/2, by měli být vyšetřeni na funkčnost C1-INH, C1-INH a C4. Zpožděná diagnóza vede k morbiditě a ke

snížení kvality života v důsledku opožděného zavedení vhodné terapie. Existuje riziko, že první HAE atak se může projevit na dýchacích cestách a může být fatální.

#### Doporučení 20

Doporučujeme, aby rodinní příslušníci jedinců s HAE byli vyšetřováni na toto onemocnění na základě:

- autosomálně dominantní dědičnosti
- opožděná diagnóza vede k morbiditě a snížení kvality života absencí vhodné léčby
- existence rizika projevu prvního případu angioedému může být fatální v důsledku zasažení dýchacích cest absencí vhodné léčby

Známka důkazu: D; Váha doporučení: Silná, 100% souhlas



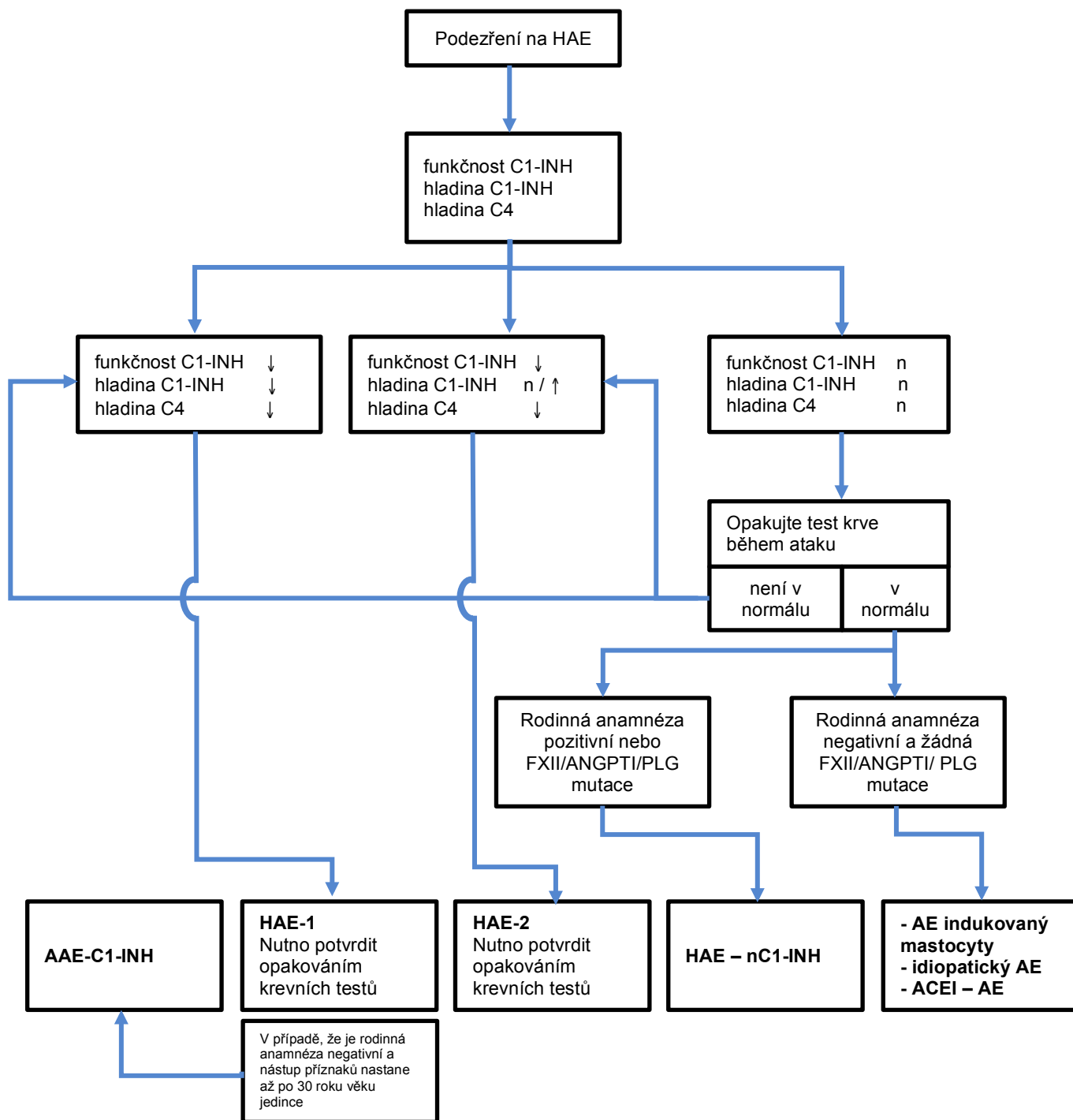
## Obrázek 1 Formulář pro vyhodnocení informací z literatury/publikací

Doporučení č.: \_\_\_\_\_ ; nové doporučení \_\_\_\_\_

Reference: Titul, Autoři, List

<b>Randomizace</b>			
ano <input type="radio"/>	ne <input type="radio"/>	nevím <input type="radio"/>	
<b>Zaslepená</b>			
dvojitě <input type="radio"/>	jednoduše <input type="radio"/>	nezaslepená <input type="radio"/>	nevím <input type="radio"/>
<b>Kontrolovaná</b>			
ano <input type="radio"/>	ne <input type="radio"/>	nevím <input type="radio"/>	
pokud ano: placebo <input type="radio"/>		aktivní kontrola <input type="radio"/>	jiný druh kontroly <input type="radio"/>
<b>Velikost vzorku</b>			
Počet pacientů po randomizaci (n) =.....			
Počet skupin =.....			
<b>Známka důkazu</b>			
<p>A Randomizovaná, dvojitě slepá klinická studie vysoké kvality (například výpočet velikosti vzorku, vývojový diagram zařazení pacienta, analýza podle původního léčebného záměru (ITT), dostatečná velikost vzorku)</p> <p>B Randomizovaná klinická studie nižší kvality (například pouze jednoduše zaslepená, omezená velikost vzorku: nejméně 15 pacientů na studijní skupinu)</p> <p>C Srovnávací studie se výraznými metodologickými omezeními (například nezaslepená, velmi malá velikost vzorku, žádná randomizace) nebo rozsáhlá retrospektivní observační studie.</p> <p>D Přizpůsobeno ze stávajícího konsensuálního dokumentu nebo z prohlášení vycházející z hlasování o názorech odborníků během konsensuální konference</p>			

**Obrázek 2 Diagnostický postup u pacientů s podezřením na HAE**



Zkratky: HAE-1: Hereditární angioedém způsobený nedostatkem C1-Inhibitoru; HAE-2: Hereditární angioedém způsobený dysfunkcí C1-Inhibitoru; AAE-C1-INH: Získaný angioedém vinou nedostatku C1-Inhibitoru; HAE nC1-INH: Hereditární angioedém s normální hladinou C1-Inhibitoru, a to buď v důsledku mutace Faktoru XII (FXII) a Angiopietinu (ANGPTI) nebo plazminogenu (PLG); ACEI-AE: Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzym indukující angioedém.

### **Tabulka 1: Formulace doporučení použitých v této směrnici**

Silné doporučení	doporučujeme
Slabé doporučení	navrhujeme

Váha doporučení, standardizovaná formulace

**Tabulka 2: Příklad strategie/postupu vyhledávání a identifikovaný počet výsledků inkrementálního vyhledávání**

Krok	Hledané výrazy	Počet výsledků
1	„Hereditární angioedém“ NEBO „Hereditární angiooedema“ NEBO  „Hereditární angio-oedema“ NEBO „Hereditární angioneurotický oedema“  NEBO „Hereditární angioneurotický edém“	2063
2	limit to yr=2010/09/01 - current (2016/05/31)	718
3	limit to "Klinická Studie"	51

**Tabulka 3: Známky důkazů (vycházející z předchozí verzi směrnice ([5]).**

<b>A</b>	Randomizovaná, dvojitě slepá klinická studie vysoké kvality (například výpočet velikosti vzorku, vývojový diagram zařazení pacienta, analýza podle původního léčebného záměru (ITT), dostatečná velikost vzorku)
<b>B</b>	Randomizovaná klinická studie nižší kvality (například pouze jednoduše zaslepená, omezená velikost vzorku: nejméně 15 pacientů na studijní skupinu)
<b>C</b>	Srovnávací studie se výraznými metodologickými omezeními (například nezaslepená, velmi malá velikost vzorku, žádná randomizace) nebo rozsáhlá retrospektivní observační studie.
<b>D</b>	Přizpůsobeno ze stávajícího konsensuálního dokumentu nebo z prohlášení vycházející z hlasování o názorech odborníků během konsensuální konference

**Tabulka 4: Klasifikace angioedémů**

Angioedém indukovaný bradykininem				Angioedém indukovaný mastocyty		Neznámý mediátor
Nedostatek/porucha C1-INH		Normální hladiny C1-INH		zprostředkovaný IgE	není zprostředkovaný IgE	
Zděděný	Získaný	Zděděný	Získaný			
HAE-1 HAE-2	AAE-C1-INH	HAE nC1-INH (HAE-FXII, HAE-ANGPTI, HAE-PLG, HAE-UNK)	ACEI-AE	Angioedém s anafylaktickou kopřivkou	Angioedém s kopřivkou	Idiopatický angioedém

HAE-1: Hereditární angioedém způsobený nedostatkem C1-Inhibitoru; HAE-2: Hereditární angioedém způsobený dysfunkcí C1-Inhibitoru; AAE-C1-INH: Získaný angioedém vinou nedostatku C1-Inhibitoru; HAE nC1-INH: Hereditární angioedém s normální hladinou C1-Inhibitoru, a to buď v důsledku mutace Faktoru XII (FXII), Angiotenzinu (ANGPTI), plazminogenu (PLG) nebo neznámo ((HAE-FXII, HAE-ANGPTI, HAE-PLG, HAE-UNK); ACEI-AE: Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzym indukující angioedém.

**Tabulka 5: Typický diagnostický laboratorní profil pacientů s HAE-1 a HAE-2**

	funkčnost C1-INH	hladina proteinu C1-INH	hladina proteinu C4
HAE-1	↓	↓	↓
HAE-2	↓	N / ↑	↓

**Odkazy** (pozn. záměrně nepřeloženo; p. = strana v dané literatuře):

1. Zotter, Z., et al., The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1- inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 2014. 9: p. 44.
2. Farkas, H., et al., International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*, 2017. 72(2): p. 300-313.
3. Zanichelli, A., et al., Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy*, 2011. 66(2): p. 192-6.
4. Caballero, T., et al., International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2012. 129(2): p. 308-20.
5. Craig, T., et al., WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J*, 2012. 5(12): p. 182-99.
6. Bowen, T., et al., Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 2004. 114(3): p. 629-37.
7. Gompels, M.M., et al., C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol*, 2005. 139(3): p. 379-94.
8. Bowen, T., 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): p. S30-40.
9. Bowen, T., et al., 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2010. 6(1): p. 24.
10. Longhurst, H.J., et al., HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2010. 6(1): p. 22.
11. Caballero, T., et al., Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011. 21(5): p. 333-47; quiz follow 347.
12. Caballero, T., et al., Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011. 21(6): p. 422-41; quiz 442-3.
13. Cicardi, M., et al., Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*, 2012. 67(2): p. 147-57.
14. Lang, D.M., et al., International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012. 109(6): p. 395-402.

15. Wahn, V., et al., Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents-a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr*, 2012.
16. Cicardi, M., et al., Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*, 2014. 69(5): p. 602-16.
17. Longhurst, H.J., et al., C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol*, 2015. 180(3): p. 475-83.
18. Reshef, A., M. Kidon, and I. Leibovich, The Story of Angioedema: from Quincke to Bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016. 51(2): p. 121-39.
19. Brozek, J.L., et al., Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*, 2009. 64(5): p. 669-77.
20. Guyatt, G.H., et al., GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*, 2011. 64(4): p. 395-400.
21. Brozek, J.L., et al., Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy*, 2011. 66(5): p. 588-95.
22. Black, N., et al., Consensus development methods: a review of best practice in creating clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy*, 1999. 4(4): p. 236-48.
23. Bork, K., et al., Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*, 2006. 119(3): p. 267-74.
24. Cicardi, M., et al., Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci*, 1982. 284(1): p. 2-9.
25. Dinkelacker, E., Ueber acutes Oedem, in *Medicinische Facultät zu Kiel*. 1882, Liel: Kiel. p. 27.
26. Rosen, F.S. and K.F. Austen, The "neurotic edema" (hereditary angioedema). *N Engl J Med*, 1969. 280(24): p. 1356-7.
27. Zuraw, B.L. and S.C. Christiansen, HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016. 51(2): p. 216-29.
28. Kaplan, A.P. and M.W. Greaves, Angioedema. *J Am Acad Dermatol*, 2005. 53(3): p. 373-88; quiz 389-92.
29. Hedner, T., et al., Angio-oedema in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ*, 1992. 304(6832): p. 941-6.
30. Nussberger, J., et al., Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet*, 1998. 351(9117): p. 1693- 7.
31. Donaldson, V.H. and R.R. Evans, A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema: Absence of Serum Inhibitor of C' 1-Esterase. *Am J Med*, 1963. 35: p. 37-44.
32. Rosen, F.S., et al., Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants. *Science*, 1965. 148(3672): p. 957-8.
33. Dewald, G. and K. Bork, Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006. 343(4): p. 1286-9.

34. Bafunno, V., et al., Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 2017.
35. Bork, K., et al., Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*, 2017.
36. Caldwell, J.R., et al., Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol*, 1972. 1: p. 39-52.
37. Schreiber, A.D., et al., Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality. *Blood*, 1976. 48(4): p. 567-80.
38. Zanichelli, A., et al., Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Acquired C1-Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017.
39. Zuberbier, T., et al., The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014. 69(7): p. 868-87.
40. Bygum, A., Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol*, 2009. 161(5): p. 1153-8.
41. Zanichelli, A., et al., A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis*, 2015. 10: p. 11.
42. Germenis, A.E. and M. Speletas, Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016. 51(2): p. 170-82.
43. Lopez-Lera, A., et al., SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol*, 2011. 49(1-2): p. 18-27.
44. Pappalardo, E., et al., Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 2000. 106(6): p. 1147-54.
45. Donaldson, V.H. and F.S. Rosen, Action of Complement in Hereditary Angioneurotic Edema: The Role of C'1-Esterase. *J Clin Invest*, 1964. 43: p. 2204-13.
46. Kaplan, A.P. and K. Joseph, Complement, Kinins, and Hereditary Angioedema: Mechanisms of Plasma Instability when C1 Inhibitor is Absent. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016. 51(2): p. 207- 15.
47. Kaplan, A.P., K. Joseph, and M. Silverberg, Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2002. 109(2): p. 195-209.
48. Donaldson, V.H., Kinin formation in hereditary angioneurotic edema (HANE) plasma. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1973. 45(1): p. 206-9.
49. Whalley, E.T., Y.O. Amure, and R.H. Lye, Analysis of the mechanism of action of bradykinin on human basilar artery in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1987. 335(4): p. 433- 7.
50. Whalley, E.T., et al., Analysis of the receptors mediating vascular actions of bradykinin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1987. 336(4): p. 430-3.
51. Jacques, L., et al., Capillary permeability induced by intravenous neurokinins. Receptor characterization and mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1989. 340(2): p. 170-9.



52. Fields, T., B. Ghebrehiwet, and A.P. Kaplan, Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. *J Allergy Clin Immunol*, 1983. 72(1): p. 54-60.
53. Maurer, M., et al., New topics in bradykinin research. *Allergy*, 2011. 66(11): p. 1397-406.
54. Binkley, K.E. and A. Davis, 3rd, Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 2000. 106(3): p. 546-50.
55. Bork, K., et al., Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*, 2000. 356(9225): p. 213-7.
56. de Maat, S., et al., Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. 138(5): p. 1414-1423 e9.
57. Zuraw, B.L. and S.C. Christiansen, Pathogenesis and laboratory diagnosis of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*, 2009. 30(5): p. 487-92.
58. Aabom, A., A. Bygum, and C. Koch, Complement factor C4 activation in patients with hereditary angioedema. *Clin Biochem*, 2017.
59. Karim, Y., H. Griffiths, and S. Deacock, Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol*, 2004. 57(2): p. 213-4.
60. Tarzi, M.D., et al., An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol*, 2007. 149(3): p. 513-6.
61. Pedrosa, M., et al., Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol*, 2016. 36(1): p. 16-8
62. Ebo, D.G., et al., Hereditary angioedema in 2 sisters due to paternal gonadal mosaicism. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017.
63. Betschel, S., et al., Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014. 10(1): p. 50.
64. Rasmussen, E.R., P.V. de Freitas, and A. Bygum, Urticaria and Prodromal Symptoms Including Erythema Marginatum in Danish Patients with Hereditary Angioedema. *Acta Derm Venereol*, 2016. 96(3): p. 373-6.
65. Staubach, P., et al., Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy*, 2016. 71(8): p. 1135-44.
66. Bernstein, J.A., et al., The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. 133(5): p. 1270-7.
67. Peveling-Oberhag, A., et al., High-Concentration Liquid Prednisolone Formula: Filling a Therapeutic Niche in Severe Acute Attacks of Urticaria and Angioedema. *Skin Pharmacol Physiol*, 2016. 29(1): p. 9-12.
68. Bork, K., et al., Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*, 2017. 72(2): p. 320-324.

69. Bouillet, L., et al., Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009. 103(5): p. 448.
70. Cronin, J.A. and K.M. Maples, Treatment of an acute attack of type III hereditary angioedema with ecallantide. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012. 108(1): p. 61-2.
71. Bouillet, L., et al., Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert(R)) in a French cohort. *Eur J Dermatol*, 2017. 27(2): p. 155-159.
72. Magerl, M., et al., Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2017. 37(3): p. 571-584.
73. Toh, S., et al., Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med*, 2012. 172(20): p. 1582-9.
74. Magerl, M., et al., Bradykinin in health and disease: proceedings of the Bradykinin Symposium 2012, Berlin 23-24 August 2012. *Inflamm Res*, 2014. 63(3): p. 173-8.
75. Bas, M., T.K. Hoffmann, and G. Kojda, Icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*, 2015. 372(19): p. 1867-8.
76. Bas, M., et al., A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*, 2015. 372(5): p. 418-25.
77. Straka, B.T., et al., Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 2016.
78. Gobert, D., et al., A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95(33): p. e4363.
79. Bork, K., Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2006. 26(4): p. 709-24.
80. Farkas, H., et al., "Nuts and Bolts" of Laboratory Evaluation of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016. 51(2): p. 140-51.
81. Weiler, C.R. and R.G. van Dellen, Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*, 2006. 81(7): p. 958-72.
82. Bork, K., et al., Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*, 2003. 163(10): p. 1229-35.
83. Bork, K., J. Hardt, and G. Witzke, Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2012. 130(3): p. 692-7.
84. Lumry, W.R., et al., Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary

- angioedema: the FAST- 3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011. 107(6): p. 529-37.
85. Riedl, M.A., et al., Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014. 112(2): p. 163-169 e1.
  86. Cicardi, M., et al., Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2010. 363(6): p. 532-41.
  87. Cicardi, M., et al., Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2010. 363(6): p. 523-31.
  88. Zuraw, B.L., et al., Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2010. 363(6): p. 513-22.
  89. Craig, T.J., et al., C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks-- final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*, 2011. 66(12): p. 1604-11.
  90. Craig, T.J., et al., Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 124(4): p. 801-8.
  91. Craig, T.J., et al., Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013. 111(3): p. 211-5.
  92. Maurer, M., et al., Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One*, 2013. 8(2): p. e53773.
  93. Banta, E., P. Horn, and T.J. Craig, Response to ecallantide treatment of acute attacks of hereditary angioedema based on time to intervention: results from the EDEMA clinical trials. *Allergy Asthma Proc*, 2011. 32(4): p. 319-24.
  94. Hernandez Fernandez de Rojas, D., et al., Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. *Int Arch Allergy Immunol*, 2015. 167(1): p. 21-8.
  95. Aygoren-Pursun, E., et al., On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany - the Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2010. 6(1): p. 21.
  96. Cicardi, M., et al., Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013. 161 Suppl 1: p. 3-9.
  97. Muhlberg, H., N. Ettl, and M. Magerl, An analysis of the teaching of intravenous self- administration in patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*, 2016. 41(4): p. 366-71.
  98. Craig, T.J., et al., Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol*, 2010. 30(6): p. 823-9.
  99. Kunschak, M., et al., A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion*, 1998. 38(6): p. 540-9.

100. Schulz, K.H., [Hereditary Quincke's edema. New therapeutic ways]. Hautarzt, 1974. 25(1): p. 12-6.
101. Waytes, A.T., F.S. Rosen, and M.M. Frank, Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. N Engl J Med, 1996. 334(25): p. 1630-4.
102. Brackertz, D., E. Isler, and F. Kueppers, Half-life of C1INH in hereditary angioneurotic oedema (HAE). Clin Allergy, 1975. 5(1): p. 89-94.
103. Martinez-Saguer, I., et al., Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. Transfusion, 2010. 50(2): p. 354-60.
104. Martinez-Saguer, I., et al., Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. Transfusion, 2014. 54(6): p. 1552-61.
105. Hofstra, J.J., et al., Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor(R)): Multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety. Clin Immunol, 2012. 142(3): p. 280-90.
106. Bernstein, J.A., et al., Population pharmacokinetics of plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate used to treat acute hereditary angioedema attacks. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010. 105(2): p. 149-54.
107. Terpstra, F.G., et al., Viral safety of C1-inhibitor NF. Biologicals, 2007. 35(3): p. 173-81
108. De Serres, J., A. Groner, and J. Lindner, Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. jean.de.serres@aventis.com. Transfus Apher Sci, 2003. 29(3): p. 247-54.
109. Groner, A., T. Nowak, and W. Schafer, Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate. Transfusion, 2012.
110. van Doorn, M.B., et al., A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol, 2005. 116(4): p. 876-83.
111. van Veen, H.A., et al., Characterization of recombinant human C1 inhibitor secreted in milk of transgenic rabbits. J Biotechnol, 2012. 162(2-3): p. 319-26.
112. Farrell, C., et al., Population pharmacokinetics of recombinant human C1 inhibitor in patients with hereditary angioedema. Br J Clin Pharmacol, 2013. 76(6): p. 897-907.
113. PharmingGroup. Ruconest prescribing information. 2014; Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM405634.pdf>.
114. Riedl, M., Recombinant human C1 esterase inhibitor in the management of hereditary angioedema. Clin Drug Investig, 2015. 35(7): p. 407-17.

115. Moldovan, D., J.A. Bernstein, and M. Cicardi, Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy*, 2015. 7(7): p. 739-52.
116. Moldovan, D., et al., Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. *Clin Exp Allergy*, 2012. 42(6): p. 929-35.
117. Shire. Kalbitor prescribing information. 2015 21 Aug 2017]; Available from: [http://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Kalbitor\\_USA\\_ENG.pdf](http://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Kalbitor_USA_ENG.pdf).
118. DyaxCorp., Withdrawal of Kalbitor at EMA. 2011.
119. Craig, T.J., et al., Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015. 3(2): p. 206-212 e4.
120. Levy, R.J., et al., EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010. 104(6): p. 523-9.
121. Sheffer, A.L., et al., Ecallantide (DX-88) for acute hereditary angioedema attacks: integrated analysis of 2 double-blind, phase 3 studies. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 128(1): p. 153-159 e4.
122. Rocha, E.S.M., W.T. Beraldo, and G. Rosenfeld, Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am J Physiol*, 1949. 156(2): p. 261-73.
123. Antonio, A. and E.S.M. Rocha, Coronary vasodilation produced by bradykinin on isolated mammalian heart. *Circ Res*, 1962. 11: p. 910-5.
124. Erikson, U., Peripheral Arteriography during Bradykinin Induced Vasodilation. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, 1965. 3: p. 193-201.
125. Bork, K., et al., Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol*, 2007. 119(6): p. 1497- 503.
126. Farkas, H., Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016. 9(6): p. 779-88.
127. Bork, K., et al., Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2011. 112(1): p. 58-64.
128. Farkas, H., et al., Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey. *Allergy*, 2012. 67(12): p. 1586-93.
129. Nanda, M.K., et al., A cross-sectional questionnaire assessing patient and physician use of short-term prophylaxis for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014. 113(2): p. 198-203.
130. Bork, K. and S.E. Barnstedt, Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc*, 2003. 134(8): p. 1088-94.

131. Forrest, A., N. Milne, and A. Soon, Hereditary angioedema: death after a dental extraction. *Aust Dent J*, 2017. 62(1): p. 107-110.
132. Frank, M.M., Hereditary angioedema: short-term prophylaxis for surgery. *Allergy Asthma Proc*, 2012. 33(4): p. 303-4.
133. Aygoren-Pursun, E., et al., Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II--the natural history. *Allergy*, 2013. 68(8): p. 1034-9.
134. Jurado-Palomo, J., et al., Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2013. 23(1): p. 1- 6.
135. Farkas, H., et al., The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg*, 1999. 57(4): p. 404-8.
136. Magerl, M., et al., Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017. 118(1): p. 110-112.
137. Shire. Cinryze Prescribing Information. 2017; Available from: <https://www.shire.de/-/media/shire/shireglobal/shiregermany/pdf/files/product%20information/fi-cinryze.pdf>.
138. Behring, C. Berinert 500/1500 Prescribing Information. 2017; Available from: [www.berinert.de/documents/64158/69464/Fachinformationen-Berinert-Jan-2015.pdf](http://www.berinert.de/documents/64158/69464/Fachinformationen-Berinert-Jan-2015.pdf).
139. Frank, M.M., Update on preventive therapy (prophylaxis) for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2013. 33(4): p. 495-503.
140. Greve, J., et al., Prophylaxis in hereditary angioedema (HAE) with C1 inhibitor deficiency. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016. 14(3): p. 266-75.
141. Maurer, M. and M. Magerl, Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011. 9(2): p. 99-107.
142. Bernstein, J.A., et al., Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014. 2(1): p. 77-84.
143. Longhurst, H., et al., Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*, 2017. 376(12): p. 1131-1140.
144. Lumry, W.R., et al., Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy Asthma Proc*, 2014. 35(5): p. 371-6.
145. Zuraw, B.L. and I. Kalfus, Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med*, 2012. 125(9): p. 938 e1-7.
146. Craig, T., et al., Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2017. 8(1): p. 13-19.

147. Riedl, M.A., et al., Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*, 2017.
148. Kalaria, S. and T. Craig, Assessment of hereditary angioedema treatment risks. *Allergy Asthma Proc*, 2013. 34(6): p. 519-22.
149. Crowther, M., K.A. Bauer, and A.P. Kaplan, The thrombogenicity of C1 esterase inhibitor (human): review of the evidence. *Allergy Asthma Proc*, 2014. 35(6): p. 444-53.
150. Riedl, M.A., et al., Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016. 4(5): p. 963-71.
151. Ärzteschaft, A.d.d. Schwerwiegende Thrombenbildung nach Berinert® HS. *Deutsches Ärzteblatt*, 2000. 97, A-1016.
152. Farkas, H., et al., Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-inhibitor. *Allergy Asthma Proc*, 2016. 37(2): p. 164-70.
153. Bork, K. and J. Hardt, Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. *Am J Med*, 2009. 122(8): p. 780-3.
154. Blackmore, W.P., Danazol in the treatment of hereditary angio-neurotic oedema. *J Int Med Res*, 1977. 5 Suppl 3: p. 38-43.
155. Agostoni, A., et al., Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 1980. 65(1): p. 75-9.
156. Bork, K. and V. Schneiders, Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol*, 2002. 36(5): p. 707-9.
157. Bork, K., A. Bygum, and J. Hardt, Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008. 100(2): p. 153-61.
158. Farkas, H., et al., The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010. 66(4): p. 419-26.
159. Fust, G., et al., Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest*, 2011. 41(3): p. 256-62.
160. Thoufeeq, M.H., J. Ishtiaq, and M. Abuzakouk, Danazol-Induced Hepatocellular Carcinoma in a Patient with Hereditary Angioedema. *J Gastrointest Cancer*, 2012. 43 Suppl 1: p. S280-2.
161. Berkel, A.E., et al., Hepatocellular carcinoma after danazol treatment for hereditary angio- oedema. *Neth J Med*, 2014. 72(7): p. 380-2.
162. Rahal, S., et al., Hepatocellular carcinoma in a noncirrhotic liver after long-term use of danazol for hereditary angioedema. *Case Rep Oncol*, 2014. 7(3): p. 825-7.
163. Kohalmi, K.V., et al., The effect of long-term danazol treatment on haematological parameters in hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*, 2016. 11: p. 18.

164. Zuraw, B.L., et al., Tolerability and Effectiveness of 17-alpha-Alkylated Androgen Therapy for Hereditary Angioedema: A Re-examination. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016. 4(5): p. 948- 955 e15.
165. Zotter, Z., et al., Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*, 2014. 9: p. 205.
166. Brunskill, P.J., The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992. 99(3): p. 212-5.
167. Wentz, A.C., Adverse effects of danazol in pregnancy. *Ann Intern Med*, 1982. 96(5): p. 672-3.
168. Hochberg, Z., K. Pacak, and G.P. Chrousos, Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev*, 2003. 24(4): p. 523-38.
169. Wu, Y.S., et al., Intracranial hypertension associated with danazol withdrawal: a case report. *Acta Neurol Taiwan*, 2007. 16(3): p. 173-6.
170. Farkas, H., et al., Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2002. 13(3): p. 153-61.
171. Sheffer, A.L., K.F. Austen, and F.S. Rosen, Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med*, 1972. 287(9): p. 452-4.
172. Blohme, G., Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand*, 1972. 192(4): p. 293-8.
173. Bonnekoh, H., et al., Hereditary Angioedema due to C1-INH Deficiency: Age of Onset and Delay in Diagnosis in Germany. 2016, Dpt. of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum- Charité, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin: Global Forum on Hereditary Angioedema, Warsaw, Poland.
174. Bork, K., et al., Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*, 2000. 75(4): p. 349-54.
175. Martinez-Saguer, I., et al., Does Early Clinical Manifestation of Hereditary Angioedema (HAE) Influence the Clinical Course of the Disease? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 131(2): p. AB30.
176. Christiansen, S.C., et al., Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. *Clin Pediatr (Phila)*, 2016. 55(10): p. 935-42.
177. Boyle, R.J., M. Nikpour, and M.L. Tang, Hereditary angio-oedema in children: a management guideline. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005. 16(4): p. 288-94.
178. Caballero, T., Angio-oedema due to hereditary C1 inhibitor deficiency in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2013. 41(1): p. 45-53.
179. Farkas, H., Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2010. 6(1): p. 18.
180. Martinez-Saguer, I. and H. Farkas, Erythema Marginatum as an Early Symptom of Hereditary Angioedema: Case Report of 2 Newborns. *Pediatrics*, 2016. 137(2): p. e20152411.



181. Frank, M.M., et al., Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Pediatrics*, 2016. 138(5).
182. Grumach, A.S., et al., Complement profile in neonates of different gestational ages. *Scand J Immunol*, 2014. 79(4): p. 276-81.
183. Nielsen, E.W., et al., C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res*, 1994. 35(2): p. 184-7.
184. Aabom, A., et al., Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*, 2017. 12(1): p. 55.
185. Spath, P.J. and B. Wuthrich, Angioedema. A review on the acquired, allergic or non-allergic, and the hereditary forms. *Recenti Prog Med*, 1990. 81(7-8): p. 513-31.
186. Pappalardo, E., et al., Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. *Mol Immunol*, 2008. 45(13): p. 3536-44.
187. Speletas, M., et al., Hereditary angioedema: molecular and clinical differences among European populations. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 135(2): p. 570-3.
188. Pharming. Open-label, Phase II, Single Arm Study to Evaluate the Safety, Immunogenicity, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Pediatric Patients With Hereditary Angioedema, From 2 up to and Including 13 Years of Age. 2017; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01359969>.
189. Shire. A Multicenter, Open-Label, Non-Randomized Study to Assess the Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of a Single Subcutaneous Administration of Icatibant in Children and Adolescents With Hereditary Angioedema. 2017; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01386658>.
190. Kreuz, W., et al., Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion*, 2012. 52(1): p. 100-7.
191. Lumry, W., et al., Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015. 26(7): p. 674-80.
192. Bowen, T., Hereditary angioedema consensus 2010. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2010. 6(1): p. 13.
193. Farkas, H., et al., Prophylactic therapy in children with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. 131(2): p. 579-82 e1-2.
194. Bouillet, L., et al., Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(5): p. 484 e1-4.
195. Saule, C., et al., Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy*, 2013. 43(4): p. 475-82.
196. Czaller, I., et al., The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010. 152(1): p. 44-9.

197. Martinez-Saguer, I., et al., Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 203(2): p. 131 e1-7.
198. Gonzalez-Quevedo, T., et al., Management of Pregnancy and Delivery in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016. 26(3): p. 161-7.
199. Caballero, T., et al., Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health*, 2014. 6: p. 839-48.
200. Halbmayer, W.M., et al., C1-esterase inhibitor in uncomplicated pregnancy and mild and moderate preeclampsia. *Thromb Haemost*, 1991. 65(2): p. 134-8.
201. Ogston, D., J. Walker, and D.M. Campbell, C1 inactivator level in pregnancy. *Thromb Res*, 1981. 23(4-5): p. 453-5.
202. Fox, J., et al., Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*, 2017. 38(3): p. 216-221.
203. Farkas, H., et al., First report of icatibant treatment in a pregnant patient with hereditary angioedema. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016. 42(8): p. 1026-8.
204. Fernando, S.L. and J. Li, Hereditary cause of severe recurrent bowel swelling that requires targeted therapy. *Med J Aust*, 2014. 200(3): p. 179.
205. Zanichelli, A., M. Mansi, and G. Periti, Icatibant Exposure During Pregnancy in a Patient With Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2015. 25(6): p. 447-9.
206. Galan, H.L., et al., Fresh frozen plasma prophylaxis for hereditary angioedema during pregnancy. A case report. *J Reprod Med*, 1996. 41(7): p. 541-4.
207. Nathani, F., H. Sullivan, and D. Churchill, Pregnancy and C1 esterase inhibitor deficiency: a successful outcome. *Arch Gynecol Obstet*, 2006. 274(6): p. 381-4.
208. Caliskaner, Z., et al., A successful pregnancy and uncomplicated labor with C1INH concentrate prophylaxis in a patient with hereditary angioedema. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2007. 35(3): p. 117-9.
209. Farkas, H., et al., Successful pregnancy outcome after treatment with C1-inhibitor concentrate in a patient with hereditary angioedema and a history of four miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012. 165(2): p. 366-7.
210. Gorman, P.J., Hereditary angioedema and pregnancy: a successful outcome using C1 esterase inhibitor concentrate. *Can Fam Physician*, 2008. 54(3): p. 365-6.
211. Bouillet, L., et al., [Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014)]. *Presse Med*, 2015. 44(5): p. 526-32.
212. Gilad, O., et al., Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med*, 2014. 9(8): p. 407-10.
213. Banerji, A., et al., Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc*, 2015. 36(3): p. 213-7.
214. Boccon-Gibod, I., [Hereditary angioedema: treatment and educational therapeutic program]. *Presse Med*, 2015. 44(1): p. 78-88.

215. Nasr, I.H., et al., Optimizing hereditary angioedema management through tailored treatment approaches. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016. 12(1): p. 19-31.
216. Banerji, A., et al., Expert perspectives on hereditary angioedema: Key areas for advancements in care across the patient journey. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2016. 7(3): p. 172-181.
217. Bernstein, J.A., et al., Facilitating home-based treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*, 2015. 36(2): p. 92-9.
218. Bygum, A., Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol*, 2014. 94(4): p. 436-41.
219. Li, H.H., Self-administered C1 esterase inhibitor concentrates for the management of hereditary angioedema: usability and patient acceptance. *Patient Prefer Adherence*, 2016. 10: p. 1727-37.
220. Tourangeau, L.M., et al., Safety and efficacy of physician-supervised self-managed c1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012. 157(4): p. 417-24.
221. Tuong, L.A., K. Olivieri, and T.J. Craig, Barriers to self-administered therapy for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*, 2014. 35(3): p. 250-4.
222. Wilson, D.A., et al., Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010. 104(4): p. 314- 20.
223. Zilberberg, M.D., T. Jacobsen, and G. Tillotson, The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. *Allergy Asthma Proc*, 2010. 31(6): p. 511-9.
224. Abdel-Karim, O., A. Dizdarevic, and A. Bygum, Hereditary angioedema: children should be considered for training in self-administration. *Pediatr Dermatol*, 2014. 31(6): p. e132-5.
225. Visy, B., et al., *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter*, 2007. 12(3): p. 251-7.
226. Caballero, T., et al., Triggers and Prodromal Symptoms of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016. 26(6): p. 383-386.
227. Zotter, Z., et al., Bacteriuria increases the risk of edematous attacks in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Allergy*, 2016. 71(12): p. 1791-1793.
228. Riedl, M.A., Creating a comprehensive treatment plan for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2013. 33(4): p. 471-85.
229. Zuraw, B.L., et al., US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013. 1(5): p. 458-67.