

## SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE HEREDITARNOG ANGIOEDEMA

### GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEREDITARY ANGIOEDEMA

ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ, VOJKO ROŽMANIĆ, BRANIMIR ANIĆ, NEDA ABERLE,  
GORAN RAČIĆ, SRĐAN NOVAK, DAVOR SUNARA, BORIS GRDINIĆ, LJERKA KARADŽA-LAPIĆ,  
MELANIJA RAŽOV RADAS, BORIS KARANOVIĆ, BARBARA KVENIĆ\*

**Deskriptori:** Hereditarni angioedem – dijagnoza, patofiziologija, farmakoterapija, prevencija; Protein inhibitor C1 – analiza, terapijska primjena; Komplement C1 – antagonisti i inhibitori; Bradikininski B2 receptor – antagonisti i inhibitori; Bradikinin – analozi i derivati; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** Hereditarni angioedem (HAE) rijetka je, ali potencijalno za život opasna bolest zbog nepredvidivih napadaja bezbolnih, ograničenih, recidivirajućih otoka supkutanog ili submukoznog, intersticijskog tkiva u trajanju od nekoliko sati do nekoliko dana. Oboljelih od HAE u RH ima oko 100 (ali vjerojatno ima više nedijagnosticiranih). Poseban kvalitativni napredak u usklađivanju dogovora o liječenju HAE jesu Smjernice Svjetske alergološke organizacije koje su donesene 2012. Oslanjajući se na taj dokument, Radna grupa hrvatskih stručnjaka pripremila je prijedlog smjernica za liječenje HAE u Hrvatskoj. Napadaji angioedema u HAE posljedica su mutacije gena za plazmatski protein inhibitor C<sub>1</sub>. Zbog manjka inhibitora ili njegove disfunkcionalnosti dolazi do okidačem (trigerom) potaknute autoaktivacije C1 i cijele kaskade s konačno povećanom propusnošću krvnih žila i edemom tkiva. Postoje tri tipa hereditarnog angioedema: tip I uzrokovan sniženom razinom C<sub>1</sub>inh proteina, tip II uzrokovan proizvodnjom nefunkcionalnog C<sub>1</sub>inh proteina te tip III karakteriziran normalnom funkcijom i razinom C<sub>1</sub>inh. U svih bolesnika sa sumnjom na HAE mora se odrediti nivo C4 i inhibitora C1, kao i funkcija inhibitora C1. Liječenje akutne atake HAE: Svi napadaji angioedema koji onesposobe dijelove tijela i/ili zahvaćaju lice, vrat, trbuh, a pogotovo gornje dišne putove zahtijevaju liječenje. Terapija mora biti odmah dostupna (*On-Demand Treatment*). U akutnoj ataci treba odmah primijeniti koncentrat inhibitora C1 (dobiven iz plazme ili rekombinantni), ikatibant ili ekalanitid. Ako ovi lijekovi nisu dostupni, akutni napadaji edema mogu se liječiti plazmom obrađenom deterdžentom. Ako se ovakva plazma ne može dobiti, angioedemi se liječe svježe smrznutom plazmom. Intubacija ili traheotomija moraju se izvesti na vrijeme ako progredira edem gornjih dišnih putova. U napadaju angioedema bolesnik može dobiti i adjuvantnu terapiju (analgetike, infuzije). Preporučuje se da svi bolesnici uvijek nose sa sobom lijekove za samoprimjenu. Preporučljiva je kratkoročna profilaksa edema prije kirurških zahvata (osobito stomatoloških zahvata), zahvata u kojima je potrebna endotrahealna intubacija, zahvata na gornjim dišnim putovima ili farinksu te prije bronhoskopije i endoskopije. Dugoročna profilaksa indicirana je ako se javi jedna ili više težih ataka angioedema na mjesec. Kao dugoročna profilaksa mogu se rabiti koncentrat inhibitora C1 ili androgeni. Probir djece za HAE trebalo bi odgoditi do 12. mjeseca života. Sve potomke bolesnika treba testirati.

**Descriptors:** Angioedemas, hereditary – diagnosis, physiopathology, drug therapy, prevention and control; Complement C1 inhibitor protein – analysis, therapeutic use, administration and dosage; Complement C1 – antagonists and inhibitors; Receptor, bradykinin B2 – antagonists and inhibitors; Bradykinin – analogs and derivatives; Practice guidelines as topic; Croatia

**Summary.** Hereditary angioedema (HAE) is a rare but potentially fatal genetic disorder with nonpitting, nonerythematous, and not pruritic swelling which can affect the hands, feet, face, genitals and visceral mucosa. The type, frequency, and severity of the attacks vary between patients, and over the lifetime of an individual patient. Efforts in Croatian counties have identified approximately 100 patients (but there must be more undiagnosed patients). The first global guideline for the management of HAE was developed by the World Allergy Organization HAE International Alliance and published in 2012. Based on that document the Working group of Croatian experts was assigned to propose guideline for HAE management in

\* Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB »Sveti Duh«, Zagreb (prof. dr. sc. Asja Stipić Marković, dr. med.), Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Vojko Rožmanić, dr. med.; Barbara Kvenić, dr. med.), Zavod za kliničku imunologiju i reumatske bolesti Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.; Boris Karanović, dr. med.), Pedijatrijski odjel OB »Josip Benčević«, Slavonski Brod (prof. dr. sc. Neda Aberle, dr. med.), ORL klinika Medicinskog fakulteta u Splitu, KBC Split, Split (prof. dr. sc. Goran Račić, dr. med.; Davor Sunara, dr. med.),

Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju Interne klinike Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.), ORL odjel OB Pula, Pula (Boris Grdinić, dr. med.), ORL odjel OB Šibenik, Šibenik (Ljerka Karadža-Lapić, dr. med.), Gastroenterološki odjel Internog odjela, OB Zadar, Zadar (Melanija Ražov Radas, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Stipić Marković, Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, KB »Sveti Duh«, 10000 Zagreb, Sveti Duh 64

Primljeno 5. svibnja 2014., prihvaćeno 2. lipnja 2014.

Croatia. HAE is most often related to decreased or dysfunctional C1 inh with autoactivation of C1 and bradykinin accumulation leading to localized dilatation and increased permeability of blood vessels resulting in tissue swelling. A diagnosis of HAE can be confirmed by measuring complement and C1 inh quantitative and functional levels. Three HAE types could be differentiated: HAE type 1 (C1 inh level is low), HAE type 2 (C1 inh level is normal but dysfunctional), and HAE type 3 (normal level and function of C1 inh). All patients suspected to have HAE-1/2 should be assessed for blood levels of C4, C1 inh protein, and C1 inh function. All attacks that result in debilitation/dysfunction and/or involve the face, the neck, or the abdomen should be considered for on-demand treatment. It is recommended that attacks are treated as early as possible. HAE attacks are treated with C1 inh, ecallantide, or icatibant. If these drugs are not available, attacks should be treated with solvent detergent-treated plasma (SDP). If SDP is not available, then attacks should be treated with frozen plasma. Intubation or tracheotomy should be considered early in progressive upper airway edema. Patients with attacks could receive adjuvant therapy when indicated (pain management, intravenous fluids). All patients should have on-demand treatment for two attacks and carry their on-demand treatment at all times. The administration of short-term prophylaxis should be considered before surgeries (dental/intraoral surgery, where endotracheal intubation is required), where upper airway or pharynx is manipulated, and before bronchoscopy or endoscopy. Long-term prophylaxis should be considered in all severely symptomatic HAE-1/2 patients. C1 inh concentrate or androgens can be used. Screening children for HAE-1/2 should be deferred until the age of 12 months, and all offspring of an affected parent should be tested.

Liječ Vjesn 2014;136:117–129

Hereditarni angioedem (HAE) rijetka je, ali potencijalno za život opasna bolest zbog nepredvidivih napadaja bezbolnih, asimetričnih, ograničenih, recidivirajućih, o gravitaciji neovisnih otoka supkutanog ili submukoznog, rahlog intersticijskog tkiva u trajanju od nekoliko sati do nekoliko dana. Bolest je posljedica nasljednih defekata gena koji kodiraju inhibitor C1 komponente komplementa ili druge proteine u kininskom putu.

Prvi opis bolesti u obitelji potječe iz 1888. godine (William Osler), a 1963. godine etiologija je objašnjena manjkom C1-inhibitora (C1 inh) u serumu.<sup>1,2</sup> Procijenjena incidencija HAE je oko 1:50 000 ljudi.

Hrvatska iskustva s hereditarnim angioedemom

U hrvatskoj medicinskoj publicistici bilježe se prvi pojedinačni slučajevi 1981. (Božović i sur.) i 1984. godine (Pisini),<sup>3,4</sup> a 1986. godine u Splitu su dijagnosticirana tri bolesnika (Cvitanović).<sup>5</sup> U Splitskoj bolnici naknadno je identificirano još 5 obitelji s 12 oboljelih članova (Cvitanović S. Arhiv o hereditarnom angioedemu Klinike za plućne bolesti) među kojima je zabilježen jedan smrtni ishod i jedna hitna traheotomija (Račić, Sunara; KBC Split).

Godine 1987. Rožmanić i sur. opisuju pet generacija obitelji iz Malog Lošinja u kojoj su 22 osobe (od 71 člana) imale HAE, a 5 ih je umrlo od asfiksije zbog laringalnog edema.<sup>6</sup> U Primorsko-goranskoj županiji naknadno je identificirana obitelj sa 6 oboljelih u Rijeci i druga obitelj u Bribiru također sa 6 oboljelih, od kojih je jedna umrla od laringalnog edema (Rožmanić, Banac, Kvenić, Novak; KBC Rijeka). U KBC-u Rijeka opisan je slučaj djeteta s HAE kojemu je učinjen kardiopulmonalni *bypass*.<sup>7</sup>

Na ORL odjelu Opće bolnice Pula liječi se 5 bolesnika, od kojih je jedna bolesnica morala biti traheotomirana (Grdinić; OB Pula, usmeno priopćenje). Na području Šibensko-kninske županije identificirano je 5 bolesnika koji su pod kontrolom ORL odjela šibenske bolnice (Karadža Lapić; OB Šibenik, usmeno priopćenje). U Zadru se liječe 3 bolesnika s gastrointestinalnim manifestacijama HAE (Radasić; OB Zadar, usmeno priopćenje).

U Zagrebu se od HAE liječi oko 20 bolesnika (KBC Zagreb, KB Dubrava, KB »Sveti Duh«). U diferencijalno-dijagnostičkom postupku HAE treba uzeti u obzir da se posljednjih nekoliko godina u Zagrebu bilježi porast broja bolesnika s angioedemima, najvjerojatnije u svezi sa širokom primjenom inhibitora enzima koji konvertira angiotenzin (ACEi).<sup>8–10</sup> Maloj prevalenciji HAE u Hrvatskoj prido-

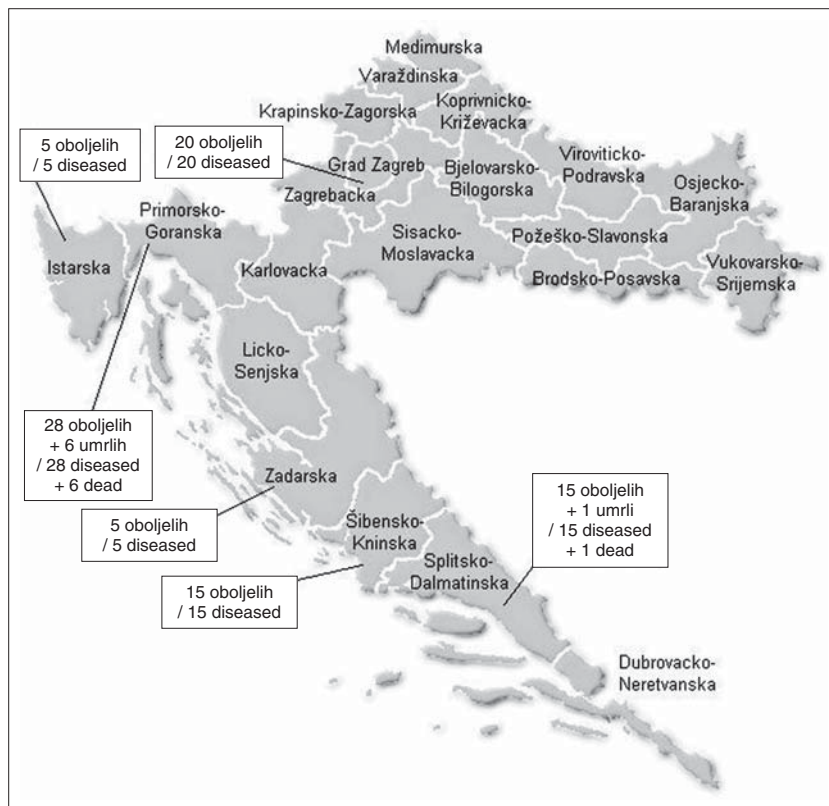
nosi praksa nedostatnog dijagnosticiranja zbog premalene svjesnosti o bolesti i zbog simptoma koji su slični drugim uzrocima edema (slika 1.).

Smjernice za HAE Svjetske alergološke organizacije

U dijagnostici i terapiji složenih i rijetkih poremećaja kao što je HAE temeljni je pristup konsenzus. U pojedinim zemljama donesene su nacionalne<sup>11,12</sup> te međunarodne smjernice.<sup>13,14</sup>

Poseban kvalitativni napredak u usklađivanju dogovora o liječenju HAE znače Smjernice Svjetske alergološke organizacije (WAO, engl. *World Allergy Organization*), koje su donesene 2012, konsenzusom stručnih društava zemalja članica WAO, u čemu je sudjelovalo i Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju.<sup>15</sup> Ovaj dokument razlikuje se od dosad objavljenih konsenzusa jer je dogovor stručnih društava više zemalja svijeta, primjenjuje sistematičnu i transparentnu ocjenu kvalitete dokaza u ukupnom fundusu svih objavljenih studija (baze podataka Medline i Cochrane) i koristi se novim, posebnim sistemom kojim se u Smjernicama predlaže 20 ključnih preporuka (*Recommendations 1–20*). Sistem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, prema engl. ocjenjivanje razvoja, procjene i evaluacije preporuka) omogućio je da se pri donošenju odluka ne uzmu samo dokazi, nego i kliničke okolnosti, ekspertno iskustvo, vrijednosni sudovi i preferencije. Osim stupnja dokaza od A do C, uobičajenog za ilustriranje kvalitete smjernica, Preporuke broj 1–20 kvalificirane su kao jake (*strong recommendations*) i slabe (*weak recommendations*). Jaka preporuka znači da većina kliničara prihvaća preporučeni postupak, što služi kao dokaz njegove kvalitete te se može predložiti kao propis za većinu situacija. Slaba je preporuka ona s kojom se velik broj kliničara slaže, ali određeni je broj kliničara ne bi prihvatio u svome kliničkom radu, već smatra da bi posebno odabran tretman bio prikladan za individualnog pacijenta te da bi bilo potrebno u to uključiti različite donosioce odluka. Razumijevanje i interpretacija ovih dvaju stupnjeva preporuke bitni su za donošenje kliničkih odluka.

Oslanjajući se na Smjernice WAO, Radna grupa hrvatskih stručnjaka pripremila je prijedlog smjernica za liječenje hereditarnog angioedema u našoj zemlji. Cilj je bio podići svijest o problemu HAE, unaprijediti liječenje u našoj zemlji te postići nacionalni konsenzus imajući u vidu troškove,



Slika 1. Oboljeli od HAE u županijama RH  
Figure 1. Prevalence rates of HAE in Croatian counties

učinkovitost liječenja te omjer dobrobiti i rizika za bolesnike.

#### Patofiziologija HAE

HAE je uzrokovan mutacijom gena za plazmatski protein inhibitor  $C_1$  koji je ključni regulator četiriju biokemijskih, kaskadnih, funkcionalno specijaliziranih sustava u krvi: 1. komplementnog sustava, 2. kontaktnog kininsko-kalikeinskog sustava, 3. sustava koagulacije i 4. fibrinolitičkog sustava (slika 2.).<sup>8</sup> Inhibitor  $C_1$  je serpin, protein akutne faze upale koji se svojim C-terminalnim dijelom veže za ciljne proteaze, proteolitičke komponente biokemijskih kaskada krvi.

#### Uloga inhibitora $C_1$ u sustavu komplementa

Komponenta komplementa  $C_1$  nakon aktivacije veže se za 4 molekule  $C_1$  inh pa je daljnja aktivacija cijele kaskade zaustavljena.<sup>16</sup> Ovakva aktivacija kaskade događa se tijekom imunodne reakcije, ali kod bolesnika s HAE. Zbog manjka inhibitora ili njegove disfunkcionalnosti dolazi do uzročnim faktorom (engl. trigger) potaknute autoaktivacije  $C_1$  i cijele kaskade s konačno povećanom propusnošću krvnih žila i edemom tkiva.

#### Uloga inhibitora $C_1$ u kontaktnom sustavu

Osim sustava komplementa manjak  $C_1$  inh uzrok je i aktivacije kontaktnog (kininsko-kalikeinskog) sustava, što rezultira oslobađanjem bradikina. Kontaktni sustav sudjeluje u koagulaciji krvi, prijenosu boli i kontroli krvnog tlaka. Važna je fiziološka uloga  $C_1$  inh u inhibiciji aktiviranog faktora koagulacije XII i kalikreina. Kalikreini nastaju djelovanjem koagulacijskog faktora XIIa na aktivaciju prekalkreina. Kalikreini dovode do stvaranja većih količina plazmatskog bradikina (zabilježeno u atakama angioedema),

proupalnog medijatora vazodilatatornog i bronhokonstriktornog djelovanja koji se veže za B-receptore endotela krvnih žila.<sup>17,18</sup> Posljedica je vaskularna reakcija dubokih slojeva kože i potkožja te sluznica organa, s lokalnom dilatacijom, povećanom permeabilnošću i okolnim otokom tkiva – angioedem. Bradikinin također aktivira enzim fosfolipazu koja povećano otpušta arahidonsku kiselinu iz membrana stanica nakon čega arahidonska kiselina postaje supstrat za stvaranje prostaglandina E2 (PGE2). U razgradnji bradikina najvažniji su enzimi: ACE, aminopeptidaza P (APP) i karboksipeptidaza N (CPN).

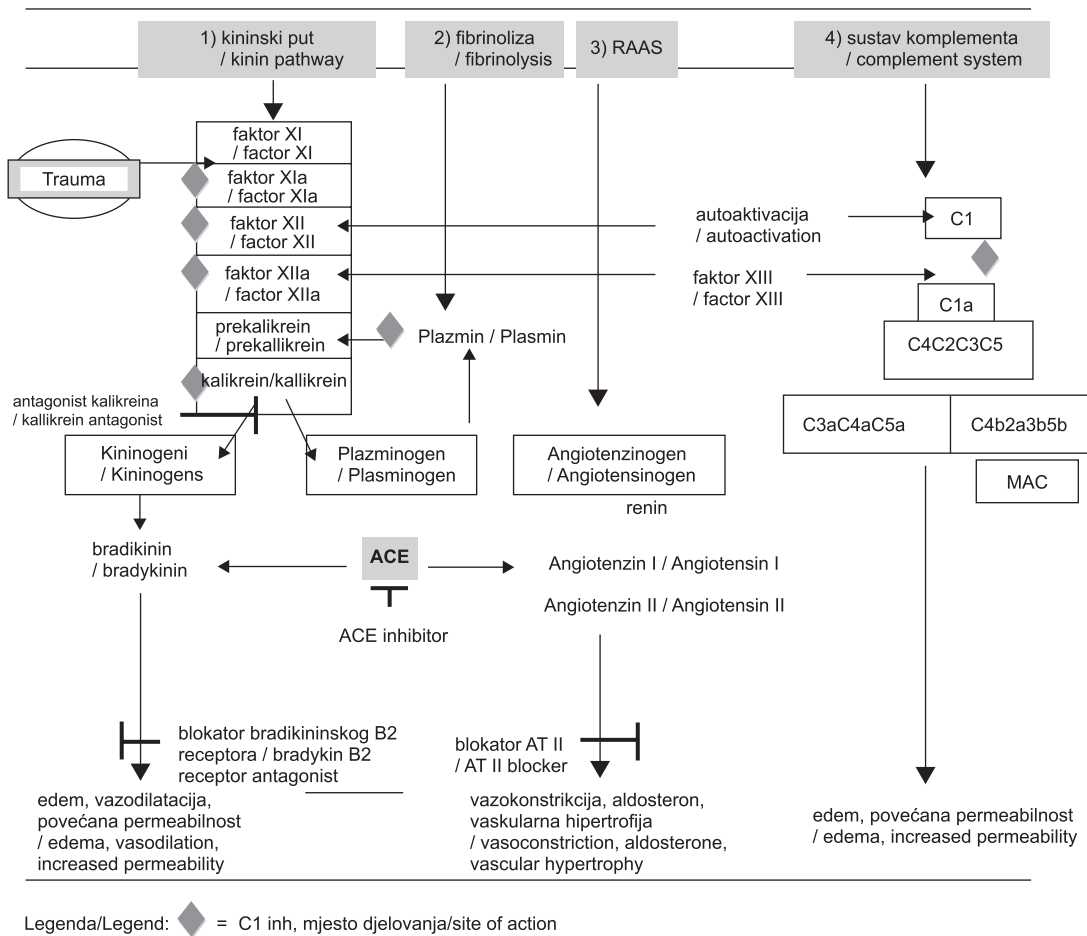
#### Uloga inhibitora $C_1$ u fibrinolitičkom sustavu i sustavu koagulacije

Povećana fibrinoliza može se detektirati i u ataci HAE i u remisiji. Inhibitor  $C_1$  slabo inhibira plazmin, ključni izvršni enzim u sustavu, ali jako inhibira plazminogen čije su koncentracije najviše od svih enzima koji su inhibirani inhibitorom  $C_1$ . Primjena traneksamične kiseline, koja djeluje antifibrinolitički (na plazminogen i plazmin), može djelovati povoljno u bolesnika s deficitom  $C_1$  inh. Koagulacijski sustav u bolesnika s deficitom  $C_1$  inh funkcionira potpuno uredno.

Osim dobro poznatih djelovanja plazmatskog inhibitora  $C_1$  poznato je i njegovo inhibitorno djelovanje na endotoksin gram-negativnih bakterija, poticajno djelovanje na fagocitozu, supresivno djelovanje na koturanje leukocita po endotelu krvnih žila i leukocitnu transmigraciju.

#### Stečeni manjak inhibitora $C_1$

Stečeni manjak  $C_1$  inh obično je povezan s limfoproliferativnim i autoimunskim poremećajima te nekim lijekovima, uključujući ACE inhibitore te aktivatore plazmina. ACE aktivator je angiotenzina. On je drugi važan inhibitor me-



Slika 2. Uloga inhibitora  $C_1$  u sustavu komplementa, prokoagulantnom, proinflammatorym i fibrinolitičkom sustavu  
 Figure 2. Role of  $C_1$ -inh in classical pathway of the complement system, inhibition of  $FXIIa$  and kallikrein of the contact system and of  $FXIa$ , which links the contact activation system to the coagulation cascade.

dijatora krvi pa u terapiji inhibitorima ACE nema dovoljne razgradnje bradikininina.

### Tri tipa HAE

Postoje tri tipa hereditarnog angioedema: tip I uzrokovan sniženom razinom  $C_1$  inh proteina, tip II uzrokovan proizvodnjom nefunkcionalnog  $C_1$  inh proteina te tip III karakteriziran normalnom funkcijom i razinom  $C_1$  inh. Klinička slika jednaka je za sva tri tipa HAE.

### Mutacija gena za inhibitor $C_1$

Gen koji kodira protein  $C_1$  inh smješten je na 11. kromosomu u regiji p11-q13. Mutirani gen *SERPING1* nasljeđuje se autosomno dominantno s nepotpunom ili promjenjivom penetracijom, a svi oboljeli su heterozigoti. Sintaza proteina blokirana je na strani mutiranog alela, a održana na normalnom alelu. U osoba koje su naslijedile abnormalni gen može se naći cijeli spektar kliničkih slika koje se kreću od asimptomatskih do teških oblika.<sup>19</sup>

Kod HAE tipa II mutacija se nalazi u blizini alela za  $C_1$  inh. Stoga se sintetizira nefunkcionalni  $C_1$  inh, a koncentracija u serumu normalna je ili povišena. U 20 – 25% oboljelih može se naći mutacija *de novo*.<sup>20–22,100</sup>

Nije točno poznat genski defekt kod trećeg tipa HAE pa je anamnestički podatak o angioedemu u obitelji ključan za dijagnozu. U nekih bolesnika mogu se naći mutacije faktora XII.

### Klinička slika hereditarnog angioedema

U bolesnika s angioedemom veoma je važno uzeti odgovarajuću obiteljsku anamnezu jer se HAE viđa u više članova. Iako se angioedemi pojavljuju od djetinjstva, najčešće se bolest dijagnosticira u pubertetu i ranoj mladosti, kada se atake u trajanju od 2 do 4 dana javljaju nakon traume, infekcije, emocionalnih stresova i zubarskih intervencija, a intenzitet se povećava menstruacijama i ovulacijama. U djetinjstvu se bolest uglavnom manifestira blagim i ne pretjerano čestim abdominalnim tegobama. *Erythema marginatum* (serpiginozni osip) koji se javlja češće u pedijatrijskoj populaciji kao prodrom napadaja može se zamijeniti s urtikarijom. Razvoju angioedema mogu prethoditi prodromalni simptomi poput trnaca u regiji koja poslije otekne (nakon 1 – 2 sata) te nagle promjene raspoloženja, anksioznost, poremećaji osjeta, iscrpljenost, koji se mogu javiti nekoliko sati prije akutnog napadaja. Edemom može biti zahvaćen bilo koji dio tijela, ali najčešće je mjesto koža udova (u 96% bolesnika).<sup>23</sup> To ima za posljedicu funkcionalnu onesposobljenost (teškoće u pisanju, vožnji, hodanju, stajanju itd.) i ometa radnu sposobnost i školske aktivnosti.<sup>24</sup> Osim udova edem zahvaća lice i glutealnu regiju. Na sluznicama angioedem se javlja na: usnama, jeziku, ždrijelu, očima, grkljanu, spolnom i probavnom sustavu.

Oticanje daje neugodan osjećaj rastezanja, senzacije škakljanja, katkad i bol, a prolazi spontano za 2 – 4 dana i bez

terapije. Ataku edema larinksa imalo je 50% bolesnika barem jedanput u životu. Laringalni edem može brzo, za manje od 4 sata, progredirati do potpune laringalne opstrukcije koja može biti fatalna.<sup>25</sup> Takvi bolesnici trebaju urgentnu intubaciju ili čak traheotomiju.<sup>26</sup> Usprkos terapiji mortalitet HAE kreće se oko 13%.

U najvećeg broja bolesnika (70 – 80%) javljaju se abdominalni grčevi, a uz to i mučnina, povraćanje i proljev.<sup>27</sup> Ovakva nespecifična abdominalna simptomatologija može voditi do pogrešne dijagnoze pa su zabilježene i nepotrebne kirurške intervencije.<sup>28</sup> Edem sluznice probavnog sustava i ascites prisutni su također u više od 80% pacijenata za vrijeme akutnog napadaja. Tijekom fizikalnog pregleda abdomena mogu se zamijetiti znakovi koji upućuju na akutni abdomen, abdominalnu opstrukciju ili ascites. Ultrazvuk abdomena može pomoći u rješavanju diferencijalnodijagnostički h dvojbi između HAE i drugih uzroka akutnog abdomena, koji iziskuju kirurško liječenje.

Fizikalnim pregledom nalaze se edemi u obliku blijedih »jastučića« (bez znakova upale) koji nakon rezolucije AE ne ostavljaju posljedice u zahvaćenom tkivu. Na dijagnozu HAE treba posumnjati, između ostalog, ako izostane reakcija na terapiju antihistaminicima, glukokortikoidima ili adrenalinom.

Frekvencija ataka angioedema bez preventivnog liječenja varira pa se u trećine bolesnika javlja više od 12 epizoda na godinu, 40% bolesnika ima od 6 do 11 epizoda u godini, a trećina bolesnika doživi manje epizoda ili čak nemaju simptome.

#### Najčešći okidači napadaja angioedema

Okidači ataka AE mogu biti stresna stanja, infekcije, menstruacija, trudnoća, trauma i lijekovi (ACE inhibitori, kontrceptivi). Injekcije anestetika (stomatološki postupci) također mogu dovesti do razvoja edema. Međutim, u većini slučajeva pogodujući čimbenik nije poznat.

#### Utjecaj HAE na radnu sposobnost i kvalitetu života

Mjerenjem ekonomskog, društvenog i individualnog opterećenja bolešću dokazani su direktni i indirektni troškovi. Svi bolesnici doživljavaju da im bolest sprječava napredak u školi, 69% bolesnika osjeća se nesposobno za neke poslove, a 58% se osjeća zaključano u gradnji karijere.<sup>29</sup> U atakama HAE 51% bolesnika izostalo je jedan ili više dana s posla, a 44% izostalo je jedan ili više dana iz škole.<sup>30</sup> Atake HAE dovode do onesposobljenosti za normalan život 20 do 100 dana na godinu. Broj posjeta hitnim službama iznosi 15 000 do 30 000 na godinu.<sup>31</sup> Nepredvidljivost napadaja angioedema veliko je psihičko opterećenje.<sup>32</sup>

#### Laboratorijska dijagnostika

Tri podtipa HAE razlikuju se određivanjem komponenta komplementa (tablica 1). To se ističe prvom preporukom u Smjernicama WAO.

**Preporuka broj 1: U svih bolesnika sa sumnjom na HAE mora se odrediti nivo C4 i inhibitora C1, kao i funkcija inhibitora C1. Ako su testovi abnormalno niski, moraju se ponoviti da potvrde dijagnozu. Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.**

Kod bolesnika koji imaju dokazan HAE ponavljanje određivanja koncentracije C1-inhibitora nije potrebno. Koncentracija komplementnih komponenta može se odrediti iz rutinskih uzoraka seruma. Snižena koncentracija C4 može

Tablica 1. *Određivanje serumske koncentracije C4, C1 i funkcije inhibitora C1 u dijagnostici HAE I/II*

Table 1. *Measurements of serum levels of C4, C1 inhibitor protein, and the C1 inhibitor functional activity are the major laboratory tests used to diagnose HAE-1/2*

	Hereditarni Tip I / Hereditary type I	Hereditarni Tip II / Hereditary type II	Hereditarni Tip III / Hereditary type III	Stečeni edem / Acquired edema
Koncentracija C1-inh / C1 inh level	niska / low	norm./visoka / normal/high	norm. / normal	niska / low
Funkcija C1-inh / C1 inh function	slaba / poor	slaba	norm. / normal	slaba / poor
Koncentracija C4 / C4 level	niska / low	niska	norm. / normal	niska / low
Koncentracija C1q / C1q level	norm. / normal	norm. / normal	norm. / normal	niska / low

upućivati na dijagnozu HAE, ali mogu postojati i lažno-negativni rezultati, npr. kod bolesnika koji uzimaju anabolične steroide.

Mjerenje C4 u ataci angioedema potvrđuje dijagnozu, a mjerenje aktivacijskog produkta C4d pomaže da se izbjegnu lažnonegativni rezultati. Ako nalazi pokažu normalne koncentracije C3 i C4, patološko zbivanje posredovano poremećajem aktivnosti komplementa nije vjerojatno iako se ne može potpuno isključiti. Normalna vrijednost C4 za vrijeme akutnog napadaja HAE isključuje manjak C1-inh.

#### HAE tip I

Tip I najčešći je tip HAE te zahvaća oko 85% bolesnika. Za njegovu dijagnozu tipična je 50% snižena koncentracija i smanjena funkcija proteina C1-inh. To odražava blokirano sintezu na razini mutiranoga alela, dok zdravi alel omogućuje sintezu normalnog proteina, od 10 do 40% normalne koncentracije u serumu.

#### HAE tipa II

Tip II HAE ima normalnu razinu C1-inh proteina, ali mu je funkcija smanjena (u 15% slučajeva autosomno dominantno).

#### HAE tipa III

Tip III HAE ima normalne koncentracije i funkcije C1-inh. To je nasljedni oblik bolesti, ovisan o estrogenu, a javlja se uglavnom kod žena. Kod nekih bolesnika javlja se i defekt faktora koagulacije f XII. Transkripcija f XII (Hagemanov faktor) pozitivno je regulirana estrogenima, čime se može objasniti pojavnost ovog poremećaja samo kod žena. Također, HAE tipa III dovodi se u vezu s trudnoćom i uzimanjem oralnih kontraceptiva.

#### Čimbenici pouzdanosti testova funkcije C1-inh

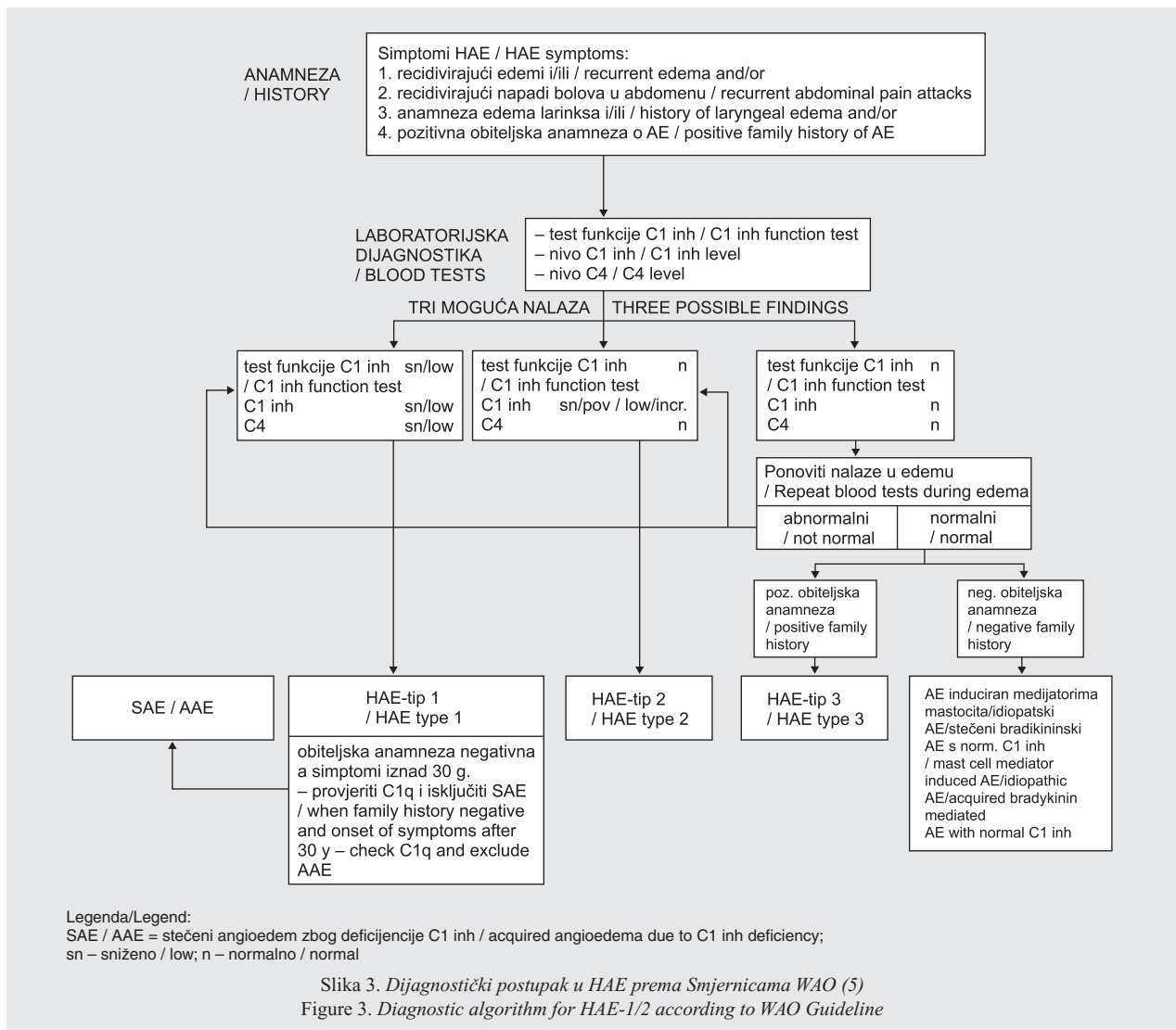
Funkcionalni testovi C1-inh komplicirani su za provođenje u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Uzorak seruma mora biti svjež, dopremljen do laboratorija najkasnije unutar 2 sata ili zaleđen i pohranjen na ledu. Stoga ovi testovi nisu pogodni za ponavljanje izvođenja u svrhu praćenja tijeka bolesti.

#### Uloga C1-inh u infekcijama

C1-inh nema važniju ulogu u nespecifičnoj imunosti pa stoga kod pacijenata s HAE nije zabilježena veća incidenca ili veća težina infekcija. Ostali biokemijski putevi u ko-

Tablica 2. Klasifikacija angioedema  
Table 2. Classification of angioedema

Tip AE / AE type	Hereditarni / Hereditary	Stečeni / Acquired	Izazvan lijekovima / Drug-induced	Alergijski / Allergic	Pseudoalergijski / Pseudoallergic	Idiopatski / Idiopathic
uzroci / Causes	mutacija gena za C1-INH / C1-INH gene mutation	teške i/ili kronične bolesti / severe and/or chronic diseases	ACE inhibitori / ACE inhibitors	alergen / Allergen	NSAID i drugi lijekovi / NSAID and other drugs	nepoznati / unknown
medijatori / mediators	bradikinin / bradykinin			histamin / histamine	razni / miscellaneous	nepoznati / unknown



jima sudjeluje C1-inh, poput fibrinolize i cijeljenja, uglavnom normalno funkcioniraju.

#### Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza HAE tipa I/II uključuje HAE tipa III, angioedem zbog stečene deficijencije C1-inh, angioedem izazvan lijekovima i medijatorima mastocita (npr. kronična urtikarija, alergijski angioedem) i idiopatski angioedem (tablica 2.).<sup>9</sup>

Razne vrste angioedema posljedica su različitih uzroka i patofizioloških mehanizama pa je *lege artis* primijeniti spe-

cifičnu terapiju za svaki od dokazanih oblika. To implicira nužnost egzaktne dijagnostike kako je prikazano na dijagnostičkom algoritmu Smjernica WAO iz 2013. godine.<sup>33-37</sup> Dijagnostički algoritam prikazan je na slici 3.

#### Liječenje hereditarnog angioedema

##### Liječenje akutne atake HAE

Svaki akutni napadaj angioedema za bolesnike s HAE može ugroziti život. Stoga je potrebno što brže liječenje kako je definirano Preporukama broj 2 – 9 Smjernica WAO (tablica 3.).

Tablica 3. Izbor lijekova za liječenje akutnog napadaja HAE u Hrvatskoj  
Table 3. First-line options for on-demand treatment of HAE in Croatia

Preparat / Product	Put primjene / Route of administration	Učinkovitost / Efficacy	Sigurnost / Safety	Samoprimjena / Self-administration	Ograničenje / Limitation	Dob / Age	Cijena / Cost
Berinert	iv.	+++	+++*	+	+ ■	svi / all	visoka / high
Firazyr / Icatibant	sc.	+++	+++	+	+ ●	≥18	visoka / high
Rukonest (u pripremi) / Ruconest (soon available)	iv.	+++	+++	-	+ ■	≥18	visoka / high

Legenda/Legend: iv. – intravenski/intravenous; sc. – supkutano/subcutaneous; \* krvni pripravak/blood product; ■ preporučuje se cijepljenje prije primjene (hepatitis, HIV)/vaccination before administration is recommended (hepatitis, HIV); ● potreban je oprez u akutnoj ishemičnoj srčanoj ataci/nestabilnoj angini pektoris te u prvom tjednu kod moždanog infarkta/caution is required in acute ischemic heart disease/unstable pectoral angina and in the first week in stroke; ■ potrebni su premedikacija i alergološko testiranje / premedication and allergologic testing is required

**Preporuka broj 2: Svi napadaji angioedema koji onesposobe dijelove tijela i/ili zahvaćaju lice, vrat, trbuh, a pogotovo gornje dišne putove zahtijevaju liječenje. Terapija mora biti odmah dostupna (On-Demand Treatment).**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

**Preporuka broj 3: Terapija se mora primijeniti odmah.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Sve posljedice napadaja angioedema, na prvome mjestu asfiksija zbog edema gornjih dišnih putova, a potom bolne i paralizirajuće abdominalne kolike te lezija funkcija ruku i nogu mogu se minimalizirati ranom primjenom terapije u slučaju potrebe, što je preporuka koja se temelji na dokazima iz literature. Zbog toga svakom bolesniku nakon postavljanja dijagnoze i dokaza deficijencije C1-inh treba omogućiti kućno liječenje te provesti edukaciju za samoprimjenu lijekova.<sup>38-42</sup>

**Preporuka broj 4: U akutnoj ataci treba odmah primijeniti koncentrat inhibitora C1 (dobiven iz plazme ili rekombinantni), ikatibant ili ekalantid (ako ih je bolesnik donio sa sobom).**

Stupanj dokaza: A, snaga preporuke: jaka.

**Ako lijekovi navedeni u Preporuci broj 4 nisu dostupni, akutni napadaji edema mogu se liječiti s plazmom obrađenom detergentom (SDP, od engl. solvent detergent-treated plasma). Ako se SDP ne može dobiti, angioedem se može liječiti svježom smrznutom plazmom.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

**Preporuka broj 5: Intubacija ili traheotomija mora se izvesti na vrijeme ako progredira edem gornjih dišnih putova.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

**Preporuka broj 6: U napadaju angioedema bolesnik može dobiti i adjuvantnu terapiju ako je potrebno (analgetike, infuzije i njegu), ali to ne smije utjecati na odgađanje primjene specifične, etiološke terapije.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

**Preporuka broj 7: Primjena oralnih antifibrinolitika ne preporučuje se u akutnoj ataci.**

Stupanj dokaza: A, snaga preporuke: jaka.

**Preporuka broj 8: Preporučuje se da svi bolesnici imaju kod sebe lijekove za samoprimjenu prema potrebi, u akutnom napadaju angioedema.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

**Preporuka broj 9: Preporučuje se da svi bolesnici uvijek nose sa sobom lijekove za samoprimjenu u akutnom napadaju.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

#### Lijekovi dostupni na europskom tržištu

Za liječenje akutne atake HAE u Europi su registrirani koncentri C1-inhibitora (dobiveni iz plazme ili rekombinantni) i ikatibant (antagonist B-receptora za bradikinin), dok je ekalantid (inhibitor kalikreina) registriran u SAD-u. Djelovanje ovih lijekova na angioedem započinje u roku od 30 do 60 minuta, dok je za potpuno nestajanje edema potrebno nekoliko sati (katkad duže od 24 sata). Najdjelotvornije je djelovanje lijekova ako se primijene odmah nakon pojave simptoma. To može imati presudnu ulogu u prevenciji fatalnih edema dišnih putova.

#### Koncentrat inhibitora C1

Terapija koncentratom inhibitora C1 dobivenim iz ljudske krvi (pdC1-inh, od engl. plasma derived C1 inh) nadomješta deficit enzima u plazmi i tako eliminira podležeći uzrok HAE. Jedna jedinica pdC1-inh jednaka je količini koja se nalazi u 1 mL ljudske plazme (270 mg/L).

Tri lijeka, koncentrata inhibitora C1, odobrena su u Europi za hitnu terapiju HAE:

1. Berinert<sup>®</sup>,
2. Ceter<sup>®</sup>,
3. Cinryze<sup>®</sup>.

Berinert<sup>®</sup> odobren je za liječenje svih oblika napadaja HAE kod odraslih, djece i novorođenčadi. Doza iznosi 20 do 500 U/kg sporo intravenski ako je tjelesna masa manja od 50 kg, a 1000 U ako je tjelesna masa iznad 50 kg. Ceter<sup>®</sup> /Cinryze<sup>®</sup> indicirani su kod svih oblika napadaja u osoba starijih od 12 godina (1000 U sporo intravenski).

Poluvijek života C1-inhibitora duži je od 24 sata (Berinert<sup>®</sup> 32 – 47 sati, Ceter<sup>®</sup>/Cinryze<sup>®</sup> 48 +/- 10 sati). Prijavljen je minimalan broj nuspojava i zanemariva mogućnost alergijske reakcije nakon primjene ovih derivata plazme. Nema dokaza da se mogu prenijeti hepatitis B, C ili virusi humane imunodeficijencije. Uočene su nuspojave u obliku tromboze kod premtarne novorođenčadi koja su dobivala

izuzetno visoke doze radi sprječavanja pretjerane kapilarne propusnosti. Nema saznanja o interakcijama s drugim lijekovima.

Plazmatski inhibitori C1 djelotvorni su i sigurni tijekom trudnoće i dojenja, kod vrlo male djece i dojenčadi. Terapija su izbora u djece i trudnica te trebaju biti dostupni za vrijeme porođaja.

#### Rekombinantni inhibitor C1

Rekombinantni inhibitor C1 (*rhC1-inh*, od engl. *recombinant C1*) istog je mehanizma djelovanja kao i onog dobivenog iz plazme, tj. služi za nadomjesnu terapiju (Ruconest®). Budući da rhC1-inh nastaje u mliječnim žlijezdama transgenetskih zečica i dobiva se iz njihova mlijeka, treba provjeriti postoji li kod bolesnika alergija na zečeve. U Europi je registriran Ruconest® (terapijska doza 50 U/kg, primijenjeno sporo intravenski), s poluvremenom raspada 3 sata. Rhucin® registriran je u drugim zemljama.

#### Ikatibant – blokator bradikininških receptora tipa 2

Ikatibant (Firazyf®) kompetitivni je antagonist bradikininških (B<sub>2</sub>) receptora i jedini je danas na tržištu u Hrvatskoj i drugim državama. Zbog svoje sličnosti sa strukturom bradikininina ikatibant se specifično i selektivno natječe za receptore. Samo jedna doza od 30 mg u 3 mL, supkutano, u više od 93% bolesnika brzo prekida razvoj kožnih, laringalnih i intestinalnih edema te sprječava nove pojave. Rabi se za sve oblike HAE u odraslih. U slučaju laringalnih edema prvo olakšanje simptoma javlja se već nakon 36 minuta. Srednja se vrijednost trajanja edemske atake skraćuje i iznosi 10 sati u usporedbi s traneksamičnom kiselinom (analog epsilon-aminokapronske kiseline) gdje edemi traju 51 sat. Nakon primjene ikatibanta najčešće nema potrebe za dodatnim lijekovima što se uobičajeno primjenjuju u atakama HEA: analgeticima, antiemetičima, antihistaminicima, atenuiranim androgenima, koncentratima inhibitora C1, glukokortikoidima, inhibitorima protonske pumpe, traneksamičnom kiselinom.

Jedna doza lijeka najčešće je dovoljna za tretman atake edema. Međutim, ako klinički odgovor nije dobar, sljedeća se injekcija može dati nakon šest sati, a prema potrebi u idućih šest sati može se primijeniti i treća injekcija. Dnevno se preporučuju maksimalno tri terapijske doze. Zbog relativno velikog volumena (3 mL) ikatibant se najčešće aplicira u kožu abdominalne regije. Osim lokalne reakcije na mjestu injekcije (eritem, edem, svrbež, osjećaj pečenja) nema težih nuspojava niti zabilježenih alergijskih reakcija. Prema preporukama WAO ikatibant je jedan od preporučenih terapijskih izbora za hitnu samoprimjenu, što podrazumijeva da treba imati lijek kod sebe (Preporuke broj 2, 3, 4, 8).

#### Inhibitor kalikreina

Inhibitor kalikreina (ekalantid) inhibira vezanje visokomolekularnog kininogena za bradikinin i time sprječava progresiju edema u HAE. Jedini odobreni lijek je Kalbitor® koji ne postoji u Europi, nego samo na tržištu Kanade i SAD-a. Primjenjuje se u akutnoj ataci svih oblika HAE u dozi od 30 mg supkutano, kod bolesnika starijih od 16 godina. Vrijeme poluživota u plazmi mu je 2 h. Najteža nuspojava ekalantida je anafilaksija pa se lijek može primjenjivati samo u zdravstvenim ustanovama osposobljenima za njezino liječenje. Moguće je stvaranje autoantitijela IgG i IgE klase na ekalantid.

#### Kratkoročna profilaksa angioedema prije dentalnih i kirurških zahvata

Stomatološki zahvati, porođaj i perioperativni period smatraju se visokorizičnima za bolesnike s HAE, ne samo zbog fizičke traume nego i zbog emocionalnog stresa. Napadaji angioedema u ovim okolnostima mogu se javiti brzo, 4 sata nakon traume ili tek nakon 30 sati pa je za to vrijeme potrebna opservacija bolesnika.<sup>33,34,43-45</sup> Odluka o primjeni profilaktičke terapije ovisi o anamnezi prethodnih ataka te o tome kolika je vjerojatnost napadaja angioedema. Rizična je anamneza učestalih napadaja edema, intubacija te pojava edema u prethodnim procedurama, a osobito invazivnim stomatološkim zahvatima. Kod manjih zahvata te u okolnostima u kojima su dostupni učinkoviti lijekovi za liječenje akutnog napadaja profilaksa se može izostaviti. Međutim, u nekih bolesnika angioedemi se mogu pojaviti usprkos profilaksi, čak i nakon manjih zahvata.

Preporuka broj 10 definira primjenu profilaktičke terapije prije početka zahvata.

**Preporuka broj 10: Preporučuje se kratkoročna profilaksa edema prije kirurških zahvata (osobito stomatoloških zahvata), zahvata u kojima je potrebna endotrahealna intubacija, zahvata na gornjim dišnim putovima ili farinksu te prije bronhoskopije i endoskopije.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Dvije doze koncentrata inhibitora C1 i ikatibant moraju biti dostupni odmah u slučaju potrebe.<sup>46-48</sup>

Koncentrat inhibitora C1 (Berinert® od 10 do 20 U/kg ili Cetor®/Cinryze® 1000 U) primjenjuje se 1 – 6 sati prije zahvata. Čak i nakon 1000 jedinica koncentrata zabilježene su atake angioedema. Ako koncentrat inhibitora C1 nije dostupan, akutnu ataku HAE treba liječiti svježe smrznutom plazmom ili SDP-om (*solvent-detergent plasma*).

U okolnostima u kojima nema koncentrata C1-inhibitora za kratkoročnu profilaksu mogu se rabiti i atenuirani androgeni (danazol – modificirani testosteron, stanozolol – sintetički steroid dobiven iz dihidrotestosterona i testosterona). Ne smiju se primijeniti u trudnica do trećeg trimestra. Androgeni se primjenjuju 5 dana prije i 2 – 5 dana nakon zahvata (danazol 2,5 – 10 mg/kg na dan, maksimalno do 600 mg; stanazol 4 – 6 mg na dan).

Nekadašnja primjena traneksamične kiseline (TA) u kratkoročnoj profilaksi, u dozi od 25 mg/kg, 2 – 3 puta na dan tijekom 3 do 6 dana nije se pokazala uspješnom u prevenciji edema.<sup>33-35,37,43,44</sup>

#### Dugoročna profilaksa

Dugoročna profilaksa uključuje stalnu terapiju za prevenciju epizoda angioedema u bolesnika s potvrđenom dijagnozom HAE. Provodi se u slučaju jače izraženih simptoma, s učestalim pojavama angioedema, poremećenom kvalitetom života i u okolnostima u kojima nije dostupna ili nije djelotvorna terapija akutnih ataka HAE (*on demand therapy*). Dugoročna je profilaksa indicirana ako se na mjesec javi jedna ili više težih ataka angioedema. Sam broj ataka angioedema u godini dana nije prediktor sljedeće teške atake AE niti ukazuje da će kod sljedeće atake AE biti zahvaćen i dišni put.

Kao dugoročna profilaksa mogu se rabiti koncentrat inhibitora C1 ili androgeni, ali ni jedna profilaktička metoda ne može sa sigurnošću spriječiti angioedem gornjega dišnog puta.<sup>33-35,37,48</sup> Američka agencija za hranu i lijekove (FDA,



od engl. *The Food and Drug Administration*) i Europska medicinska agencija (EMA, od engl. *European Medicines Agency*) odobrile su Cinryze® za profilaktičku upotrebu. Primjenjuje se dva puta na tjedan i trebao bi se individualno titrirati do optimalne doze.

Svim bolesnicima koji su na profilaktičkoj terapiji trebale bi biti dostupna terapija za akutne atake prema potrebi (C1-inh i ikatibant) zbog toga što se kod većine bolesnika povremeno javljaju atake AE unatoč profilaksi.<sup>49–52</sup>

Cijepljenje protiv hepatitisa, HIV-a, humanoga T-limfotropnog virusa i parvovirusa treba provesti prije započinjanja dugoročne profilakse koncentratom inhibitora C1.<sup>53</sup>

Dugoročna profilaksa androgenima moguća je, no bitan je strogi nadzor zbog mnogih nuspojava terapije, pogotovo kod žena i djece. Androgeni djeluju hepatotoksično i mijenjaju nivo serumskih lipida. U žena je virilizacija primarna komplikacija, no moguća je i pojava amenoreje, smanjenog libida, akni te psiholoških poremećaja (depresija, agresija). Stoga je potrebna kontrola svakih šest mjeseci uz mjerenje krvnog tlaka i laboratorijske pretrage (krvna slika, urin, ukupni bilirubin, ALT, alkalna fosfataza, PV/APTV, alfa-fetoprotein, CK, LDH, ureja, kreatinin, profil serumskih lipida). Ultrazvuk jetre potrebno je učiniti jedanput na godinu.<sup>54–62</sup>

Doze androgena kojima se kontroliraju atake HAE variraju između 100 mg svaki drugi dan i 200 mg tri puta na dan. Smjernice WAO preporučuju umjerene doze npr. 100 – 200 mg danazola na dan, a dozu danazola iznad 200 mg na dan u duljem razdoblju treba izbjegavati. Dozu treba odabrati prema kliničkom učinku, a ne prema laboratorijskim testovima.<sup>33–35,37</sup>

Antifibrinolitici (traneksamična kiselina, epsilon-amino-kapronska kiselina) ne preporučuju se kao dugoročna profilaksa. Uprkos tomu, oni se primjenjuju u praksi, osobito u situacijama kada su androgeni kontraindicirani. Zabilježene su blage nuspojave gastrointestinalnog trakta, porast kreatin kinaze i mialgija, a postoji i teoretski rizik od tromboza. Kontraindicirani su kod trombofilije ili kod povećanog rizika od tromboze. Preporučene su doze 30 – 50 mg na dan, podijeljeno u 2 – 3 doze (maksimalno 6 grama).<sup>33,34,63–67</sup>

Prije uvođenja dugoročne profilaktičke terapije treba se pridržavati Preporuke broj 11.

**Preporuka broj 11: Prije uvođenja dugoročne profilakse HAE androgenima treba analizirati kompletnu krvnu sliku, urin, hepatogram, profil lipida te moguće srčane rizične faktore. Navedene pretrage valja ponoviti svakih 6 mjeseci. Ultrazvučnu pretragu jetre treba obaviti prije uvođenja terapije androgenima te jedanput na godinu.**

Stupanj dokaza: C, snaga preporuke: jaka.

### Hereditarni edem u djece

Simptomi HAE u djece mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi, ali atake edema obično počinju tijekom školske dobi ili adolescencije. U 50% slučajeva prva zabilježena ataka dogodi se u dobi između 5 – 11 godina. Rana pojava simptoma često je udružena s težom kliničkom slikom. Najčešći je i najraniji simptom potkožni edem. Rijetko je početno očitovanje HAE edem gornjih dišnih putova no ako se javi, tada asfiksija uslijedi brže u djece zbog manjeg promjera dišnih putova. Najranije je opisan edem dišnih putova u dobi od tri godine. Eritema marginatum (serpiginozni osip) javlja se kao prodrom napadaja češće u pedijatrijskoj populaciji (42 – 58%), a može se zamijeniti s urtikarijom.<sup>68–71</sup>

Abdominalna simptomatologija u dječjoj dobi teško se otkriva zbog čestih boli druge etiologije. Učestalost i težina ataka angioedema povećavaju se u adolescenciji. Prenatalna se dijagnostika rijetko provodi. Neposredno nakon rođenja proteini komplementa kontinuirano rastu te dostižu svoje normalne vrijednosti u dobi od 6 mjeseci do 1 godine. Ranije testiranje na HAE može dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Koncentracije komplementa u krvi pupkovine niže su od nivoa u majčinoj krvi. Funkcionalna sposobnost C1-inh iznosi 70 – 62% od vrijednosti u odraslih. Probir djece za HAE trebalo bi odgoditi do 12. mjeseca života.<sup>72–74</sup> Sve potomke bolesnika treba testirati zbog toga što prvi napadaj može rezultirati edemom gornjih dišnih putova te završiti fatalno ako nije dostupna hitna terapija (koncentrat C1-inhibitora ili ikatibant). To se ističe Preporukom broj 12.

**Preporuka broj 12: Probir djece za HAE trebalo bi odgoditi do 12. mjeseca života. Sve potomke bolesnika treba testirati.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Važno je postaviti dijagnozu što je moguće prije, a idealno bi bilo prije pojave kliničkih simptoma.

### Liječenje hereditarnog angioedema u djece

U djece, kao i u odraslih, treba biti dostupna hitna terapija i donesen akcijski plan liječenja. Jedina terapija koja je odobrena za primjenu u hitnim situacijama kod djece u Europi jest koncentrat C1-inhibitora dobiven iz plazme. To je regulirano Preporukom broj 13.

**Preporuka broj 13: Jedina hitna terapija za akutne atake HAE u dječjoj dobi jest koncentrat inhibitora C1 dobiven iz plazme.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Nadomjesna terapija plazmatskim inhibitorom C1 učinkovita je kod djece, dobro se podnosi i dobra je sigurnosnog profila. Doza Berinerta® iznosi 20 U/kg. Preparat Cinryze® (1000 U po tretmanu) u nekim zemljama odobrena je za primjenu u postpubertetskih adolescenata.

Kao i u odraslih bolesnici koji primaju sastojke krvi (u ovom slučaju koncentrat inhibitora C1) trebali bi se cijepiti protiv hepatitisa A i B. Također bi se svi trebali cijepiti protiv virusa gripe.

U atakama abdominalnih boli katkada je potrebna nadoknada volumena zbog osjetljivosti djece na hipovolemiju koja nastaje nakon ekstravazacije tekućine u peritonealnu šupljinu i lumen crijeva. U nedostatku ovih lijekova primjena plazme obrađene detergentom ima prednost pred svježe smrznutom plazmom. Rekombinantni C1-inh i ikatibant nisu odobreni za primjenu kod djece pa su iskustva s primjenom tih lijekova ograničena.<sup>69,71,75,76</sup>

Kirurške intervencije kod djece rjeđe su i kraćeg trajanja, ali se pri stomatološkim intervencijama može razmišljati o profilaktičkoj primjeni plazmatskog C1. U slučaju nedostatka ovog lijeka u kratkoročnoj profilaksi može se primijeniti kratka kura androgena. U oba slučaja u pripremi treba biti koncentrat inhibitora C1 za hitnu primjenu jer kratkoročna profilaksa nije 100% djelotvorna. Najveći broj djece ne treba dugoročnu profilaksu. U tom razdoblju života preferira se hitna terapija akutnih ataka.

Kod adolescenata indikacije za dugoročnu profilaksu iste su kao kod odraslih.<sup>33–35,37,76</sup> Terapija je izbora za dugoročnu profilaksu plazmatski C1-inhibitor, a odabir doze još se istražuje. Rutinski profilaktički tretman postpubertetskih

adolescenata je Cinryze® (1000 U svaka 3 – 4 dana) odobren u mnogim zemljama, a u Nizozemskoj Cetor®.<sup>76</sup> Međutim, kada inhibitor C1 nije dostupan preferira, se upotreba antifibrinolitika (20 – 40 mg/kg) pred androgenima iako je efikasnost ove terapije upitna. Od antifibrinolitika epsilon-aminokapronska kiselina podnosi se slabije od traneksamične kiseline.

Preparati atenuiranih androgena (danazol) ne preporučuju se za dugoročnu profilaksu u djece prije puberteta. U literaturi se mogu naći opisi pojedinačnih slučajeva djece koja su dugotrajno primala androgene s povoljnim učinkom. Danazol se daje u dozi od 2,5 mg/kg na dan; inicijalno 50 mg/dan s postupnom redukcijom intervala primjene na svaki drugi ili čak svaki treći dan. Maksimalna je pojedinačna doza 200 mg kod djece starije od 10 godina. Androgeni dovode do maskulinizacije i hipogonadizma kod dječaka, a kod djevojčica do neredovitih menstruacija. Često izazivaju poremećaje ponašanja i mentalnih funkcija. Zbog preranog zavarivanja epifiznih pukotina androgeni mogu utjecati na krajnju visinu djeteta. Ove neželjene sporedne pojave treba svesti na najmanju mjeru primjenom najniže učinkovite doze.

Iako je za djecu prije puberteta tipičan manji broj napadaja angioedema u usporedbi s adolescentima i odraslima, ipak neka djeca imaju mnogo češće atake koje ometaju njihove edukacijske aktivnosti i obiteljski život. U tim slučajevima dugoročna je profilaksa potrebna. Profilaksa atenuiranim androgenima ne preporučuje se, ali traneksamična kiselina ima samo djelomični učinak. Plazmatski koncentrat inhibitora C1 učinkovit je u dugoročnoj profilaksi i u hitnim slučajevima primjenom kod kuće.<sup>34,37,76</sup>

#### Primarna prevencija

Okidači ataka edema u djece ne razlikuju se bitno od uzroka kod odraslih. Infekcije su česti okidači HAE tijekom djetinjstva. Redovito cijepljenje siguran je postupak, jer sprječavanje infekcija može smanjiti učestalost ataka angioedema. Lijekovi (ACE inhibitori, kontraceptivi) rjeđi su okidači angioedema u dječjoj dobi za razliku od odrasle dobi gdje se češće rabe. Treba imati na umu da je u porastu rano uvođenje peroralnih estrogenskih kontracepcijskih pripravaka, što može pokrenuti atake.<sup>77–79</sup>

#### Drugi prijedlozi za tretman djece s HAE

Potpora djeci i njihovim obiteljima jesu ispravne informacije o bolesti da bi prilagodili način života specifičnostima bolesti i da bi izbjegli teške komplikacije. Osim toga učitelji, pedagozi i zdravstveno osoblje također moraju dobiti pisane informacije o bolesti. Koncentrat plazmatskog inhibitora C1 za hitnu primjenu kod kuće mora biti dostupan djeci, u školi i na putovanjima, uključujući školske izlete. Cijepljenje treba provoditi po kalendaru cijepljenja, a osobito je važno u ovoj populaciji djece cijepljenje protiv hepatitisa A i B.<sup>69,71</sup>

### Hereditarni angioedem u trudnica i dojilja

Hormonske promjene u trudnoći mogu utjecati na promjenu kliničke slike i na učinak primijenjenih lijekova u HAE. Trudnoća može ublažiti ili pojačati simptome HAE, ali se može dogoditi da uopće ne utječe na težinu simptoma. Katkad se simptomi HAE prvi put manifestiraju baš u trudnoći. Sa svakom trudnoćom slika HAE može biti različita, dakle, anamneza prethodne trudnoće nema kliničkog značenja. Trudnice s HAE tipa I i II trebaju biti pod pažljivim nadzorom kliničara s iskustvom u ovoj bolesti.

Napadaj angioedema rijetko se dogodi tijekom trudova, za vrijeme porođaja ili unutar 48 sati nakon toga. Rodilju treba pažljivo nadzirati najmanje 72 sata nakon nekompliranoga vaginalnog porođaja. Dojenje može izazvati povećan broj napadaja AE s bolima u trbuhu ili edemom lica, ali se unatoč tomu preporučuje majkama.<sup>67,80,81–85</sup>

#### Dijagnoza HAE u trudnica i dojilja

Tijekom trudnoće nivo C1-inhibitora u plazmi je snižen, a vraća se postupno na normalu nakon porođaja. Zbog toga je dijagnoza HAE u trudnoći otežana, potrebna su ponavljana mjerenja C1-inhibitora nakon porođaja da bi se postavila konačna dijagnoza.<sup>67</sup>

#### Liječenje HAE u trudnica i dojilja

Kao prva linija hitne terapije za trudnice i dojilje preporučuje se koncentrat plazmatskog C1-inhibitora.

**Preporuka broj 14: Jedina hitna terapija za akutne atake HAE tijekom trudnoće i dojenja jest koncentrat inhibitora C1 dobiven iz plazme.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

O primjeni rekombinantnog inhibitora C1, ikatibanta i eklantida nema opisanih iskustava. Ako koncentrat plazmatskog C1-inhibitora nije dostupan, preporučuje se plazma obrađena detergentom, a posljednji terapijski izbor je svježe smrznuta plazma. Kratkoročna profilaksa koncentratom plazmatskog inhibitora C1 preporučuje se prije koriocenteze, amniocenteze ili abortusa. Ne preporučuje se rutinska upotreba kratkoročne profilakse kod nekompliranoga vaginalnog porođaja, ali mora biti pri ruci u slučaju nastupa edema i odmah je valja primijeniti. Ipak, kod bolesnica s čestim angioedemima unutar trećeg trimestra preporučuje se primjena plazmatskog inhibitora C1 prije porođaja. Ista preporuka odnosi se i na bolesnice s anamnezom genitalnih edema uzrokovanih mehaničkom traumom, kad je potrebna intubacija ili dovršenje porođaja vakuomskom ekstrakcijom ploda. U slučaju porođaja carskim rezom preporučuje se kratkoročna profilaksa plazmatskim koncentratom C1-inhibitora, uz epiduralnu anesteziju da bi se, ako je moguće, izbjegla endotrahealna intubacija.<sup>35,37</sup> Ako je tijekom trudnoće potrebna dugoročna profilaksa, koncentrat C1-inh smatra se najsigurnijom i najdjelotvornijom terapijom. Nije li koncentrat C1-inh dostupan, mogu se dati antifibrinolitici ako korist od njih premašuje rizik za fetus budući da nema direktnih dokaza o njihovoj djelotvornosti. Androgeni su kontraindicirani jer prolaze kroz fetoplacentarnu barijeru.

Za vrijeme dojenja plazmatski koncentrat inhibitora C1 također se preporučuje kao najbolji izbor za hitnu terapiju, a i za kratkoročnu i dugoročnu profilaksu. Androgeni i antifibrinolitici, koji su druge opcije u liječenju HAE kod majke, izlučuju se mlijekom.

U nedostatku plazmatskog C1-inhibitora plazma obrađena detergentom može biti drugi izbor za kratkoročnu profilaksu i hitnu terapiju. Ova druga terapijska linija ima manji sigurnosni profil zbog većeg rizika od prijenosa virusa, ali i paradoksalnog pogoršanja napadaja angioedema.<sup>35,37,67,76</sup>

### Potporna bolesnicima, kućna terapija i samoprimjena lijeka

#### Potporna bolesnicima

Potpuru bolesnicima oboljelima od HAE pružaju udruge bolesnika i potporne grupe. One pomažu i zdravstvenim

profesionalcima u promoviranju principa da svi bolesnici s HAE trebaju imati na raspolaganju sve resurse za kontrolu simptoma, postizanje rezultata u školi, na poslu i u socijalnim odnosima. U svijetu postoji Međunarodno udruženje za deficijenciju C1-inhibitora (HAEi, od engl. *International Patient Organization for C1 Inhibitor Deficiencies*) te nacionalna udruženja za HAE.<sup>86</sup> Ove udruge imaju aktivne informativne web stranice za bolesnike i zdravstvene djelatnike.

#### Individualizirani plan liječenja

HAE je nepredvidivo, bolno i za život opasno stanje te znači veliko opterećenje za bolesnike i njihove obitelji. Za svakoga pojedinog bolesnika potrebno je razraditi individualizirani plan koji bi uključivao preventivne mjere, samoprimjenu terapije te plan zbrinjavanja hitnog stanja. To je definirano Preporukom broj 15.

**Preporuka broj 15: Svi bolesnici s HAE trebaju imati akcijski plan liječenja te dostupne lijekove za tretman akutnih napadaja angioedema (C1-inhibitor ili ikatibant).**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Bolesnici trebaju sa sobom nositi lijekove za hitnu primjenu u slučaju potrebe te identifikacijsku karticu s uputama o primjeni terapije u tom slučaju. Bolesnici koji imaju dugoročnu profilaksu koncentratom inhibitora C1 ili androgenima također trebaju plan skrbi u pogoršanjima simptoma.<sup>35,37</sup>

#### Kućna terapija i samoprimjena lijekova

**Preporuka broj 16: Svi bolesnici s HAE koji imaju lijekove za akutne napadaje licencirane za samoprimjenu moraju proći obuku da bi mogli sami primijeniti terapiju u slučaju potrebe.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

**Preporuka broj 17: Svi bolesnici s HAE moraju nositi sa sobom identifikacijsku karticu.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

U svakog bolesnika s dijagnosticiranim HAE trebali bi biti razmotreni plan terapije kod kuće i samoprimjena lijekova. Inzistiranjem na liječenju akutnog edema u bolnici kasni se s primjenom terapije i mnoge atake mogu ostati neliječene. Sve to može povećati morbiditet i socioekonomske posljedice HAE. Liječenje kod kuće odnosi se na primjenu plazmatskog koncentrata inhibitora C1 (iv. infuzija) i ikatibanta (potkožno). U edukaciju treba uključiti i članove obitelji ili prijatelje koji mogu pomoći bolesniku u slučaju njegove nesposobnosti zbog teških simptoma.<sup>38,87,88-92</sup> Dokazano je da samoprimjena hitne terapije smanjuje morbiditet, težinu i trajanje napadaja te poboljšava kvalitetu života i produktivnost. Uz to, upotrebom kućne terapije smanjuju se troškovi zdravstvene skrbi.<sup>93,94</sup>

Bolesnici koji žive sami ili koji su na putovanju teže dobiju akutnu terapiju u zdravstvenoj ustanovi na vrijeme, zbog toga mogu imati teže atake ili ih uopće ne tretiraju ako nisu educirani za samoprimjenu lijekova. Upravo takvi bolesnici imaju najviše koristi od samoprimjene lijekova za HAE.

Kućno liječenje plazmatskim inhibitorom C1 pogodno je za djecu s čestim i jakim napadajima angioedema i može se

realizirati ako postoji odrasla osoba koja će proći obuku. Iskustva s hemofilijom pokazuju da je korisno ohrabriti djecu da se što prije uključe u liječenje jer je čak i kod 8-godišnjaka samoprimjena lijekova moguća i sigurna.<sup>91</sup>

Starija životna dob nije kontraindikacija za kućnu terapiju ako su pacijent i partner u kući sposobni da sigurno i efektivno primijene lijekove. Kućno liječenje može se provoditi i kod trudnica i dojilja pa žene s HAE koje planiraju trudnoću trebaju proći obuku samoprimjene infuzije plazmatskog inhibitora C1.<sup>67,80,95,96</sup>

Vrlo je važno podučiti bolesnike da se nakon primjene lijekova zbog angioedema gornjih dišnih putova odmah jave u zdravstvenu ustanovu zbog moguće potrebe za dodatnom terapijom te radi sprječavanja moguće asfiksije u slučaju progresije edema.

#### Izbjegavanje provokativnih čimbenika angioedema

Poznato je više uzroka koji mogu izazvati nastanak angioedema kao npr. trauma (slučajna ili u toku dentalnih i kirurških procedura), upotreba oralnih kontraceptiva koji sadržavaju estrogene, hormonska nadomjesna terapija te antihipertenzivi s ACE inhibitorima. Nadalje, okidači mogu biti i psihološki stres, umor, febrilno stanje, alkohol, infekcija *Helicobacter pylori* i promjene u menstrualnom ciklusu. Cijepljenje protiv gripe umanjuje mogućnost edema gornjih dišnih putova zbog prevencije virusne upale u tom području. Cijepljenje protiv hepatitisa umanjuje rizik od prijenosa virusa kod bolesnika koji dobivaju krvne produkte. Redoviti stomatološki pregledi mogu smanjiti mogućnost vađenja zuba ili drugih agresivnih dentalnih zahvata te prevenirati kronične ili akutne upale usne šupljine koje mogu biti predisponirajuća stanja za angioedeme. Praćenje neželjenih sporednih djelovanja lijekova kao što su ACE inhibitori dio je skrbi za bolesnike s HAE.<sup>34,97-99</sup>

#### Angažman specijalista s iskustvom u hereditarnom angioedemu

Bolesnici s HAE tipa I i II trebali bi odabrati zdravstvenog profesionalca s poznavanjem i interesom za njihovu bolest. Gdje je moguće trebao bi biti iskusan kliničar, ekspert za HAE.

**Preporuka broj 18: Svi bolesnici s HAE trebali bi najmanje jedanput na godinu otići na pregled specijalistu s iskustvom u hereditarnom angioedemu (pedijatar, dermatolog, otorinolaringolog, internist, imunolog).**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Novodijagnosticirani bolesnici i oni na dugoročnoj terapiji androgenima trebaju biti pod kontrolom u početku svaka tri mjeseca, a zatim svakih 6 mjeseci tijekom dvije godine. Kontrolni pregled treba uključivati anamnezu o izgledu, učestalosti i težini simptoma te uzimanju terapije i njezinoj učinkovitosti u epizodama oticanja. Također treba obaviti fizikalni pregled i laboratorijske testove.<sup>12,34</sup>

#### Probir za hereditarni angioedem u obiteljima

**Preporuka broj 19: Članovi obitelji bolesnika s HAE trebali bi obaviti obradu te imati u pripravi lijekove zbog toga što prvi napadaj angioedema može biti u području gornjih dišnih putova i fatalan bez adekvatne terapije.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Članovi obitelji koje treba uključiti u probir jesu bake, djedovi, roditelji, braća i sestre, djeca i unuci oboljele osobe. Potrebno je učiniti pretrage na C4, C1-inhibitor te funkcionalni test inhibitora C1.<sup>35,37</sup> Ako su laboratorijski nalazi uredni, a kod bolesnika se pojave edemi ili nejasne abdominalne boli, laboratorijske nalaze treba ponoviti u napadaju.<sup>12,35</sup>

### Cijepljenje

**Preporuka broj 20: Bolesnici s HAE koji primaju plazmatski koncentrat inhibitora C1 trebaju se cijepiti protiv hepatitisa A i B. Svi bolesnici s HAE trebaju se cijepiti protiv gripe.**

Stupanj dokaza: D, snaga preporuke: jaka.

Jedanput na godinu potrebno je učiniti testove za hepatitis B i C te HIV.<sup>35,37</sup>

### LITERATURA

- Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888;95:362–367.
- Eidelman FJ. Hereditary angioedema: New therapeutic options for a potentially deadly disorder. *BMC Blood Disorders* 2010;10:3–10.
- Božović M i sur. Hereditarni angioedem liječen primjenom danazola. *Acta Derm Jug* 1981;8:225–33.
- Pasini N. Hipoteza o hereditarnom angioedemu kao bolesnom stanju nastalom zbog pretjerane brige organizma za očuvanje zdravlja. *Liječ Vjesn* 1984;106:152–5.
- Cvitanović S, Vučenik I. Three cases of successful treatment of hereditary angioedema using a weak androgen (Danazol). *Pluc Bol* 1986;38:59–63.
- Rožmanić J i sur. Hereditarni angioedem: Genealoški-imunološki prikaz. *Medicina* 1987;23:49–58.
- Čaće i sur. Cardiopulmonary bypass in a child with hereditary angioedema. *Pediatr Int* 2005;47:214–6.
- Stipić Marković A, Janžeković M. Angioedem – nove terapijske mogućnosti. Zbornik radova znanstvenog simpozija HDAKI »Novosti u alergologiji i kliničkoj imunologiji«, Zagreb, 2011, str. 4–11.
- Stipić Marković A, Janžeković M. Trend povećane incidencije angioedema bez urtikarije – kliničke osobitosti. *Acta Med Croat* 2011;65:119–127.
- Macan D. Hitno liječenje angioedema gornjeg dišnog puta nakon rutinskog vadenja zuba kod bolesnika s manjkom C1 esteraze. *Acta Stomatol Croat* 2009;43:76.
- Giavina-Bianchi P i sur. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *Clinics* 2011;66:1627–36.
- Bowen T, Brosz J, Brosz K, Herbert J, Ritchie B. Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:20–27.
- Bowen T i sur. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24–37.
- Bowen T. Hereditary angioedema: beyond international consensus – circa December 2010 – The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:1–15.
- Craig T et al. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema. *WAO J* 2012;5:182–99.
- Ziccardi RF. Activation of the early components of the classical complement pathway under physiological conditions. *J Immunol* 1982;128:2500–2504.
- McLean PG, Ahluwalia A, Perretti M. »Association between kinin B(1) receptor expression and leukocyte trafficking across mouse mesenteric postcapillary venules«. 2000; *J. Exp.* 367–80. doi:10.1084/jem.192.3.367. PMID 10934225.
- Duchene J, Lecointe F, Ahmed S i sur. »A novel inflammatory pathway involved in leukocyte recruitment: role for the kinin B1 receptor and the chemokine CXCL5«. *J Immunol* 2007;179(7):4849–56. PMID
- Zuraw BL. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:541–6.
- Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001;5:714–718. doi: 10.1001/archinte.161.5.714.
- Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;5:498–503. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61121-0.
- Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009;5:1153–1158. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x.
- Habif TP. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. Edinburgh, New York: Elsevier; 2012.
- Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:653–8.
- Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006;5:654–7.
- Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:19–26.
- Šalamon L, Morović-Vergles J. Initial Presentation of Hereditary Angioedema as Abdominal Pain and Ascites in Puerperium: Case Report. *Acta Dermatovenerol Croat*; 2010;18:261–263.
- Janardhanan D, Nair S, Subramanian TS. Recurrent Abdominal Pain Due to Hereditary Angioedema. *Indian J Pediatr* 2007;74:83–84.
- Castaldo AJ. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, IX: the US Hereditary angioedema Association: a message from the president. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100 (1Suppl 2):S47–8.
- Cicardi M, Agostini A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996;334:1666–1667.
- Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. *Ann Emerg Med* 1988;17(10):1082–6.
- Santos CB, Lunn ML, Craig TJ. Shortcomings in the diagnosis of hereditary angioedema: are we adequately screening family members of affected patients? [abstract P50]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:A38.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W i sur. Canadian 2003 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;5:629–637. doi:10.1016/j.jaci.2004.06.043.
- Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M. i sur. 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;5(suppl 2):S30–S40.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H i sur. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24.
- Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;5:373–388. doi: 10.1016/j.jaad.2004.09.032. quiz 389–392.
- Caballero T, Baeza ML, Cabañas R i sur. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investing Allergol Clin Immunol* 2011;5:422–441. quiz 442–423.
- Longhurst HJ, Farkas H, Craig T i sur. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:22. doi: 10.1186/1710-1492-6-22.m.
- Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor.
- Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009;5:147–51.
- Gras J. Icatibant for hereditary angioedema. *Drugs Today (Barc)* 2009;5:855–864.
- Bork K. Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation. *Dtsch Arztebl Int* 2010;5:408–414.
- Gompels MM, Lock RJ, Abinun M i sur. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;5:379–394. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02726.x.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H i sur. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24.
- Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. 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;5:58–64. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.02.034.
- Mauver M, Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;5:663–72.
- Van Sickle N, Hunsaker RB, Van Sickle JE. Hereditary angioedema: treatment, management, and precautions in patients presenting for dental care. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;5:168–172. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.09.031.
- Gompels MM, Lock RJ. Cinryze (C1-inhibitor) for the treatment of hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;5:569–573. doi: 10.1586/eci.11.50.
- Zuraw BL, Busse PJ, White M i sur. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;5:513–522. doi: 10.1056/NEJMoA0805538.

50. *Gompels MM, Lock RJ.* Cinryze (C1-inhibitor) for the treatment of hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;5:569–573. doi: 10.1586/eci.11.50.
51. *Lunn M, Santos C, Craig T.* Cinryze as the first approved C1 inhibitor in the USA for the treatment of hereditary angioedema: approval, efficacy and safety. *J Blood Med* 2010;5:163–70.
52. *Tallroth GA.* Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with a pasteurized C1 inhibitor concentrate. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 5:356–9. doi: 10.1159/000321830.
53. *Chinen J, Shearer WT.* Basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;5:411–418. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.010.
54. *Blackmore WP.* Danazol in the treatment of hereditary angio-neurotic oedema. *J Int Med Res* 1977;5(suppl 3):38–43.
55. *Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B.* Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1980;5:75–79. doi: 10.1016/0091-6749(80)90181-5.
56. *Wharton JG.* Hereditary angioedema: response to danazol. *Practitioner* 1982;5:935–6.
57. *Zurlo JJ, Frank MM.* The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril* 1990;5:64–72.
58. *Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A.* Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991;5:768–773. doi: 10.1016/0091-6749(91)90120-D.
59. *Bork K, Schneiders V.* Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol* 2002;5:707–709. doi: 10.1016/S0168-8278(02)00035-1.
60. *Bork K, Bygum A, Hardt J.* Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;5:153–161. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60424-3.
61. *Farkas H, Czaller I, Csuka D i sur.* The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedemada longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;5:419–426. doi: 10.1007/s00228-009-0771-z.
62. *Maurer M, Magerl M.* Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;5:99–107.
63. *Cicardi M, Banerji A, Bracho F i sur.* Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 5:532–541. doi: 10.1056/NEJMoa0906393.
64. *Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS.* Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972;5:452–454. doi: 10.1056/NEJM197208312870907.
65. *Croscher R.* Intravenous tranexamic acid in the management of hereditary angio-oedema. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987;5:500–6. doi: 10.1016/0266-4356(87)90143-4.
66. *Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B.* Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 5:532–61. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.01014.x.
67. *Caballero T, Farkas H, Bouillet L i sur.* 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;5:308–320. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.025.
68. *Boyle RJ, Nikpour M, Tang ML.* Hereditary angio-oedema in children: a management guideline. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;5:288–94. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00275.x.
69. *Farkas H.* Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:18. doi: 10.1186/1710-1492-6-18.
70. *Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, von Hentig N, Klingebiel T, Kreuz W.* Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion* 2010;5:354–60. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02394.x.
71. *Caballero T.* Angio-oedema due to hereditary C1 inhibitor deficiency in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012.
72. *Davis CA, Vallota EH, Forristal J.* Serum complement levels in infancy: age related changes. *Pediatr Res* 1979;5:1043–1046. doi: 10.1203/00006450-197909000-00019.
73. *Roach B, Kim Y, Jerome E, Michael AF.* Influence of age and sex on serum complement components in children. *Am J Dis Child* 1981;5: 918–920.[PubMed].
74. *Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE.* C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res* 1994;5:184–187. doi: 10.1203/00006450-199402000-00012.
75. *Kjaer L, Bygum A.* Hereditary angioedema in childhood: a challenging diagnosis you cannot afford to miss. *Pediatr Dermatol* 2012.
76. *Wahn V, Aberer W, Eberl W i sur.* Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents—a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr* 2012;5:1339–1348. doi: 10.1007/s00431-012-1726-4.
77. *Yip J, Cunliffe WJ.* Hormonally exacerbated hereditary angioedema. *Australas J Dermatol* 1992;5:35–38. doi: 10.1111/j.1440-0960.1992.tb00050.x.
78. *Visy B, Fust G, Varga L i sur.* Sex hormones in hereditary angioneurotic edema. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;5:508–515. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02009.x.
79. *Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I i sur.* Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* 2008;5: 484.e1-e4.
80. *Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W.* Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 2010;5:131.e1-e7.
81. *Cox M, Holdcroft A.* Hereditary angioneurotic oedema: current management in pregnancy. *Anaesthesia* 1995;5:547–549. doi: 10.1111/j.1365-2044.1995.tb06050.x.
82. *Duvvur S, Khan F, Powell K.* Hereditary angioedema and pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;5:563–565. doi: 10.1080/14767050701411851.
83. *Bouillet L.* Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:17. doi: 10.1186/1710-1492-6-17. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref].
84. *Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H.* 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;5:44–49. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.008.
85. *Montinaro V, Castellano G.* Management of pregnancy and vaginal delivery by C1 inhibitor concentrate in two hereditary angioedema twins. *Clin Immunol* 2010;5:456–457. doi: 10.1016/j.clim.2010.05.008.
86. *Longhurst HJ, Farkas H, Craig T i sur.* HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:22. doi: 10.1186/1710-1492-6-22.
87. *Groner A, Nowak T, Schäfer W.* Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate. *Transfusion* 2012;5:2104–2112. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03590.x.
88. *Longhurst HJ, Carr S, Khair K.* C1-inhibitor concentrate home therapy for hereditary angioedema: a viable, effective treatment option. *Clin Exp Immunol* 2007;5:11–17.
89. *Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, Klingebiel T, Kreuz W.* On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany—the Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;5:21. doi: 10.1186/1710-1492-6-21.
90. *Farkas H, Csuka D, Zotter Z i sur.* Home treatment of hereditary angioedema with icatibant administered by health care professionals. *J Allergy Clin Immunol* 2012;5:851–852. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.039.e2.
91. *Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T.* Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion* 2012;5:100–107. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03240.x
92. *Tourangeau LM, Castaldo AJ, Davis DK, Koziol J, Christiansen SC, Zuraw BL.* Safety and efficacy of physician-supervised self-managed c1 inhibitor replacement therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;5: 417–424. doi: 10.1159/000329635.
93. *Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE.* Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 5:314–320. doi: 10.1016/j.anai.2010.01.024.
94. *Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G.* The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. *Allergy Asthma Proc* 2010;5:511–519. doi: 10.2500/aap.2010.31.3403.
95. *Duvvur S, Khan F, Powell K.* Hereditary angioedema and pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;5:563–565. doi: 10.1080/14767050701411851.
96. *Gorman PJ.* Hereditary angioedema and pregnancy: a successful outcome using C1 esterase inhibitor concentrate. *Can Fam Phys* 2008;5: 365–366.
97. *Visy B, Fust G, Bygum A, Bork K, Longhurst H i sur.* *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. *Helicobacter* 2007;5:251–257. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00501.x.
98. *Farkas H, Fust G, Fekete B, Karádi I, Varga L.* Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 2001;5:1695–6. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06720-4.
99. *Bork K, Barnstedt SE.* Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 2003;5:1088–94.
100. *Rijavec M, Korošec P, Šilar M, Zidarn M, Miljković J, Košnik M.* Hereditary angioedema nationwide study in Slovenia reveals four novel mutations in SERPING1 Gene. *PLoS ONE* 2013;8(2):e56712. Doi: 10.1371/journal.pone.0056712.