

## ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

# Συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία του κληρονομικού αγγειοοιδήματος Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Αγγειοοιδήματος\*

Το κληρονομικό αγγειοοίδημα είναι ένα σπάνιο νόσημα που εκδηλώνεται με υποτροπιάζοντα επεισόδια οιδήματος, τα οποία επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ, δυνητικά, ενδέχεται να οδηγήσουν και στον θάνατο. Ως εκ τούτου, η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Οι πρόσφατες εξελίξεις και η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων έχουν επιφέρει πολλές αλλαγές στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της νόσου. Προκειμένου να διευκολυνθεί η προτύπωση και η ενιαία εφαρμογή αυτών των εξελίξεων, η Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Αγγειοοιδήματος προέβη στη διαμόρφωση συναινετικών συστάσεων για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την αντιμετώπιση του κληρονομικού αγγειοοιδήματος γενικά και σε ειδικούς πληθυσμούς. Γι' αυτό, συστήθηκε ομάδα 11 ειδικών εμπειρογνομόνων και εφαρμόστηκε τροποποιημένη μέθοδος Delphi. Μετά από συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση της σχετικής αρθρογραφίας της τελευταίας πενταετίας που ανακτήθηκε από το Medline, διαμορφώθηκε το αρχικό κείμενο των συστάσεων, επί του οποίου ζητήθηκε η συναίνεση των εμπειρογνομόνων. Στη συναίνεση συμπεριλήφθηκαν οι δηλώσεις που έτυχαν συμφωνίας σε ποσοστό >80% των εμπειρογνομόνων. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται οι 24 συναινετικές συστάσεις που διαμορφώθηκαν τελικά.

### Λέξεις ευρετηρίου

Αγγειοοίδημα άγνωστης αιτιολογίας  
Βραχυχρόνια προφυλακτική  
θεραπεία  
Κληρονομικό αγγειοοίδημα  
Κληρονομικό αγγειοοίδημα από  
ανεπάρκεια του αναστολέα της C1  
εστεράσης  
Συστάσεις  
Μακροχρόνια προφυλακτική αγωγή

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2024, 41(3):404-417  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2024, 41(3):404-417

\* Στην ομάδα εμπειρογνομόνων που ασχολήθηκε με τη διαμόρφωση των συστάσεων συμμετείχαν οι (αλφαβητικά):

Α.Ε. Γερμενής (Συντονιστής),<sup>1</sup>  
Ε. Κομπότη,<sup>2</sup>  
Γ.Ν. Κωνσταντίνου,<sup>3</sup>  
Μ. Μακρής,<sup>4</sup>  
Ε. Μανουσάκης,<sup>5</sup>  
Ν. Μήκος,<sup>2</sup>  
Ι. Παρασκευόπουλος,<sup>6</sup>  
Μ. Σπελέτας,<sup>1</sup>  
Ε. Στεφανάκη,<sup>7</sup>  
Ε. Φαρμάκη,<sup>8</sup>  
Φ. Ψαρρός<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Ανοσολογίας-  
Ιστοσυμβατότητας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

<sup>2</sup>Αλλεργιολογικό Τμήμα, Γενικό  
Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα

<sup>3</sup>Τμήμα Αλλεργιολογίας και Κλινικής  
Ανοσολογίας, 424 Γενικό Στρατιωτικό  
Νοσοκομείο Εκπαιδύσεως, Θεσσαλονίκη

<sup>4</sup>Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δημήτριος  
Καλογερομήτρος», Β' Πανεπιστημιακή  
Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

<sup>5</sup>Μονάδα Αλλεργιολογίας και Κλινικής  
Ανοσολογίας, Β' Πανεπιστημιακή  
Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων  
«Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

<sup>6</sup>Αλλεργιολογικό Τμήμα, 401 Γενικό  
Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

<sup>7</sup>Αλλεργιολόγος, Ιωάννινα

<sup>8</sup>Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,  
Θεσσαλονίκη

<sup>9</sup>Αλλεργιολογικό Τμήμα, Ναυτικό  
Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

Consensus recommendations  
on the diagnosis and treatment  
of hereditary angioedema  
Hellenic Society of Angioedema

Abstract at the end of the article

Υποβλήθηκε 1.7.2023  
Εγκρίθηκε 8.7.2023

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «αγγειοοίδημα» περιγράφει έναν κλινικό φαινότυπο που χαρακτηρίζεται από εντοπισμένο και αφ' εαυτού υφιέμενο οίδημα των υποδόριων και των υποβλεννογόνιων ιστών, το οποίο προκαλείται από την πρόσκαιρη έκλυση αγγειοδραστικών μεσολαβητών και τη συνακόλουθη αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η εμφάνιση του αγγειοοιδήματος συνοδεύεται από πομφούς είτε στο πλαίσιο αναφυλακτικών αντιδράσεων είτε σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια κνίδωση. Σπανιότερα, ο φαινότυπος αυτός εμφανίζεται απουσία κνίδωσης, υπό τη μορφή υποτροπιάζοντων επεισοδίων οιδήματος που διαρκούν έως 5 ημέρες, οπότε ο όρος αγγειοοίδημα αναφέρεται σε διακριτή νόσο, η οποία μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη.

Η συνηθέστερη αιτία του κληρονομικού αγγειοοιδήματος (HAE) είναι βλάβες του γονιδίου *SERPING1* που κωδικοποιεί την παραγωγή του αναστολέα της C1 εστεράσης (C1-INH). Ο C1-INH είναι ρυθμιστική πρωτεΐνη του συστήματος του συμπληρώματος, του συστήματος επαφής, της πήξης και της ινωδολύσης. Η ανεπάρκεια του C1-INH που προκαλείται από βλάβες του *SERPING1* έχει ως αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή βραδυκινίνης, η οποία συνεπάγεται την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και τη δημιουργία οιδήματος.<sup>1</sup>

Οι σχετιζόμενες με το HAE-C1INH βλάβες του γονιδίου *SERPING1* έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή πρωτεΐνης που δεν εκκρίνεται αποτελεσματικά, με συνέπεια τη μειωμένη συγκέντρωση C1-INH στο πλάσμα. Η συγκεκριμένη διαταραχή χαρακτηρίζει το 80–85% των περιπτώσεων της νόσου που φέρονται ως *HAE-C1INH* τύπου I. Στο υπόλοιπο 15–20% των περιπτώσεων οι μεταλλάξεις εντοπίζονται κυ-

ρίως στην περιοχή που κωδικοποιεί το ενζυμικό κέντρο του C1-INH και οδηγούν στην παραγωγή μιας δυσλειτουργικής πρωτεΐνης C1-INH. Στις εν λόγω περιπτώσεις τα αντιγονικά επίπεδα του C1-INH στο πλάσμα είναι φυσιολογικά αλλά τα επίπεδα της πρωτεΐνης, η μέτρηση των οποίων στηρίζεται στη λειτουργικότητά της, ανευρίσκονται ελαττωμένα. Ο τύπος της νόσου που προκαλείται από αυτές τις μεταλλάξεις φέρεται ως *HAE-C1INH* τύπου II.<sup>2,3</sup>

Η ηλικία εμφάνισης του HAE-C1INH, η συχνότητα, η εντόπιση και η βαρύτητα των επεισοδίων είναι απρόβλεπτες και ποικίλλουν ευρέως τόσο μεταξύ των διαφόρων ασθενών, ακόμη κι αν ανήκουν στην ίδια οικογένεια, όσο και κατά τη διάρκεια της ζωής κάθε μεμονωμένου ασθενούς. Ως αποτέλεσμα, η νόσος επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους. Ιδιαίτερα επικίνδυνη είναι η προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο από ασφυξία, καθώς και η ενδοκοιλιακή εντόπιση, κυρίως η προσβολή του εντερικού τοιχώματος, που πολύ συχνά συνεπάγεται λανθασμένες διαγνώσεις ή και περιττές χειρουργικές επεμβάσεις.<sup>4</sup>

Εκτός από το HAE που οφείλεται σε ανεπάρκεια της C1-INH, υπάρχουν μορφές της νόσου οι οποίες χαρακτηρίζονται από φυσιολογικά αντιγονικά και λειτουργικά επίπεδα της πρωτεΐνης και φέρονται ως *HAE με φυσιολογικό C1-INH* (HAE-nC1INH).<sup>5,6</sup> Η υπεύθυνη γενετική βλάβη έχει αναγνωρισθεί σε μικρό ποσοστό των εν λόγω περιπτώσεων. Τα συνηθέστερα από τα αναγνωρισμένα αίτια HAE-nC1INH είναι βλάβες των γονιδίων *F12* και *PLG*, ενώ έχουν επίσης αναγνωρισθεί περιπτώσεις μεμονωμένων οικογενειών, μέλη των οποίων πάσχουν από HAE που αποδίδεται σε βλάβες των γονιδίων *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF* και *HS3ST6*. Ωστόσο, στο μεγαλύτερο ποσοστό περιπτώσεων HAE-nC1INH (πιθανόν στο 75%) η υποκείμενη γενετική βλάβη δεν έχει προσδιορισθεί ακόμη.

### Συνοτομογραφίες \*\*

**AAE:** Επίκτητο αγγειοοίδημα (acquired angioedema)  
**AAE-C1INH:** Αγγειοοίδημα από επίκτητη ανεπάρκεια του C1-INH  
**ACEI:** Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (angiotensin-converting enzyme inhibitor)  
**AE-UNK:** Αγγειοοίδημα άγνωστης αιτιολογίας (unknown HAE)  
**ANGPT1:** Αγγειοποιητίνη-1 (angiotensinogen-1)  
**C1-INH:** Αναστολέας της C1 εστεράσης (C1-esterase inhibitor)  
**FFP:** Πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα (fresh frozen plasma)  
**FXII:** Παράγοντας FXII  
**HAE:** Κληρονομικό αγγειοοίδημα (hereditary angioedema)  
**HAE-C1INH:** HAE από ανεπάρκεια της C1-INH  
**HAE-nC1INH:** HAE με φυσιολογική συγκέντρωση C1-INH  
**HS3ST6:** Heparan sulfate-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6

**IV:** Ενδοφλεβίως  
**KNG-1:** Κινινογόνο-1 (kininogen-1)  
**LTP:** Μακροχρόνια προφυλακτική αγωγή (long-term prophylaxis)  
**MYOF:** Μυοφερλίνη (myoferlin)  
**pdC1-INH:** Συμπυκνωμένος C1-INH (plasma derived C1-INH)  
**PLG:** Πλασμινογόνο (plasminogen)  
**SC:** Υποδορίως  
**STP:** Βραχυχρόνια προφυλακτική θεραπεία (short-term prophylaxis)  
**AAS:** Angioedema Activity Score  
**AECT:** Angioedema Control Test  
**AE-QoL:** Angioedema Quality of Life Questionnaire  
**HAE-CQ:** Clinical questionnaire for hereditary angioedema

\*\* Χρησιμοποιήθηκαν οι (υπό δημοσίευση) συνοτομογραφίες των μορφών του αγγειοοιδήματος που προτείνονται από το πρόγραμμα DANCE – a global consensus on the definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema του ACARE (Angioedema Centers of Reference and Excellence)

Οι συγκεκριμένες περιπτώσεις χαρακτηρίζονται συλλήβδην ως *αγγειοοιδήματα άγνωστης αιτιολογίας* (ΑΕ-UNK).<sup>7,8</sup>

Ισχυρές ενδείξεις υποστηρίζουν ότι στον παθογενετικό μηχανισμό ορισμένων από τις μορφές ΗΑΕ-nC1INH (π.χ. ΗΑΕ-FXII) εμπλέκεται άμεσα ο μεταβολισμός της βραδυκινίνης. Αντίθετα, σε άλλες μορφές (π.χ. ΗΑΕ-ANGPT1, ΗΑΕ-MYOF, ΗΑΕ-HS3OST6) φαίνεται πως δεν υπάρχει άμεση εμπλοκή της βραδυκινίνης αλλά ότι οι γενετικές βλάβες συνεπάγονται κάποια δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

Παρ' ότι σε πληθυσμιακό επίπεδο οι ασθενείς με ΗΑΕ-nC1INH, συγκρινόμενοι με εκείνους που πάσχουν από ΗΑΕ-C1INH, παρουσιάζουν ορισμένες διαφορές ως προς την κλινική εκδήλωση της νόσου, σε ατομικό επίπεδο οι δύο αυτές μορφές της είναι πρακτικά δυσδιάκριτες.<sup>9</sup>

Διαφορικά διαγνωστικά προβλήματα αναφύονται, επίσης, αναφορικά με τη διάκριση του ΗΑΕ από επίκτητες μορφές αγγειοοιδήματος. Η συνηθέστερη μορφή επίκτητου αγγειοοιδήματος (ΑΑΕ) είναι εκείνη που σχετίζεται με τη λήψη φαρμάκων και κυρίως αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACEI) (ΑΕ-ACEI). Το ΑΕ-ACEI δεν εξαρτάται από τη δόση του φαρμάκου, μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και χρόνια μετά από την έναρξη της θεραπείας, χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα C4 και αντιγονικού και λειτουργικού C1-INH, ενώ η εμφάνιση επεισοδίων ενδέχεται να συνεχιστεί επί μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.<sup>10</sup>

Σπανιότερα, το ΑΑΕ οφείλεται σε επίκτητη ανεπάρκεια του C1-INH λόγω αυξημένης κατανάλωσής του, που συνήθως συνοδεύει λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, ή λόγω αδρανοποίησής του από αυτοαντισώματα έναντι του C1-INH. Σε πολλές περιπτώσεις ΑΑΕ η εμφάνιση του αγγειοοιδήματος προηγείται, ακόμη και επί σειρά ετών, της εκδήλωσης του πρωτοπαθούς νοσήματος.<sup>11,12</sup>

Η δυσκολία ερμηνείας των εκδηλώσεων του ΗΑΕ ή και του ΑΑΕ, περιλαμβανομένου του οιδήματος και του υποτροπιάζοντος κοιλιακού άλγους, μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη διάγνωση και, κατά συνέπεια, σε μη αποτελεσματική διαχείριση της νόσου. Ως εκ τούτου, η έγκαιρη διάγνωση, η αποτελεσματική αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων και η βραχυπρόθεσμη, καθώς και η μακροχρόνια προφύλαξη συνιστούν κρίσιμα βήματα στη διαχείριση του ΗΑΕ.

## 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Οι συστάσεις για τη διάγνωση και τη θεραπεία του κληρονομικού αγγειοοιδήματος διαμορφώθηκαν από την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Αγγειοοιδήματος μετά

από μια διαδικασία τεσσάρων βημάτων, εφαρμόζοντας μια τροποποιημένη μέθοδο Delphi. Πιο συγκεκριμένα, για τη διεκπεραίωση της εν λόγω διαδικασίας συγκροτήθηκε μια ομάδα 11 εμπειρογνομόνων (αλλεργιολόγοι και ανοσολόγοι με σημαντική εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με κληρονομικό αγγειοοίδημα), ένας από τους οποίους λειτούργησε ως συντονιστής. Έγινε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση της αρθρογραφίας που ανακτήθηκε από το Medline σχετικά με τη διάγνωση, τη θεραπεία και τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες της τελευταίας πενταετίας αναφορικά με το κληρονομικό αγγειοοίδημα. Βάσει της ανασκόπησης διαμορφώθηκε το αρχικό κείμενο των συστάσεων, το οποίο διανεμήθηκε μεταξύ των εμπειρογνομόνων (μέσω e-mail ή συνέντευξης) και ζητήθηκε η συναίνεσή τους. Οι δηλώσεις που έτυχαν συμφωνίας σε ποσοστό >80% των εμπειρογνομόνων συμπεριλήφθηκαν στη συναίνεση, εφαρμόστηκαν οι αντίστοιχες αλλαγές και αναδιατυπώθηκαν τα σχετικά κείμενα.

## 3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑΤΟΣ

### 3.1. Πότε πρέπει να γίνεται εργαστηριακός έλεγχος για κληρονομικό αγγειοοίδημα;

**Σύσταση 1:** Οι ενδείξεις εργαστηριακού ελέγχου για ΗΑΕ είναι:

- (α) Θετικό οικογενειακό ιστορικό
- (β) Υποτροπιάζοντα επεισόδια οιδήματος που δεν αφήνουν εντυπώματα, δεν συνοδεύονται από κνησμό και εντοπίζονται σε κάποια από τις τρεις κύριες περιοχές: στον υποδόριο ιστό (πρόσωπο, άνω ή κάτω άκρα, γεννητικά όργανα), στον υποβλεννογόνο ιστό κοιλιακών οργάνων (στομάχι, έντερο, ουροδόχος κύστη) και στον ανώτερο αεραγωγό (λάρυγγας, γλώσσα)
- (γ) Ανεξήγητο υποτροπιάζον κοιλιακό άλγος
- (δ) Απουσία κνίδωσης (σημείωση: Οι ασθενείς με ΗΑΕ έχουν συχνά παρυφώδες ερύθημα [erythema marginatum])
- (ε) Μη ανταπόκριση σε αντιισταμινικά, γλυκοκορτικοειδή ή επινεφρίνη ή ομαλιζουμάμπη
- (στ) Επεισόδια οιδήματος που προκαλούνται από ελαφρύ φυσικό τραύμα ή από ιατρικές/οδοντιατρικές παρεμβάσεις, παρατεταμένο κάθισμα ή ορθοστασία, φάρμακα κ.ά.
- (ζ) Δυσκολία στην αναπνοή λόγω οιδήματος των αεραγωγών, ειδικά εάν προκαλείται από τραύμα, π.χ. διασωλήνωση
- (η) Ερευνητική, μη διαγνωστική λαπαροτομή
- (θ) Έναρξη συμπτωμάτων στην παιδική/εφηβική ηλικία

### 3.2. Πώς αξιολογείται η βαρύτητα της νόσου;

**Σύσταση 2:** Κριτήρια αξιολόγησης της βαρύτητας της νόσου είναι:

- (α) Συχνότητα επεισοδίων
- (β) Επίδραση των επεισοδίων στη φυσιολογική λειτουργία και στις συνήθειες δραστηριότητες (π.χ. σχολείο, εργασία, ικανότητα εκτέλεσης οικιακών εργασιών, αθλήματα κ.λπ.)
- (γ) Ανάγκη νοσηλείας
- (δ) Βαρύτητα των επεισοδίων (ανάγκη επίσκεψης σε τμήμα επειγόντων περιστατικών ή θεραπείας επεισοδίων)

### 3.3. Πώς γίνεται η εργαστηριακή διάγνωση του κληρονομικού αγγειοιδήματος;

**Σύσταση 3:** Επί κλινικών ενδείξεων, η εργαστηριακή διερεύνηση για HAE πρέπει να αρχίζει με τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης στο πλάσμα του C4 και των αντιγονικών και λειτουργικών επιπέδων του C1-INH

Το HAE-C1INH είναι σημαντικά συχνότερο από το HAE-nC1INH. Ως εκ τούτου, επί κλινικών ενδείξεων ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει κατ' αρχάς να εστιάζεται στην αναζήτηση της διάγνωσης του HAE-C1INH.

Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης του C4 είναι χρήσιμος όταν δεν είναι άμεσα διαθέσιμη η μέτρηση της συγκέντρωσης του C1-INH. Συνήθως το C4 ανευρίσκεται ελαττωμένο ακόμη και κατά τα μεταξύ των επεισοδίων διαστήματα, αν και αναφέρονται περιπτώσεις HAE-C1INH με φυσιολογικό C4.<sup>13</sup> Στις περιπτώσεις όπου η συγκέντρωση του C4 προσδιορίζεται εντός των φυσιολογικών ορίων, η μέτρηση πρέπει να επαναλαμβάνεται κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου. Η αξιολόγηση, πάντως, των τιμών της συγκέντρωσης του C4 πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη, δεδομένης της αρκετά συχνής ανεπάρκειας και της υψηλής θερμομυαισθησίας του παράγοντα, και έχοντας υπ' όψιν ότι ελαττωμένα επίπεδα C4 ανευρίσκονται σε πολλές άλλες καταστάσεις.

Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του HAE-C1INH απαιτείται ο προσδιορισμός της λειτουργικής συγκέντρωσης του C1-INH στο πλάσμα και η ανεύρεσή της σε επίπεδα <50% των φυσιολογικών.<sup>14</sup> Με τον προσδιορισμό των επιπέδων του C1-INH επιτυγχάνεται, επίσης, η διάκριση μεταξύ τύπου I και τύπου II HAE-C1INH, αφού στο τύπου I, παράλληλα με τη λειτουργική, ανευρίσκεται ελαττωμένη και η αντιγονική συγκέντρωση της πρωτεΐνης, η οποία στο τύπου II είναι φυσιολογική ή και αυξημένη.

Κατά την αξιολόγηση των λειτουργικών επιπέδων του

C1-INH πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η μέθοδος προσδιορισμού, δεδομένου ότι η χρωμογόνο δοκιμασία έχει θετική προγνωστική αξία 98% και αρνητική 100%, ενώ οι αντίστοιχες αξίες της ELISA είναι 100% και 62%.<sup>15</sup>

**Σύσταση 4:** Για τη διάγνωση του HAE-C1INH απαιτείται η ανεύρεση ελαττωμένων επιπέδων του C4 και αντιγονικών ή και λειτουργικών επιπέδων και του C1-INH στο πλάσμα σε δύο διαδοχικές μετρήσεις που απέχουν μεταξύ τους 1–3 μήνες

**Σύσταση 5:** Όλα τα παιδιά των οικογενειών με ιστορικό αγγειοιδήματος πρέπει να ελέγχονται για τον αποκλεισμό ή την επιβεβαίωση της νόσου

Όταν ένας από τους γονείς πάσχει από HAE-C1INH, η πιθανότητα των παιδιών τους να έχουν τη νόσο είναι 50%. Στις περισσότερες περιπτώσεις το HAE-C1INH εκδηλώνεται κατά την παιδική ηλικία ή κατά την εφηβεία. Υπάρχουν, εν τούτοις, περιπτώσεις πρώτης εμφάνισης της νόσου σε πολύ μεγαλύτερη ηλικία. Η έγκαιρη διάγνωση της ανεπάρκειας του C1-INH μπορεί να προφυλάξει τα παιδιά των οικογενειών με ιστορικό αγγειοιδήματος από τον ενδεχόμενο κίνδυνο ασφυξίας ή άσκοπων χειρουργικών επεμβάσεων κατά την πρώτη εμφάνιση της νόσου.

Στα παιδιά ηλικίας <1 έτους παρατηρούνται συγκεντρώσεις του C4 και του C1-INH φυσιολογικά μικρότερες εκείνων που ανευρίσκονται στους ενήλικες. Επομένως, οι αντίστοιχοι προσδιορισμοί πρέπει να γίνονται μετά την ηλικία του ενός έτους.

**Σύσταση 6:** Τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό HAE και ελαττωμένες συγκεντρώσεις C4 και αντιγονικού ή και λειτουργικού C1-INH που δεν έχουν κλινική συμπτωματολογία της νόσου πρέπει να χαρακτηρίζονται ως πάσχοντες από *ανεπάρκεια του C1-INH* και όχι από HAE-C1INH

**Σύσταση 7:** Σε ασθενείς με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό, με επεισόδια όψιμης έναρξης και χαμηλά επίπεδα C4 και λειτουργικού ή και αντιγονικού C1-INH συνιστάται έλεγχος της συγκέντρωσης του C1q για τη διάγνωση επίκτητου αγγειοιδήματος. Επί ανεύρεσης ελαττωμένων επιπέδων C1q συνιστάται έλεγχος για αυτοάνοση ή μυελοϋπερπλαστική διαταραχή

Σε ασθενείς που υπάρχει διαφορικό διαγνωστικό πρόβλημα μεταξύ κληρονομικής και επίκτητης ανεπάρκειας του C1-INH είναι χρήσιμος ο προσδιορισμός του C1q, αφού η συγκέντρωσή του ανευρίσκεται ελαττωμένη στο 75% των περιπτώσεων αγγειοιδήματος από επίκτητη ανεπάρκεια του C1-INH (AAE-C1INH).<sup>16,17</sup> Εν τούτοις, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις HAE-C1INH όπου το C1q ανευρίσκεται



μειωμένο, ενώ παροδική ελάττωση του C1q παρατηρείται, επίσης, λόγω της κυκλοφορίας αυτοαντισωμάτων έναντι του παράγοντα αλλά και κατά τη διαδρομή ιογενών λοιμώξεων.<sup>18–20</sup>

#### 3.4. Πότε απαιτείται γενετικός έλεγχος;

**Σύσταση 8:** Εκτός ελαχίστων περιπτώσεων, για τη διάγνωση του HAE-C1INH δεν απαιτείται γενετικός έλεγχος

Η ανεύρεση ελαττωμένων επιπέδων του C4 και του λειτουργικού C1-INH διαγιγνώσκει την ανεπάρκεια του C1-INH με ειδικότητα 98–100%<sup>21</sup> και αρνητική προγνωστική αξία 96%.<sup>22</sup> Από την άλλη πλευρά, ο προσδιορισμός της παθογενετικής βλάβης, μετά από τον έλεγχο του γονιδίου *SERPING1*, δεν είναι εφικτός σε ποσοστό 3,8–17,9%. Το ποσοστό αποτυχίας προσδιορισμού της παθογενετικής βλάβης του *SERPING1* εξαρτάται μερικώς και από τη χρήση μεθόδων ανάλυσης ειδικά σχεδιασμένων ώστε να εξετάζουν το συγκεκριμένο γονίδιο σε ολόκληρο το μήκος του.<sup>23</sup> Κατόπιν αυτών, η διενέργεια γενετικού ελέγχου δεν προσφέρει κανένα πλεονέκτημα αναφορικά με τη διάγνωση του HAE-C1INH.

Εν τούτοις, ο γενετικός έλεγχος του γονιδίου *SERPING1* μπορεί να φανεί χρήσιμος στις ακόλουθες περιπτώσεις:<sup>24</sup> (α) Όταν τα αποτελέσματα των μετρήσεων του C4 ή και του αντιγονικού και λειτουργικού C1-INH είναι ασαφή. (β) Σε παιδιά ηλικίας <1 έτους. (γ) Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ανεπάρκειας του C1-INH σε ασυμπτωματικά άτομα. (δ) Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης HAE-C1INH σε ασθενείς με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό. (ε) Για τον αποκλεισμό της διάγνωσης του επίκτητου αγγειοοιδήματος, ειδικά σε ασθενείς με φυσιολογική συγκέντρωση C1q. (στ) Προεμφυτευματικός έλεγχος.

**Σύσταση 9:** Οι ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία HAE και φυσιολογικά επίπεδα λειτουργικού C1-INH πρέπει να υποβάλλονται σε γενετικό έλεγχο για την αναζήτηση μεταλλάξεων που συσχετίζονται με το HAE-nC1INH

Η διάγνωση των μορφών HAE-nC1INH που οφείλονται σε βλάβες των γονιδίων *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF* και *HS3OST6* μπορεί να γίνει μόνο με γενετικό έλεγχο. Δεδομένου ότι βλάβες των γονιδίων *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF* και *HS3OST6* έχουν αναγνωρισθεί μόνο σε άτομα μεμονωμένων οικογενειών, ο γενετικός έλεγχος επί υποψίας HAE-nC1INH αρκεί να περιορίζεται στην αναζήτηση βλαβών των γονιδίων *F12* και *PLG*. Μετά από γενετικό έλεγχο έχει επιβεβαιωθεί η διάγνωση HAE-FXII και HAE-PLG σε πολλές περιπτώσεις που είχαν χαρακτηριστεί αρχικά ως επίκτητα ιδιοπαθή μη ισταμινεργικά αγγειοοιδήματα ή ως AE-UNK.<sup>25–27</sup>

#### 3.5. Πώς παρακολουθείται η πορεία της νόσου;

**Σύσταση 10:** Η πορεία της νόσου και η ανταπόκριση στην προφυλακτική θεραπεία παρακολουθούνται με περιοδική εξέταση των ασθενών και με τη χρήση ημερολογίου. Ιδιαίτερα παρακολουθείται η ανάγκη θεραπευτικής αντιμετώπισης επεισοδίων της νόσου και η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων

### 4. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑΤΟΣ

Επειδή η βαρύτητα της νόσου παρουσιάζει σημαντική μεταβλητότητα στην πορεία του χρόνου, η καταλληλότερη θεραπεία για κάθε ασθενή πρέπει να καθορίζεται την εκάστοτε χρονική στιγμή. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας είναι πολυπαραγοντική και εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου, την ηλικία, το φύλο, τις συννοσηρότητες, αλλά και από τις προτιμήσεις του ασθενούς.

Είναι σημαντική η ενημέρωση για όλες τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους. Στον πίνακα 1 αναφέρονται όλες οι διαθέσιμες στην Ελλάδα θεραπείες.

#### 4.1. Πότε απαιτείται και πώς γίνεται η κατ'επίκληση θεραπεία των επεισοδίων αγγειοοιδήματος;

**Σύσταση 11:** Όλα τα επεισόδια αγγειοοιδήματος είναι επιλέξιμα για κατ'επίκληση θεραπεία

Στόχος της θεραπείας των επεισοδίων είναι η ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας, η αποφυγή απειλητικών καταστάσεων για τη ζωή και η βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η απόφαση αναφορικά με τα επεισόδια που χρήζουν αντιμετώπισης πρέπει να λαμβάνεται με βάση τους παραπάνω στόχους και όχι με αποκλειστικό κριτήριο την εντόπιση του επεισοδίου.<sup>28,29</sup>

**Σύσταση 12:** Τα επεισόδια που προσβάλλουν τους ανώτερους αεραγωγούς πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα. Στις περιπτώσεις προοδευτικά επιδεινούμενου οιδήματος του λάρυγγα, ακόμη και παρά την άμεση αντιμετώπιση του επεισοδίου με φάρμακα, συνιστάται διασωλήνωση ή κρικοθυρεοτομή/τραχειοστομία

Το οίδημα των ανώτερων αεραγωγών είναι μια επείγουσα κατάσταση, καθώς μπορεί να προκαλέσει ασφυξία.<sup>30–32</sup> Στην Ελλάδα, είναι καταγεγραμμένα τουλάχιστον 15 περιστατικά θανάτων από οίδημα λάρυγγα σε ασθενείς με HAE.<sup>33</sup> Η άμεση χορήγηση θεραπείας είναι απολύτως αναγκαία, ενώ μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα απελευθέρωση των

**Πίνακας 1.** Τα χαρακτηριστικά των διαθέσιμων στην Ελλάδα θεραπειών του ΗΑΕ.

Φάρμακο	Ένδειξη	Δόση	Μηχανισμός	Πιθανές παρενέργειες
<i>pdC1-INH IV*</i>	Επεισόδιο STP LTP	Ενήλικες και παιδιά 20 units/kg 1.000 units ή 20 units/kg εφ' άπαξ 1–6 ώρες πριν 1.000 U κάθε 3–4 ημέρες Δόσεις >2.500 U IV μπορεί να απαιτηθούν ανάλογα με την ανταπόκριση	Αναπλήρωση, ευεργετική επίδραση σε όλα τα συστήματα που δρα ο C1-INH	Πολύ σπάνια: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας-αναφυλαξία Θρομβοεμβολικά επεισόδια έχουν αναφερθεί με πολύ υψηλές δόσεις <sup>103</sup> Θεωρητικά: Κίνδυνος μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων Επιπλοκές από τις συχνές φλεβοκεντήσεις όταν χρησιμοποιείται IV για LTP Επιτρέπεται η χορήγησή του κατά την κύηση και τη γαλουχία
<i>pdC1-INH SC**</i>	LTP	60 IU/kg SC 2 φορές/εβδομάδα		
<i>Κατιβάντη***</i>	Επεισόδιο	Ενήλικες και παιδιά >65 kg 30 mg/3 mL SC (η δόση μπορεί να επαναληφθεί σε 6 ώρες – έως 3 χορηγήσεις το 24ωρο) Παιδιά >2 ετών και >12 kg από 10–25 mg, ανάλογα με το σωματικό τους βάρος	Εκλεκτικός ανταγωνιστής του τύπου 2 υποδοχέα της βραδυκίνης	Πολύ συχνά: Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης Προσοχή σε ασθενείς με οξεία ισχαιμική καρδιοπάθεια, ασταθή στηθάγχη και πολύ πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Δεν ενδείκνυται σε κύηση και γαλουχία
<i>Lanadelumab†</i>	LTP	Ενήλικες και έφηβοι >12 ετών, 300 mg SC κάθε 2 εβδομάδες. Ενδεχόμενη αύξηση του μεσοδιαστήματος σε 4 εβδομάδες εφόσον ο ασθενής είναι ελεύθερος επεισοδίων για 6 μήνες Υπάρχει πρόσφατη έγκριση από FDA (2023) για παιδιά >2 ετών <sup>98</sup>	Μονοκλωνικό αντίσωμα Αναστολέας της καλικρεΐνης του πλάσματος	Πολύ συχνά: Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης Σπάνια: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ανοσογονικότητα, ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (ADA), αύξηση τρανσαμινασών, αύξηση aPTT χωρίς αιμορραγικά ανεπιθύμητα συμβάντα Δεν ενδείκνυται σε κύηση και γαλουχία
<i>Bertralstat†</i>	LTP	Ενήλικες και έφηβοι >12 ετών με βάρος ≥40 kg, 150 mg <i>per os</i> καθημερινά	Αναστολέας της καλικρεΐνης του πλάσματος	Πολύ συχνά: Ανεπιθύμητες ενέργειες από γαστρεντερικό, κεφαλαλγία Σπάνια: Αύξηση τρανσαμινασών, παράταση QT και αλληλεπίδραση με κυκλοσπορίνη, αναστολείς BCRP και φάρμακα που μεταβολίζονται στο CYP3A4 Δεν ενδείκνυται σε κύηση και γαλουχία
<i>Δαναζόλη††</i>	Δεύτερης γραμμής LTP	Ενήλικες: Προτείνεται η μικρότερη δυνατή δόση 200 mg/ημέρα <i>per</i> <i>os</i> (από 100 mg κάθε 3 ημέρες έως 600 mg/ημέρα)	Άγνωστος	Πολύ συχνά: Αρρενοποίηση, αύξηση σωματικού βάρους, ακμή, διαταραχές εμμήνου ρύσεως Συχνά: Κεφαλαλγία, μυαλγίες, διαταραχές libido, αύξηση τρανσαμινασών, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση Σπάνια: Ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος, ηπατοκυτταρικό αδένωμα Δεν ενδείκνυται σε κύηση και γαλουχία
<i>Τρανεξαμικό οξύ<sup>104</sup></i>	Δεύτερης γραμμής LTP	Ενήλικες: 1 g <i>per os</i> 2 φορές/ημέρα (από 500–4.000 mg συνολικά ημερησίως) Παιδιά: 20 mg/kg 2 φορές/ημέρα (από 20 mg/kg μέχρι 75 mg/kg συνολικά ημερησίως)	Αναστολή ενεργοποίησης πλασμινογόνου και ενεργοποίησης πλασμίνης	Συχνά: Ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές, μυαλγίες, αύξηση CPK Θεωρητικά: Κίνδυνος θρομβώσεων

\* Berinert-500–1.500-spc-gr-cy-5.0 – Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (2022). Στο: Joint SmPC manuscript. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/>

\*\* Berinert-2.000–3.000-spc-gr-cy-6.0 – Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (2022). Στο: Joint SmPC manuscript. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/>

\*\*\* Firazyf, 30 mg inj. sol. el-5mPC – Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (2022). Στο: Joint SmPC manuscript. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/>

† Takhzyro, 300 mg, solution for injection\_el-5mPC – Παράρτημα I: Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (2022). Στο: Joint SmPC manuscript. Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/>

‡ CHMP (2021) orladeyo-epar-product-information\_el– Παράρτημα I: Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Στο: Joint SmPC manuscript.

Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/>

C1-INH: Αναστολέας της C1-εστεράσης (C1-esterase inhibitor), ΗΑΕ: Κληρονομικό αγγειοοίδημα (hereditary angioedema), STP: Βραχυχρόνια προφυλακτική θεραπεία (short-term prophylaxis), LTP: Μακροχρόνια προφυλακτική αγωγή (long-term prophylaxis), SC: Υπόδερμα (subcutaneous), IV: Ενδοφλέβια (intravenous), Αναστολείς BCRP: Αναστολείς της πρωτεΐνης αντοχής του καρκίνου του μαστού (breast cancer resistance protein), aPTT: Χρόνος ενεργοποιημένης μερικώς θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time), FDA: Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (United States Food and Drug Administration)

αεραγωγών με διασωλήνωση ή χειρουργική αντιμετώπιση.<sup>34</sup>

**Σύσταση 13:** Τα επεισόδια πρέπει να θεραπεύονται όσο το δυνατόν ταχύτερα. Η αυτοχορήγηση των φαρμάκων ελαττώνει σημαντικά τον χρόνο αντιμετώπισης. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν πάντα μαζί τους φάρμακα για την αντιμετώπιση δύο τουλάχιστον επεισοδίων

Με την έγκαιρη θεραπεία των επεισοδίων επιτυγχάνεται αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση σε σχέση με την καθυστερημένη χορήγηση.<sup>35-37</sup> Καθώς η έγκαιρη θεραπεία διευκολύνεται από την αυτοχορήγηση, ενθαρρύνεται η εκπαίδευση των ασθενών σε αυτή. Όλες οι διαθέσιμες θεραπείες αντιμετώπισης επεισοδίων στην Ελλάδα έχουν μελέτες και άδεια για αυτοχορήγηση.<sup>38,39</sup>

Επειδή η συχνότητα των επεισοδίων μπορεί να μεταβάλλεται στην πορεία του χρόνου, είναι σημαντικό οι ασθενείς να φέρουν πάντοτε μαζί τους όλα τα απαραίτητα φάρμακα. Συνιστάται να έχουν πάντοτε απόθεμα για την αντιμετώπιση δύο τουλάχιστον επεισοδίων.<sup>40</sup>

**Σύσταση 14:** Για τη θεραπεία των επεισοδίων ΗΑΕ είναι διαθέσιμα στην Ελλάδα τα ακόλουθα φάρμακα:

- (α) Συμπυκνωμένος C1-INH (pdC1-INH)
- (β) Ικατιβάντη (icatibant), εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα βραδυκινίνης τύπου 2
- (γ) Πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) σε περίπτωση που κανένα από τα παραπάνω δεν είναι διαθέσιμο

Για την αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων, ο pdC1-INH χορηγείται ενδοφλέβια (IV) και η ικατιβάντη υποδόρια (SC). Πρόκειται για πολύ αποτελεσματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση των επεισοδίων, με ταχεία έναρξη δράσης (συνήθως εντός 30 min) και με καλά χαρακτηριστικά ασφάλειας.<sup>41,42</sup> Στον πίνακα 1 αναφέρονται τα βασικά χαρακτηριστικά τους. Στην Ελλάδα, η συνταγογράφηση τους γίνεται μέσω του συστήματος ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, μαζί με την απαραίτητη ιατρική βεβαίωση. Λαμβάνονται δωρεάν από ειδικά φαρμακεία του Εθνικού Οργανισμού Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ) ή νοσοκομειακά φαρμακεία. Σε περίπτωση που κανένα από τα δύο παραπάνω φάρμακα δεν είναι διαθέσιμο, προτείνεται η χορήγηση FFP.<sup>43</sup> Τα ανδρογόνα και οι αντιινωδολυτικοί παράγοντες ΔΕΝ έχουν καμιά θέση στη θεραπεία των οξέων επεισοδίων.<sup>44</sup>

Αν και δεν έχουν γίνει ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες για τη θεραπεία των ΗΑΕ-nC1INH, υπάρχουν αναφορές, από τις οποίες διαφαίνεται η αποτελεσματικότητα των θεραπειών που χρησιμοποιούνται στο ΗΑΕ-C1INH.<sup>45,46</sup> Ειδικότερα, η ικατιβάντη φαίνεται να είναι αποτελεσματική στα βραδυκινινεργικά αγγειοοιδήματα.<sup>47</sup>

4.2. Πότε απαιτείται και πώς γίνεται η βραχυχρόνια προφυλακτική θεραπεία;

**Σύσταση 15:** Το ενδεχόμενο βραχυχρόνιας προφυλακτικής θεραπείας εξετάζεται:

- (α) Σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ιατρικές επεμβάσεις/πράξεις ή αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης επεισοδίου αγγειοοιδήματος
- (β) Σε κάθε περίπτωση που γίνονται χειρισμοί στις ανώτερες αεροφόρες οδούς

Το τραύμα και το stress είναι γνωστοί εκλυτικοί παράγοντες κρίσεων αγγειοοιδήματος. Ειδικά οι χειρουργικές οδοντιατρικές εργασίες στη στοματική κοιλότητα μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη των αεραγωγών.<sup>48</sup> Η προφυλακτική αγωγή ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αγγειοοιδημάτων.<sup>49,50</sup>

Βραχυχρόνια προφυλακτική θεραπεία (STP) απαιτείται πριν από παρεμβατικές ιατρικές ή οδοντιατρικές πράξεις. Η έκταση του τοπικού τραυματισμού πιθανόν να επηρεάζει την απόφαση για τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας. STP μπορεί να απαιτηθεί και πριν από στρεσογόνα συμβάντα.

**Σύσταση 16:** Για βραχυχρόνια προφυλακτική θεραπεία είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα φάρμακα:

- (α) pdC1-INH σε δόση 1.000 units ή 20 units/kg
- (β) FFP και ανδρογόνα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δεύτερης γραμμής STP και μόνο σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμος ο pdC1-INH

Αν και τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά του δεν είναι επαρκή, η IV χορήγηση pdC1-INH προτείνεται ως πρώτη γραμμής θεραπεία για STP. Πάντως, οι περισσότερες από τις αναφορές επιβεβαιώνουν ότι η χρήση STP με pdC1-INH είναι αποτελεσματική.<sup>49-52</sup> Η χορήγηση πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν πιο κοντά στην επέμβαση, ιδανικά 1–6 ώρες πριν. Η ακριβής δόση δεν είναι πλήρως καθορισμένη αλλά οι περισσότεροι ειδικοί θεωρούν ότι 1.000 units ή 20 units/kg παρέχουν ικανοποιητική προφύλαξη.<sup>53</sup>

Εξασθενημένα ανδρογόνα έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για STP. Χρησιμοποιείται η δαναζόλη σε δόση των 400–600 mg/ημέρα με έναρξη χορήγησης 5–7 ημέρες πριν και, στη συνέχεια, για άλλες 2–5 ημέρες μετά την επέμβαση ή το στρεσογόνο ερέθισμα.<sup>52-54</sup> Συχνά, θεραπευτικά σχήματα προφύλαξης με ανδρογόνα ενδέχεται να προκαλέσουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες με την πάροδο του χρόνου.

FFP μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν δεν υπάρχει πρόσβαση σε pdC1-INH ούτε χρόνος για χρησιμοποίηση αν-

δρογόνων. Το τρανεξαμικό οξύ που είχε χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν δεν προτείνεται πλέον από τις περισσότερες οδηγίες.<sup>54,55</sup>

Για το HAE-nC1INH δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα σχετικά με την STP.

#### 4.3. Πότε απαιτείται και πώς γίνεται η μακροχρόνια προφυλακτική θεραπεία;

**Σύσταση 17:** Στόχος της θεραπείας είναι ο πλήρης έλεγχος της νόσου και η εξομάλυνση της ζωής των ασθενών

Η απουσία επεισοδίων και ο πλήρης έλεγχος της νόσου πρέπει να είναι ο απώτερος στόχος της θεραπείας.<sup>56</sup> Η βελτίωση της ποιότητας της ζωής, σε μερικούς ασθενείς, επιτυγχάνεται μόνο με τη μακροχρόνια προφυλακτική αγωγή (LTP), δηλαδή με τη χορήγηση σταθερής φαρμακευτικής αγωγής που ελαττώνει τη συχνότητα των επεισοδίων και μειώνει το φορτίο της νόσου.<sup>57</sup>

**Σύσταση 18:** Για την ανάγκη χορήγησης LTP αξιολογούνται:

- (α) Η συχνότητα των επεισοδίων
- (β) Η βαρύτητα των επεισοδίων
- (γ) Η επίδραση στην ποιότητα ζωής
- (δ) Η διαθεσιμότητα κατ'επίκληση θεραπειών και η δυνατότητα θεραπευτικής αντιμετώπισης των επεισοδίων
- (ε) Οι εκλυτικοί παράγοντες (π.χ. στην εργασία ή στο σχολείο)
- (στ) Οι περιοχές του σώματος που προσβάλλονται κατά την περίοδο των επεισοδίων
- (ζ) Η ανταπόκριση στη θεραπευτική αντιμετώπιση των επεισοδίων
- (η) Οι προτιμήσεις του ασθενούς
- (θ) Τα συνοδά νοσήματα/συννοσηρότητες

Η απόφαση έναρξης LTP πρέπει να είναι εξατομικευμένη, να ανταποκρίνεται δηλαδή στις ανάγκες του κάθε ασθενούς ξεχωριστά και να μη στηρίζεται σε απόλυτα κριτήρια. Η συχνότητα των επεισοδίων, η βαρύτητά τους, η πρόσβαση σε θεραπείες επείγουσας αντιμετώπισης και οι συννοσηρότητες είναι βασικοί παράγοντες που πρέπει να αξιολογούνται. Το φορτίο της νόσου και ο αντίκτυπος στην ποιότητα ζωής των ασθενών πρέπει να αξιολογούνται συστηματικά. Ενθαρρύνεται η χρήση πιστοποιημένων εργαλείων παρακολούθησης της ενεργότητας της νόσου και της ποιότητας ζωής (Angioedema Activity Score [AAS], Angioedema Control Test [AECT], Angioedema Quality of

Life Questionnaire [AE-QoL], Clinical Questionnaire for Hereditary Angioedema [HAE-CQ]), τα οποία είναι μεταφρασμένα και επικυρωμένα και στα Ελληνικά.<sup>57-61</sup>

Η επιτυχής LTP απαιτεί υψηλού βαθμού συμμόρφωση και επομένως πρέπει να λαμβάνονται υπ'όψιν οι προτιμήσεις των ασθενών.<sup>62</sup> Δεδομένου ότι η βαρύτητα της νόσου μεταβάλλεται στη διάρκεια του χρόνου, η ανάγκη για έναρξη αλλά και διακοπή της LTP πρέπει να επαναξιολογείται κατά τακτά χρονικά διαστήματα.

**Σύσταση 19:** Για LTP είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα φάρμακα:

- (α) pdC1-INH
- (β) Λαναδελουμάμπη (lanadelumab)
- (γ) Μπεροτραλστάτη (berotralstat)
- (δ) Εξασθενημένα ανδρογόνα, εάν δεν είναι διαθέσιμες οι παραπάνω θεραπευτικές επιλογές
- (ε) Τρανεξαμικό οξύ, εάν δεν είναι διαθέσιμες οι παραπάνω θεραπευτικές επιλογές (α-γ)

Τα φάρμακα για τη LTP διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: (α) Πρώτης γραμμής, που περιλαμβάνουν τον pdC1-INH, τη λαναδελουμάμπη και την μπεροτραλστάτη, και (β) δεύτερης γραμμής, τα οποία χρησιμοποιούνται όταν τα παραπάνω δεν είναι διαθέσιμα και περιλαμβάνουν τα εξασθενημένα ανδρογόνα και το τρανεξαμικό οξύ. Τα βασικά χαρακτηριστικά των εν λόγω φαρμάκων αναφέρονται στον πίνακα 1.

Ο pdC1-INH χρησιμοποιείται είτε ενδοφλέβια είτε υποδόρια. Πρόκειται για αποτελεσματική και ασφαλή προφυλακτική αγωγή που ελαττώνει τα επεισόδια και βελτιώνει την ποιότητα ζωής.<sup>63,64</sup> Η υποδόρια χορήγηση υπερτερεί ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τις συχνές φλεβοκεντήσεις και συνιστάται για μακροχρόνια χορήγηση.<sup>65</sup>

Η λαναδελουμάμπη είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την καλλικρεΐνη του πλάσματος, χορηγείται υποδόρια και έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό, με καλά χαρακτηριστικά ασφάλειας. Τα επεισόδια αγγειοοιδήματος και η κατ'επίκληση χρήση θεραπειών ελαττώνονται σημαντικά.<sup>66,67</sup>

Η μπεροτραλστάτη είναι ένας αναστολέας της καλλικρεΐνης του πλάσματος που συνδέεται σε αυτή και εμποδίζει την πρωτεολυτική της δραστηριότητα. Χορηγείται από το στόμα και ενδείκνυται για LTP. Πρόκειται για αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο με συνθέςστερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα.<sup>68,69</sup>

Στην Ελλάδα, η προμήθεια των θεραπειών πρώτης γραμμής για LTP γίνεται από τα φαρμακεία του ΕΟΠΥΥ και των



νοσοκομείων, μέσω του συστήματος ηλεκτρονικής προέγκρισης, όπου μια ομάδα ειδικών εγκρίνει την αναγκαιότητα χορήγησής τους μετά από αίτηση του θεράποντα ιατρού.

Τα εξασθενημένα ανδρογόνα αποτελούσαν παραδοσιακά τον ακρογωνιαίο λίθο της LTP, χωρίς όμως να είναι άμοιρα σοβαρών δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.<sup>70-72</sup> Σε μια μελέτη από τον ελληνικό χώρο παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο 70% περίπου των ασθενών με ΗΑΕ που λάμβαναν ανδρογόνα για LTP.<sup>33</sup> Όταν χρησιμοποιούνται, πρέπει να χορηγούνται στη μικρότερη δυνατή δόση. Η χρήση σε παιδιά και γυναίκες πρέπει να αποφεύγεται.<sup>73,74</sup> Πρόκειται πλέον για θεραπεία δεύτερης γραμμής και η χορήγησή τους περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις που δεν είναι διαθέσιμες οι θεραπείες πρώτης γραμμής.

Οι αντιινωδολυτικοί παράγοντες, όπως το τρανεξαμικό οξύ, χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν με σχετική επιτυχία στην LTP, ειδικά εκείνων των ασθενών στους οποίους αντενδείκνυταν τα ανδρογόνα ή υπήρχαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση τους.<sup>75,76</sup> Δεν είναι πολύ αποτελεσματικοί, έχουν όμως καλά χαρακτηριστικά ασφάλειας. Αποτελούν πλέον φάρμακα δεύτερης γραμμής και χρησιμοποιούνται όταν καμιά άλλη επιλογή LTP δεν είναι διαθέσιμη.

Η LTP για ασθενείς με ΗΑΕ-nC1INH δεν έχει μελετηθεί με τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Παρά την έλλειψη εμπειρίας, η ανάγκη για μακροχρόνια προφύλαξη στους ασθενείς αυτούς πρέπει να αξιολογείται βάσει των εκάστοτε συνθηκών της σύστασης 18. Θεραπεία με προγεστίνες σε γυναίκες, αντιινωδολυτικά, rdC1-INH και λαναδελουμάμπη έχουν δοκιμαστεί, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πιθανότατα, τα ΗΑΕ-nC1INH τα οποία οφείλονται σε διαφορετικές μεταλλάξεις να απαιτούν ξεχωριστή προσέγγιση λόγω των διαφορετικών μηχανισμών που προκαλούν το αγγειοίδημα.<sup>77-79</sup>

## 5. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΥ ΑΓΓΕΙΟΟΙΔΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ

Τι διαφοροποιεί τις γυναίκες με ΗΑΕ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της λοχείας, κατά την αναπαραγωγική ηλικία και την εμμηνόπαυση;

**Σύσταση 20:** Ο rdC1-INH είναι η θεραπεία επιλογής, τόσο στα επεισόδια, όσο και για βραχυχρόνια και μακροχρόνια προφύλαξη σε εγκύους και θηλάζουσες γυναίκες

Στις γυναίκες, η έμμηνος ρύση μπορεί να αποτελέσει εκλυτικό παράγοντα επεισοδίου αγγειοοιδήματος, ενώ το 1/3 περίπου των γυναικών παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα επεισοδίων κατά την εμμηνόπαυση.<sup>80</sup>

**Σύσταση 21:** Τα αντισυλληπτικά και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα αντενδείκνυται στις γυναίκες με ΗΑΕ

Τόσο τα αντισυλληπτικά όσο και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα αντενδείκνυται στις γυναίκες με ΗΑΕ, επειδή μπορεί να επιδεινώσουν τη νόσο.<sup>81</sup>

Γυναίκες με εμφάνιση κρίσεων αγγειοοιδήματος σε νεαρή ηλικία παρουσιάζουν συχνά αυξημένη συχνότητα και βαρύτητα επεισοδίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους.<sup>82</sup> Επί πλέον, έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες με ΗΑΕ που αναφέρουν συχνά επεισόδια μετά από μηχανικό τραύμα παρουσιάζουν περισσότερες κρίσεις κατά τη διάρκεια της κύησης. Τα αγγειοοιδήματα στην κοιλιακή χώρα είναι συχνά, πιθανότατα λόγω πίεσης της μήτρας κατά τις μετακινήσεις του εμβρύου.<sup>83,84</sup>

Τα επίπεδα του C1-INH ελαττώνονται στη διάρκεια της κύησης και επανέρχονται στα φυσιολογικά μετά τον τοκετό. Η διάγνωση νέων περιστατικών ΗΑΕ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή και οι διαγνωστικές εξετάσεις να επαναλαμβάνονται μετά τον τοκετό.<sup>85-87</sup>

Ο ενδοφλέβιος rdC1-INH είναι το φάρμακο εκλογής τόσο για την κατ'επίκληση θεραπεία των επεισοδίων, όσο και για τη βραχυχρόνια ή τη μακροχρόνια προφύλαξη στη διάρκεια της κύησης. Παρ'ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, η συνέχιση της LTP με υποδόριο rdC1-INH θα πρέπει να γίνεται στη μικρότερη δυνατή αποτελεσματική δόση.<sup>84,88</sup>

Τα ανδρογόνα θα πρέπει να διακόπτονται αμέσως μετά τη διαπίστωση της κύησης, ενώ το τρανεξαμικό οξύ μπορεί να συνεχίζει να χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις που χορηγείται για LTP και είναι αποτελεσματικό.<sup>89</sup>

Η χρήση lanadelumab και berotralstat στην εγκυμοσύνη είναι εκτός ενδείξεων (off label) και δεν συνιστάται.

Παρ'ότι δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. πίνακα 1), η ικατιβάνη έχει χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις χωρίς αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο έμβρυο.<sup>90</sup> Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επείγουσες περιπτώσεις που ο rdC1-INH δεν είναι διαθέσιμος.

Σε περίπτωση που απαιτηθεί βραχυπρόθεσμη προφύλαξη και δεν υπάρχει rdC1-INH, μπορεί να χρησιμοποιηθεί FFP.<sup>91,92</sup>

Η φροντίδα της εγκύου με ΗΑΕ απαιτεί διεπιστημονική συνεργασία πολλών ειδικοτήτων (θεράπων ιατρός, μαιευτήρας και αναισθησιολόγος), που πρέπει να καταστρώσουν συγκεκριμένο σχέδιο με σαφείς οδηγίες για τις περιπτώσεις

όπου απαιτείται επείγουσα αντιμετώπιση επεισοδίου ή STP πριν από τον τοκετό. Αν και κάθε περίπτωση πρέπει να εξατομικεύεται, προφυλακτική θεραπεία συνήθως δεν απαιτείται σε φυσιολογικό τοκετό.<sup>83</sup> pdC1-INH πρέπει να είναι πάντα διαθέσιμος κατά τη διάρκεια του τοκετού και για τουλάχιστον 48 ώρες μετά.

**Σύσταση 22:** Σε περίπτωση καισαρικής τομής, πρέπει να χορηγείται pdC1-INH προφυλακτικά

Σε περίπτωση καισαρικής τομής, πρέπει να χορηγείται pdC1-INH προφυλακτικά. Προτιμάται η επισκληρίδιος από τη γενική αναισθησία, ώστε να αποφεύγονται οι πιθανές κακώσεις των αεραγωγών από τη διασωλήνωση.<sup>84</sup>

Ο θηλασμός συνοδεύεται συχνά από αύξηση της συχνότητας των επεισοδίων της μητέρας, η αντιμετώπιση των οποίων πρέπει να εξατομικεύεται και να λαμβάνει υπόψη την επίδραση της θεραπείας και στο νεογνό.<sup>92</sup>

Για τις ασθενείς με HAE-nC1INH δεν υπάρχουν θεραπευτικά δεδομένα. Επιτυχής LTP με pdC1-INH κατά τη διάρκεια της κύησης έχει αναφερθεί σε 3 ασθενείς (2 με HAE-FXII και 1 με AE-UNK).<sup>93</sup> Υπάρχουν επίσης αναφορές για επιτυχή LTP με τραπεξαμικό οξύ σε ασθενείς με HAE-FXII.

## 5.2. Αντιμετώπιση του κληρονομικού αγγειοιδήματος στα παιδιά

Παρ' ότι η γενετική βλάβη υπάρχει από τη γέννηση, η κλινική της έκφραση είναι πολύ σπάνια στα νεογνήτα και στα βρέφη. Τα επεισόδια μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή, αλλά συχνότερα αρχίζουν κατά την παιδική ή την εφηβική ηλικία.<sup>94,95</sup> Η συχνότητα και η βαρύτητα των επεισοδίων συνήθως αυξάνεται κατά την εφηβεία.<sup>95</sup>

Τα δεδομένα από το ελληνικό μητρώο ασθενών έδειξαν ότι οι μισοί περίπου ασθενείς εμφάνισαν κρίσεις αγγειοιδήματος σε ηλικία <8 ετών.<sup>33</sup> Το γεγονός μάλιστα ότι σε περισσότερα από τα μισά παιδιά το πρώτο επεισόδιο εντοπιζόταν στην κοιλιά καθιστά ιδιαίτερα δυσχερή την υποψία διάγνωσης, ειδικά στις περιπτώσεις χωρίς κληρονομικό ιστορικό.

Το παρυφώδες ερύθημα, ένα φευγαλέο δακτυλιοειδές ερύθημα που αναπτύσσεται ως πρόδρομο σημείο, εμφανίζεται πιο συχνά στα παιδιά και πολλές φορές εκλαμβάνεται

λανθασμένα ως κνιδωτικό εξάνθημα.<sup>96,97</sup>

Η θεραπευτική αντιμετώπιση στα παιδιά, όπως και στους ενήλικες περιλαμβάνει την κατ'επικλήση θεραπεία των επεισοδίων, τη βραχυπρόθεσμη και τη μακροχρόνια προφύλαξη με τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ένδειξη για την παιδική ηλικία. Τα δοσολογικά σχήματα των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων αναγράφονται αναλυτικά στον πίνακα 1. Σημειώνεται ότι εκπονοούνται συνεχώς νέες κλινικές μελέτες, οι οποίες τροποποιούν προς τα κάτω τα ηλικιακά όρια των σχετικών φαρμάκων.<sup>98</sup>

Το HAE-nC1INH σπάνια εμφανίζεται κατά την παιδική ηλικία. Εντούτοις, το 10% περίπου των ασθενών με HAE-FXII παρουσιάζουν συμπτώματα πριν από την ηλικία των 12 ετών.<sup>99</sup>

**Σύσταση 23:** Η θεραπεία των επεισοδίων στα παιδιά πρέπει να γίνεται με pdC1-INH ή ικατιβάντη (ηλικία >2 ετών)

Συγκεκριμένο γραπτό θεραπευτικό πλάνο σε συνεργασία με τους γονείς είναι απαραίτητο. Τόσο ο pdC1-INH όσο και η ικατιβάντη είναι αποτελεσματικά και ασφαλή φάρμακα για τα παιδιά. Υποστηρικτική αγωγή με αναπλήρωση υγρών στα αγγειοιδήματα του πεπτικού και απελευθέρωση των αεραγωγών στα αγγειοιδήματα λάρυγγα μπορεί να απαιτηθούν.<sup>100,101</sup>

Η εκπαίδευση της οικογένειας σχετικά με τους εκλυτικούς παράγοντες και τη θεραπεία των οξέων επεισοδίων είναι πολύ σημαντική. Στόχος της θεραπείας είναι η πλήρης εξομάλυνση της ζωής των παιδιών και η συμμετοχή τους σε όλες τις δραστηριότητες της ηλικίας τους. Στην επιλογή των αθλημάτων πρέπει να συνυπολογίζονται τόσο οι επιθυμίες των παιδιών, όσο και οι ιδιαιτερότητες του νοσήματος. Οι εκπαιδευτικοί και το υγειονομικό προσωπικό των σχολείων πρέπει να είναι ενημερωμένοι για το νόσημα και να διαθέτουν γραπτό σχέδιο αντιμετώπισης. pdC1-INH και ικατιβάντη πρέπει να είναι πάντα διαθέσιμα στο σπίτι, στο σχολείο, στις εκδρομές και στα ταξίδια.

**Σύσταση 24:** Όλοι οι ασθενείς με HAE πρέπει να είναι εμβολιασμένοι για ηπατίτιδα Α και Β

Επειδή όλοι οι ασθενείς με HAE είναι υποψήφιοι για θεραπεία με προϊόντα πλάσματος, θα πρέπει να είναι εμβολιασμένοι για ηπατίτιδα Α και Β.<sup>95,102</sup>

## ABSTRACT

**Consensus recommendations on the diagnosis and treatment of hereditary angioedema  
Hellenic Society of Angioedema\***

Α.Ε. ΓΕΡΜΕΝΗΣ (CO-ORDINATOR),<sup>1</sup> Ε. ΚΟΜΠΟΤΙ,<sup>2</sup> Γ.Ν. ΚΟΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ,<sup>3</sup> Μ. ΜΑΚΡΙΣ,<sup>4</sup> Ε. ΜΑΝΟΥΣΑΚΗΣ,<sup>5</sup>  
Ν. ΜΙΚΟΣ,<sup>2</sup> J. ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΣ,<sup>6</sup> Μ. ΣΠΕΛΕΤΑΣ,<sup>1</sup> Ε. ΣΤΕΦΑΝΑΚΙ,<sup>7</sup> Ε. ΦΑΡΜΑΚΙ,<sup>8</sup> Φ. ΨΑΡΡΟΣ<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology & Histocompatibility, School of Medicine, University of Thessaly, Larissa,  
<sup>2</sup>Department of Allergology-Clinical Immunology, "Laikon" General Hospital of Athens, Athens, <sup>3</sup>Department  
of Allergy and Clinical Immunology, 424 General Military Training Hospital, Thessaloniki, <sup>4</sup>"D. Kalogeromitros"  
Allergy Unit, Second Department of Dermatology and Venereology, National and Kapodistrian University  
of Athens, "Attikon" University Hospital, Athens, <sup>5</sup>Department of Allergy, Second Pediatric Clinic, National and  
Kapodistrian University of Athens, Athens, <sup>6</sup>Allergy Outpatient Clinic, 401 General Military Hospital of Athens,  
Athens, <sup>7</sup>Allergologist, Ioannina, <sup>8</sup>First Department of Pediatrics, "Ippokraton" General Hospital, Aristotle  
University of Thessaloniki, Thessaloniki, <sup>9</sup>Department of Allergology, Naval Hospital of Athens, Athens, Greece

\*The group of experts involved equally in the formulation of the recommendations

*Archives of Hellenic Medicine 2024, 41(3):404–417*

Hereditary angioedema is a rare disease manifesting with recurrent attacks of disabling and potentially life-threatening angioedema, for which early diagnosis and effective therapy are critical. Recent scientific progress and the development of novel therapeutic options has engendered multiple important changes in the diagnosis and management of the disease. In an attempt to encourage and facilitate the use of this progress for all patients, the Hellenic Society of Angioedema has undertaken the effort to develop consensus recommendations for the diagnosis, treatment, and management of hereditary angioedema in special patients' groups. To this aim, a panel of 11 experts was assembled and a modified Delphi method was used. After a comprehensive review of relevant literature from the last five years retrieved from Medline, the initial text of the recommendations was formulated and consensus was sought among the experts. The consensus included statements that were agreed by more than 80% of the experts. This article presents the 24 consensus recommendations that were finally formulated.

**Key words:** C1-esterase inhibitor deficiency, Hereditary angioedema, Long-term prophylaxis, Recommendations, Short-term prophylaxis, Unknown hereditary angioedema

## Βιβλιογραφία

- GERMENIS AE, SPELETAS M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016, 51:170–182
- GERMENIS AE, RIJAVEC M, VERONEZ CL. Leveraging genetics for hereditary angioedema: A road map to precision medicine. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021, 60:416–428
- BUSSE PJ, CHRISTIANSEN SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2020, 382:1136–1148
- STALLER K, LEMBO A, BANERJI A, BERNSTEIN JA, SHAH ED, RIEDL MA. Consider hereditary angioedema in the differential diagnosis for unexplained recurring abdominal pain. *J Clin Gastroenterol* 2022, 56:740–747
- BINKLEY KE, DAVIS AE 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106:546–550
- BORK K, BARNSTEDT SE, KOCH P, TRAUPE H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000, 356:213–217
- SANTACROCE R, D'ANDREA G, MAFFIONE AB, MARGAGLIONE M, D'APOLITO M. The genetics of hereditary angioedema: A review. *J Clin Med* 2021, 10:2023
- VERONEZ CL, CSUKA D, SHEIKH FR, ZURAW BL, FARKAS H, BORK K. The expanding spectrum of mutations in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021, 9:2229–2234
- MAGERL M, GERMENIS AE, MAAS C, MAURER M. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Update on evaluation and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017, 37:571–584
- WILKERSON RG, WINTERS ME. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Emerg Med Clin North Am* 2022, 40:79–98
- BOVA M, DE FEO G, PARENTE R, DE PASQUALE T, GRAVANTE C, PUC-CIS ET AL. Hereditary and acquired angioedema: Heterogeneity of pathogenesis and clinical phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol* 2018, 175:126–135
- PATEL G, PONGRACIC JA. Hereditary and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2019, 40:441–445
- TARZI MD, HICKEY A, FÖRSTERT, MOHAMMADI M, LONGHURST HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: Normal serum C4 does not exclude

- hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol* 2007, 149:513–516
14. GOMPELS MM, LOCK RJ, ABINUN M, BETHUNE CA, DAVIES G, GRATAN C ET AL. C1 inhibitor deficiency: Consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005, 139:379–394
  15. WAGENAAR-BOS IGA, DROUET C, AYGÖREN-PURSUN E, BORK K, BUCHER C, BYGUM A ET AL. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: Assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods* 2008, 338:14–20
  16. ZANICHELLI A, AZIN GM, WU MA, SUFFRITTI C, MAGGIONI L, CACCIA S ET AL. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017, 5:1307–1313
  17. GOBERT D, PAULE R, PONARD D, LEVY P, FRÉMEAUX-BACCHIV, BOUILLET L ET AL. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95:e4363
  18. MASSA MC, CONNOLLY SM. An association between C1 esterase inhibitor deficiency and lupus erythematosus: Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1982, 7:255–264
  19. FARKAS H, CSEPREGI A, NEMESÁNSZKY E, PÁR A, GYENEY L, VARGA L ET AL. Acquired angioedema associated with chronic hepatitis C. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103:711–712
  20. GERENCER M, BUREK V, BARRETT NP, DORNER F. Acquired deficiency of functional C1-esterase inhibitor in HIV type 1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997, 13:813–814
  21. TARZI MD, HICKEY A, FÖRSTERT T, MOHAMMADI M, LONGHURST HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: Normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol* 2007, 149:513–516
  22. GOMPELS MM, LOCK RJ, MORGAN JE, OSBORNE J, BROWN A, VIRGO PF. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol* 2002, 55:145–147
  23. LOULES G, ZAMANAKOU M, PARSOPOULOU F, VATSIOU S, PSARROS F, CSUKA D ET AL. Targeted next-generation sequencing for the molecular diagnosis of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Gene* 2018, 667:76–82
  24. GERMENIS AE, MARGAGLIONE M, PESQUERO JB, FARKAS H, CICHON S, CSUKA D ET AL. International consensus on the use of genetics in the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020, 8:901–911
  25. FIRINU D, BAFUNNO V, VECCHIONE G, BARCA MP, MANCONI PE, SANTACROCE R ET AL. Characterization of patients with angioedema without wheals: The importance of *F12* gene screening. *Clin Immunol* 2015, 157:239–248
  26. PIÑERO-SAAVEDRA M, GONZÁLEZ-QUEVEDO T, SAN PEDRO BS, ALCARAZ C, BOBADILLA-GONZÁLEZ P, FERNÁNDEZ-VIEIRA L ET AL. Hereditary angioedema with *F12* mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016, 117:520–526
  27. GERMENIS AE, LOULES G, ZAMANAKOU M, PSARROS F, GONZÁLEZ-QUEVEDO T, SPELETAS M ET AL. On the pathogenicity of the plasminogen K330E mutation for hereditary angioedema. *Allergy* 2018, 73:1751–1753
  28. ZANICHELLI A, MANSI M, AZIN GM, WU MA, PERITI G, CASAZZA G ET AL. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2015, 70:1553–1558
  29. KUSUMA A, RELAN A, KNULST AC, MOLDOVAN D, ZURAW B, CICARDI M ET AL. Clinical impact of peripheral attacks in hereditary angioedema patients. *Am J Med* 2012, 125:937.e17–e24
  30. BORK K, HARDT J, WITZKE G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130:692–697
  31. BORK K, BARNSTEDT SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001, 161:714–718
  32. BORK K, HARDT J, SCHICKETANZ KH, RESSEL N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003, 163:1229–1235
  33. PSARROS F, KOUTSOSTATHIS N, FARMAKI E, SPELETAS MG, GERMENIS AE. Hereditary angioedema in Greece: The first results of the Greek hereditary angioedema registry. *Int Arch Allergy Immunol* 2014, 164:326–332
  34. BORK K, SIEDLECKI K, BOSCH S, SCHOPF RE, KREUZ W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000, 75:349–354
  35. CRAIG TJ, ROJAVIN MA, MACHNIG T, KEINECKE HO, BERNSTEIN JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013, 111:211–215
  36. MAURER M, ABERER W, BOUILLET L, CABALLERO T, FABIENV, KANNY G ET AL. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One* 2013, 8:e53773
  37. ZANICHELLI A, FARKAS H, BOUILLET L, BARA N, GERMENIS AE, PSARROS F ET AL. The global registry for hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021, 61:77–83
  38. ABERER W, MAURER M, RESHEF A, LONGHURST H, KIVITY S, BYGUM A ET AL. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy* 2014, 69:305–314
  39. CICARDI M, CRAIG TJ, MARTINEZ-SAGUER I, HÉBERT J, LONGHURST HJ. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *Int Arch Allergy Immunol* 2013, 161(Suppl 1):3–9
  40. JAVAUD N, GOMPEL A, BOUILLET L, BOCCON-GIBOD I, CANTIN D, SMAITI N ET AL. Factors associated with hospital admission in hereditary angioedema attacks: A multicenter prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015, 114:499–503
  41. CICARDI M, BANERJI A, BRACHO F, MALBRÁN A, ROSENKRANZ B, RIEDL M ET AL. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010, 363:532–541
  42. CRAIG TJ, LEVY RJ, WASSERMAN RL, BEWTRA AK, HUREWITZ D, OBTUŁOWICZ K ET AL. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:801–808
  43. WENTZEL N, PANIERI A, AYAZI M, NTSHALINTSHALI SD, POURPAK Z, HAWARDEN D ET AL. Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *World Allergy Organ J* 2019, 12:100049
  44. ZANICHELLI A, VACCHINI R, BADINI M, PENNA V, CICARDI M. Stan-



- ard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: A 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy* 2011, 66:192–196
45. RIEDL MA, DANESE M, DANESE S, ULLOA J, MAETZEL A, AUDHYA PK. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: US survey of prevalence and provider practice patterns. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023, 11:2450–2456.e6
  46. BORK K, WULFF K, WITZKE G, HARDT J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the *F12* gene (HAE-FXII). *Allergy* 2017, 72:320–324
  47. BOUILLET L, BOCCON-GIBOD I, LAUNAY D, GOMPEL A, KANNY G, FABIEN V ET AL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. *Immun Inflamm Dis* 2017, 5:29–36
  48. FORREST A, MILNE N, SOON A. Hereditary angioedema: Death after a dental extraction. *Aust Dent J* 2017, 62:107–110
  49. 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, 112:58–64
  50. FARKAS H, ZOTTER Z, CSUKA D, SZABÓ E, NÉBENFÜHRER Z, TEMESSZENTANDRÁSI G ET AL. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey. *Allergy* 2012, 67:1586–1593
  51. NANDA MK, SINGH U, WILMOT J, BERNSTEIN JA. A cross-sectional questionnaire assessing patient and physician use of short-term prophylaxis for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014, 113:198–203
  52. MAGERL M, FRANK M, LUMRY W, BERNSTEIN J, BUSSE P, CRAIG T ET AL. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017, 118:110–112
  53. MAURER M, MAGERL M, BETSCHEL S, ABERER W, ANSOTEGUI IJ, AYGÖREN-PÜRSÜN E ET AL. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *Allergy* 2022, 77:1961–1990
  54. FARKAS H, GYENEY L, GIDÓFALVY E, FÜST G, VARGA L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg* 1999, 57:404–408
  55. AJEWOLE O, LANLOKUN M, DIMANCHE S, CRAIG T. Short-term prophylaxis for children and adolescents with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2021, 42:205–213
  56. MAURER M, AYGÖREN-PÜRSÜN E, BANERJI A, BERNSTEIN JA, BOYSEN HB, BUSSE PJ ET AL. Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: A global Delphi initiative. *J Allergy Clin Immunol* 2021, 148:1526–1532
  57. CABALLERO T, PRIOR N. Burden of illness and quality-of-life measures in angioedema conditions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017, 37:597–616
  58. BRIX ATH, BOYSEN HB, WELLER K, CABALLERO T, BYGUM A. Patient-reported outcome measures for angioedema: A literature review. *Acta Derm Venereol* 2021, 101:adv00456
  59. VANYA M, WATT M, SHAHRAZ S, KOSMAS CE, RHOTEN S, COSTA-CABRAL S ET AL. Content validation and psychometric evaluation of the Angioedema Quality of Life Questionnaire for hereditary angioedema. *J Patient Rep Outcomes* 2023, 7:33
  60. BYGUM A, BUSSE P, CABALLERO T, MAURER M. Disease severity, activity, impact, and control and how to assess them in patients with hereditary angioedema. *Front Med (Lausanne)* 2017, 4:212
  61. BORK K, ANDERSON JT, CABALLERO T, CRAIG T, JOHNSTON DT, LI HH ET AL. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: A consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021, 17:40
  62. BANERJI A, DAVIS KH, BROWN TM, HOLLIS K, HUNTER SM, LONG J ET AL. Patient-reported burden of hereditary angioedema: Findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020, 124:600–607
  63. RIEDL MA, BYGUM A, LUMRY W, MAGERL M, BERNSTEIN JA, BUSSE P ET AL. Safety and usage of C1-inhibitor in hereditary angioedema: Berinert registry data. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016, 4:963–971
  64. LONGHURST H, CICARDI M, CRAIG T, BORK K, GRATTAN C, BAKER J ET AL. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med* 2017, 376:1131–1140
  65. LI HH, RIEDL M, KASHKIN J. Update on the use of C1-esterase inhibitor replacement therapy in the acute and prophylactic treatment of hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019, 56:207–218
  66. BANERJI A, BERNSTEIN JA, JOHNSTON DT, LUMRY WR, MAGERL M, MAURER M ET AL. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy* 2022, 77:979–990
  67. BANERJI A, RIEDL MA, BERNSTEIN JA, CICARDI M, LONGHURST HJ, ZURAW BL ET AL. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018, 320:2108–2121
  68. FARKAS H, STOBIECKI M, PETER J, KINACIYAN T, MAURER M, AYGÖREN-PÜRSÜN E ET AL. Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema: The open-label APeX-S study. *Clin Transl Allergy* 2021, 11:e12035
  69. MANNING ME, KASHKIN JM. Berotralstat (BCX7353) is a novel oral prophylactic treatment for hereditary angioedema: Review of phase II and III studies. *Allergy Asthma Proc* 2021, 42:274–282
  70. SHEFFER AL, FEARON DT, AUSTEN KF. Hereditary angioedema: A decade of management with stanazolol. *J Allergy Clin Immunol* 1987, 80:855–860
  71. 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, 100:153–161
  72. BORK K, PITTON M, HARTEN P, KOCH P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angioedema. *Lancet* 1999, 353:1066–1067
  73. YAKABOSKI E, MOTAZEDI T, BANERJI A. Hereditary angioedema: Special considerations in women. *Allergy Asthma Proc* 2020, 41(Suppl 1):S47–S50
  74. FRANK MM, ZURAW B, BANERJI A, BERNSTEIN JA, CRAIG T, BUSSE P ET AL. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics* 2016, 138:e20160575
  75. BLOHMÉ G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over

- study. *Acta Med Scand* 1972, 192:293–298
76. FRANK MM, SERGENT JS, KANE MA, ALLING DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. *N Engl J Med* 1972, 286:808–812
  77. HINTZE S, MÖHL BS, BEYERL J, WULFF K, WIESER A, BORK K ET AL. Mutant plasminogen in hereditary angioedema is bypassing FXII/kallikrein to generate bradykinin. *Front Physiol* 2023, 13:1090732
  78. COBB G, BERNABE CC. Hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor refractory to long-term prophylaxis: A case report. *Cureus* 2023, 15:e33800
  79. JONES DH, BANSAL P, BERNSTEIN JA, FATTEH S, HARPER J, HSU FI ET AL. Clinical profile and treatment outcomes in patients with hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor. *World Allergy Organ J* 2022, 15:100621
  80. BOUILLET L, LONGHURST H, BOCCON-GIBOD I, BORK K, BUCHER C, BYGUM A ET AL. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 199:484.e1–e4
  81. ZOTTER Z, CSUKA D, SZABÓ E, CZALLER I, NÉBENFÜHRER Z, TEMESSZENTANDRÁSI G ET AL. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2014, 9:44
  82. KULKARNI M, TRAVERS JB, ROHAN C. High estrogen states in hereditary angioedema: A spectrum. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021, 60:396–403
  83. 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, 203:131.e1–e7
  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, 152:44–49
  85. OGSTON D, WALKER J, CAMPBELL DM. C1 inactivator level in pregnancy. *Thromb Res* 1981, 23:453–455
  86. CABALLERO T, CANABAL J, RIVERO-PAPARONI D, CABAÑAS R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: A review. *Int J Womens Health* 2014, 6:839–848
  87. DERZSY Z, PROHÁSZKA Z, RIGÓ J Jr, FÜST G, MOLVAREC A. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol* 2010, 47:1500–1506
  88. FARKAS H, JAKAB L, TEMESSZENTANDRÁSI G, VISY B, HARMAT G, FÜST G ET AL. Hereditary angioedema: A decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:941–947
  89. FRANCHINI M, MENGOLI C, CRUCIANI M, BERGAMINI V, PRESTI F, MARANO G ET AL. Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric haemorrhage: An updated systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus* 2018, 16:329–337
  90. FARKAS H, KÖHALMI KV, VESZELI N, TÓTH F, VARGA L. First report of icatibant treatment in a pregnant patient with hereditary angioedema. *J Obstet Gynaecol Res* 2016, 42:1026–1028
  91. GALAN HL, REEDY MB, STARR J, KNIGHT AB. Fresh frozen plasma prophylaxis for hereditary angioedema during pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1996, 41:541–544
  92. GONZÁLEZ-QUEVEDO T, LARCO JI, MARCOS C, GUILARTE M, BAEZA ML, CIMBOLLEK S ET AL. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016, 26:161–167
  93. GARCIA JFB, TAKEJIMA P, VERONEZ CL, AUN MV, MOTTA AA, KALIL J ET AL. Use of pdC1-INH concentrate for long-term prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C1-INH. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018, 6:1406–1408
  94. CHRISTIANSEN SC, DAVIS DK, CASTALDO AJ, ZURAW BL. Pediatric hereditary angioedema. Onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila)* 2016, 55:935–942
  95. FARKAS H, MARTINEZ-SAGUER I, BORK K, BOWEN T, CRAIG T, FRANK M ET AL. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017, 72:300–313
  96. NGUYEN A, ZURAW BL, CHRISTIANSEN SC. Contact system activation during erythema marginatum in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020, 124:394–395.e1
  97. MARTINEZ-SAGUER I, FARKAS H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: Case report of 2 newborns. *Pediatrics* 2016, 137:e20152411
  98. MAURER M, LUMRY WR, LI HH, AYGÖREN-PÜRSÜN E, BUSSE PJ, JACOBS J ET AL. Lanadelumab in patients 2 to less than 12 years old with hereditary angioedema: Results from the phase 3 SPRING study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023:S2213–2198(23)01019–X
  99. VERONEZ CL, MORENO AS, CONSTANTINO-SILVA RN, MAIA LSM, FERRIANI MPL, CASTRO FFM ET AL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and F12 mutations in 42 Brazilian families. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018, 6:1209–1216.e8
  100. FARKAS H, CSUKA D, ZOTTER Z, SZABÓ E, CZALLER I, VARGA L ET AL. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131:909–911
  101. FARKAS H, RESHEF A, ABERER W, CABALLERO T, MCCARTHY L, HAO J ET AL. Treatment effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017, 5:1671–1678.e2
  102. CABALLERO T. Angio-oedema due to hereditary C1 inhibitor deficiency in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013, 41:45–53
  103. BURNHAM K, REINERT JP. Thromboembolic risk of C1 esterase inhibitors: A systematic review on current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020, 13:779–786
  104. BUSSE PJ, CHRISTIANSEN SC, RIEDL MA, BANERJI A, BERNSTEIN JA, CASTALDO AJ ET AL. US HAEA Medical Advisory Board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021, 9:132–150.e3
- Corresponding author:*
- A.E. Germetis, 22 Kolokotroni street, 152 37 Filothei, Attica, Greece  
e-mail: anastasiosgermetis@gmail.com