



Dugoročna profilaksa hereditarnog angioedema

Long-term prophylaxis of hereditary angioedema

Dijana Perković¹ , Marko Barešić², Melanija Ražov Radas³, Irena Jureković⁴, Srđan Novak⁵, Branimir Anić², Ljerka Karadža Lapić⁶, Višnja Prus⁷, Asja Stipić Marković⁸

¹Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Medicinski fakultet Split, Split

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

³Odjel Interne medicine, OB Zadar, Zadar

⁴Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za Dječje bolesti Zagreb, Zagreb

⁵Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rijeka, Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka

⁶Odjel za bolesti uha, nosa i grla, OB Šibenik, Šibenik

⁷Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, Medicinski fakultet u Osijeku, Osijek

⁸Specijalna bolnica za plućne bolesti, Zagreb

Deskriptori

HEREDITARNI ANGIOEDEM – farmakoterapija, prevencija;
C1 INHIBITOR ESTERAZE – terapijska uporaba;
HUMANIZIRANA MONOKLONSKA PROTUTIJELA – terapijska uporaba;
KALIKREIN U PLAZMI – antagonisti i inhibitori;
DANAZOL – terapijska uporaba; BRADIKININ

Descriptors

ANGIOEDEMAS, HEREDITARY – drug therapy, prevention and control;
COMPLEMENT C1 INHIBITOR PROTEIN – therapeutic use;
ANTIBODIES, MONOCLONAL, HUMANIZED – therapeutic use;
PLASMA KALLIKREIN – antagonists and inhibitors;
DANAZOL – therapeutic use;
BRADYKININ

SAŽETAK. Hereditarni (nasljedni) angioedem (HAE) je rijetka nasljedna bolest obilježena ponavljajućim napadajima bolnog oticanja potkožnog i submukoznog tkiva. Ponavljajući napadaji angioedema dovode do funkcionalnih oštećenja, smanjenja kvalitete života (engl. *Quality of Life, QoL*) i povećane smrtnosti. Na temelju koncentracije i funkcije inhibitora esteraze komponente 1 (C1) komplementa (C1-INH) HAE je podijeljen u tri tipa. Tip 1 HAE (HAE-1) obilježen je niskom koncentracijom C1-INH i obuhvaća oko 85% svih slučajeva HAE. Oko 15% bolesnika s HAE ima normalnu koncentraciju C1-INH, dok je aktivnost enzima smanjena, što je obilježje tipa 2 HAE (HAE-2). Tip 3 HAE ima normalnu koncentraciju C1-INH (HAE nC1-INH). Terapija HAE uključuju liječenje akutnih napada, kratkotrajnu profilaksu (engl. *short term prophylaxis, STP*) i dugotrajnu profilaksu (engl. *long term prophylaxis, LTP*). LTP podrazumijeva primjenu terapije za smanjenje učestalosti i ozbiljnosti napadaja te poboljšanje kvalitete života u bolesnika koji imaju učestale i ozbiljne napade. U Hrvatskoj su za LTP dostupni atenuirani androgeni koji su opterećeni štetnim učincima. No, za dugoročnu profilaksu napadaja HAE moguće je primijeniti i lanadelumab. To je potpuno ljudsko monoklonsko protutijelo i vrlo je snažan i specifičan inhibitor kalikreina u plazmi, a odobren je u više zemalja EU.

SUMMARY. Hereditary angioedema (HAE) is a rare inherited disease characterized by recurrent attacks of painful swelling of the subcutaneous and submucosal tissues. Recurrent attacks of angioedema lead to functional impairment, reduced quality of life (QoL) and increased mortality. Based on the concentration and function of the esterase inhibitor component 1 (C1) of complement (C1-INH) HAE is divided into three types. Type 1 HAE (HAE-1) is characterized by a low concentration of C1-INH and includes about 85% of all HAE cases. About 15% of patients with HAE have a normal concentration of C1-INH while enzyme activity is reduced, which is a feature of type 2 HAE (HAE-2). The third form of HAE has a normal concentration of C1-INH (HAE nC1-INH). HAE therapies include treatment of acute attacks, short-term prophylaxis (STP) and long-term prophylaxis (LTP). LTP involves the application of therapy to reduce the frequency and severity of attacks and improve the quality of life in patients who have frequent and severe attacks. Attenuated androgens are available for LTP in Croatia, but they are burdened with harmful effects. However, lanadelumab can also be used for long-term prophylaxis of HAE attacks. It is a fully human monoclonal antibody and is a very potent and specific inhibitor of plasma kallikrein, and has been approved in several EU countries.

Hereditarni (nasljedni) angioedem (HAE) je rijetka nasljedna bolest obilježena ponavljajućim napadajima bolnog oticanja potkožnog i submukoznog tkiva. Otekline mogu zahvatiti bilo koji dio tijela, a najčešće se pojavljuju na udovima, probavnom sustavu, genitalijama, licu i gornjim dišnim putovima.^{1,2} Oticanje grkljana može dovesti do gušenja s mogućim smrtnim ishodom. Bolesnici s ponavljajućim napadajima angioedema razvijaju funkcionalna oštećenja, imaju smanjenu kvalitetu života (engl. *Quality of Life, QoL*) i povećanu smrtnost.^{3–5}

Autori izjavljuju da nemaju nikakav sukob interesa koji se odnosi na ovaj rad. Autori su sudjelovali u radu nekoliko savjetodavnih odbora i okruglih stolova koje je organizirala farmaceutska kompanija Takeda Pharmaceuticals, a na kojima se raspravljalo o pozicioniranju različitih lijekova (i lanadelumaba) za liječenje HAE.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Dijana Perković, prim. dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0002-6188-0502>
Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 1, 21000 Split;
e-pošta: dijana.perkovic@hotmail.com

Primljeno 6. lipnja 2022., prihvaćeno 1. srpnja 2022.

TABLICA 1. TIPOVI HAE PREMA RAZINAMA I AKTIVNOSTI C1 INH⁹
TABLE 1. TYPES OF HAE ACCORDING TO LEVELS AND ACTIVITIES OF C1 INH⁹

Laboratorijski pokazatelji / Laboratory indicators	HAE s niskom koncentracijom C1-INH / HAE with low concentration of C1-INH		HAE s urednom koncentracijom C1-INH / HAE with normal concentration of C1-INH
	HAE tip I / HAE type I	HAE tip II / HAE type II	
Vrijednost C1-INH / C1-INH level	niska / Low	niska / Low	normalna / Normal
Aktivnost C1-INH / C1-INH activity	niska / Low	normalna / visoka / Normal / high	normalna / Normal
Vrijednost C4 / C4 level	niska / Low	niska / Low	normalna / Normal
Genetska mutacija / Genetic mutation	SERPING1		faktor XII, angiopoetin 1, plazminogen, kininogen 1, HS3ST6, mioferin / factor XII, angiopoietin 1, plasminogen, kininogen 1, HS3ST6, myoferlin

HAE: Hereditarni angioedem / hereditary angioedema; C1-INH: inhibitor C1 esteraze / C1 esterase inhibitor; HS3ST6: *Heparan Sulfate-Glucosamine 3-Sulfotransferase 6*

Prevalencija HAE je oko 1:50.000 osoba s podjednakom učestalošću među spolovima. Iako značajno varira, srednja dob početka kliničkih simptoma je 11 godina. Liječenje HAE uključuje liječenje akutnih napadaja, kratkotrajnu profilaksu (engl. *short term prophylaxis*, STP) i dugotrajnu profilaksu (engl. *long term prophylaxis*, LTP).^{6,7}

Na temelju koncentracije i funkcije inhibitora esteraze komponente 1 (C1) komplementa (C1-INH) HAE je podijeljen u tri tipa. Tip 1 HAE (HAE-1) obilježen je niskom koncentracijom C1-INH i obuhvaća oko 85% svih slučajeva HAE. Oko 15% bolesnika s HAE ima normalnu koncentraciju C1-INH, dok je aktivnost enzima smanjena, što je obilježje tipa 2 HAE (HAE-2).^{1,2,7} Tipovi HAE 1 i HAE 2 su posljedica mutacija u SERPING1 genu, a nasljeđuju se uglavnom autosomno dominantno.⁸ Treći oblik HAE ima normalnu koncentraciju C1-INH (HAE nC1-INH), a klinička slika je slična i/ili jednaka kao u HAE-1 i HAE-2. nC1-INH HAE je iznimno rijedak i njegova stvarna prevalencija nije poznata.⁹ Nastaje kao posljedica mutacije gena za faktor XII, angiopoetin 1, plazminogen,

kininogen 1, HS3ST6 (engl. *Heparan Sulfate-Glucosamine 3-Sulfotransferase 6*) i mioferin (tablica 1).^{9–11}

Otekline u HAE uzrokovane su prekomjernim stvaranjem bradikinina koji djeluje kao snažan vazodilatator. C1-INH inhibira različite proteine bradikininskog puta, uključujući faktor XIIa i kalikrein plazme. Stoga u HAE-1 i HAE-2 nedostatak C1-INH dovodi do nekontrolirane aktivnosti kalikreina u plazmi i prekomjernog otpuštanja bradikinina. Bradikinin uzrokuje povećanu propusnost krvnih žila i nastanak otekline.^{12,13} Napadaji angioedema u bolesnika s HAE mogu varirati u broju (od svega nekoliko puta godišnje do nekoliko puta tjedno) i intenzitetu (od blagih otekline udova do životno ugrožavajućih stanja poput oticanja grkljana). Broj i intenzitet napadaja određuje i potrebu za primjenom medikamentozne terapije HAE.^{1–5}

Liječenje HAE

Terapija HAE uključuju liječenje akutnih napada, kratkotrajnu profilaksu (engl. *short term prophylaxis*, STP) i dugotrajnu profilaksu (engl. *long term prophylaxis*, LTP).^{1–3} U Hrvatskoj su za liječenje akutnih napadaja dostupni ikatibant-antagonist bradikinina B2 receptora i C1-INH dobiven iz plazme (pdC1-INH).¹⁴ STP se odnosi na profilaktičku primjenu lijeka kako bi se prevenirali napadi za vrijeme izvođenja visokorizičnih stomatoloških intervencija te postupaka na gornjim dišnim putovima. Lijek izbora za STP je intraveniski (i.v.) pdC1-INH koji se primjenjuje sat vremena prije planiranog zahvata.^{15,16} LTP podrazumijeva primjenu terapije za smanjenje učestalosti i ozbiljnosti napadaja te poboljšanje kvalitete života u bolesnika koji imaju učestale i ozbiljne napade (ne mogu ispuniti svoje ciljeve liječenja samo terapijom na zahtjev). Smjernice Svjetske organizacije za alergije (engl. *World Allergy Organization*, WAO) i Europske akademije za alergije i kliničku imunologiju (engl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAAC) preporučivale su C1-INH (pdC1-INH) dobiven iz plazme kao dugoročnu profilaksu prve linije za napadaje HAE. Pokazalo se da je dugotrajna profilaksa s pdC1-INH sigurna i učinkovita. No, u ovih bolesnika potrebno je razmotriti cijepljenje protiv hepatitisa A i B.^{17–19} Androgeni se predlažu kao dugotrajna profilaksa druge linije, iako se njihova uporaba mora kritički razmatrati zbog štetnih androgenih i anaboličkih učinaka, interakcija s drugim lijekovima i kontraindikacija.²⁰ U Hrvatskoj su za LTP dostupni upravo atenuirani androgeni kao što je danazol, a u dijela bolesnika s kontraindikacijama liječenja androgenima primjenjuje se traneksamična kiselina (TXA).¹⁴

Lanadelumab u dugoročnoj profilaksi HAE

Za dugoročnu profilaksu napadaja HAE moguće je primijeniti i lanadelumab. To je potpuno ljudsko mo-

noklonsko protutijelo i vrlo je snažan i specifičan inhibitor kalikreina u plazmi, čime utječe na smanjenje stvaranja bradikina. ²¹ Dokaze o učinkovitosti lijeka pružila je HELP studija. Ova studija faze III dizajnirana je kao multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje na usporednim skupinama koje je provedeno u 125 ispitanika (115 odraslih i 10 adolescenata) sa simptomatskim HAE tipa 1 i 2. Ispitivanje je pokazalo da u usporedbi s placebom lanadelumab značajno smanjuje učestalost i ozbiljnost napadaja te poboljšava QoL tijekom 26 tjedana liječenja. ^{22,23}

Otvoreni produžetak studije HELP (HELP OLE) ispitivao je primjenu lanadelumaba tijekom prosječno 30 mjeseci trajanja liječenja. Rezultati ispitivanja su potvrdili dugoročnu i trajnu djelotvornost u smanjenju učestalosti napadaja HAE i dobar sigurnosni profil lijeka. Sveukupno, srednja stopa napadaja smanjena je za 87,4% u usporedbi s početnom vrijednošću. U prosjeku, bolesnici su bili bez napadaja oko 98% dana tijekom liječenja, a prosječno trajanje razdoblja bez napada je bilo >14 mjeseci. Gotovo 70% bolesnika bilo je bez napadaja ≥12 mjeseci, čime je potvrđena trajna učinkovitost lanadelumaba tijekom duljeg razdoblja liječenja.

Dugoročni sigurnosni profil lanadelumaba u ispitivanju HELP OLE u skladu je sa sigurnosnim profilom prijavljenim u ispitivanju HELP; nisu identificirane ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem lanadelumabom. Reakcije na mjestu uboda su najčešće prijavljive nuspojave, a većina takvih reakcija bila je blaga, povukla se u roku od jednog dana i nije dovela do prekida ispitivanja. Osim toga, nije bilo naznaka da razvoj neutralizirajućih protutijela protiv lijeka štetno utječe na farmakokinetički i farmakodinamički profil ili klinički odgovor. ^{24,25}

Zaključno, smanjenje učestalosti napada HAE i normaliziranje svakodnevnog života bolesnika ključni su ciljevi LTP-a i sve se više naglašavaju u smjernicama za liječenje HAE. Postizanje produljenih intervala bez napada HAE primjenom novih ciljanih lijekova pomaže u podizanju razine kvalitete života oboljelih. Rezultati ispitivanja HELP i HELP OLE podupiru dugoročnu podnošljivost i djelotvornost lanadelumaba u dozi od 300 mg s.c. svaka dva tjedna i potvrđuju trajnu korist u dugotrajnoj prevenciji napadaja HAE. ^{21–25}

Cilj dugotrajne profilakse HAE jest smanjiti broj i težinu napadaja. Smjernice WAO i EAACI preporučuju dugoročnu profilaksu za bolesnike koji se suočavaju s učestalim napadajima. Za optimalnu dugoročnu profilaksu napadaja HAE potreban je individualizirani pristup, što uključuje ozbiljnost i učestalost napada HAE u pojedinog bolesnika, dostupnost zdravstvenih resursa te iskustvo i sklonost bolesnika. ¹⁹

Uspješna dugotrajna profilaksa zahtijeva trajno praćenje bolesnika ispunjavanjem upitnika o učestalosti

napada (engl. *angioedema control test*, AECT) te korekciju doze i intervala između dviju doza. ²⁶

PdC1-INH lijekovi primjenjuju se intravenski ili potkožno svaka tri ili četiri dana, dok se lanadelumab primjenjuje potkožno jednom svaka dva ili četiri tjedna. ²⁷ Lanadelumab može primijeniti i sam bolesnik u kućnim uvjetima, bez ugrožavanja djelotvornosti ili povećanog rizika od reakcija na mjestu primjene lijeka. Podatci ispitivanja HELP OLE pokazali su da je većina oboljelih dala prednost supkutanoj primjeni lijeka (71% naspram 7%), pri čemu je ≥53% ispitanika prijavilo da je supkutana injekcija lanadelumaba lakša i praktičnija za primjenu. ^{21–25,28,29}

Najnovije revidirane smjernice WAO/EAACI za liječenje HAE iz 2021. godine preporučuju lanadelumab kao lijek prve linije za dugoročnu profilaksu HAE tipa 1 i 2. ¹⁹

EMA (Europska medicinska agencija) je evaluirala lijek lanadelumab ubrzanim postupkom te je 18. listopada 2018. godine usvojila pozitivno mišljenje za odobrenje primjene lijeka u prevenciji rekurentnih napadaja HAE. ³⁰

Lanadelumab je dobio status „*orphan drug*“ 9. listopada 2015., a trenutno je dostupan na teret sredstava zdravstvenog osiguranja u 23 zemlje u Europi uključujući Bugarsku, Estoniju, Srbiju, Sloveniju. ³⁰ Dakle, odobren je u EU (Europska unija) za primjenu u LTP za tipove HAE-1 i HAE-2 u bolesnika ≥ 12 godina. Preporučena početna doza je 300 mg svaka dva tjedna; u bolesnika koji su uz terapiju postojano bez napadaja može se razmotriti smanjenje doze lanadelumaba na 300 mg svaka četiri tjedna, a osobito u bolesnika male tjelesne težine. Lanadelumab nije namijenjen liječenju akutnih napada HAE, a predviđena je primjena od strane samog bolesnika ili njegovatelja, nakon edukacije davanja supkutane injekcije koju provodi zdravstveno osoblje. ^{29–30}

Mišljenje stručne skupine za HAE

Stručna skupina za HAE u Republici Hrvatskoj zalaže se za primjenu lanadelumaba prema modelu koji je sličan modelu primjene lijeka u Sloveniji, tj. uvođenje dugoročne profilakse lanadelumabom u bolesnika koji na terapiji androgenima ili traneksamičnom kiselinom i dalje imaju nekontroliranu bolest.

U svrhu stavljanja lanadelumaba na Listu lijekova HZZO-a (Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje) za LTP, stručna skupina za HAE donijela je slijedeće preporuke:

1. Bolesnik mora imati jasnu dijagnozu hereditarnog angioedema; dijagnozu postavlja ordinarijus i predlaže liječenje.
2. Na zahtjev ordinarijusa lijek odobrava povjerenstvo Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (multidisciplinarni tim).

3. Bolesnik mora biti stariji od 12 godina.
4. Za praćenje bolesnika potrebno je mjeriti aktivnost bolesti pomoću kontrolnog testa AECT za angioedem.
5. Prije postavljanja indikacije za dugoročnu profilaksu lanadelumabom, potrebno je istu provesti atenuiranim androgenima ili antifibrinolitikima (ako nema kontraindikacija) u trajanju od četiri mjeseca.
6. Ukoliko nakon četiri mjeseca izostane očekivani učinak (AECT >10), indicirano je započeti dugoročnu profilaksu lanadelumabom.

Zaključak

HAE je rijetka je genetska bolest obilježena ponavljajućim bolnim oteklinama bilo kojeg dijela tijela s mogućim fatalnim posljedicama, funkcionalnim oštećenjem, smanjenjem kvalitete života i povećanom smrtnošću. Ključni ciljevi liječenja jesu smanjenje učestalosti i težine napada HAE i normaliziranje svakodnevnog života bolesnika. Dugoročna i trajna učinkovitost u smanjenju učestalosti napada postignuta je lanadelumabom uz dobar sigurnosni profil lijeka. No, potrebno je naglasiti da je lijek predviđen samo za prevenciju ponavljajućih napadaja nasljednog angioedema.

LITERATURA

1. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1027–36.
2. Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M i sur. Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. *World Allergy Organ J.* 2011;4(2 Suppl):S9–S21. doi: 10.1097/WOX.0b013e31821359a2.
3. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L i sur. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114(3 Suppl):S51–131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047.
4. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2016;71:1203–1209.
5. Can PK, Degi Rmentepi EN, Etikan P, Kiziltaç K, Gelincik A, Demir S i sur. Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema. *World Allergy Organ J.* 2021;14(7):100554. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100554.
6. Lumry WR, Settupane RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020; 41(Suppl 1):S08–S13. doi: 10.2500/aap.2020.41.200050.
7. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K i sur. HAWK under the patronage of EAACI. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602–16. doi: 10.1111/all.12380.
8. Gösswein T, Kocot A, Emmert G, Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E i sur. Mutational spectrum of the C1INH (SERPING1) gene in patients with hereditary angioedema. *Cytogenet Genome Res.* 2008;121(3–4):181–8. doi: 10.1159/000138883.
9. Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med.* 2007;120(11):987–92. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.021.
10. Duan QL, Binkley K, Rouleau GA. Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):906–10. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.010.
11. Cichon S, Martin L, Hennies HC, Müller F, Van Driessche K, Karpushova A i sur. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet.* 2006;79(6):1098–104. doi: 10.1086/509899.
12. Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, Caccia S, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med.* 2009;15(2):69–78. doi: 10.1016/j.molmed.2008.12.001.
13. Sharma J, Jindal AK, Banday AZ, Kaur A, Rawat A, Singh S i sur. Pathophysiology of Hereditary Angioedema (HAE) Beyond the SERPING1 Gene. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021; 60(3):305–315. doi: 10.1007/s12016-021-08835-8.
14. Marković AS, Rozmanić V, Anić B, Aberle N, Racić G, Novak S i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje hereditarnog angioedema. *Liječ Vjesn.* 2014;136(5–6):117–29.
15. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ i sur. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(5):366–72. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60506-6.
16. Marqués L, Domingo D, Maravall FJ, Clotet J. Short-term prophylactic treatment of hereditary angioedema with icatibant. *Allergy.* 2010;65(1):137–8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02160.x.
17. Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K i sur. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(8):1575–1596. doi: 10.1111/all.13384.
18. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ i sur. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):132–150.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046.
19. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansoategui IJ, Aygören-Pürsün E i sur. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022;77:1961–90. doi: 10.1111/all.15214.
20. 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(2):153–61. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60424-3.
21. Busse PJ, Farkas H, Banerji A, Lumry WR, Longhurst HJ, Sexton DJ i sur. Lanadelumab for the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: A Review of Preclinical and Phase I Studies. *BioDrugs.* 2019; 33(1):33–43. doi: 10.1007/s40259-018-0325-y.

22. *Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL i sur; HELP Investigators.* Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 320(20):2108–2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773.
23. *ClinicalTrials.gov.* Registar kliničkih ispitivanja. Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE (NCT02586805). Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02586805>. Pristupljeno 19. 1. 2022.
24. *Paes K, Craig T, Bernstein J, Longhurst H, Aygoren-Pursun E, Nurse C i sur.* Efficacy of Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients With and Without Prior Long-Term Prophylaxis Use: Interim Results From the HELP Open-Label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2), AB102. doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.620.
25. *Watt M, Maurer M, Devercelli G, Paes K, Regnault A, Meunier J i sur.* Long-term Impact of Lanadelumab on Patients with Hereditary Angioedema (HAE) Type 1/2: Patient Reported Outcome (PRO) Findings from the HELP Open-label Extension Study (OLE). *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(2), AB24. doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.125.
26. *Weller K, Donoso T, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Staubach P, Martinez-Saguer I i sur.* Development of the Angioedema Control Test-A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy.* 2020;75(5):1165–1177. doi: 10.1111/all.14144.
27. *Cicardi M, Zingale LC, Zanichelli A, Deliliers DL, Caccia S.* The use of plasma-derived C1 inhibitor in the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(18):3173–81. doi: 10.1517/14656566.8.18.3173.
28. xxx. Clinical Review Report Lanadelumab (Takhzyro): (Shire Pharma Canada ULC): Indication: For routine prevention of attacks of hereditary angioedema in adolescents and adults [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Jan. Abbreviations. HAE Treatment: TAKHZYRO® (lanadelumab-flyo). Dostupno na: <https://www.takhzyro.com/>. Pristupljeno 18. 1. 2022.
29. Takeda Pharmaceuticals. Sažetak opisa svojstava lijeka Takhzyro. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro>. Pristupljeno 18. 1. 2022.
30. xxx. Assessment report TAKHZYRO International non-proprietary name: lanadelumab 18 October 2018 EMA/794314/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Procedure No. EMEA/H/C/004806/0000. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf. Pristupljeno 18. 1. 2022.

