

**PROTOCOLO DE INICIO DE TRATAMIENTO CON BERINERT® SUBCUTANEO COMO PROFILAXIS A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO POR DEFICIT DE C1-INHIBIDOR (AEH-C1-INH).**

**AUTORES**

**Grupo Español de Estudio del Angioedema mediado por Bradicینina (GEAB) de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), dependiente del Comité de Alergia Cutánea de la SEAIC.**

Ramón Almero Ves  
Teresa de Aramburu Mera  
María Luisa Baeza Ochoa de Ocariz  
María Teresa Caballero Molina  
Rosario Cabañas Moreno\*  
Amparo Conde Alcañiz  
Lucía Ferrer Clavería  
María Teresa González-Quevedo Tejerina  
Carmen Gómez Traseira  
Mar Guilarte Clavero  
Jesús Jurado Palomo  
Teófilo Lobera Labairu  
Ramón Leonart Befill  
Carmen Marcos Bravo  
María Pedrosa Delgado  
Macarena Piñero Saavedra  
Alicia Prieto García  
Nieves Prior Gómez  
Blanca Sáenz de San Pedro Morera  
Anna Sala Cunill

\*Rosario Cabañas Moreno no es actualmente miembro oficial del GEAB, pero ha participado en el diseño de este protocolo.

Milagros Lázaro Sastre es la coordinadora del Comité de Alergia Cutánea de la SEAIC e Ignacio Jáuregui Presa su secretario cuando se redacta este protocolo.

**Correspondencia:**

**María Teresa Caballero Molina**

Médico especialista en Alergología  
Facultativo Especialista de Area de Alergología  
Servicio de Alergia  
Hospital Universitario La Paz  
Madrid

Coordinadora del GEAB (Grupo Español de Estudio del Angioedema mediado por Bradicینina) de la SEAIC (Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica)  
Jefe de Grupo U754 CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras)

Protocolo de tratamiento con Berinert® subcutáneo en AEH-C1-INH. GEAB 26 mayo 2020

Miembro del HAWK (Grupo internacional de estudio del angioedema hereditario, por sus siglas en inglés)

Miembro del grupo 44 de investigación de IdiPaz

Dirección email: mteresa.caballero@ciberer.es

Teléfono: 917277144, 626565874

## ABREVIATURAS

**AE:** angioedema  
**AE-BK:** angioedema bradikinérgico  
**AEA:** angioedema adquirido  
**AEA-C1-INH:** angioedema adquirido por deficiencia de C1 inhibidor  
**AEA-IECA:** angioedema adquirido asociado a la toma de inhibidores del enzima convertidor de angiotensina  
**AEA-IH:** angioedema adquirido idiopático histaminérgico  
**AEA-InH:** angioedema adquirido idiopático no histaminérgico.  
**AEH:** angioedema hereditario  
**AEH-ANGPT1:** angioedema hereditario por mutación en el gen *ANGPT1*  
**AEH-C1-INH:** angioedema hereditario por deficiencia de C1 inhibidor y mutación en el gen *C1NH* o *SERPING1*  
**AEH-D:** angioedema hereditario sin mutación conocida  
**AEH-FXII:** angioedema hereditario asociado a mutación en gen *F12*  
**AEH-KNG1:** angioedema hereditario asociado a mutación en gen *KNG1*  
**AEH-nC1-INH:** angioedema hereditario con C1 inhibidor normal.  
**AEH-PLG:** angioedema hereditario asociado a mutación en el gen del plasminógeno.  
**APP:** aminopeptidasa plasmática  
**B1R:** receptor tipo 1 de bradisinina  
**B2R:** receptor tipo 2 de bradisinina  
**BK:** bradisinina  
**C1:** fracción 1 del complemento, C1 esterasa  
**C1-INH:** inhibidor de la C1 esterasa  
**C1r:** componente C1r del complemento  
**C1s:** componente C1s del complemento  
**C4:** fracción 4 del complemento  
**cpC1INH:** concentrado plasmático de C1 inhibidor humano  
**CPN:** carboxipeptidasa N  
**CVRS:** Calidad de Vida Relacionada con la Salud  
**DPPIV:** dipeptidil peptidasa IV  
**EAV:** escala analógica visual  
**ECA:** enzima convertidor de angiotensina.  
**EMA:** Agencia Europea del Medicamento  
**EPN:** endopeptidasa neutral.  
**FDA:** Food and Drug Administration  
**FXIa:** factor XI activado de la coagulación  
**FXII:** factor XII de la coagulación  
**FXIIa:** factor XII activado de la coagulación  
FXII<sub>f</sub>: fragmento del FXII tras múltiples escisiones que ha perdido su potencial para la coagulación, mientras que permanece intacto su potencial para la formación de bradisinina.  
**HK:** cininógeno de alto peso molecular por sus siglas en inglés (high molecular weight kininogen)  
**IV:** intravenoso (administración)  
**IECA:** inhibidores del enzima convertidor de angiotensina  
**kD:** kilodalton  
**Kp:** calicreína plasmática  
**PCP:** profilaxis a corto plazo

Protocolo de tratamiento con Berinert® subcutáneo en AEH-C1-INH. GEAB 26 mayo 2020

**PLP:** profilaxis a largo plazo

**rhC1INH:** C1 inhibidor humano recombinante

**RIQ:** rango intercuartílico

**SC:** subcutáneo (administración)

**TEAEs:** acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (por sus siglas en inglés)

**UI:** Unidades Internacionales

**VRS:** vía respiratoria superior

## INTRODUCCION

### **Definición y clasificación del angioedema:**

El angioedema (AE) es una reacción vascular en el tejido subcutáneo/dérmico y/o submucoso profundos, con aumento localizado y transitorio de permeabilidad de los vasos sanguíneos que produce edema/tumefacción tisular localizado (1). Puede ser causado por mediadores del mastocito, entre los que se incluyen la histamina, o por bradicinina (BK), lo que implica diferencias en el abordaje terapéutico.

El AE puede asociarse a urticaria o no (AE sin habones). El AE sin habones se clasifica fundamentalmente en hereditario (AEH) y adquirido (AEA) (2). El AEH puede cursar con deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa (AEH-C1-INH) o con C1 inhibidor normal (AEH-nC1-INH) (2). EL AEH-C1-INH es una enfermedad causada por mutaciones, mayoritariamente en heterocigosis, en el gen *C1NH* o *SERPING1* (2,3). Se han descrito mutaciones en el exón 9 del gen *F12* (AEH-FXII), en el gen del plasminógeno (AEH-PLG), en el gen de la angiopoyetina 1 (AEH-ANGPT1) y en el del cininógeno 1 (AEH-KNG1) como causantes del AEH-nC1INH (4,5). Cuando no se detecta ninguna de estas mutaciones en el AEH-nC1-INH se denomina angioedema hereditario de origen desconocido (AEH-D) (2).

El AEA puede deberse también a déficit del inhibidor de la C1 esterasa (AEA-C1-INH) o asociarse a la toma de fármacos inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (AEA-IECA) (2).

El tratamiento con antihistamínicos a dosis elevadas (hasta 4 veces la dosis comercializada) se utiliza para diferenciar las formas idiopáticas de AEA. Cuando mejora con antihistamínicos se denomina angioedema adquirido idiopático histaminérgico (AEA-IH) y si no responde angioedema adquirido idiopático no histaminérgico (AEA-InH) (2). Es muy importante tener en cuenta que AE no histaminérgico no es sinónimo de AE mediado por bradicinina o bradicinérgico (AE-BK).

### **Epidemiología del angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor**

El AEH-C1-INH es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante de forma mayoritaria con algunos casos de herencia recesiva. Puede cursar con una deficiencia cuantitativa del inhibidor de la C1 esterasa (C1-INH) (tipo I), que es la más frecuente, o con niveles normales y una deficiencia funcional o cualitativa (tipo II) (2). Es una enfermedad rara, ya que su prevalencia es menor a 1/2000 habitantes y no se han descrito diferencias significativas según el sexo, la raza o la región geográfica. En España la prevalencia mínima en 2003 era de 1,09 por cada 100.000 habitantes (6). En una reciente revisión sistemática de estudios epidemiológicos del AEH-C1-INH se estimó que su prevalencia varía entre 1,1 y 1,6 por cada 100.000 habitantes (7).

### **Fisiopatología del angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor:**

El C1-INH es una glicoproteína de 105 kD, que pertenece a la superfamilia de las serpinas. Se sintetiza fundamentalmente en los hepatocitos y tiene una acción inhibitoria sobre cuatro sistemas: el sistema del complemento, el sistema de la coagulación, el sistema de la fibrinólisis y el sistema de contacto (2,3,8).

El C1-INH inhibe varias proteasas del complemento, tanto de la vía clásica (C1r, C1s) como de la de las lectinas (MASP1, MASP2), del sistema de contacto (calicreína plasmática: Kp; FXIIa; FXIIIf; cininógeno de alto peso molecular: HK), del sistema de la

coagulación (FXIa) y de la fibrinólisis (plasminógeno) (2,3,8). La falta de inhibición de la Kp produce activación del sistema de contacto, generándose bradicinina (BK) por escisión del cininógeno de alto peso molecular (HK). La BK es un péptido vasodilatador proinflamatorio, que se une al receptor tipo 2 de bradicinina (B2R) y produce vasodilatación y salida de líquido del espacio vascular al intersticial, con hinchazón localizada (2,3,8). La falta de inhibición de la fibrinólisis produce un aumento del D-dímero (9).

La BK es rápidamente metabolizada a formas inactivas (10). El principal inactivador de la BK es el enzima convertidor de angiotensina (ECA) (70%). Otras enzimas catabolizadores de la BK son la aminopeptidasa plasmática (APP) (20%), la endopeptidasa neutral (EPN) y la dipeptidilpeptidasa IV (DPPIV) (8,10). La BK es también metabolizada por la carboxipeptidasa N (CPN) a des-Arg-BK, que se une al receptor tipo 1 de BK (B1R), que también puede producir vasodilatación (3). A su vez la des-Arg-BK es inactivada por el ECA y la APP. Los receptores B2R son constitutivos y no inducibles, mientras que los receptores B1R no son constitutivos y son inducibles por la inflamación (10).

La Kp es el mediador clave responsable de la liberación de BK (11). Es, por tanto, la falta de inhibición del sistema de contacto por la deficiencia de C1-INH la responsable del desarrollo de AE y no la falta de inhibición del complemento, como inicialmente se había hipotetizado (3,10,11).

El AEH-C1-INH es el principal exponente del AE-BK (2).

### **Clínica del angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor:**

El AEH-C1-INH es una enfermedad crónica caracterizada por episodios recurrentes transitorios e impredecibles de edema blanco, frío y no pruriginoso, sin urticaria asociada, que ceden de forma espontánea en 2-3 días y a veces se prolongan 5 días (3,10,11).

Los síntomas generalmente comienzan en la primera década de vida, con empeoramiento tras la pubertad (3,10). En algunos estudios se ha relacionado la edad más temprana de inicio de la clínica con una mayor gravedad del AEH-C1-INH (12,13).

Los episodios de AE pueden tener localización periférica (extremidades, cara, genitales, etc), abdominal o de vía respiratoria superior (VRS) (faringe, laringe, lengua) y raramente en otras localizaciones (8,10). Los ataques frecuentemente son combinados y migratorios en diferentes localizaciones (8,10). Las localizaciones periférica y abdominal son las más frecuentes (8,10).

Los episodios abdominales se caracterizan por dolor abdominal, náuseas y vómitos (14). El dolor puede ser muy incapacitante, con imposibilidad para la deambulación. En algunos casos graves se puede producir hipovolemia con hipotensión ortostática, deshidratación y shock hipovolémico (15,16). A veces hay que hacer diagnóstico diferencial con el abdomen agudo (10) y hace años un tercio de los pacientes con AEH-C1-INH no diagnosticado eran intervenidos quirúrgicamente de forma innecesaria durante un ataque abdominal (17).

El angioedema de la VRS es menos frecuente, aunque aproximadamente el 50% de los pacientes tienen al menos un episodio de angioedema de VRS una vez en la vida (3,18). Esta es la localización más grave, ya que puede producir asfixia y muerte (18) o daño cerebral permanente (19). Se ha descrito hasta un 30-50% de mortalidad por edema de VRS en pacientes con AEH-C1-INH no diagnosticado (20) y del 30% en pacientes

diagnosticados de AEH-C1-INH cuando no se disponía de tratamiento específico para los ataques agudos de AE (21).

El AEH-C1-INH es más grave en mujeres, probablemente por la influencia de los estrógenos endógenos (22). La expresión clínica es muy variable y no se correlaciona con la concentración sérica ni la función del C1-inhibidor (10). En el registro español un 13,7% de los pacientes eran asintomáticos (6).

Se han descrito factores precipitantes de los episodios de AE hasta en un 50% de los mismos en pacientes con AEH-C1-INH (10). Entre estos factores desencadenantes se encuentran fundamentalmente el estrés emocional, los traumatismos físicos, las infecciones, los estrógenos y los IECA, entre otros (10,23). Entre lo traumatismos físicos son de especial importancia los que afectan a la vía aérea superior.

Más del 80% de los pacientes con AEH-C1-INH pueden presentar a veces síntomas o signos previos al episodio de AE, que se denominan pródromos. El pródromo más característico es el eritema marginado. Otros síntomas incluidos en los pródromos son astenia, cambios repentinos de humor, cefalea, dolor abdominal, muscular o articular y parestesias. En algunas ocasiones se puede tener pródromos sin seguirse de ataque de AE (23).

#### **Actividad del AEH-C1-INH:**

La actividad de la enfermedad se puede medir mediante dos instrumentos de “Resultados Referidos por Pacientes”: el Angioedema Activity Score (AAS), un instrumento específico de angioedema, prospectivo, que evalúa la actividad durante un mes (24) y el Hereditary Angioedema Activity Score (HAE-AS), un instrumento específico para el AEH-C1-INH, que evalúa de forma retrospectiva la actividad de la enfermedad en los últimos 6 meses (25).

#### **Gravedad del AEH-C1-INH y de los ataques de angioedema:**

El concepto de gravedad del AEH-C1-INH se refiere a la experiencia global del paciente con la enfermedad e incluye los problemas previos que la enfermedad haya producido al paciente desde su inicio, así como la carga actual de la enfermedad, los riesgos a largo plazo y el pronóstico, incluyendo los miedos del paciente de problemas potenciales que podrían ocurrir (26). La gravedad del AEH-C1-INH es difícil de medir, ya que la actividad de la enfermedad influye en la gravedad y es muy variable individualmente a lo largo de la vida. Además, el uso de fármacos eficaces como profilaxis a largo plazo (PLP), modifica la actividad del AEH-C1-INH. Por otro lado, la clasificación de la gravedad del AEH-C1-INH se basa también en algunos criterios subjetivos, como el impacto en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) y en las actividades de la vida diaria. Es importante tener en cuenta que todos los pacientes con AEH-C1-INH presentan riesgo de un ataque de AE de VRS y de muerte por asfixia, independientemente de los síntomas previos, lo que dificulta el clasificar la enfermedad como leve (26). Por lo tanto, se podría considerar que la enfermedad es grave en todos los pacientes, dado que todos los pacientes tienen riesgo de desarrollar ataques de VRS y asfixia, incluso aquéllos sin ataques previos de VRS. Finalmente, no existe ningún biomarcador validado que pueda medir la gravedad del AEH-C1-INH. Por todo ello, el desarrollo de un instrumento para medir la gravedad del AEH-C1-INH es difícil y aunque se han propuesto varios, ninguno está validado (26). Los diferentes instrumentos publicados miden diferentes factores, tales como la edad de inicio de los ataques de AE, el sexo, la localización de los ataques, el uso de medicación como PLP y la duración y frecuencia de los ataques de AE, así como la alteración que producen en las actividades diarias.

Por el contrario, hay varios instrumentos para medir la gravedad de un ataque de AE, algunos de ellos validados (26,27). Algunos documentos de consenso y guías clínicas de AEH recomiendan que se monitorice la gravedad y frecuencia de los ataques de AE (2,28,29).

### **Carga de enfermedad del AEH-C1-INH**

El AEH-C1-INH supone una importante carga para el paciente debido por un lado al carácter hereditario y la preocupación por la transmisión de la enfermedad a los hijos y por otra al desconocimiento de la enfermedad por los profesionales de la salud al ser una enfermedad rara, con errores diagnósticos y retraso en el diagnóstico (30). Otros motivos que contribuyen a la carga de la enfermedad son la impredecibilidad de los ataques de AE, los ataques dolorosos, el riesgo de asfixia en los episodios de AE de VRS, la necesidad de intervención de emergencia, la preocupación por el acceso a los tratamientos específicos y los efectos secundarios de los mismos, que pueden tener un efecto negativo sobre la CVRS (31).

### **Diagnóstico del AEH-C1-INH:**

El diagnóstico de AEH-C1-INH se basa en la sospecha clínica por la presencia de episodios recurrentes y transitorios de AE cutáneo, dolor abdominal o edema de VRS y la existencia de antecedentes familiares y debe ser confirmado por la realización de pruebas de laboratorio (10). Sin embargo, hay que tener en cuenta que puede haber hasta un 25% de mutaciones de novo (10).

El despistaje del AEH-C1-INH se realiza con la determinación de la concentración sérica de la fracción 4 del complemento (C4), que está bajo entre los episodios en la mayoría de los casos (8,10). Sin embargo, se han descrito casos con C4 normal, por lo que si la sospecha clínica es elevada se deberían determinar de forma simultánea los niveles cuantitativos de C1-INH en suero y la actividad funcional de C1-INH en plasma y si son normales realizar la determinación durante un ataque de angioedema (8,10). Para el diagnóstico de AEH-C1-INH se deben tener al menos dos determinaciones bajas de C1-INH con una separación entre 1 y 3 meses (8,10). Los niveles de C1q son normales, a diferencia del AEA-C1-INH, aunque el diagnóstico de confirmación se realiza mediante el estudio genético del gen *C1NH* o *SERPING1* (8,10).

### **Tratamiento del angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor:**

El tratamiento farmacológico del AEH-C1-INH se basa en tres pilares: controlar los ataques de AE (tratamiento a demanda), prevenir la aparición de ataques de AE (profilaxis a largo plazo: PLP), prevenir la aparición de AE en situaciones de riesgo, tales como procedimientos quirúrgicos o médicos (profilaxis a corto plazo: PCP) (1,32).

En el ámbito internacional existen varios fármacos ya comercializados para el AEH-C1-INH, aprobados para el tratamiento a demanda [concentrado plasmático de C1 inhibidor humano (cpC1INH) intravenoso (IV); C1 inhibidor recombinante humano (rhC1INH) IV; acetato de icatibant subcutáneo (SC); ecalantida SC], para la PLP (ácido tranexámico oral, andrógenos atenuados orales, cpC1INH IV o SC, lanadelumab SC) (1,3,32). En España no están disponibles la ecalantida, el rhC1INH ni el lanadelumab (30 de mayo de 2020).

### ***Tratamiento de los episodios agudos***

Las indicaciones de cuándo tratar un ataque de AE han cambiado a lo largo de los distintos consensos sobre el AEH-C1-INH (1,28,29,32-35). En la última guía clínica internacional de la WAO/EAACI se recomienda tratar cualquier tipo de ataque de AE,



independientemente de la localización (nivel de evidencia bajo D, fuerza de la recomendación FUERTE, acuerdo del 100%) y que los ataques sean tratados tan pronto como sea posible (nivel de evidencia B, fuerza de la recomendación FUERTE y acuerdo del 100%) (1). En la guía internacional canadiense (32) se considera que un tratamiento efectivo debería ser utilizado como tratamiento agudo de los ataques de AE para reducir la duración y gravedad de los ataques (nivel de evidencia: ALTO; fuerza de la recomendación FUERTE).

Existen 4 fármacos específicos para el tratamiento de los ataques de AE en pacientes con AEH-C1-INH: cpC1INH intravenoso (IV), rhC1INH, acetato de icatibant, ecalantida (1,3,32).

En España están comercializados dos cpC1INH humano de administración IV:

- Berinert® (CSL-Behring, Marburgo, Alemania) del que hay dos presentaciones
  - vial 1.500U en 3 mL de disolvente (500U/mL)
  - vial 500U en 10 mL de disolvente (50U/mL)que se puede administrar en personas de cualquier edad (36).
- Cinryze® (Shire HGT, Zug, Suiza; actualmente una empresa de Takeda), con una única presentación en caja con dos viales de 500U cada uno en 5 mL de disolvente (100U/mL). Indicado para el tratamiento de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 2 años de edad y en adelante) (37).

La dosis aprobada para tratamiento de los episodios agudos de angioedema es diferente con los dos cpC1INH humano disponibles:

- Berinert®: 20 U/kg IV (36).
- Cinryze®: 1000U IV (37). Se puede repetir dosis a la hora. Un 66% de los pacientes necesitaron una segunda dosis en el ensayo clínico (38).

En España también está comercializado el acetato de icatibant (Firazyr®, Shire HGT, Zug, Suiza), un bloqueante del B2R de administración SC. Este fármaco está indicado actualmente para el tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años, con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 (39). La dosis en adultos es 30 mg, que se puede repetir a las 6 horas, con un máximo de 3 dosis en 24 horas. En niños y adolescentes (de 2 a 17 años) la dosis se ajusta según el peso (39).

El C1 inhibidor recombinante humano producido en conejos transgénicos (rhC1INH) (Ruconest®, Pharming NV, Leiden, Holanda) está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), pero no está comercializado todavía en España. Ruconest® está indicado para el tratamiento de las crisis agudas de AE en adultos y adolescentes con AEH debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa (40). La dosis aprobada varía en función del peso corporal, siendo 50 U/kg para pacientes con < 84 kg de peso corporal y 4.200 U (dos viales) si el peso corporal ≥ 84 kg. Si la respuesta clínica es insuficiente, se puede administrar una dosis adicional (50 U/kg hasta 4.200 U) con un máximo de dos dosis en un plazo de 24 horas. Recientemente ha sido aprobado para su uso en niños >2 años (41).

Finalmente, la ecalantida (Kalbitor®, Shire HGT), un inhibidor de la Kp, está aprobado por la Food and Drug administration (FDA), pero no fue aprobado por la EMA y por lo tanto no está disponible en España. Está indicado para el tratamiento de ataques agudos

de angioedema hereditario en pacientes  $\geq 12$  años (42). La dosis aprobada es 30 mg (3 mL), administrado SC en 3 inyecciones de 10 mg (1 mL). Si el ataque persiste se puede administrar una dosis adicional de 30 mg en las siguientes 24 horas.

En cuanto al mecanismo de acción de cada fármaco (8), el C1 inhibidor (tanto plasmático como recombinante) actúa inhibiendo el sistema de contacto (inhibición del FXIIa y de la Kp), el sistema del complemento (inhibición de C1r y C1s), el sistema de la coagulación y la fibrinólisis, mientras que el acetato de icatibant es un bloqueante competitivo del B2R y la ecalantida es un inhibidor de la Kp.

En relación con los efectos secundarios de los fármacos utilizados para el tratamiento de los ataques agudos de AE:

- Los efectos secundarios del cpC1INH se describen más adelante, al hablar de la PLP.
- Con el rhC1INH se ha descrito un caso aislado de reacción anafiláctica en una paciente alérgica a conejo que participó como voluntaria sana en un ensayo clínico fase I, por lo que se aconseja evitar en pacientes alérgicos a conejo (32). No se han descrito anticuerpos neutralizantes (43,44).
- En relación con el acetato de icatibant no se ha detectado formación de anticuerpos (45). El único efecto secundario frecuente son las reacciones locales con eritema y edema en el lugar de inyección, atribuido a la acción agonista parcial del acetato de icatibant sobre los B2R (46).
- La ecalantida se asocia con inducción de anticuerpos en hasta un 20% de los pacientes y se han descrito reacciones anafilactoides hasta en un 3,5 % de los pacientes y reacciones de hipersensibilidad menos graves en un porcentaje más alto (45).

Todos los fármacos aprobados para tratamiento de ataques agudos (acetato de icatibant SC, cpC1INH IV, rhC1INH IV) están autorizados para la autoadministración en domicilio por el propio paciente o un familiar (36,37,39,40), excepto la ecalantida que tiene que ser administrada por un profesional sanitario por el riesgo de reacciones anafilácticas (42).

En la guía clínica internacional WAO/EAACI (1) recomiendan que los ataques de AE sean tratados con C1-INH (plasmático o recombinante), ecalantida o icatibant con un nivel de evidencia A y una fuerza de la recomendación FUERTE, con un 90% de acuerdo.

En la guía internacional canadiense (32) consideran que el cpC1INH IV, el acetato de icatibant SC, la ecalantida SC y el rhC1INH IV son tratamientos eficaces de los ataques de AE (nivel de evidencia: ALTO; fuerza de la recomendación FUERTE). Asimismo, indican que los ataques de AE deberían ser tratados precozmente para reducir la morbilidad (nivel de evidencia: MODERADO) y la mortalidad (nivel de evidencia: CONSENSO), con una fuerza de recomendación FUERTE. También consideran que todos los ataques que afectan a la VRS son emergencias médicas y deben ser tratadas inmediatamente con un nivel de evidencia BAJO y una fuerza de recomendación FUERTE (32).

### ***Profilaxis a corto plazo***

Inicialmente la profilaxis a corto plazo (PCP) o preprocedimiento se definía como el tratamiento administrado antes de procedimientos médicos o quirúrgicos para prevenir

que se produzcan episodios de angioedema (10,29). Posteriormente en la guía WAO-EAACI se definió como la práctica de tratar pacientes para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad asociada y consecuente a episodios de AE durante un periodo de tiempo en el que podría haber un riesgo aumentado de tener un ataque de AE o como el tratamiento preventivo administrado con el objetivo de proteger al paciente frente a la probabilidad de desarrollar un ataque durante un periodo ventana, después de estar expuesto a un estímulo descrito como precipitante de ataque (1). Finalmente, en la guía internacional canadiense la PCP se define como el tratamiento utilizado para minimizar el riesgo de ataques de AE cuando el paciente se expone a un desencadenante conocido o potencial de ataques de AE (32). Estas definiciones incluyen el tratamiento preventivo previo a eventos vitales estresantes (exámenes, bodas, etc) o durante periodos especialmente estresantes de la vida (divorcio, etc).

Actualmente disponemos de varios fármacos para administrar previo a procedimientos médicos o quirúrgicos para evitar el desarrollo de AE secundario al traumatismo.

El tratamiento de elección es el cpC1INH IV. Hay disponibles dos presentaciones comerciales en España (Berinert®, CSL-Behring, Marburgo, Alemania y Cinryze®, Shire-HGT, Zug, Suiza). Ambas están aprobadas para profilaxis preprocedimiento (36,37).

Si no se dispone de cpC1INH se pueden utilizar andrógenos atenuados (danazol o estanozolol) desde cinco días antes del procedimiento y hasta dos-tres días después (34). En algunas ocasiones se ha utilizado también ácido tranexámico, pero hay poca evidencia (28,34).

En el caso de no disponer de cpC1INH ni andrógenos atenuados o si no hay tiempo para que éstos actúen por la urgencia del procedimiento se puede utilizar plasma fresco congelado (34).

No se aconseja utilizar acetato de icatibant, ecalantida ni rhC1INH como PCP por su corta vida media y la falta de evidencia (8,34). Además, el acetato de icatibant no disminuye la producción de BK, tan solo bloquea el B2R (8,34).

En la actualización de la Guía internacional de la WAO/EAACI sobre el tratamiento del AEH se recomienda la PCP antes de los procedimientos que puedan desencadenar un ataque de AE con un nivel de evidencia C, una fuerza de la recomendación FUERTE y un grado de acuerdo del 100% (1).

En la última guía internacional-canadiense sobre el manejo del AEH-C1-INH la PCP debería ser considerada previo a procedimientos dentales, quirúrgicos o médicos o desencadenantes conocidos de ataques de AE específicos de pacientes con un nivel de evidencia BAJO y una fuerza de la recomendación FUERTE (32). El cpC1INH debería ser usado como PCP en pacientes con AEH-C1-INH con un nivel de evidencia de CONSENSO y una fuerza de la recomendación FUERTE (32). Por otro lado, se debería disponer de tratamiento específico para ataques agudos de AE durante y tras cualquier procedimiento con un nivel de evidencia BAJO y una fuerza de la recomendación FUERTE (32).

### ***Profilaxis a largo plazo***

La profilaxis a largo plazo (PLP), también denominada profilaxis rutinaria, consiste en el tratamiento continuado o de mantenimiento para disminuir la frecuencia, gravedad y duración de los ataques de AE (1). Se debe considerar en pacientes sintomáticos a pesar de un tratamiento optimizado a demanda de los episodios de AE, teniendo en cuenta la actividad de la enfermedad y la CVRS del paciente (1).

No se han definido las variables de eficacia en PLP. En 1997 Cicardi y col. propusieron como objetivo que el paciente tuviera sólo 1-2 episodios al año (47), cuando el principal tratamiento utilizado como PLP eran los andrógenos atenuados. Actualmente se dispone de otros fármacos y no hay acuerdo entre los expertos sobre cuáles deben ser los objetivos del tratamiento (1,32,48).

Las indicaciones para el inicio de la PLP han ido evolucionando. En la guía clínica internacional WAO/EAACI (1) se recomienda que la PLP se tenga en cuenta para pacientes que van a afrontar eventos de la vida que se asocian con un aumento de la actividad de la enfermedad. Además, se recomienda que los pacientes sean evaluados para la PLP en cada visita y que la carga de enfermedad y la preferencia del paciente sean tenidas en consideración. Ambas recomendaciones tienen un nivel de evidencia bajo (D), un grado de recomendación FUERTE y un acuerdo del 90%. Por otro lado, en la guía clínica internacional-canadiense (32) se recomienda que la PLP es apropiada para algunos pacientes con AEH-C1-INH para reducir la frecuencia, duración y gravedad de los ataques de angioedema con un nivel de evidencia “ALTO” y una fuerza de la recomendación “FUERTE”.

#### *Fármacos utilizados como profilaxis a largo plazo*

**Andrógenos atenuados: danazol (Danatrol®, Sanofi Aventis, Barcelona, España), estanozolol (Winstrol®, Desma laboratorio, SL, Madrid, España).**

Los andrógenos atenuados se administran por vía oral y actúan produciendo un aumento en la síntesis hepática de C1 inhibidor y en el caso del danazol también un aumento de la actividad de la aminopeptidasa plasmática, un catabolizador de la BK (34,47,48). Se puede iniciar el tratamiento con una dosis inicial alta y después bajarla hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. Se aconseja una dosis máxima de 200 mg/día de danazol y 2 mg/día de estanozolol para minimizar el riesgo de efectos secundarios (34,47,48). Los andrógenos tienen muchos efectos secundarios, que se deben fundamentalmente a la actividad hormonal residual y a la alquilación en posición 17-alfa, que produce hepatotoxicidad (34,47,48). Estos efectos secundarios, fundamentalmente los producidos por la actividad hormonal residual son más graves en mujeres, aunque se minimizan utilizando la dosis mínima eficaz (22). Danazol está aprobado para su uso como PLP en el AEH-C1-INH (49), pero no estanozolol (50). La comercialización de Winstrol® (Desma laboratorio SL, Madrid, España) fue suspendida en España en 2015 por revocación de la autorización por la AEMPS el 7/09/2015 (51).

**Acido tranexámico (Amchafibrin®, Meda Pharma SL, Madrid, España).**

El ácido tranexámico inhibe la activación del plasminógeno de forma competitiva, reduciendo su transformación en plasmina y disminuyendo la fibrinólisis. La dosis varía entre 1000 y 3000 mg/día repartidos en 2-3 tomas por vía oral (34,48). Entre los efectos secundarios se incluyen calambres musculares, náuseas, diarrea, hipotensión mareo y cansancio y un riesgo teórico de trombosis, por lo que se debe suspender previo a la cirugía (34). Aunque existen datos limitados sobre su eficacia, se considera baja en la práctica en vida real y se reserva para determinados subgrupos de pacientes (32,48).

**Concentrado plasmático de C1 inhibidor intravenoso (cpC1INH IV)**

El cpC1INH reemplaza el déficit del C1-INH (34,48). El cpC1INH IV (Berinert®, CSL-Behring, Marburgo, Alemania) se empezó a utilizar fuera de indicación como PLP hace más de dos décadas (52-55), aunque actualmente sigue sin estar aprobado para su uso como PLP por la falta de ensayos clínicos (36).

En 2008 otro cpC1INH IV (Cinryze®, Shire HGT, actualmente parte de Takeda, Zug, Suiza) fue aprobado por la FDA para su uso como PLP. Actualmente está aprobado su uso como PLP a una dosis fija de 1000U IV dos veces en semana a partir de los 6 años por la FDA (56) y la EMA (37). Su mecanismo de acción se basa en el reemplazo del déficit del C1-INH (34,48).

El uso regular de cpC1INH IV (Cinryze®) previene el desarrollo de ataques de AE, como se demostró en un ensayo cruzado controlado con placebo en 22 pacientes con  $\geq 2$  ataques de AE al mes, que recibieron 1000 U IV cada 3-4 días durante 12 semanas, seguido de un periodo similar de placebo o viceversa (38). El cpC1INH disminuye la frecuencia de ataques de AE en un 50,8% (4,24-2,09 ataques/mes,  $p < 0,001$ ), su duración (de  $>4$  h a 2 h,  $p = 0,02$ ) y la gravedad de los ataques, así como el número de tratamientos de rescate agudos (38). En un estudio de extensión abierto posterior con la misma dosis se produjo una reducción del 93,7% de los ataques de AE (0,19 ataques/mes; rango intercuartílico: 0,00-0,64) en comparación con la tasa histórica de ataques (57). El 87,7% de los pacientes presentaron una frecuencia de ataques  $\leq 1$ /mes durante el tratamiento profiláctico y el 34,9% no tuvieron ataques durante el estudio. Sin embargo, el 7,5% de los sujetos siguieron presentando ataques frecuentes de AE (57). El cpC1INH IV fue bien tolerado en el estudio (57). En otro estudio los pacientes con  $>1$  ataque/mes fueron elegibles para un aumento de dosis a 1500U, 2000 U y 2500 U IV dos veces en semana, con reducción de ataques en la mayoría de los pacientes y buena tolerancia (57).

La EMA aprobó Cinryze® IV para la prevención rutinaria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 6 años de edad y en adelante) con crisis recurrentes y severas de angioedema hereditario (AEH), que presentan intolerancia a los tratamientos preventivos orales o que no están adecuadamente protegidos por dichos tratamientos, o pacientes que no son adecuadamente controlados con el tratamiento agudo repetido (37). La dosis aprobada de Cinryze® es 1000U dos veces en semana (cada 3-4 días) en adolescentes y adultos y 500 U dos veces en semana en niños entre 6 y 11 años (37).

El control del AEH no es total con la PLP con cpC1INH IV y se producen ataques de angioedema disruptivos cuando se utiliza a la dosis aprobada (1000U 2 veces en semana) (38,59,60). En una encuesta aproximadamente el 20% de los pacientes que usaban cpC1INH IV presentaban ataques disruptivos de AE una vez al mes y más del 10% experimentaban ataques dos o tres veces en semana (59).

En la práctica clínica debe individualizarse la dosis y el intervalo del cpC1INH IV, llegando en algunos pacientes a administrarse cada 48 horas (55,58,61).

Se ha estudiado la satisfacción y experiencia de los pacientes con el cpC1INH IV para tratamiento agudo o PLP en 50 pacientes de Estados Unidos (60). En este estudio 47 (94%) pacientes estaban utilizando el cpC1INH IV como PLP. La mayoría de los pacientes se administraban el cpC1INH a través de una vena periférica ( $n = 34$ ) y 19 habían utilizado un puerto venoso central (17 en el momento de la encuesta; 2 previamente). La mayoría de los respondedores (62%) que utilizaban una vena periférica para administrar el tratamiento referían haber tenido dificultad en encontrar una vena utilizable o en hacer que la infusión funcionara correctamente al menos algunas de las veces. Las razones principales por las que los médicos recomendaron los puertos venosos

centrales a los respondedores de la encuesta fueron problemas con el acceso venoso, venas exhaustas y la frecuencia de los ataques. El 47% de los respondedores que usaban puertos venosos centrales experimentaron problemas tales como oclusión, trombosis e infección. En esta encuesta los respondedores que utilizaban PLP con cpC1INH IV habían presentado una media de 2,3 ataques de AE al mes durante los 6 primeros meses del tratamiento (60).

En nuestra experiencia 1 de 2 pacientes que usaron puerto venoso central presentó una sepsis secundaria (55). En otra encuesta realizada en Estados Unidos (62) los pacientes refirieron su preferencia por métodos de administración de fármacos no invasivos, preferentemente orales o subcutáneos.

### **Concentrado plasmático de C1 inhibidor subcutáneo (cpC1INH SC)**

Posteriormente se han desarrollado formulaciones subcutáneas de cpC1INH para su uso como PLP en AEH-C1-INH.

- CSL830 (estudios COMPACT1, COMPACT2) (CSL-Behring, Marburgo, Alemania):

CSL830 es una formulación concentrada de concentrado plasmático de C1 inhibidor humano (500U/mL) que se testó para uso SC en el ensayo clínico fase 2 COMPACT 1 (NCT01576523), demostrándose que era bien tolerado y capaz de producir un incremento dosis dependiente y relevante en la función plasmática del C1-INH (63).

Posteriormente se realizó el ensayo clínico fase 3 COMPACT 2 cruzado aleatorizado controlado con placebo (NCT01912456), en el que participaron 90 pacientes con AEH-C1-INH  $\geq 12$  años, con historia de  $\geq 2$  ataques de AE al mes, que requerían tratamiento (64). Los 90 pacientes fueron aleatorizados a CSL830 SC (40 UI/kg o 60 UI/kg) o placebo dos veces en semana durante dos periodos de 16 semanas y 79 completaron el ensayo. La variable principal de valoración fue el número de ataques de AE confirmados por los investigadores. La frecuencia de ataques de AE se redujo de forma significativa con ambas dosis de CSL830, comparado con el placebo, siendo la mejoría mayor en el grupo de 60 UI/kg. Así, el número de ataques de AE al mes fue 0,5 en el grupo de 60 UI/Kg, 1,2 en el grupo de 40 UI/Kg y 4,0 en el grupo placebo (64). La tasa de ataques de AE se redujo una diferencia media de  $-2,42$  ataques al mes (intervalo de confianza 95% [IC],  $-3,38$  a  $-1,46$ ) con la dosis de 40U/kg y de  $-3,51$  ataques al mes; 95% IC,  $-4,21$  a  $-2,81$  con la dosis de 60U/kg en comparación con el placebo; siendo significativas ( $P < 0,001$  ambas comparaciones).

Además, una mayor proporción de pacientes en profilaxis con CSL830 SC estuvieron libres de ataques durante el estudio que los que recibieron placebo (38%-40% vs. 9%) (64). CSL830 también fue más eficaz que el placebo en otras medidas de resultados secundarias, tales como tener respuesta (definido como  $\geq 50\%$  de reducción en el número de ataques en comparación con el placebo), la gravedad y duración de los ataques de AE y el uso de medicación de rescate. La tasa de respuesta fue del 76% (IC 95% 62 - 87) en el grupo de 40 UI/kg y 90% (IC 95% 77 a 96) en el grupo de 60 UI/kg. Por otro lado, la necesidad de medicación de rescate se redujo de 5,55 usos al mes a 1,13 usos al mes en el grupo de 40 UI/kg y de 3,89 usos a 0,32 usos al mes en el grupo de 60 UI/kg, ambos comparados con sus respectivos placebos. Además, se estudió la capacidad de CSL830 para mantener una función de C1-INH en plasma de al menos un 40% del valor normal, un nivel que se considera protector de los ataques de AE. Los niveles de C1-INH plasmáticos alcanzaron el estado estacionario tras tres semanas de tratamiento. Con la

dosis de 60 UI/Kg la mediana de la función de C1-INH en plasma fue 48% (rango 38–60) con una reducción dosis-dependiente en el riesgo de ataques de AE, mientras con la dosis de 40 UI/Kg fue 40,2% (64).

En los pacientes con datos evaluables de ambas dosis de CSL830 la mediana de la reducción del número normalizado de ataques de AE frente al placebo fue 88,6% (RIQ 69,6 – 100,0) con la dosis de 40 UI/kg y 95,1% (RIQ 79,0 -100) con la de 60 UI/kg de CSL830. El porcentaje de pacientes que respondieron fue 76% en el grupo de 40 UI/kg, frente al 90% en el grupo tratado con 60 UI/kg.

La prevalencia de eventos adversos fue similar en los pacientes que recibieron CSL830 y en los que recibieron placebo, siendo las reacciones locales transitorias leves los más frecuentes.

El análisis conjunto de los efectos secundarios descritos en ensayos clínicos y en vida real del cpC1INH indican que tiene un perfil de seguridad muy bueno. Sin embargo, hay que tener en cuenta:

- Riesgo teórico de transmisión de agentes infecciosos: entre 1979 y 1985 estuvo disponible en Italia un cpC1INH IV de Inmuno Vienna para el tratamiento compasivo de ataques graves de AE amenazantes para la vida. En ese momento los productos plasmáticos no se sometían a procedimientos virucidas y se produjo transmisión de hepatitis C, pero no VIH (65). Posteriormente, la política de selección de donantes, junto con el análisis de las donaciones plasmáticas y de la mezcla de plasma para posibles contaminantes víricos, así como los métodos introducidos en la fabricación para inactivar y/o retirar virus y otros agentes adventicios que podrían estar presentes en la mezcla de sueros, junto con la farmacovigilancia regular han reducido el riesgo de transmisión de infecciones (66), no conociéndose casos con los cpC1INH actualmente comercializados (1,32).
- Trombosis: se comunicó un efecto procoagulante de Berinert® IV a dosis muy altas (>200U/kg) en uso fuera de indicación en recién nacidos para prevenir síndrome de extravasación capilar tras circulación extracorpórea en cirugía cardíaca (67,68), que no se ha visto con las dosis aprobadas para AEH-C1-INH (1,8,32). La FDA publicó una alerta sobre el desarrollo de 10 acontecimientos trombóticos serios en pacientes en tratamiento con Cinryze® IV (69), que finalmente se atribuyó al uso de catéteres venosos centrales para facilitar su autoadministración IV (70). Se desaconseja totalmente el uso de accesos venosos centrales. Los pacientes pueden ser entrenados en la autoadministración IV directa.
- Reacciones anafilácticas y anafilaxia (muy raro) (8,71).
- Desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti C1-INH: se ha documentado el desarrollo de anticuerpos antiC1-INH, pero sin pérdida de función (72).

En junio 2017 la FDA aprobó la dosis de 60 U/Kg de CSL830 subcutáneo (Haegarda®, CSL-Behring, Marburgo, Alemania) dos veces en semana, para la profilaxis de los ataques de AE en adolescentes y adultos con AEH-C1-INH (73,74). Este cpC1INH SC de CSL-Behring conserva en Europa el nombre de Berinert® y se está haciendo una aprobación descentralizada. Esta misma dosis es la que está siendo aprobada en diferentes países europeos y la que acaba de comercializarse en España el 01 de abril de 2020, donde se han comercializado viales de 2000U (75).

- Cinryze® líquido SC

Se han publicado datos de un ensayo clínico fase III con otro concentrado subcutáneo de C1 inhibidor plasmático (Cinryze® líquido) (NCT02584959) (Shire HGT, Zug, Suiza; actualmente una empresa de Takeda) (76). En este estudio se utilizó una dosis fija de cpC1INH SC 2,000 U líquido (ya diluido) dos veces en semana. Se incluyeron pacientes  $\geq 12$  años con  $\geq 2$  ataques mensuales previo al reclutamiento o al inicio de la PLP. La variable primaria de eficacia fue el número de ataques normalizado (NNA) versus placebo. Otras variables de eficacia fueron la proporción de pacientes con una reducción de ataques  $\geq 50\%$ , la gravedad de los ataques, el número de días libres de ataques y la seguridad. Setenta y cinco pacientes fueron aleatorizados y 58 (77%) completaron el estudio. La media de los mínimos cuadros del número de ataques normalizados se redujo de 3,9 con placebo a 1,6 con cpC1INH SC (desde el día 1;  $P < 0,0001$ ). Se produjo una reducción del 79,5% (mediana) en los ataques de AE con respecto al placebo desde el día 1 (media [desviación estándar] 59,52% [69,06]) y del 84,6% (mediana) desde el día 15 (media [DE] 63,48%). La mayoría de los pacientes presentaron  $\geq 50\%$  de reducción en la tasa de NNA con cpC1INH (desde el día 1, 78%). Un total de 8,8% de los pacientes tratados con placebo estuvieron libres de ataque y 5,3%, 22,8% y 63,2% presentaron ataques leves, moderados o graves, respectivamente; 37,5% de los pacientes tratados con cpC1INH SC estuvieron libres de ataques y 8,9%, 26,8%, y 26,8% tuvieron ataques leves, moderados o graves, respectivamente. La tasa de acontecimientos adversos graves surgidos durante el tratamiento fue similar entre ambos grupos (52% vs 56% para cpC1INH cruzado vs placebo, respectivamente).

Por ahora Shire HGT no ha solicitado autorización de aprobación de Cinryze® líquido para la PLP en AEH.

Se ha publicado una comparación indirecta de los dos ensayos clínicos independientes que demuestran la eficacia de dos cpC1INH comercializados como PLP: Cinryze® 1000U IV 2 veces en semana (CHANGE; NCT01005888; 14 semanas;  $n=22$ ) y HAEGARGA® SC 60U/kg 2 veces en semana (COMPACT; NCT01912456;  $n=45$ ) (77). Los dos ensayos eran aleatorizados, doble ciego comparados con placebo y cruzados. Se utilizaron los datos individuales de los pacientes de cada ensayo para realizar la comparación indirecta del efecto del tratamiento. La reducción de ataques de AE (reducción absoluta y en porcentaje de la media/mediana del número de ataques de AE mensuales con respecto al placebo) se comparó entre las dos formulaciones de C1-INH a las dosis aprobadas/recomendadas.

La reducción absoluta en la media mensual de ataques de AE fue 3,6 (IC 95% 2,9, 4,2) para el cpC1INH SC 60 UI/kg vs. placebo y 2,3 (1,4, 3,3) para el cpC1INH IV vs. placebo; la diferencia entre productos fue 1,3 (0,1, 2,4;  $P = 0,034$ ) (77).

La media del porcentaje de reducción en la tasa mensual de ataques de AE fue significativamente mayor con el cpC1INH SC comparado con el cpC1INH IV (84% vs. 51%;  $P < 0,001$ ) (77). Los porcentajes de pacientes con reducciones en la tasa mensual de ataques de AE  $\geq 50\%$ ,  $\geq 70\%$ , y  $\geq 90\%$  frente al placebo fueron significativamente mayores con cpC1INH SC comparado con cpC1INH IV (reducción  $\geq 50\%$ : 91% vs. 50%, odds ratio [OR] = 10,33,  $P = 0,003$ ; reducción  $\geq 70\%$ : 84% vs. 46%, OR = 6,19,  $P = 0,005$ ; reducción  $\geq 90\%$ : 57% vs. 18%, OR = 6,04,  $P = 0,007$ ).

Este análisis sugiere que el cpC1INH SC 60UI/kg dos veces en semana produce una reducción de ataques de AE mayor que el cpC1INH IV 1000U dos veces en semana como PLP (77).

## **Lanadelumab**



Posteriormente, lanadelumab (denominado anteriormente DX2930, SHP643) (Takhzyro®, Shire HGT, actualmente parte de Takeda, Zug, Suiza) fue aprobado por la FDA (78,79) y la EMA (80,81) para PLP en pacientes con angioedema hereditario  $\geq 12$  años. Este fármaco se administra de forma SC y la dosis aprobada es 300 mg/2 semanas durante los 6 primeros meses, pudiendo pasar a 300 mg/4 semanas si están bien controlados tras estos 6 meses. Lanadelumab es un anticuerpo monoclonal anti Kp.

El estudio pivotal de fase 3 “Hereditary Angioedema Long-Term Prophylaxis” (HELP) fue multicéntrico, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego (NCT02586805, EudraCT 2015-003943-20) (82). Los pacientes fueron tratados durante 26 semanas con tres dosis diferentes de lanadelumab SC (150 mg cada 4 semanas, 300 mg cada 4 semanas o 300 mg cada 2 semanas) o placebo. Su objetivo primario fue investigar la eficacia de lanadelumab SC en comparación con placebo como PLP de los ataques de AE. También se analizó la seguridad a largo plazo de lanadelumab en este estudio (82) y en la fase abierta (83,84). En la fase abierta los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (TEAEs por sus siglas en inglés). fueron referidos por aproximadamente un 95% de los pacientes y eran mayoritariamente de gravedad leve/moderada. El TEAE más frecuente relacionado con el tratamiento fue el dolor en el lugar de inyección, siendo la mayoría leves. Los TEAEs de especial interés fueron referidos por 8 (3,8%) pacientes; ninguno era grave. Seis (2,8%) pacientes abandonaron el estudio por TEAEs, uno de los cuales era relacionado con el tratamiento (pápulas en el lugar de inyección). No ocurrieron TEAEs graves ni muertes relacionados con el tratamiento. Se detectaron anticuerpos antilanelumab en 21 (9,9%) pacientes, incluyendo 6 (2,8%) con anticuerpos neutralizantes, pero sin impacto clínico perceptible.

Con relación a los diferentes fármacos utilizado para PLP la guía de 2018 de la WAO/EAACI sugiere que el uso de andrógenos sea considerado como de segunda línea con un nivel de evidencia intermedio (C), una fuerza de recomendación DEBIL y un acuerdo mayoritario (entre el 50-70%) (1). En esa guía se recomienda el uso de cpC1INH como primera línea en la PLP, con un nivel de evidencia alto (A), una fuerza de recomendación FUERTE y un acuerdo mayoritario (entre el 50-70%) (1). Como se aprecia por los porcentajes de acuerdo, hubo bastante discusión en este punto, probablemente por la menor disponibilidad de cpC1INH y su elevado coste. En esta guía también se sugiere una adaptación de la PLP en términos de dosis e intervalo según necesidades para minimizar la carga de enfermedad con un nivel de evidencia bajo (D), una fuerza de recomendación DEBIL y un acuerdo del 100% (1). Cuando se elaboró esta guía no estaba aprobado lanadelumab para PLP en ningún país, por lo que no está incluido en la misma.

En la guía internacional-canadiense se indica que el cpC1INH y el lanadelumab son tratamientos eficaces para la PLP en el AEH-C1-INH tipo I y II, ambos con nivel de evidencia “ALTO” y fuerza de la recomendación “FUERTE” (32), mientras que los andrógenos atenuados se consideran eficaces en algunos pacientes con AEH-C1-INH con un nivel de evidencia “MODERADO” y un grado de recomendación “FUERTE”. Se considera en esta guía clínica que el cpC1-INH SC o el lanadelumab SC deberían ser tenidos en cuenta como tratamiento de primera línea en la PLP en pacientes con AEH-C1-INH tipos I y II, con nivel de evidencia de “CONSENSO” y fuerza de la recomendación “FUERTE” (32). Por otro lado, se recomienda que los andrógenos atenuados y antifibrinolíticos no deberían usarse como tratamiento de primera línea en la PLP de pacientes con AEH-C1-INH tipo I y II con nivel de evidencia de “CONSENSO” y fuerza de la recomendación “FUERTE” (32).

### Ventajas de cpC1INH SC en el tratamiento del AEH-C1-INH

- Eficacia rápida y sostenida, con disminución de los ataques de AE disruptivos, mayor con respecto a pacientes tratados con cpC1INH IV, con disminución también del uso de tratamientos de rescate y de la gravedad de las crisis de AE.
- Seguridad en los ensayos clínicos realizados.
- Disminución de la carga del tratamiento IV del cpC1INH y de las dos administraciones semanales del cpC1INH tanto IV como SC.
- La administración subcutánea facilita la autoadministración, por lo que favorece el tratamiento domiciliario.
- Mejora en la calidad de vida como consecuencia de lo descrito previamente.

### **PROPUESTA DEL GEAB DE PROTOCOLO CON cpC1INH SUBCUTANEO (BERINERT®) COMO PROFILAXIS A LARGO PLAZO:**

Ante la comercialización en España de Berinert® SC para su uso como PLP en adolescentes y adultos con fecha 01/04/2020 (75), el Grupo Español de Estudio de Angioedema mediado por Bradicina (GEAB) de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (GEAB) ha preparado un protocolo de uso de este fármaco que ayude a individualizar el tratamiento. A pesar de que la dosis aprobada de Berinert® subcutáneo como PLP es 60U/kg dos veces en semana (75), nuestro grupo propone iniciar el tratamiento con una dosis más baja. Para ello nos basamos en la experiencia personal con algunos pacientes controlados con dosis muy inferiores (1500U SC 2 veces en semana) y en la gran variabilidad de la respuesta individual de los pacientes en los ensayos clínicos CHANGE® (CSL830 40 y 60 U/kg SC 2 veces en semana) y SAHARA® (Cinryze® líquido listo para administrar 2000U 2 veces en semana).

En el ensayo clínico SAHARA® se utilizó una dosis fija de otro cpC1INH SC (Cinryze® líquido). La dosis estudiada fue 2000U 2 veces en semana independientemente del peso del paciente) (76).

Para la dosis inicial habría que tener en cuenta el peso del paciente, el número de ataques de AE y el tratamiento previo y que en España se han comercializado viales de 2000U de Berinert®.

### **ADULTOS**

**Dosis inicial:** Berinert® SC 2000U 2 veces en semana.

Revisar cada dos meses y ajustar dosis e intervalo según evolución clínica:

- Si respuesta incompleta subir a 2000U 3 veces en semana, si no mejoría subir a 4000U 2 veces en semana con dosis máxima 60U/kg dos veces en semana.
- Si respuesta completa aumentar intervalo a los 3 meses de estar controlado: 4 días, 5 días, etc de forma sucesiva.

En casos graves (más de 3 episodios semanales de AE y/o necesidad de PLP con cpC1INH cada 2 días) y/o paciente de > 100 kg de peso se podría empezar directamente con la dosis aprobada de 60U/kg dos veces en semana y después ajustar según evolución.

- Si mejoría bajar a 2000U 3 veces en semana. Si sigue bien bajar a 2000U 2 veces en semana. aumentar intervalo a 4 días, 5 días, etc de forma sucesiva.

### **ADOLESCENTES:**

Se propone iniciar con la misma dosis de 2000U SC 2 veces en semana, pero evaluar al inicio mensualmente, aumentando antes el intervalo entre dosis si estuvieran controlados.

**Dosis inicial:** Berinert® SC 2000U 2 veces en semana.

Revisar cada mes y ajustar dosis e intervalo según evolución clínica:

- Si respuesta incompleta subir a 2000U 3 veces en semana, si no mejoría subir a 4000U 2 veces en semana con dosis máxima 60U/kg.
- Si respuesta completa aumentar intervalo al mes de estar controlado: 4 días, 5 días, etc de forma sucesiva.

### **EMBARAZO:**

Se puede utilizar cpC1INH SC en el embarazo. Se aconseja utilizar la dosis más baja que controle los síntomas.

### **Niveles de D-dímero, C1q, C4, C1 inhibidor antigénico y C1 inhibidor funcional:**

Se aconseja realizar una determinación de estos parámetros previo a iniciar la PLP con cpC1INH SC y al mes de iniciado el tratamiento. También sería aconsejable realizarla previo a cada cambio de dosis y al mes del cambio.

### **Tratamiento de ataques agudos de AE y PCP en pacientes en PLP con Berinert® subcutáneo**

Aunque los pacientes estén realizando PLP y estén totalmente controlados, sin episodios de AE, deben disponer en el domicilio de tratamiento específico para ataques agudos de AE y realizar PCP previa a intervenciones quirúrgicas y procedimientos de riesgo.

## REFERENCIAS

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73:1575–1596.
2. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69:602-16.
3. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1136–1148.
4. Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:884–885.
5. Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Witzke G, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy* 2019;74:2479-2481.
6. 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;94:498–503.
7. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:73.
8. Caballero Molina T, Pedrosa Delgado M, Gómez Traseira C. Angioedema hereditario [Hereditary angioedema]. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:356–365.
9. Reshef A, Zanichelli A, Longhurst H, Relan A, Hack E. Elevated D-Dimers in Attacks of Hereditary Angioedema are not associated with increased Thrombotic Risk. *Allergy*. 2015. 70: 506-513.
10. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21(5):333–347. [published correction appears in *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22(2):3 p following 153].
11. Cicardi M, Zuraw B. Angioedema due to Bradykinin Dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1132-41.
12. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course *Am J Med*. 2006;119:267-74.
13. Gómez-Traseira C, Pérez-Fernández E, López-Serrano MC, García-Ara MC, Pedrosa M, López-Trascasa M, et al. Clinical Pattern and Acute and Long-term Management of Hereditary Angioedema Due to C1-Esterase Inhibitor Deficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015;25(5):358-364.
14. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):619-627.
15. Cohen N, Sharon A, Golik A, Zaidenstein R, Modai D. Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock. *J Clin Gastroenterol*. 1993;16:237-9.
16. Bork K. Hypovolemic shock caused by ascites in hereditary angioedema. *Med Klin (Munich)*. 1998;93:554.
17. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the

- third C1 esterase Inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: S51-131.
18. 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: 692-7.
  19. Bork K, Brehler R, Witzke G, Boor S, Heineke W, Hardt J. Blindness, tetraparesis, and other signs of irreversible brain damage in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(4):520–521.
  20. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Bocassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci* 1982;284:2-9.
  21. Bork K, Siedlcki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;75:349-354.
  22. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):308–320.
  23. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Fabien V, et al. Triggers and Prodromal Symptoms of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016;26(6):383–386.
  24. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the angioedema activity score. *Allergy* 2013; 68:1185–92.
  25. Forjaz MJ, Ayala A, Caminoa M, N Prior, E Pérez-Fernández, T Caballero, on behalf of DV-HAE-QoL Group. HAE-AS, a specific disease activity scale for hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency [published online ahead of print, 2020 Jan 14]. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2020;10.18176/jiaci.0479. doi:10.18176/jiaci.0479
  26. 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.
  27. Caballero T. Efficacy assessments in randomized controlled studies of acute therapy for hereditary angioedema. *J Clin Immunol*. 2012;32(6):1204-1212.
  28. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J*. 2012;5(12):182–199.
  29. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:458–67.
  30. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet L, Aberer W, Fabien V, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(4):394–398.
  31. Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):597–616.
  32. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:72.
  33. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:24.

34. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:422–443. [published correction appears in *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:3 p following 153].
35. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:50.
36. Berinert® (concentrado plasmático de C1 inhibidor) [Ficha técnica]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70695/70695\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70695/70695_ft.pdf) Acceso: 25/07/2020.
37. Cinryze® (concentrado plasmático de C1 inhibidor) [Ficha técnica]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11688001/FT\\_11688001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11688001/FT_11688001.pdf) Acceso: 25/07/2020.
38. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513–522.
39. Firazyr® (acetato de icatibant) [Ficha técnica]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08461001/FT\\_08461001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08461001/FT_08461001.pdf) Acceso: 25/07/2020.
40. Ruconest® (C1 inhibidor humano recombinante) [Ficha técnica]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ruconest-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ruconest-epar-product-information_es.pdf) Acceso: 25/07/2020.
41. Pharming receives European Commission approval for treatment of acute hereditary angioedema attacks in children with RUCONEST®. Disponible en: <https://www.pharming.com/news/pharming-receives-european-commission-approval-treatment-acute-hereditary-angioedema-attacks> Acceso 25/07/2020.
42. Kalbitor® (ecallantide) [Full prescribing information]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125277s0701b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125277s0701b1.pdf) Acceso 25/07/2020.
43. Hack CE, Mannesse M, Baboeram A, Oortwijn B, Relan A. Immunogenicity assessment of recombinant human c1-inhibitor: an integrated analysis of clinical studies. *BioDrugs* 2012;26:303–13.
44. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A, Lumry W, Moldovan D, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:163–9.
45. Longhurst H. Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus. *Front Med (Lausanne)*. 2018;4:245.
46. Zanichelli A, Maurer M, Aberer W, Caballero T, Longhurst HJ, Bouillet L, Fabien V, Andresen I; IOS Study Group. Long-term safety of icatibant treatment of patients with angioedema in real-world clinical practice. *Allergy*. 2017;72(6):994–998.
47. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):194–6.
48. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67(2):147–157.

49. Ficha técnica Danatrol®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56256/56256\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56256/56256_ft.pdf) Acceso 17/07/2020
50. Monografía ATC sobre Winstrol® en Vademecum®. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-estanozolol-a14aa02> Acceso 17/07/2020.
51. Revocación autorización de comercialización de Winstrol® por la AEMPS. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=41167> Acceso 17/07/2020
52. Bork K, Witzke G. Long term prophylaxis with C1 inhibitor (C1INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:677-82.
53. 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 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:904-8.
54. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1 inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion* 2009;49:1987-1995.
55. Pedrosa M, Lobera T, Panizo C, Jurado J, Caballero T. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(4):271–273.
56. Cinryze® (concentrado plasmático de C1 inhibidor) prescribing information. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/75907/download> Acceso 25/07/2020.
57. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med*. 2012;125(9):938e1–7.
58. Bernstein JA, Manning ME, Li H, White MV, Baker J, Lumry WR, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):77–84.
59. Banerji A, Busse P, Christiansen SC, Li H, Lumry W, Davis-Lorton M, et al. Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(3):213–7.
60. Riedl MA, Banerji A, Busse PJ, Johnston DT, Davis-Lorton MA, Patel S, et al. Patient satisfaction and experience with intravenously administered C1-inhibitor concentrates in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(1):59-64.
61. Loli-Ausejo D, Entrala A, Cabañas R, Jurado-Palomo J, Mañas-Rueda C, Hernández-Martín I, et al. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019, 15(Suppl 4):20 (O35).
62. Jaison Jose, Erik B. Lehman, Timothy Craig. Evaluating satisfaction of patients with hereditary angioedema with their past and present treatments: Implications for future therapies. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(1):74-80.
63. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy*. 2015;70(10):1319–1328.
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;376:1131–40.

65. Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, Rumi MG, Agostoni A. Reduction in transmission of hepatitis C after the introduction of a heat-treatment step in the production of C1-inhibitor concentrate. *Transfusion*. 1995;35:209–212.
66. Simon TL, Kalina U, Laske R, Mycroft S, Widmer E, Roth NJ. Manufacturing of plasma-derived C1-inhibitor concentrate for treatment of patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41:99–107.
67. Horstick G, Berg O, Heimann A, Gotze O, Loos M, Hafner G, Bierbach B, Petersen S, Bhakdi S, Darius H, Horstick M, Meyer J, Kempfski O. Application of C1-esterase inhibitor during reperfusion of ischemic myocardium: dose-related beneficial versus detrimental effects. *Circulation*. 2001;104:3125–31.
68. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schwerwiegende thrombenbildung nach Berinert® HS. *Deutsches Ärzteblatt*. 2000;97:1016.
69. Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB. Thrombotic events associated with C1-esterase inhibitor products in patients with hereditary angioedema: investigation from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system database. *Pharmacotherapy*. 2012;32:902–9.
70. Kalaria S, Craig T. Assessment of hereditary angioedema treatment risks. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:519–22.
71. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci*. 2003;29:221–227.
72. Farkas H, Varga L, Moldovan D, Obtulowicz K, Shirov T, Machnig T, et al. Assessment of inhibitory antibodies in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1 inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117:508–513.
73. Haegarda®. FDA approval. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-subcutaneous-c1-esterase-inhibitor-treat-rare-genetic-disease> Acceso 25/07/2020
74. Haegarda® package insert. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/105611/download> Acceso 25/07/2020.
75. Berinert® (concentrado plasmático de C1 inhibidor) [Ficha técnica]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82885/82885\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82885/82885_ft.pdf) Acceso: 25/07/2020.
76. Lumry WR, Martinez-Saguer I, Yang WH, Bernstein JA, Jacobs J, Moldovan D, et al. Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1610-1618.e4.
77. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo J-P, Machnig T, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:13.
78. Takhzyro® (lanadelumab). FDA approval. Disponible en <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-new-treatment-rare-hereditary-disease>. Acceso 25/07/2020.
79. Takhzyro® (lanadelumab). FDA package approval. Disponible en [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/761090Orig1s000Ap prov.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761090Orig1s000Ap prov.pdf) Acceso 25/07/2020.
80. Takhzyro® (lanadelumab). CHMP assessment report. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf) Acceso 25/07/2020.



81. Takhzyro® (lanadelumab). EMA approval. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro#authorisation-details-section> Acceso 25/07/2020.
82. 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(20):2108-2121. Erratum in: *JAMA*. 2019;321(16):1636.
83. Sexton DJ, Brown NJ, Lumry WR, Gower RG, Hao J, Lu P, Zafra HTV. Lanadelumab And Cardiovascular Risk: Findings From The Phase 3 HELP Study. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143 (2, Suppl.): AB45.
84. Long-term Safety and Efficacy Study of DX-2930 (SHP643) to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02741596>. Acceso 25/07/2020.