



# Stato della gestione dell'HAE in Europa



**HAEi**

International Patient Organization  
for C1 Inhibitor Deficiencies



Queste immagini si riferiscono alla stessa donna; durante un attacco facciale e in assenza di attacco.

“ Ci sono voluti anni per ottenere una diagnosi. All’epoca ho perso giorni di scuola, sono stata licenziata varie volte e ho subito due operazioni inutili, tutto perché nessuno capiva che soffrivo di HAE. ”

# Sezione 1 - Informazioni preliminari

## Affrontare l'angioedema ereditario

---

L'angioedema ereditario (HAE) è una malattia ereditaria rara e potenzialmente mortale con sintomi che si manifestano sotto forma di attacchi gravi, dolorosi e ricorrenti di edema (gonfiore). I pazienti affetti da HAE spesso soffrono per diversi anni e possono essere soggetti a procedure mediche e interventi chirurgici non necessari prima di ottenere una diagnosi accurata. Sebbene l'HAE non possa essere curato, l'uso intelligente dei trattamenti disponibili può aiutare i pazienti a condurre una vita relativamente normale.

### Che cos'è l'HAE?

L'HAE colpisce con un'incidenza compresa tra una persona su 10.000 e una persona su 50.000 in tutto il mondo.<sup>1,2</sup> L'HAE è ereditario perché il difetto genetico viene trasmesso dalla famiglia. Se un genitore è affetto da HAE, esiste una probabilità del 50% che i figli ereditino la malattia.<sup>1</sup> Tuttavia, l'assenza di storia familiare non esclude la diagnosi di HAE; gli studiosi riportano che il 25% dei casi di HAE riguarda pazienti nei quali si è verificata una mutazione spontanea del gene per l'inibitore C1 al concepimento. Questi pazienti possono trasmettere il gene difettoso alla prole.<sup>3</sup>

Le persone affette da HAE sono soggette ad attacchi di edema pronunciato che colpisce varie parti del corpo tra le quali mani, piedi, viso, vie respiratorie (gola) e organi interni. L'edema della glottide è la forma più pericolosa di HAE poiché si può verificare l'occlusione delle vie aeree con conseguente morte per soffocamento. Gli attacchi alla glottide devono essere trattati come un'emergenza e i pazienti devono essere soccorsi immediatamente da un medico non appena si sospetta l'interessamento della glottide. Gli studi rivelano che oltre il 50% di pazienti subisce almeno un attacco alla glottide nel corso della vita.<sup>4,5</sup>

Quasi tutti i pazienti con HAE sono soggetti ad attacchi addominali.<sup>6</sup> L'edema dell'addome comporta dolore intenso e lancinante, vomito e diarrea.<sup>1,7,8</sup> Circa un terzo dei pazienti con HAE non diagnosticato viene sottoposto a un inutile intervento chirurgico durante gli attacchi addominali poiché i sintomi fanno pensare a un'emergenza chirurgica.<sup>1</sup> L'edema di viso, mani, piedi e altre parti del corpo altera fortemente i lineamenti ed è estremamente doloroso e debilitante. Non è insolito che gli attacchi interessino più di una parte del corpo.

Se non viene trattato, un attacco medio dura dalle 24 alle 72 ore, ma alcuni attacchi possono andare avanti per più di una settimana.<sup>7</sup> Nella maggior parte dei casi, il primo attacco si verifica durante l'infanzia o l'adolescenza.<sup>5</sup> Gli attacchi si manifestano per lo più spontaneamente senza motivo apparente. Tuttavia, le cause scatenanti sono state attribuite ad ansia, stress, piccoli traumi, determinate procedure mediche, chirurgiche e odontoiatriche e malattie quali raffreddore o influenza. È stato dimostrato che causano attacchi di HAE anche gli ACE inibitori (farmaci per il controllo della pressione arteriosa) e i farmaci a base di estrogeni (pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva).

I pazienti spesso riferiscono una sensazione di "tensione" presso il sito dove successivamente si verifica l'edema, nel giro di mezz'ora o diverse ore più tardi. In alcuni casi, questa sensazione può essere accusata da 12 a 24 ore prima dell'inizio dell'edema. Prima e durante un attacco, circa un quarto dei pazienti con HAE è colpito da un'eruzione cutanea a chiazze rosse piatte.

## Quali sono le causa dell'HAE?

I pazienti con HAE presentano un difetto del gene che controlla una proteina ematica denominata inibitore C1, quindi la malattia viene spesso chiamata deficit di inibitore C1. Il difetto genetico determina la produzione di proteina C1-inibitore inadeguata o non funzionante. L'inibitore C1 normale aiuta a regolare le complesse interazioni biochimiche dei sistemi ematici preposti a combattere le malattie, generare una risposta infiammatoria e sovrintendere alla coagulazione. Poiché l'inibitore C1 difettoso non svolge adeguatamente la sua funzione di regolazione, si può verificare uno squilibrio biochimico e la produzione di un peptide indesiderato chiamato bradichinina, che induce i capillari a rilasciare fluidi nei tessuti circostanti, con la conseguente formazione di edema.

Come mostrato nella Tabella 1 esistono due forme di HAE. La forma più comune della malattia, Tipo I, è caratterizzata da bassi livelli quantitativi di inibitore C1 e interessa circa l'85% dei pazienti. L'HAE di Tipo II interessa il restante 15% di pazienti nei quali, pur essendo presente in quantità normali o elevate, la proteina inibitore C1 non funziona correttamente. In termini di sintomi i due tipi sono indistinguibili e interessano in pari misura sia donne che uomini.<sup>8</sup> Diversi sperimentatori hanno notato un angioedema familiare (e quindi ereditario) nei pazienti con livelli normali di inibitore C1. Spesso classificata come "HAE di Tipo III", questa forma di angioedema non è ancora pienamente compresa.

Tabella 1 - Sottotipi di angioedema ereditario<sup>1</sup>

Tipo	Causa	% interessata
Tipo 1	Livelli quantitativi bassi/antigenici di inibitore C1	85% di casi
Tipo 2	Livelli quantitativi/antigenici di inibitore C1 normali o elevati, ma la proteina non è funzionale (come misurata dall'analisi della funzionalità dell'inibitore C1)	15% di casi

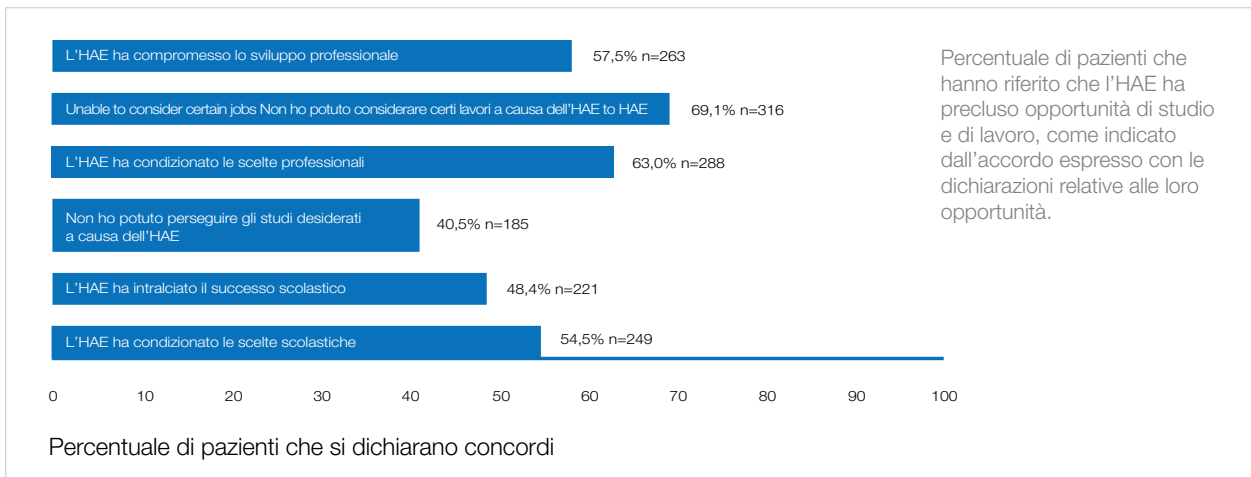
## Quali sono gli effetti dell'HAE sui pazienti?

I pazienti non trattati sono soggetti ad attacchi che si verificano a intervalli compresi mediamente tra 7 e 14 giorni, con una frequenza che varia dalla quasi assenza a due volte alla settimana.<sup>1,5</sup> Vi è una notevole variazione nella gravità dell'HAE, persino tra pazienti appartenenti allo stesso nucleo familiare.<sup>8</sup>

Poiché un attacco tipico dura diversi giorni prima di placarsi, le persone affette da HAE possono arrivare ad essere debilitate dai sintomi anche per 100 giorni, o più di tre mesi, nel corso dell'anno.<sup>9</sup> L'HAE impone un notevole onere sulla persona e la qualità di vita dei pazienti risulta sensibilmente ridotta in termini di perdita di giorni di scuola, lavoro e attività ricreative. I pazienti con HAE risentono di una ridotta salute fisica e mentale, compresa la depressione.<sup>10</sup> Inoltre, l'HAE può indurre l'interruzione delle attività scolastiche, lavorative e sociali.

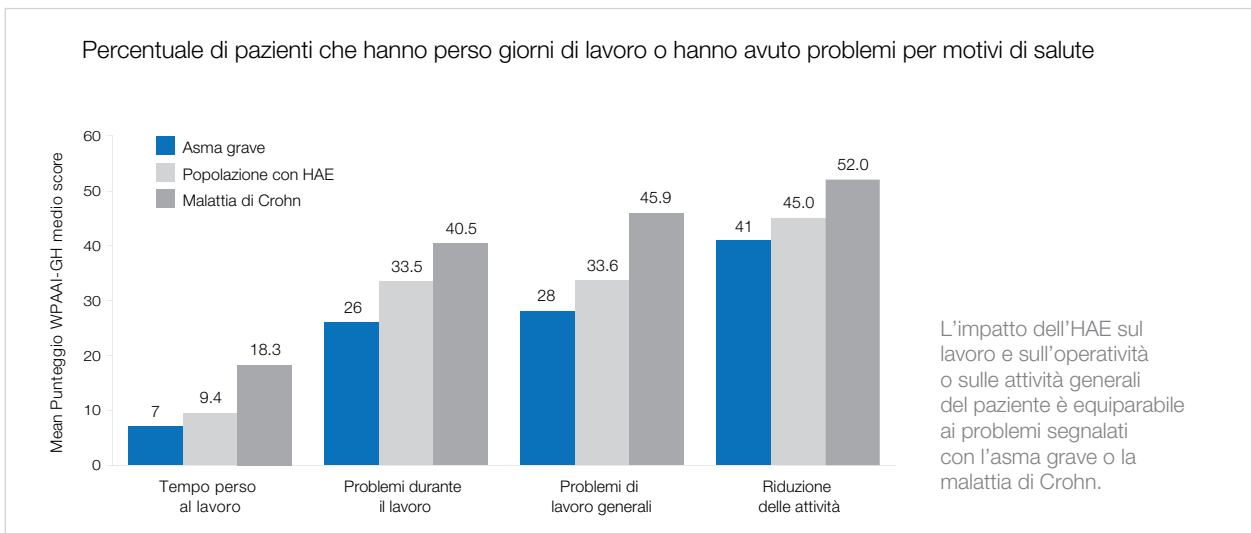
## Impatto dell'HAE sui pazienti

Figura 1 - Opportunità mancate a causa dell'angioedema ereditario (HAE)<sup>10</sup>



Due quinti delle persone con HAE sono clinicamente depresse con una probabilità doppia rispetto alla popolazione generale di assumere psicofarmaci. L'onere dell'HAE sulla riduzione della produttività è simile a quello osservato nei dati ricavati da pazienti con malattie croniche più conosciute quali l'asma grave e la malattia di Crohn.<sup>10</sup>

Figura 2 - Questionario sui problemi di salute e sulla capacità di lavorare e svolgere le normali attività quotidiane (WPAI-GH)<sup>10</sup>



“ I pazienti con deficit di inibitore C1 non sono solo un modello interessante per lo studio... sono gravemente malati. Molti hanno progenitori che sono morti improvvisamente per soffocamento. I pazienti vivono nel costante terrore di ostruzione laringea fatale.”<sup>9</sup>

## Quali sono i costi dell'HAE?

L'onere economico associato ad HAE ha un effetto significativo sui pazienti, sui sistemi sanitari e sulla società. Un recente studio condotto negli Stati Uniti d'America ha mostrato i notevoli costi economici associati sia agli attacchi acuti che alla natura cronica (a lungo termine) della malattia.<sup>11</sup> Lo studio ha indicato che i costi totali per un paziente con HAE possono ammontare anche a 100.000 dollari all'anno e che quasi tutti i costi aumentano con l'aggravarsi della malattia. Tuttavia lo studio potrebbe sottovalutare i costi reali dell'HAE. Lo studio è stato condotto prima che la terapia acuta fosse disponibile negli USA. Oltre due terzi dei pazienti partecipanti allo studio non sono ricorsi immediatamente all'assistenza medica per gli attacchi, probabilmente a causa della passata esperienza relativa a frequenti diagnosi errate e opzioni terapeutiche limitate. Inoltre, lo studio non ha considerato il costo di procedure inadeguate o altri trattamenti non necessari che le persone con HAE hanno comunemente subito.

## Come viene diagnosticato l'HAE?

È importante che i pazienti con HAE ricevano una diagnosi accurata quanto prima possibile. Vari studi mostrano che il rischio di morte, principalmente per soffocamento durante attacchi laringei, può essere del 30-40% nei pazienti senza diagnosi.<sup>9</sup> Ritardi nella diagnosi sono comuni nei pazienti con angioedema ereditario. Il tempo medio tra la manifestazione dei sintomi e la diagnosi era di 22 anni nel 1977 ed era ancora superiore a 10 anni nel 2005. La diagnosi deve essere sospettata in qualsiasi paziente che presenti angioedema o dolore addominale ricorrente in assenza di orticaria, che potrebbe suggerire un angioedema allergico.<sup>9</sup> La diagnosi è complicata perché l'HAE è estremamente raro e la maggior parte dei medici non ha mai visitato un paziente affetto dalla malattia. Inoltre, i casi di angioedema sono per la maggior parte causati da una reazione allergica. Gli attacchi addominali possono erroneamente far pensare a condizioni quali appendicite e spesso determinano un intervento chirurgico esplorativo non necessario. Spesso ai pazienti vengono erroneamente diagnosticati sintomi psicosomatici e viene loro prescritta una valutazione psichiatrica inopportuna.

**Tabella 2 - Formulazione di diagnosi di angioedema ereditario<sup>3</sup>**

### **I segni e i sintomi tipici di HAE includono:**

- Episodi ricorrenti di angioedema e attacchi addominali senza orticaria (prurito)
- Attacchi episodici, con intervalli tra i periodi di edema
- Insorgenza degli attacchi nell'infanzia o all'inizio dell'età adulta, con peggioramento al momento della pubertà
- Attacchi prolungati (solitamente di 76-96 ore di durata)
- Storia familiare di attacchi (nel 75% dei pazienti)
- Attacchi refrattari ad antistaminici o corticosteroidi

La diagnosi deve essere confermata da test di laboratorio per C1-IHN e altri parametri ematici.

## Trattamento dell'HAE

Poiché l'HAE è una forma non allergica di angioedema, i sintomi non rispondono ai trattamenti per le reazioni allergiche, quali antistaminici, corticosteroidi ed epinefrina. In passato il trattamento si limitava all'acido tranexamico e agli analgesici (inclusa la morfina) per gli attacchi acuti (attacchi in corso) e agli steroidi anabolizzanti (ad esempio, danazol) per la prevenzione degli attacchi a lungo termine. Gli steroidi anabolizzanti sono efficaci nella riduzione della frequenza degli attacchi, ma sono associati a notevoli effetti collaterali. Poiché gli steroidi anabolizzanti sono ormoni maschili, i loro effetti collaterali possono essere particolarmente accentuati nelle pazienti di sesso femminile. Inoltre, questi farmaci non possono essere somministrati a donne in gravidanza e bambini.

Come mostrato nella Tabella 3, sono disponibili altre terapie per prevenire gli attacchi e trattarli una volta iniziati.

Tabella 3 - Trattamento dell'angioedema ereditario		
Nomi dei farmaci	Classe di farmaco	Modalità di somministrazione
<b>Trattamento acuto</b>		
Berinerit Cetor Cinryze*	Concentrato di inibitore C1 (derivato da plasma umano)	Per via endovenosa
Ruconest (Rhucin)	Inibitore C1 ricombinante	Per via endovenosa
Firazyr (icatibant)	Antagonista del recettore B2 della bradichinina	Per via sottocutanea
Kalbitor (ecallantide)*	Inibitore della callicreina	Per via sottocutanea
<b>Trattamento profilattico</b>		
Danazol (danocrine)	Steroidi anabolizzanti	Per via orale
	Concentrato di inibitore C1	Per via endovenosa

\* Cinryze e Kalbitor non sono ancora stati autorizzati dalla European Medicines Agency (EMA, Agenzia europea per i medicinali)

I pazienti solitamente ricevono il trattamento per gli attacchi in una clinica o in ospedale. Tuttavia, diversi studi hanno suggerito che il trattamento presso l'abitazione del paziente può essere sicuro e in grado di ridurre la gravità e la durata degli attacchi. L'autotrattamento può aiutare i pazienti a riacquistare il controllo della loro vita, a migliorarne la qualità e a evitare costosi ricoveri ospedalieri.<sup>1</sup>

Un recente sondaggio sottolinea ampie variazioni nell'accesso dei pazienti al trattamento, incluso l'autotrattamento, in Europa.



## Caso clinico

---

Ho 25 anni, sono sposata e ho un bambino di tre anni. Mi sono accorta per la prima volta che mi sudavano le mani e i piedi quando avevo circa 11 anni, ma la situazione è peggiorata quando sono arrivata intorno ai 14 anni. Perdevo così tanti giorni di scuola che gli esami ne hanno risentito. Sono riuscita a trovare lavoro in un ufficio, ma mi stancavo molto e gli attacchi erano sempre più frequenti. Ho lasciato il lavoro dopo circa sei mesi e da allora ho avuto solo impieghi saltuari di breve durata. L'HAE non si ripercuote solo su di me. Quando ho un attacco, mia madre deve badare a me e a mio figlio, perché mio marito non può assentarsi dal lavoro. Le cose sono migliorate molto recentemente. Quando sento che sta arrivando un attacco, mi inietto l'icatibant, che mi aiuta molto. Quando il bambino inizierà ad andare a scuola, cercherò di trovare un lavoro a tempo pieno.

## Caso clinico

---

Ho 46 anni e ho due attacchi alla settimana. Gli attacchi colpiscono per lo più l'addome, ma spesso ho anche attacchi laringei. Fino all'età di 36 anni sono stato trattato con steroidi anabolizzanti, che non hanno avuto molto effetto sugli attacchi, in termini di frequenza e gravità. Mi sono sottoposto a diversi interventi di tracheotomia d'urgenza ed ero completamente invalido, incapace di lavorare o di partecipare ad attività sociali.

All'età di 36 anni mi sono messo in contatto con uno specialista di HAE che mi ha immediatamente prescritto un concentrato di inibitore C1. Ho imparato anche ad autosomministrarlo e ora mi tratto da solo ogni tre giorni quando avverto i primi segnali di un attacco. Subito dopo aver cambiato la terapia ho potuto riprendere a lavorare a tempo pieno e improvvisamente mi sono ritrovato anche ad avere una vita sociale normale. Il trattamento giusto mi ha cambiato la vita e l'ha resa di nuovo degna di essere vissuta!





## Sezione 2 - Sondaggio

# La realtà dell'angioedema ereditario in Europa

Sebbene l'HAE non possa ancora essere curato, l'uso intelligente dei trattamenti disponibili può aiutare a prevenire l'insorgere dei sintomi e gestire gli attacchi in modo efficace. Tuttavia, un recente sondaggio tra organizzazioni di pazienti che rappresentano oltre 11.600 pazienti in 12 paesi\* ha rivelato che l'HAE troppo spesso non viene riconosciuto, non viene diagnosticato e viene trattato in modo inefficace.

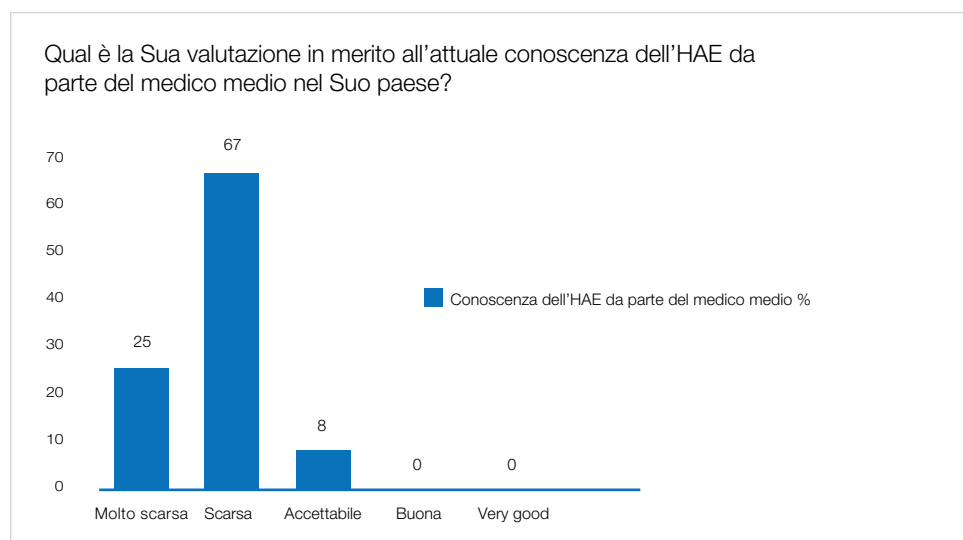
### Mancato riconoscimento

Poiché l'HAE è una malattia rara, la conoscenza generale da parte del medico medio è molto limitata. La conoscenza da parte del personale medico medio è valutata come segue:

- Scarsa o molto scarsa dal 92% delle persone interpellate
- Adeguata dall'8% delle persone interpellate
- Nessuna delle persone interpellate ha valutato la conoscenza professionale come buona o ottima

### Conoscenze dell'HAE da parte del medico medio

**Figura 3 - Conoscenza da parte del medico secondo la valutazione delle persone interpellate**



\* Il sondaggio è stato condotto nel giugno 2010 tra le organizzazioni che rappresentano i pazienti con HAE in Austria, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Norvegia, Spagna, Ucraina e Regno Unito. Al di fuori dell'Europa il sondaggio ha incluso anche Israele. La popolazione affetta da HAE di 11.600 persone è estrapolata, sulla base di una prevalenza media di una persona su 30.000.

I pazienti con HAE chesi recano presso il pronto soccorso durante un attacco acuto spesso non ricevono un trattamento adeguato poiché i medici non conoscono l'HAE. Nell'ambiente del pronto soccorso, è probabile che una diagnosi inesatta determini un ritardo nel trattamento o un trattamento inadeguato (incluso un intervento chirurgico esplorativo) e che i pazienti rischino dolori e sofferenze superflui e in alcuni casi la morte.

I bassi livelli di consapevolezza e conoscenza sono di particolare preoccupazione in quattro dei dodici paesi inclusi nel sondaggio, senza un centro di competenza preposto alla gestione della condizione. La conoscenza specialistica è di fondamentale importanza nel caso di malattie gravi e rare come l'HAE, per garantire ai pazienti la somministrazione di un trattamento adeguato volto a migliorare la qualità della vita e ridurre il rischio di invalidità e morte.

“ I medici del pronto soccorso devono sapere come identificare l'HAE, dal momento che io non so mai quando i sintomi possono evolversi in un attacco laringeo che potrebbe uccidermi.”

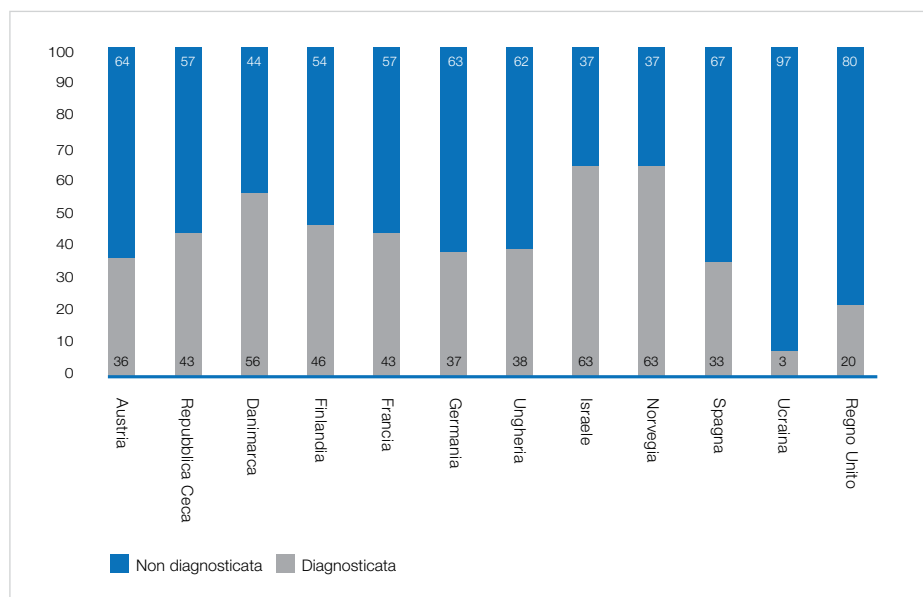
## Mancata diagnosi

Secondo la stima delle persone interpellate, meno di due quinti dei pazienti con HAE in Europa hanno ricevuto una diagnosi formale della loro condizione. Vi sono implicazioni allarmanti per i restanti tre quinti di pazienti, dato l'elevato rischio di complicazioni gravi e potenzialmente fatali associate alla malattia.

L'ampia variazione stimata della percentuale di diagnosi nei 12 paesi inclusi nel sondaggio è un'ulteriore causa di preoccupazione:

- In un paese praticamente nessun paziente ha ricevuto una diagnosi
- In un paese la malattia è stata diagnosticata al 20% dei pazienti
- In quattro paesi la malattia è stata diagnosticata al 33% dei pazienti
- In tre paesi la malattia è stata diagnosticata al 40% dei pazienti
- Solo in tre paesi la malattia è stata diagnosticata a oltre il 50% dei pazienti

**Figura 4 - Percentuale di pazienti ai quali è stata o meno diagnosticata al malattia, secondo la stima delle persone interpellate**



## Trattamento inadeguato

Sono disponibili diversi trattamenti atti a prevenire episodi di HAE ed efficaci nella risoluzione degli attacchi acuti (vedere pagina 7). Una volta autorizzato dalle autorità di regolamentazione dell'UE, un farmaco dovrebbe essere disponibile per i pazienti in tutta l'Europa, ma il sondaggio mette in evidenza ampie variazioni tra i paesi:

- In un paese i pazienti non hanno accesso ad alcun trattamento
- In altri paesi l'accesso dei pazienti al trattamento può essere in alcuni casi dell'80% e in altri del 10%

**“ I miei medici non possono prescrivermi trattamenti per l'HAE anche se questi sono disponibili nei paesi vicini.”**

La disponibilità di trattamenti autosomministrati in casa propria è importante per i pazienti con HAE. Significa che i pazienti possono somministrarsi regolarmente un trattamento preventivo o somministrarsi il trattamento al primo segnale di un attacco acuto. Tuttavia, si ribadisce che l'accesso all'intera gamma di trattamenti da parte dei pazienti varia all'interno dell'Europa:

- In un paese i pazienti non hanno accesso a trattamenti preventivi o acuti
- In due paesi i pazienti hanno accesso al trattamento acuto, ma solo se l'attacco è potenzialmente mortale
- In cinque paesi i pazienti hanno accesso ai trattamenti acuti nella propria abitazione o in un reparto di pronto soccorso
- In cinque paesi i pazienti hanno accesso sia ai trattamenti preventivi che a quelli acuti e questi possono essere somministrati in casa

## Appello ad agire

Questo sondaggio tra le organizzazioni di pazienti in 12 paesi sottolinea la mancanza di consapevolezza e conoscenza dell'HAE da parte degli operatori sanitari, una diffusa assenza di diagnosi e grandi variazioni nell'accesso ai trattamenti approvati. Questo è inaccettabile.

La diagnosi, il trattamento e la cura dei pazienti affetti da malattie rare come l'HAE sono ora priorità per l'azione e la collaborazione in Europa (vedere il riquadro). I pazienti con HAE stanno ora rispondendo a questa iniziativa a livello europeo con un appello ad agire rivolto ai governi, agli operatori sanitari, alle autorità di regolamentazione e ai cittadini.

**“ La mia vita è cambiata quando finalmente mi sono rivolto a uno specialista. Ora sono curato da medici che conoscono l'HAE.”**

## HAE: la dimensione europea

A giugno 2009 il Consiglio europeo ha adottato raccomandazioni ad agire in materia di malattie rare\*, mirate a:

- Sostenere e rafforzare l'adozione prima del 2013 di piani e strategie nazionali per le malattie rare
- Migliorare il riconoscimento e la visibilità delle malattie rare
- Incoraggiare più ricerca nelle malattie rare
- Creare collegamenti tra centri di competenza e professionisti in diversi paesi. Ciò sarà reso possibile grazie alla creazione di reti di riferimento europee volte a condividere informazioni e competenze, ove necessario, per identificare dove devono andare i pazienti quando queste competenze non possono essere messe a loro disposizione

Ai fini del raggiungimento di queste finalità, è determinante il ruolo delle organizzazioni dei pazienti.

Gli obiettivi dell'iniziativa del Consiglio europeo sono di raccogliere le risorse per le malattie rare attualmente frammentate tra i singoli paesi dell'UE e aiutare i pazienti e gli operatori sanitari a stabilire una collaborazione tra gli Stati membri volta a condividere le competenze e le informazioni.

Il Consiglio europeo definisce le malattie rare, comprese quelle di origine genetica, come malattie potenzialmente mortali o cronicamente invalidanti, caratterizzate da un'incidenza così bassa che è necessario un impegno congiunto speciale per affrontarle e riuscire così a prevenire una significativa invalidità e la morte prematura, o una considerevole riduzione della qualità della vita o del potenziale socio-economico di un individuo. La bassa prevalenza è generalmente definita come inferiore a cinque persone su 10.000 nell'Unione europea.

\* Raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 nel campo delle malattie rare (2009/C 151/02).  
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF> (accesso del 22 novembre 2010)

“ Potermi curare da solo significa che posso continuare a lavorare senza bisogno di ricoverarmi in ospedale. Questo è un fatto positivo sia per me che per il servizio sanitario.”

## Sezione 3 - Appello ad agire

### HAE: l'appello europeo ad agire

---

I pazienti con HAE vogliono poter accedere a un trattamento che consenta loro di condurre una vita normale. Vogliono controllare i sintomi in modo da potersi sentire al sicuro e realizzare il proprio potenziale di vita al lavoro e nei rapporti interpersonali.

#### **I pazienti in tutta l'Europa chiedono:**

- il riconoscimento da parte dei governi, delle autorità sanitarie e degli operatori sanitari dell'HAE come una condizione cronica grave, invalidante, potenzialmente mortale che merita una diagnosi accurata e tempestiva e un trattamento efficace;
- una formazione professionale che consenta agli operatori sanitari di riconoscere i sintomi dell'HAE, diagnosticare la condizione, trattare adeguatamente gli attacchi e comprendere l'importanza di consultare uno specialista e di ricevere cure costanti;
- una formazione del pubblico in generale e dei pazienti in particolare che aumenti la consapevolezza dell'HAE e incoraggi i pazienti a:
  - cercare informazioni sulle opzioni di trattamento attualmente disponibili
  - stabilire una solida collaborazione con il medico che cura l'HAE
- un piano di trattamento che soddisfi le singole esigenze di ciascun paziente e consideri il trattamento presso l'abitazione del paziente un'opzione reale;
- la cooperazione tra le parti interessate, pazienti, studiosi, specialisti e industria, per continuare la ricerca, con sperimentazioni cliniche, allo scopo di migliorare il trattamento e trovare infine una cura per l'HAE;
- la cooperazione tra i governi nazionali, le autorità di regolamentazione e l'industria per garantire la continuità di accesso e laddove pertinente, il miglioramento dell'accesso a tutti i trattamenti disponibili.

## Letteratura di riferimento

- 1 Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. [Angioedema ereditario e acquisito: problemi e progresso: atti del terzo seminario sul deficit di inibitore C1-esterasi e oltre.] *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(3 Suppl): S51-131
- 2 Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. [Angioedema ereditario: presentazione aggiornata, Algoritmo del consenso internazionale canadese-ungherese 2007, VII edizione per la diagnosi, la terapia e la gestione dell'angioedema ereditario.] *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(1 Suppl 2): S30-40
- 3 Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; 359: 1027-36
- 4 Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. [Studi clinici dell'occlusione improvvisa delle vie respiratorie superiori nei pazienti con angioedema ereditario dovuto a deficit di inibitore C1-esterasi.] *Arch Intern Med* 2003; 163: 1229-35
- 5 Bork K, Stauback P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. [Sintomi, decorso e complicazioni degli attacchi addominali nell'angioedema ereditario dovuto a deficit di inibitore C1.] *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 619-27
- 6 Bork K. Hypovolemic shock caused by ascites in hereditary angioedema. [Shock ipovolemico causato da asciti nell'angioedema ereditario.] *Med Klin* 1998; 93: 554 [in German]
- 7 Bork K, Stauback P, Eckardt AJ, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. [Angioedema ereditario: nuove scoperte relative ai sintomi, agli organi interessati e al decorso.] *Am J Gastroenterol* 2006; 119: 267-74
- 8 Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. [Angioedema ereditario: la sindrome clinica e la sua gestione.] *Arch Intern Med* 1976; 84: 580-93
- 9 Cicardi M, Agostini A. Hereditary angioedema. [L'angioedema ereditario.] *N Engl J Med* 1996; 334: 1666-7
- 10 Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, et al. The Humanistic Burden of Hereditary Angioedema: Impact on Health-related Quality of Life, Productivity, and Depression. [L'onere dell'angioedema ereditario sulla persona: ripercussioni sulla salute e sulla qualità della vita, sulla produttività e sulla depressione.] *Allergy Asthma Proc* 31:407-414, 2010
- 11 Wilson DA, Bork K, Shea EP, et al. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. [Costi economici associati agli attacchi acuti e alla gestione a lungo termine dell'angioedema ereditario.] *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 314-20

## Riferimenti bibliografici

Bork K Siedlecki K, Bosch S, et al. Asphyxiation by laryngeal oedema in patients with hereditary angioedema. [Asfissia da edema laringeo nei pazienti con angioedema ereditario.] *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 349-54

Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. [Angioedema ereditario con attività normale dell'inibitore C1 nelle donne.] *Lancet* 2000; 356: 213-17

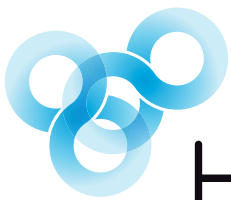
Cichon S et. al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. [Un aumento dell'attività del fattore di coagulazione XII (fattore di Hageman) causa l'angioedema ereditario di tipo III.] *Am J Hum Genet* 2006 Dec; 79(6): 1098-104

Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. [L'angioedema ereditario.] *Ann Emerg Med*. 1988; 17: 1082-86

Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et. al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. [Frequenti mutazioni de novo e soppressioni degli esoni nel gene per l'inibitore C1 dei pazienti con angioedema.] *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1147-54



“ La possibilità di trattamento nell’abitazione del paziente è molto limitata. Solo pochi medici accettano che i pazienti possano curarsi da soli e pochi pazienti sono a conoscenza di questa possibilità.”



**HAEi**

International Patient Organization  
for C1 Inhibitor Deficiencies