Re: **Hospitalizations due to Angioedema Without Urticaria in a Portuguese Center: 5-years Retrospective Study (#11893).**

Dear Editor,

We would like to thank the reviewers for the careful reading of this manuscript and for the thoughtful comments and constructive suggestions, which help to improve the quality of this manuscript. Our response follows (the reviewer’s comments are in italics) and all the changes in the manuscript body are highlighted in red.

*Notas do editor#:
Com o objectivo de optimizar a legibilidade do seu artigo e assim
incrementar potencialmente as citações do mesmo, recomendamos que os
conteúdos redigidos em inglês sejam revistos por  um "native speaker",
tradutor qualificado ou empresa especializada em serviços de "language
polishing".
- o resumo e o abstract deverão reflectir fielmente a estrutura do artigo,
pelo que é necessário que incluam um parágrafo independente relativo à
secção"Discussão";
- o resumo e o abstract não deverão incluir abreviaturas*

**Resposta:**

Muito agradecemos os comentários do Editor.

O texto do manuscrito foi revisto e o *abstract* e o resumo do mesmo foram alterados por forma a que não contivessem qualquer abreviatura e que refletissem fielmente a estrutura do artigo.

Reviewer #A:
*Relevância: O estudo visando a prevalência de angioedema sem urticária é de extrema importância clínica. A sua gravidade e complexidade etiológica, tornam a sua abordagem um grande desafio.*

*Estrutura do Manuscrito*

*Título: é informativo e reflecte o conteúdo de forma sucinta*

*Resumo: reflecte o conteúdo do manuscrito e resume o conteúdo de forma eficiente*

*Quanto à introdução e métodos aponto alguns comentários e propostas de alteração que acho importantes:*

*• Como o objetivo do estudo é avaliar a prevalência e a etiologia dos internamentos por angioedema sem urticária, não me parece pertinente incluir os doentes com diagnóstico de angioedema hereditário (não estando em fase de agudização) e que são internados para realização de tratamento profilático com concentrado de c1 inibidor ou outro fármaco. Tratam-se de internamentos eletivos ou em alternativa a administração do fármaco poderia ser realizada em regime de ambulatório (por exemplo – Hospital de Dia) e nunca necessitariam de internamento. Mesmo sendo internados, o seu diagnóstico poderia só afetar o prolongamento do internamento para vigilância clínica. Portanto o critério C- Internamentos para realização de terapêutica profilática de crise, não me parece um bom critério de inclusão.*

*• Pelo contrário, e como explicam nos métodos, doentes com diagnóstico de angioedema hereditário internados por agudização dos seus sintomas – edema envolvendo o sistema respiratório e/ou gastrointestinal, devem ser contabilizados.*

**Resposta:**

Muito agradecemos os comentários e sugestões realizadas pelo Revisor A.

Conforme referido, o objetivo desta revisão consiste em avaliar a frequência e a etiologia dos internamentos por angioedema sem urticária. Os autores do artigo pretenderam, ainda, categorizar os internamentos associados a angioedema sem urticária em 3 grupos: A- Internamentos motivados pela crise de angioedema; B- Internamentos em que o angioedema foi uma intercorrência; C- Internamentos para realização de terapêutica profilática de crise. Relativamente aos internamentos pertencentes ao grupo “C”, estes corresponderam a situações de internamentos de doentes com Angioedema Hereditário que, têm, geralmente, 24 horas de duração e que correspondem ao tempo necessário para administração da terapêutica profilática e para vigilância pós-procedimento médico-cirúrgico. Concordamos com o Revisor A quando este refere que a profilaxia pode ser realizada em regime de ambulatório, nomeadamente em contexto de Hospital de Dia. De facto, na maioria das vezes a administração de terapêutica profilática e a vigilância pós-procedimento ocorre em regime de Hospital e Dia. Contudo, em alguns doentes, seja nos doentes com história de edema laríngeo prévio, seja nos doentes que realizam procedimentos invasivos ao final do dia, é, por vezes, necessário internamento para vigilância clínica após o procedimento invasivo. Assim, e na ausência até à data de *guidelines* nacionais, os autores da revisão incluíram na sua revisão os internamentos que ocorreram em doentes com Angioedema Hereditário para realização de terapêutica profilática. Todavia, concordam com o Revisor A e, para que este aspeto fique mais claro para o leitor do manuscrito, acrescentaram à Metodologia do artigo a seguinte informação (linhas 105-106: Group “C” includes the Hereditary Angioedema patients that need to be hospitalized for prophylactic treatment administration and also for surveillance after the invasive procedure. These hospitalizations lasted 24 hours).

*• Na introdução e métodos quando é referida a etiologia do angioedema sem urticária. Este também pode ser classificado como hereditário ou adquirido (induzido por IECAS, AINES, associados a patologia auto-imune,* *oncológica, infecciosa, inflamatória). Isto porque, nos métodos, porque é que são excluídos os doentes com patologia auto-imune? Porque é que também não excluíram então outras patologias, nomeadamente, doença hemato-oncológicas, em que a etiologia por vezes pode ser a mesma – angioedema adquirido por consumo do complemento. Estas questões conceptuais não estão convenientemente descritas*

**Resposta:**

Concordamos com o revisor e muito agradecemos a sua sugestão. Os autores excluíram apenas da sua revisão as situações de Angioedema com urticária quer estas fossem ou não associadas a autoimunidade. Por forma a que fique claro para o leitor, esta informação foi excluída.

 de que foram excluídas todas as situações de angioedema adquirido por consumo de complemento acrescentamos à metodologia do trabalho as informações sugeridas (linhas 96-97: “We excluded all the admissions coded with ICD9-codes 708 (urticaria) and 698.2 (pruritus and other associated conditions), all AE that were part of an anaphylactic episode and all situations that were incorrectly diagnosed as AE.”).

 *Resultados: Na descrição dos resultados, todos os doentes que realizaram trombólise, este procedimento foi realizado no contexto de doença cerebrovascular aguda ou também em outras situações, nomeadamente em casos de oclusão arterial aguda com administração intravascular do fármaco? Assim sendo, muitos doentes já apresentam um longo historial, muitos deles a fazer AINES cronicamente (nomeadamente ácido acetilssalicílico), por que não foi tomado em consideração este aspecto? Estes doentes também tinham história prévia de uricária, alergia alimentar ou medicamentosa?*

**Resposta:**

Todos os doentes realizaram trombólise em contexto de doença cerebrovascular aguda com critério para realizar trombólise. Assim, acrescentámos esta informação ao manuscrito (linhas 174-175: “and all episodes corresponded to patients that were hospitalized due to an acute stroke”). Nenhum estava sob anti agregação previamente ao episódio.

Não nos foi possível recolher dados dos processos relativamente à eventual existência de urticaria, alergia alimentar ou medicamentosa prévia.

*Discussão: Na discussão e se retirarmos o doentes com angioedema hereditário que fora internados para realização de terapêutica profilática, os dados encontrados nesta série nacional, assemelham-se a outras séries publicadas em que oge angiodema secundário à toma de IECAS surge como a principal causa de intrnamento por angioedema.*

**Resposta:**

Concordamos que, quando não se consideram os internamentos do grupo C, os dados encontrados na nossa revisão se assemelham aos dados publicados em estudos internacionais. Pensamos que este aspeto está enfatizado na discussão, nomeadamente quando citamos os dados publicados por Mansi et al e por Malbrán et al.

*Na apresentação dos resultados os autores realçam na linha 142 que uma grande parte dos doentes internados por angioedema induzido por IECAS eram de origem Africana (P<0,05). Na discussão não foi abordado este aspeto.*

*Quanto à restante discussão de conclusões, acho que muitas dos aspetos serão alterados se s autores tiveram em consideração os apectos que frisei na metodologia (critérios de inclusão e exclusão)*

*Referências: a literatura existente foi considerada de forma apropriada e seguem o estilo da AMP.*

**Resposta:**

Acrescentámos à discussão a informação sugerida pelo Revisor A (linha 218: “ACEi induced angioedema is more common in females and in patients with a black origin19,20 as it is pointed out in our revision”).

Relativamente aos internamentos do grupo C - vide resposta acima.

*Tabelas / Figuras: a sua mensagem é bem clara*

*Todas as abreviaturas e acrónimos estão definidos nas notas de rodapé.*

*Agradecimentos: não está identificada a fonte de financiamento ou conflitos de*

*Interesse.*

**Resposta:**

A informação referente aos conflitos de interesse foi acrescentada ao manuscrito, conforme sugerido pelo Revisor A (linhas 311-315).

*Recomendação de publicação: Neste momento o artigo tem alguma falhas na sua concepção – nomeadamente critérios de inclusão e exclusão dos doentes. Este aspecto condiciona muitos dos aspecto descritos. Após a sua correção, o artigo será de extrema importância. Quer para esabelecer a real prevalência desta patologia, que em muitos casos poderá ser fatal. Tal como os autores sugerem, a descrição do tratamento realizado nestes doentes, especialmente em fase aguda, era de extrema importancia. Sabemos que o tratamento de um doente com angioedema hereditário é completamnte iferente das restantes situações. Será que, ainda sendo um grande centro hospitalar e de referência para eses doentes, a abordagem no SU é a correta? Será que ainda são tratados com coricóides e anti-histamínicos?*

**Resposta:**

Os autores muito agradecem as sugestões e correções do Revisor A e concordam que a inclusão das mesmas pode aumentar a careza e qualidade do artigo.

Relativamente à terapêutica do angioedema em SU (*coricóides e anti-histamínicos?)*, conforme referido, esta informação não foi alvo da presente revisão. Nesta revisão pretendeu-se, apenas,avaliar a prevalência e a etiologia dos internamentos por angioedema sem urticária. Pensamos, contudo, que esta revisão, poderá ser um ponto de partida para uma discussão e definição, a nível nacional, dos critérios de internamento desta situação clínica que, tal como refere o revisor, pode ser potencialmente fatal.

Reviewer #B:

*The theme addressed in this paper is interesting and deserves a very in-depth cared analysis. Unfortunately, this manuscript is merely descriptive on inpatient hospitalizations (at least 24 hours) of angioedema without wheals/urticaria, regardless the different mechanisms that could be involved and the respective treatment plan.

It can be misleading for the readers that in all these cases, the hospitalization was the best management strategy and the authors did not critically analyzed this.  Particularly in the prophylaxis in HAE that could be administered in a outpatient setting such as a day hospital or some of the acute angioedema attacks that probably could be handled in the emergency department with the correct diagnosis and treatment approach. This represents an important waste of the health care system funds and can be deceiving as a standard of care.

It could be an opportunity to perform an up-to-date review on the management of the addressed mechanisms that are not well-known by* *non-allergist medical staff in emergency departments and inpatient facilities.*

*In what concerns the methods, it is not clear why the period of analysis was interrupted in 2013. Was there any change in the treatment strategy of some of these patients?*

**Reply:**

We are very thankful for the positive feedback.

This retrospective review was preformed with the objective of portraying the frequency and aetiology of angioedema without urticaria. Therefore, the authors considered the hospitalizations that occurred between 2009 and 2013 and that were coded with ICD9 codes for angioedema. The authors of this manuscript had no intention of analysing hospitalizations criteria or angioedema mechanisms. However, we think that our revision can be description can support the development of guidelines regarding the hospitalization criteria for angioedema for the non-allergist medical staff in emergency departments and inpatient facilities.

The authors also aimed to categorize the hospitalizations associated with angioedema without urticaria in three groups: A- hospitalizations motivated by the angioedema crisis; B- Hospitalizations in which angioedema was an incidental finding; C- Hospitalizations for the performance of prophylactic therapy. Regarding hospitalizations belonging to the group "C", these corresponded to hospitalization of patients with Hereditary Angioedema, that generally last 24 hours and allow the administration of prophylactic therapy and also post-procedure surveillance. We agree with Reviewer B when he states that prophylaxis can be performed on an outpatient basis as, for example, in a Day Hospital. In the majority of HAE patients the prophylaxis is performed in our Day Hospital. However, in some circumstances, as in patients with previous history of laryngeal oedema or intubation or after procedures that occur by the end of the day, some patients need to be hospitalized for a proper surveillance. In the absence of national guidelines regarding the surveillance period for Hereditary Angioedema patients submitted to Short term prophylactic treatment, the authors wished to include the situations in which a hospitalization might be necessary in these patients.

We, however, agree with the reviewer and in order to make this information clearer for the manuscript readers we added the following information to the manuscript Methods (lines 105-106: Group “C” includes the Hereditary Angioedema patients that need to be hospitalized for prophylactic treatment administration and also for surveillance after the invasive procedure. These hospitalizations lasted 24 hours).

Regarding the period of this retrospective revision, the authors of the manuscript just chose the hospitalizations that occurred between 2009 and 2013 as a sample selection criteria. Hospitalizations for Angioedema without urticaria are rare and 5-year period is, in our opinion, a reasonable period of time. As we wanted to have information regarding angioedema etiology, and in some patients, this was confirmed in Immunoallergology outpatient clinic, we decided to stop our revision in 2013 in order to have accessed to this information.

Reviewer #C:

*Trata-se de um estudo com enorme importância e que apresenta pela primeira
vez em Portugal dados referentes a episódios críticos que requereram
hospitalização num Centro Hospitalalar com hiperdiferenciação clínica,
técnica e científica. Comprovando-se um aumento do número de internamentos por angioedema hereditário entre os anos de 2009-2013 seria interessante identificar os
fatores subjacentes a este incremento nesta patologia rara.*

**Resposta:**

Os autores agradecem o feedback positivo do Revisor C. O número de internamentos sofreu uma flutuação entre 2009 e 2013, com um discreto aumento nos anos de 2011 e 2012 sobretudo devido a um aumento no número de internamentos por Angioedema Hereditário. Os autores pensam que este aspeto se deve ao facto do CHULN ser um Centro de Referência para o seguimento dos doentes com esta patologia rara. Assim, para tornar esta informação mais clara para o leitor a seguinte informação foi adicionada ao manuscrito (linhas 202-203: “The number of hospitalizations for AE slightly increased between 2011 and 2012 mainly due to HAE hospitalizations. This aspect can be justified by the fact that CHULN is a reference Center for HAE”).

Reviewer #E:

*Thank you for the opportunity to review this manuscript. The subject of the
paper is timely and relevant for the professional community. The manuscript
is clearly structured, in many parts well written and accessible. However, I
have a number of concerns and comments related to study concept and to
statistical analysis, that are outlined below. I hope they may be helpful.

Title: Is clear and reflects the manuscript content.*

*Abstract: It reflects the manuscript’s content and is well structured.*

 *Introduction section: the objectives are clearly mentioned. This section
clearly justifies the relevance of the study.*

 *Methods section: It is stated clearly how were participants selected, and
inclusion and exclusion criteria were defined. It is also clear that the
study was approved by the ethics committee however, the following issues
need to be clarified:*

 *- In relation to sample size, was it adequate for a survey? How sample size
was determined?*

**Reply:**

We are very thankful for the positive feedback of Reviewer E.

The sample size was not determined prior to the initiation of the study. Being the objective of this revision to describe the frequency of hospitalizations due to angioedema without urticaria in our hospital, we chose a 5-year period. Hospitalizations for Angioedema without urticaria are rare and 5-year period is, in our opinion, a reasonable period of time. As we wanted to have information regarding angioedema etiology, and in some patients, this was only established and confirmed in Immunoallergology outpatient clinic, we decided to stop our revision in 2013 in order to have accessed to the information of outpatient clinic etiology investigation.

*- The phrase of the descriptive analysis has to be reformulated. Rather than
“The number and percentage of patients per response category were used to
describe categorical variables while mean and standard deviation were used
to describe continuous variables”, I think it would be better if it were
stated as follows “**Absolute frequencies and percentage were used to
characterize categorical variables while mean and standard deviation were
used to describe continuous variables”.*

**Reply:**

We agree with the reviewer and the suggested change was made in the manuscript (lines 110-111– highlighted in red).

*- In the statistical methodology description, it was not identified how the
normality of the distributions of the values was tested, in order to choose
between a parametric or non-parametric test for mean comparisons.*

*- The t test is not the appropriate test for the comparison between three
groups.
- When the conditions for a chi-square test were not met, which one of the
following options was used as an alternative, the Monte Carlo simulation
method or the chi-squared exact test?*

**Reply:**

We are very sorry for the incorrect information regarding the statistical methods. In our revision, normality was only accessed with graphical methods. However, we only used Chi-square test and Fisher exact test (when necessary conditions for chi-squared test were not met).

Lines 111-113: “Statistical analysis was performed using a software SPSS version 13 for Windows. Absolute frequencies and percentage were used to characterize categorical variables while mean and standard deviation were used to describe continuous variables. More than one episode of hospitalization was allowed per patient. The Chi-square test and Fisher´s exact test were used for statistical analysis, except for comparisons between the means where we used the Kruskal-Wallis test. A p value <0.05 was considered statistically significant.”

The following information was also added to the manuscript methods: “More than one episode of hospitalization was allowed per patient. Hospitalizations with at least 24-hour duration were considered” (lines 103-104). We think that this information was missing in the manuscript methods.

*Results section: The following issues need to be clarified:
- In the text it is referred table 1, table 2, table 3 and table 4, but the
tables are numbered as 2, 3, 4 and 5.*

**Reply:**

We are very thankful for the correction. We have changed the table numbers.

- On line 126, how was “the mean value of hospitalizations for angioedema
of 86 per 100,000 hospitalizations in CHULN in the 5-year period of the
study” obtained?

**Reply:**

We determined the mean hospitalization rate between 2009 and 2013 as the average of the 5-year rates.

This information was added to the methods (lines 113-116: “The rate of hospitalizations per year was determined by dividing the number of hospitalizations due to AE without urticaria by the total number of hospitalizations that occurred in the CHULN in the same year. The authors also determined the mean hospitalization rate for angioedema between 2009 and 2013 as the average of the 5-year rates”).

*- On line 139 it is indicated that “There were no statistically
significant differences regarding age (p=0.07) or gender (p=0.08) between
all causes of AE. In general, a predominance of Caucasian patients was
observed, except for the group of patients hospitalized for angioedema
induced by ACEi where the percentage of patients with an African origin was
higher (p<0.05).”, but we do not have the characterization of the groups
regarding the variables mentioned in the text. Although the comparison
between groups is not the main objective of the article, if it is stated
that there are no statistically significant differences between the groups,
I think that at least a table should be presented with the descriptive
analysis of the groups and their respective p values. Note that p values
cannot be presented as p <0.05 or p> 0.05. The p value obtained from the
test application should be presented.*

**Reply:**

The authors included a new table – table 4 in the manuscript, as suggested by Reviewer E. The p value is now presented in the correct way.

*- When it is stated in line 136 that “The number of hospitalizations for
the different aetiologies had no significant variations, between 2009 and
2013 (Fig. 1)”, I think it is necessary to report a p-value to corroborate
the absence of significant differences.*

**Reply:**

We are sorry to say that this sentence was not correctly written. When we used the expression “significant” we did not want to use it in the statistically point of view. We just wanted to describe that the hospitalizations for the different etiologies were similar between 2009 and 2013. To clarify this, we have changed Figure 1. This figure is now displaying a proportional distribution of angioedema etiologies allowing a comparison between etiologies. The authors also rephrased the sentence (lines 139-141: “. The number of hospitalizations due to HAE slightly increased over the years, while the number of idiopathic AE hospitalizations decreased from 2012 to 2013. For the remaining aetiologies the number of hospitalizations over the years was similar”). No comparisons were made between the number of hospitalizations over the years according to the different etiologies as this was beyond the scope of this revision.

*- I would like to suggest an additional analysis. Since the main goal of
this paper is to evaluate the prevalence and aetiology of the AE without
urticaria in hospital admissions, I think it would be interesting to know if
there is a aetiology statistically more frequent than the others. So, it is
possible to use a one sample chi-squared test for this propose. The null
hypothesis state that all aetiologies has the same relative frequencies.*
*Discussion section: The implications of the findings are explained clearly
in this section. Limitations of the study are also listed.

Conclusions section: the conclusions are relevant, are related to the
objectives and are based on the results presented.*

**Reply:**

We are very thankful for the suggestion. We have done this additional analysis. We have added this information to the results section of the manuscript (lines 136-138: “The most common reason for AE inpatient admissions was HAE (n=72;36%) followed by ACEi induced AE in 52 (26%), AE associated with thrombolysis in 22 (11%) hospitalized patients, AE induced by NSAID in 8 (4%) of hospitalizations, AE induced by other less frequent situations (antibiotics or antifungal drugs or infection) in 12 (6%) and in 35 (17%) hospitalizations episodes the AE was classified as idiopathic (p=0.45)”).

Yours sincerely