

# Hereditární angioedém – trendy v léčbě

**MUDr. Irena Krčmová, CSc.**

Ústav klinické imunologie a alergologie

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Hereditární angioedém je závažné a vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění, při kterém dochází k tvorbě nebolestivých, nesvědivých otoků podkoží a sliznic. Příčinou je genová mutace, která způsobuje absolutní či relativní nedostatek (afunkčního proteinu) C1 inhibitoru. V populaci se vyskytuje s frekvencí 1 : 50 000 až 1 : 10 000. V léčbě hereditárního angioedému se uplatňují 3 léčebné strategie, mezi které zahrnujeme dlouhodobou profylaxi, krátkodobou profylaxi a terapii akutního stavu. K dlouhodobé profylaxi jsou užívány v perorální formě inhibitory esteráz (kyselina tranexamová) či anabolické steroidy (atenuovaný androgen), u těžkých pacientů pravidelně intravenózně aplikovaný C1-inhibitor Cinryze. Krátkodobá profylaxe je nezbytná před traumatizujícími iatrogenními výkony substitucí purifikovaným koncentrátem C1-inhibitoru (Berinert P, Cinryze, Ruconest). Terapie akutního stavu je zásadní při rozvoji obstrukce laryngu, akutních gastrointestinálních potíží, deformujících kožních otoků. Používán je blokátor bradykininového receptoru RB2 (icatibant – Firazyr) či substituce C1-inhibitory buď plazmatickými (Berinert, Cinryze), nebo rekombinantním (conestat alfa – Ruconest). Příznivým a novým trendem je včasná samoléčba akutních atak samotným pacientem, ke které může být užít subkutánně aplikovaný icatibant (Firazyr). K domácí léčbě jsou taktéž povoleny intravenózně aplikované C1-inhibitory (Berinert, Cinryze, Ruconest). Rozhodnutí o využití domácí léčby by měl u každého pacienta individuálně učinit ošetřující lékař, který musí zajistit vhodnou instruktáž a v určitých intervalech kontrolovat techniku podávání.

**Klíčová slova:** hereditární angioedém, C1-inhibitor, terapie HAE.

## Hereditary angioedema – therapeutic trends

Hereditary angioedema is a serious and rare autosomal dominant hereditary disease manifested by the formation of painless, nonpruritic subcutaneous and/or submucosal swelling. It is caused by a gene mutation resulting in an absolute or relative lack of C1 inhibitor (nonfunctional protein). It occurs with a frequency of 1 : 50 000 to 1 : 10 000 in the population. The treatment of hereditary angioedema involves the use of three therapeutic strategies comprising long-term prophylaxis, short-term prophylaxis, and acute state treatment. Long-term prophylaxis involves the use of oral esterase inhibitors (tranexamic acid) or anabolic steroids (attenuated androgen); in severe cases, regular intravenous administration of the C1-inhibitor Cinryze. Short-term prophylaxis with a purified C1-inhibitor concentrate (Berinert P, Cinryze, Ruconest) is necessary before traumatizing iatrogenic procedures. The treatment of an acute state is essential when laryngeal obstruction, acute gastrointestinal complaints, or deforming skin edema develop. A bradykinin B2 receptor antagonist (icatibant – Firazyr) or a replacement with either plasma (Berinert, Cinryze) or recombinant (conestat alfa – Ruconest) C1-inhibitors are used. A new and positive trend is early self-treatment of acute attacks by the patient themselves for which subcutaneous icatibant (Firazyr) can be used. Also available for home treatment are C1-inhibitors (Berinert, Cinryze, Ruconest) administered intravenously. The decision on utilizing home treatment should be made individually for each patient by the attending physician who must provide appropriate instruction and check the technique of administration in certain intervals.

**Key words:** hereditary angioedema, C1-inhibitor, treatment of HAE.

## Úvod

Hereditární angioedém (dále HAE) je autosomálně dominantně dědičné onemocnění, při kterém dochází k poruchám cévní permeability a v důsledku toho k charakteristické tvorbě nebolestivých, nesvědivých otoků podkoží a sliznic. Příčinou je mutace genu pro C1-INH, která způsobuje absolutní či relativní nedostatek (afunkčního proteinu) C1-inhibitoru nebo mutace genu pro faktor XII.

Klinické příznaky vznikají díky vazoaktivním substancím v důsledku neregulované aktivity komplementového, ale i hemokoagulačního, fibrinolytického a kalikrein-kininového systému. Přibližně u 50% nemocných se HAE manifestuje již v první dekádě života (13). V populaci se vyskytuje s frekvencí 1:10 000 až 1:50 000, není prokázána závislost na rase či pohlaví (16, 17).

V rámci diferenciální diagnostiky bychom měli vyloučit získaný angioedém (dále AAE), jehož prevalence v populaci je nízká a je odhadována na 1:100 000 až 1:50 000. Stav vzniká na podkladě získaného deficitu C1-inhibitoru a představuje vzácné spojení s lymfoproliferativními či autoimunitními chorobami. Stav může nastat buď v důsledku zvýšeného katabolismu C1-inhibitoru či vzácněji vznikem dysfunkčního proteinu při působení specifických autoprotilátek (5, 20). Častější v klinické praxi je získaný angioedém indukovaný inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu. Může se vyskytnout jako nežádoucí účinek léčby ACEi u 0,1–1% nemocných bez vazby na délku terapie.

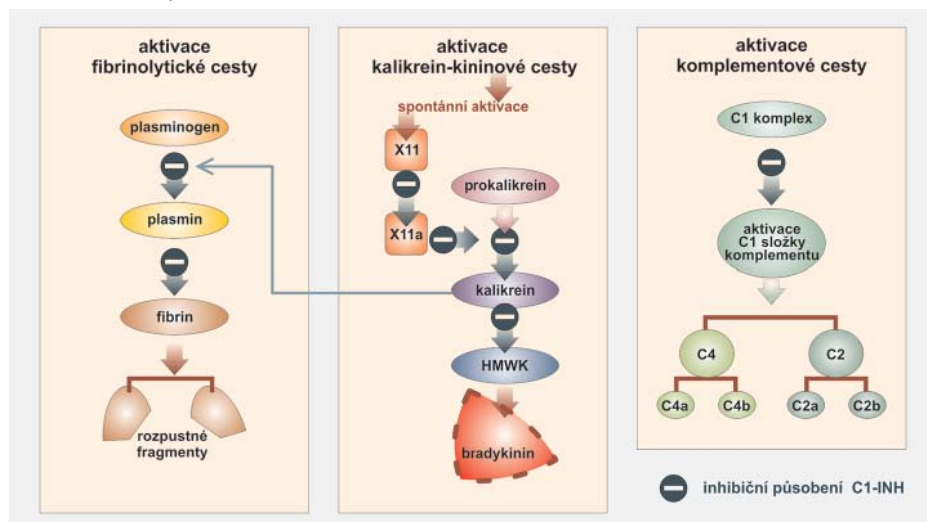
Z hlediska medicínské historie první zmínku o otocích podal v r. 1876 John Laws Milton jako „velkou (giant) kopřivku“. Von Quincke uveřejnil v roce 1882 pojednání o ohraničeném otoku kůže (*angio-neurotic oedema*) (5, 7).

## Etiopatogeneze

### Genetická podstata HAE

C1-INH je kódován genem, který je označován jako SERPING1 „serpin peptidase inhibitor“ (2). Je známo více než 250 různých mutací SERPING1 genu, až ve 25% se jedná o spontánní mutace *de novo*. Při genetické mutaci dochází k absolutnímu či relativnímu nedostatku (snížení či absence funkce proteinu) C1-INH. Genetická vada má autosomálně dominantní charakter, pravděpodobnost onemocnění potomka je 50%

Obr. 1. Inhibiční působení C1 inhibitoru



(12, 17). U hereditárního angioedému III. typu jsou pravděpodobně mutace genu faktoru XII. (1, 9).

## Patofyziologie

C1-INH je sérový alfa-2-globulin, patří do rodiny serpinů, a působí jako multifunkční inhibitor serinových proteáz. Je tvořen zejména hepatocyty, dále aktivovanými makrofágy, fibroblasty, mikroglie i endotelovými buňkami pod stimulačním vlivem především interferonu gamma. Mechanismem účinku je přímá ireverzibilní vazba na aktivní místo proteáz. Je jediným známým inhibitorem aktivovaných proteáz C1q, C1r, C1s a lektinu manózu vázajícího asociovaného se serinovou proteázou (MASP-1 a 2). Významně inhibuje aktivovaný faktor XI, XII, kalikrein a trombin v koagulačním systému a tkáňový aktivátor plasminogenu (tPA) a plasmin ve fibrinolytickém systému.

Deficit C1-inhibitoru vede ke spontánní aktivaci C1 složky komplementu za současného spotřebování C2 a C4 složek komplementu. Výsledkem je produkce anafylaktických, chemotaktických a vazoaktivních mediátorů.

**C1-inhibitor inhibičně přeměňuje prekalikrein na kalikrein reguluje tvorbu bradykininu, který je zásadní při vzniku klinických příznaků u pacientů s hereditárním angioedémem. Z patofyziologického hlediska je HAE označován jako bradykininem indukovaný angioedém** (viz obr. 2). Při deficitu C1-INH působením neregulovaně aktivovaného kalikreinu dochází k nadměrné tvorbě bradykininu z vysokomolekulárního kininogenu (3, 4, 10). Bradykinin se podílí na cévní dilataci, regulaci tkáňové permeability a kontrakci hladkého svalstva. Bradykinin vazbou na receptory působí na

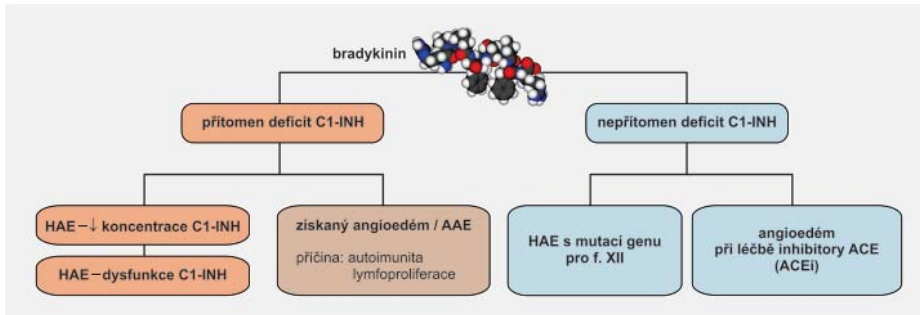
funkční oblast endotelu, dochází k rozvolnění mezibuněčných prostor a výstupu tekutin do tkání. Bradykinin je metabolizován a inaktivován angiotenzin konvertujícím enzymem (ACE) (19).

## Klasifikace

Jsou známy tyto základní formy HAE:

1. HAE s patologickou hladinou C1-INH nebo poruchou jeho funkce. Dříve označován jako
  - a) HAE typ I (asi 85% případů) se vyznačuje snížením plazmatické koncentrace C1-INH (na 5–30% normální hladiny) za současného snížení C4 složky komplementu.
  - b) HAE typ II (asi 15% případů) je charakterizován tvorbou funkčně deficitního inhibitoru s normální nebo i zvýšenou hladinou C1-INH.
2. Normální hladina C4 a normální funkční test C1-INH vylučují uvedené typy HAE, ale nevylučují HAE s mutací genu pro koagulační faktor XII. Postihuje převážně ženy a je vzácný (1, 9). Předpokládá se souvislost se zvýšenou hladinou estrogenů. Estrogeny mohou inhibovat angiotenzinkonvertázu a zvyšovat expresi receptoru pro bradykinin B2R. Manifestovat se může během těhotenství či po nasazení hormonální terapie estrogeny. Příznaky se objevují 7.–14. den užívání farmak.
3. Změněný pohled na klasifikaci HAE přinesl Konsensus o klasifikaci, diagnostice a léčbě HAE z r. 2014, kde je uveden hereditární angioedém z neznámé příčiny (unknown HAE), při kterém i přes vznik typických klinických příznaků jsou hodnoty C4 a C1-inhibitoru zcela v normě (3).

Obr. 2. Dělení angioedémů indukovaných bradykininem



Obr. 4. Složky komplementu u angioedémů indukovaných bradykininem

| komplement           | HAE<br>↓ koncentrace<br>C1-INH | HAE<br>dysfunkce<br>C1-INH | HAE<br>s mutací genu<br>pro f. XII | získaný<br>angioedém<br>/ AAE |
|----------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| C1-INH kvantitativně | ↓↓                             | ↑ / N                      | N                                  | N / ↓                         |
| C1-INH funkční       | ↓↓                             | ↓↓                         | N                                  | ↓                             |
| C4                   | ↓↓                             | ↓↓                         | N                                  | ↓↓                            |
| C2                   | ↓↓                             | ↓↓                         | N                                  | ↓↓                            |
| C1q                  | N                              | N                          | N                                  | ↓                             |

## Klinické projevy

Jedná se o onemocnění probíhající v atakách, kdy jsou klinické projevy vyvolány otoky podkožních nebo podslizničních tkání zejména trávicího a respiračního systému. Ataku může předcházet výskyt nespecifických příznaků – zejména výrazné únavy, exantému nebo lokální bolesti svalů. Prodromální erytém charakteru erythema marginatum může připomínat urtiku (15, 16). Kožní otoky jsou bledé, nesvědivé a díky napětí kůže bolestivé. Nejčastěji bývají postiženy končetiny (obvykle asymetricky), obličej, genitálie. Břišní symptomatologie je druhým nejčastějším projevem. Projevují se kolikovitými bolestmi břicha doprovázenými nauzeou, zvracením, vzácněji průjemem (při postižení tlustého střeva). Obtíže imitují náhlou příhodu břišní a vedou až k chirurgické intervenci. Ztráty tekutin způsobené extravazací a tvorbou ascitu mohou vést až k hypovolemickému šoku. Obstrukce dýchacích cest následkem otoku v oblasti laryngu je život ohrožujícím příznakem HAE. Mortalita činí až 30%, postiženi mohou být i uvula, měkké patro či jazyk. Atypické projevy jako pleurální výpotek, anurie při otoku uretry a močového měchýře, otoky kloubů i svalů byly taktéž popsány, stejně tak jako křeče a hemiparézy v souvislosti s otokem mozku (11, 15, 18).

Otok se typicky rozvíjí během několika hodin, symptomy se zhoršují během 12–36 hodin, spontánně ustupují během 2–5 dnů. Rozvoj atak

je nečekaný a spontánní. První symptomy se obvykle objevují u dětí ve věku 6–7 let. Příčinou může být fyzikální inzult (v praxi stomatologický výkon, endoskopické vyšetření, intubace, trauma), infekce, nelze pominout psychické vlivy. Spouštěčem může být podání estrogenů nebo ACE inhibitorů.

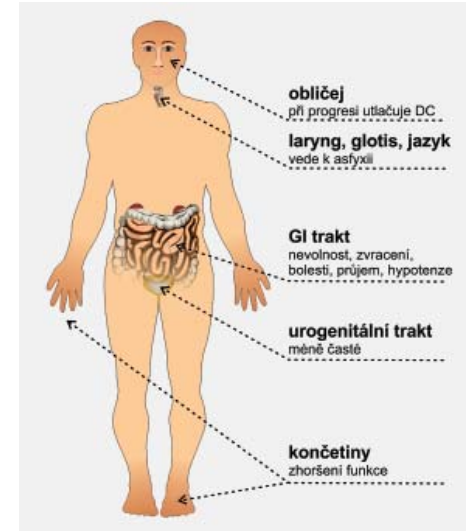
## Diagnostika

Kromě klinické manifestace je důležitá rodinná anamnéza výskytu otoků u pokrevních příbuzných. Až u 25 % pacientů se však může jednat o *de novo* mutaci.

Při klinickém podezření na deficit C1-INH jako screeningový test s vysokou negativní prediktivní hodnotou je doporučováno vyšetření sérové hladiny C4. Ta bývá u nemocných s neléčeným HAE snižená (výjimečně byli popsáni i pacienti s normální hladinou C4) (3). **Potvrzení diagnózy je založeno především na výsledcích imunologických laboratorních testů (hladina C1-INH a jeho funkční test) a mutační analýzy SERPING1 genu.** Součástí diagnostiky je kromě rodinné anamnézy přínosné vyšetření všech pokrevních příbuzných pacienta. Genetické vyšetření může potvrdit onemocnění HAE u dítěte před ukončeným prvním rokem života, kdy laboratorní testování nemusí být spolehlivé (11, 13).

Při sérologickém vyšetření pacienta s podezřením na HAE hraje důležitou roli i stanovení sérové hladiny C1q, tato hladina je u nemocných

Obr. 3. Klinické projevy HAE



s vrozenou formou choroby normální, zatímco u získané formy deficitu C1-INH je hladina obvykle snižená (C1q je snižen u 75 % AEE) (4, 20).

## Léčba

V terapeutických úvahách u nemocných s HAE je nutno se soustředit na tři základní situace: dlouhodobou profylaktickou léčbu (minimalizace frekvence atak), léčbu akutní ataky HAE a krátkodobou profylaktickou léčbu (prevence akutní ataky při různých situacích – trauma, chirurgický zákrok, porod apod.) (2, 3, 4, 6).

## Dlouhodobá profylaktická léčba

Dlouhodobá profylaxe je indikována u klinicky závažných stavů. Je třeba zohlednit četnost a závažnost atak, postižený orgán, ale i přání pacienta ve smyslu jeho vnímání snížení kvality života, dnů pracovní neschopnosti či strachu ze závažných atak. Nezbytné je v primární prevenci akutních atak vyvinout maximální snahu o redukci spouštěčů atak, tedy infekčních fokusů (např. eradikace infekce *Helicobacter pylori*), stresu, kontraindikace ACE inhibitorů a estrogenních preparátů. V dlouhodobé profylaxi se uplatňují perorálně antifibrinolytika nebo atenuované androgenní steroidy.

Atenuované androgeny zvyšují expresi C1-INH mRNA a biosyntézu C1-INH v játrech (6). Danazol je uváděn s počáteční dávkou 400–600 mg/den, v udržovací dávce lze vystačit s dávkou 100 mg denně nebo i ob den. Androgeny není možné podávat v těhotenství, opatrnosti je třeba u žen fertálního věku. Mezi další kontraindikace patří laktace, stejně jako prostatický a mamární karcinom, hepatitidy. Léčba

atenuovanými androgeny bývá doprovázena řadou nežádoucích účinků. V rámci monitorace je nutno sledovat jaterní testy, lipidový profil, kompletní krevní obraz a rozbor moče 1x za 6 měsíců. U nemocných léčených danazolom dávkou 200 mg/den a méně je doporučeno 1x do roka provádět ultrazvukové vyšetření jater (3, 17). Zavedení léčby podléhá schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny.

Druhou, méně účinnou možností dlouhodobé profylaxe je podání antifibrinolytik, kyseliny tranexamové či kyseliny  $\epsilon$ -aminokapronové (méně účinná). Inhibují aktivaci plazminogenu, a tím snižují intenzitu a frekvenci atak (4, 16). Léčba je zahajována vysokými dávkami až 1,0–1,5 g 2–3x denně s následným postupným snižováním dávkování. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky je třeba počítat dyspeptické obtíže. V rámci monitorování léčby je doporučováno 1x za 6 měsíců vyšetření CK, jaterní a renální funkce, rozbor moče, 1x ročně pak kontroly očního pozadí pro nebezpečí glaukomu. Kyselinu tranexamovou je možno podávat i u mladých žen, těhotných a dětí (11, 13).

Jako ideální se do značné míry jeví u nemocných s těžkým průběhem onemocnění substituční pravidelné podávání koncentráту C1-INH, u kterém bude pojednáno níže

### Léčba akutní ataky HAE

Terapie akutní ataky HAE je léčba z vitální indikace. Jedná se zejména o otoky v cervikofaciální oblasti s potenciálním otokem laryngu, závažnou abdominální symptomatologií a výrazné otoky končetin s alterací jejich funkce. Mortalita ataky s otokem laryngu u neléčené diagnózy činí až 30%. Pro léčbu akutní ataky jsou určeny koncentráty C1-INH a antagonist bradykininového receptoru B2 (icatibant). V indikaci je i ecallantid jako reverzibilní inhibitor kalikreinu (Dyax<sup>®</sup>, Kalbitor<sup>®</sup>) u nás nedostupný.

Koncentráty C1-INH jsou intravenózní léčiva ve formě derivátu krevní plazmy (pdC1-INH) nebo ve formě rekombinantního C1-INH (rhC1-INH).

Humánní C1-INH pod firemním názvem Berinert-P<sup>®</sup> je historicky nejstarší léčebný přípravek. Jeho doporučená dávka je 20 jednotek/kg váhy pacienta. Zlepšení by mělo nastat do 30–90 minut po podání, vymizení příznaků nastává do 24 hodin. V případě, že obtíže nezačnou do dvou hodin ustupovat, je indikována

další infuze. Lék je jako jediný indikován i k léčbě pediatrických pacientů.

Dalším preparátem koncentráту C1-INH purifikovaného z plazmy je nanofiltrovaný koncentrát C1-INH pod firemním názvem Cinryze<sup>™</sup>. Při atace HAE se podává v dávce 1 000 jednotek, pokud nedojde k terapeutické odpovědi do 60 minut, lze dávku opakovat. Jeho podání je vhodné i pro dospívající a užití podléhá v ČR schválení revizním lékařem, neboť nemá dosud stanovenou úhradu.

Kromě lidského koncentráту C1-INH byl vyvinut rekombinantní analog lidského C1-INH (aktivní substance conestat alfa pod firemním názvem Ruconest). Konestat alfa pochází z mléka transgenních králíků a obsahuje stopy králičí bílkoviny. Před zahájením léčby přípravkem Ruconest je třeba se pacientů dotázat, zda se u nich neprojeví příznaky ukazující na alergickou reakci. Přestože zkřížená reaktivita mezi kravským mlékem a králičím mlékem není pravděpodobná, možnost zkřížené reaktivity u pacienta, jenž má průkaz klinické alergie na kravské mléko, nelze vyloučit a pacient musí být po podání přípravku Ruconest sledován pro možné příznaky hypersenzitivity. K vyloučení zkřížené reaktivity mezi kravským mlékem a králičím mlékem lze provést kožní test (skin prick test). Intravenózní aplikace je v doporučené dávce 50 jednotek/kg u nemocných s hmotností do 84 kg, při vyšší hmotnosti se podává 4 200 jednotek. Lék je indikován u pacientů starších 12 let a je vázán na léková centra.

Významným zlomem v léčbě akutních atak HAE bylo zavedení léčby preparátem Icatibant acetát (Firazy<sup>®</sup> – selektivní kompetitivní antagonist bradykininových receptorů typu 2), který poskytuje možnost autoaplikace u dospělých pacientů. Preparát je syntetický dekaeptid, strukturálně podobný bradykininu. Předplněná injekční stříkačka se aplikuje podkožně do oblasti břicha, jednotlivá dávka činí 30 mg účinné látky. Ve většině případů stačí k léčbě ataky jediná injekce, je však možné podat další dvě injekce vždy s odstupem 6 hodin. Začíná účinkovat řádově v minutách a zkracuje délku atak. Má 96% biologickou dostupnost po subkutánním podání a porovnatelnou afinitu jako bradykinin samotný. Biologický poločas je 1–2 hodiny (14). Nežádoucí reakce jsou nečetné a převážně se jedná o lokální erytém v místě aplikace. Opatrnosti je třeba u nemocných s nestabilní

anginou pectoris z důvodu snížení průtoku koronárními cévami při blokáde bradykininových receptorů. Firazy<sup>®</sup> stejně tak jako Ruconest je vázán na léková centra.

Česká společnost pro alergologii a klinickou imunologii souhlasila se založením databáze pacientů léčených icatibantem s cílem získat lokální údaje o účinnosti a snášenlivosti léčivého přípravku Firazy. První pacienti byli do databáze zařazeni v březnu 2011. Za významný byl považován údaj, který sledoval počet hospitalizací pro dg. HAE – oproti retrospektivnímu období před léčbou icatibantem došlo k výrazné redukci hospitalizací – z 22,78% na 5,63% (redukce o 75%).

Je-li přítomen život ohrožující otok laryngu, je nezbytná tracheální intubace a intenzivní péče. Jako doplňkovou léčbu je možno podat analgetika či antiemetika. V případě podezření na náhlu příhodu břišní u pacienta s HAE je doporučováno v nejdříve podání koncentráту C1-INH, až pokud nedojde ke zmírnění příznaků, je indikováno chirurgické řešení (17).

### Krátkodobá profylaktická léčba

Jedná se o léčbu, kterou podáváme před zákroky, které mohou záchvat HAE vyvolat. Typicky se jedná o stomatologické výkony, chirurgickou intervenci, endoskopická vyšetření. Lékem volby je podání 500–1 000 jednotek Berinertu P jednu až 4 hodiny před výkonem. U přípravku Cinryze je doporučeno podat 1 000 jednotek během 24 hodin před zákrokem. U méně riskantních zákroků s lehkým průběhem je možné též zvýšit dávkování androgenů (až na 600 mg/den, 5–7 dní před a 2–3 dny po zákroku) nebo kyselinu tranexamovou (až 1 g 4x denně, v obdobném harmogramu). Firazy<sup>®</sup> a Ruconest se ke krátkodobé profylaxi neuvžívají (19, 21).

### Situace v ČR z hlediska vývoje péče o pacienty s HAE

Z hlediska centralizace a dostupnosti péče se za posledních 7 let situace pacientů s touto závažnou a život ohrožující diagnózou velmi zlepšila. Do roku 2010 byla péče o tyto nemocné v rámci ČR roztržena a pacienti byli vedeni vzhledem k různorodému orgánovému postižení v různých typech zdravotnických zařízení. Výjimkou bylo brněnské pracoviště Ústavu klinické imunologie a alergologie, FN u sv. Anny, kde se této diagnóze celoživotně věnuje MUDr.

Obr. 5. Přehled parenterální léčby HAE a indikace

| léčivo   | mechanismus účinku                     | dávka                            | indikace dle EMA, FDA                             | rizika                                      |
|--|--|----------------------------------|---|---|
| <b>Berinert P</b><br>plazmatický,<br>nanofiltrovaný C1-INH | substituce deficitu                    | 20 U/kg i.v.                     | akutní ataka /<br>krátkodobá profylaxe            | přenos infekce<br>(teoreticky)              |
| <b>Cinryze</b><br>plazmatický,<br>nanofiltrovaný C1-INH    | substituce deficitu                    | 1 000 U/kg i.v.<br>každé 3-4 dny | akutní ataka /<br>krátko- dlouhodobá<br>profylaxe | přenos infekce<br>(teoreticky)              |
| <b>Ruconest</b><br>rekombinantní<br>lidský C1-INH          | substituce deficitu                    | 50 U/kg i.v.                     | akutní ataka /<br>krátkodobá profylaxe            | senzibilizace<br>na antigeny králíka        |
| <b>Kalbitor<br/>ecallantid</b>                             | inhibice plazmatic-<br>kého kalikreinu | 30 mg s.c.                       | akutní<br>ataka                                   | anafylaxe,<br>protiřátky<br>proti substanci |
| <b>Firazyr<br/>icatibant</b>                               | blokátor B2R                           | 30 mg s.c.<br>(autoaplikace)     | akutní<br>ataka                                   | lokální<br>iritace                          |

Pavel Kuklínek, CSc. V roce 2011, při vstupu inovativního preparátu icatibant (Firazyru, fi Shire) do ČR, byl na podnět zdravotních pojišťoven tento lék povolen pouze do lékových center. Za podpory výboru odborné společnosti ČSAKI to bylo podnětem k vytvoření 4 lékových center při Ústavech klinické imunologie a alergologie fakultních nemocnic (Praha, Brno, Plzeň a Hradec Králové). Bylo snahou pojmout nově vzniklá centra nejen z hlediska centrového léku, ale z hlediska komplexní péče o nemocné s touto závažnou chorobou. Familární výskyt choroby určuje i nezbytnost péče o celé rodiny. Zvýšilo se povědomí o HAE v dalších oborech, zejména byli školeni lékaři pracující na pohotovostních ambulancích daných fakultních nemocnic.

Do vzniklých lékových center přirozeně putovaly i dalších centrové léky, postupně Ruconest, Berinert a Cinryze. Při výboru odborné společnosti ČSAKI vznikla pracovní skupina pro léčbu pacientů s dg. HAE. Společensky významná je taktéž Spolupráce s občanským sdružením pacientů s HAE, jež je součástí mezinárodní pacientské organizace HAEI (www. haei.org). Léčba pacientů je nákladná a je snahou plátců péče i v rámci lékových center tuto drahou léčbu omezovat. Není lehké tomuto tlaku odolat (jako asi u jiných „drahých“ diagnóz) a nemůže to být důvodem k omezování péče.

## Nové trendy v léčbě HAE

Trendy v léčbě HAE bychom si mohli rozdělit do dvou oblastí. První směrem je včasnost léčby akutních atak, druhou problematikou je rutinní pravidelná profylaxe těžkých pacientů s četnými recidivami atak.

## Včasnost léčby

Mezinárodní doporučení o léčbě HAE z r. 2014 doporučuje léčit ataky HAE velmi včasně, než dojde k plnému vývoji příznaků a rozvinutí mediátorové kaskády. Analýzy dat z registrů léčby HAE prokázaly, že ataky zaléčené včasně v době kratší než 1 hodina po prodromálních příznacích měly významně kratší trvání než ataky, u kterých byla léčba podána se zpožděním jedné hodiny a déle. Významně k tomuto doloženému včasnému efektu léčby přispěla analýza data z projektu IOS (Icatibant Outcome Survey – mezinárodní prospektivní studie). Rozdíl byl výrazný – 6,1 hodiny vůči 16,8 hodiny ( $p < 0,001$ ) (Maurer, 2013). Statistická významnost v délce atak byla i mezi skupinami pacientů, jejichž léčba byla započata do 5 hodin od začátku příznaků a více než 5 hodin od počátku příznaků nadále při vysoké hladině statistické významnosti ( $p < 0,001$ ).

Velmi přínosná je aplikace léčby co nejdříve samotným pacientem. Icatibant (Firazyru) je jedinou dostupnou subkutánní terapií pro léčbu akutních atak u dospělých pacientů schválenou pro samostatné podání edukovaným pacientem. Pokud má pacient dostupnou léčbu u sebe, tak bylo v průběhu první hodiny příznaků léčeno dvakrát více atak, než tomu bylo v případě aplikace zdravotníkem (44 % atak vs. 22 % atak). Ataky léčené samoléčbou měly kratší trvání než ataky léčené ve zdravotnickém zařízení. V České republice jsme v rámci center byli nuceni u pacientů překonat určitou psychickou bariéru, která se netýkala pouze strachu ze subkutánní aplikace. Lék je finančně náročný, je plně hrazený ze zdravotního pojištění v rámci režimu „ZULP“. Cena léku se pohybuje okolo 48 tis. Kč za jednu ampulku. Zejména starší pacienti se báli apli-

kovat takto drahý lék. Nemocní čekali na plně rozvinutí příznaků, zda tíže ataky bude natolik závažná, aby je opravňovala k aplikaci takto drahého léku. Přitom účinnost icatibantu je velmi vysoká, neboť v rámci kontrolovaných studií fáze III bylo 92,4 % pacientů v rámci atak léčeno pouze jednou injekcí přípravku Firazyru bez potřeby další léčby. Subkutánní autoaplikace Firazyru přinesla našim pacientům svobodu pohybu v rámci profese i volného času.

Vzhledem k datům o příznivém efektu včasné aplikované léčby vznikala v klinické praxi postupně snaha o autoaplikaci i dalších preparátů – tentokrát C1-inhibitorů (Berinert, Cinryze, Ruconest). U tohoto typu léčby je zatím aplikace možná pouze intravenózně, a proto i edukace pacientů je náročnější a možná pouze u nemocných s dobře dostupným žilním vstupem. V některých státech (Německo, Velká Británie, Nizozemsko, Dánsko) byla provozována intravenózní autoaplikace Berinertu v domácím režimu ještě před zavedením icatibantu do klinické praxe. V současné době již mají všechny 3 preparáty (Berinert, Cinryze, Ruconest) v „Souhrnu údajů o léčivém přípravku“ obdobný text, který se týká domácí léčby a samostatné aplikace. Včasné vybavení pacienta léky pro domácí autoaplikaci nabývá na významu, současně výrobci již zabezpečují C1-inhibitory injekčními sety umožňujícími samoléčbu.

## Rutinní profylaktická léčba C1-inhibitory

Rutinní profylaktická léčba C1-inhibitory je dalším trendem, který je významným směrem pro osud těžkých pacientů. Tak jako u jiných imunodeficitních stavů je snaha o trvalou, pravidelnou substituci chybějícího mediátoru. Bohužel C1-inhibitory se nedají v současnosti aplikovat subkutánně, což by bylo pro pacienta velmi šetrné. V současnosti je jediný preparát nyní určen k profylaktickému podávání. Jedná o plazmatický derivát C1-inhibitoru Cinryze, který je registrován v EU, ale v ČR nemá schválenou úhradu. Směřuje k nejtěžším pacientům u dospělých a dospívajících se závažnými a rekurentními atakami hereditárního angioedému, kteří netolerují perorální preventivní léčbu nebo je tato léčba dostatečně nechrání, anebo u pacientů, jejichž ataky jsou neadekvátně zvládnuty opakovanou akutní léčbou. Pro rutinní prevenci atak se doporučuje počáteční dávka 1 000 jednotek přípravku

Cinryze každé 3 až 4 dny. Interval dávkování může být nutné upravit podle individuální odpovědi. Preparát je finančně náročný, měsíční léčba činí v průměru cca 400 tis. Kč. Pro přípravku Cinryze nejsou v ČR ustanovena léková centra, ošetřující lékaři musí žádat plátce o mimořádnou úhradu cestou paragrafu 16.

U nemocných s těžkým průběhem onemocnění je substituční podávání koncentráту C1-INH

jako jedině možné. V některých státech (Velká Británie, Nizozemsko, Německo) byl již historicky využíván program domácího podávání infuzí koncentráту C1-INH jako pravidelná profylaktická léčba. Ač preparát Cinryze má jako jediný v současnosti registrovanou tuto indikaci, je předpoklad obdobného účinku i u dalších aplikovaných C1-inhibitorů. Zde by se však jednalo o podání mimo indikace SPC.

## Závěr

Hereditární angioedém je vzácné onemocnění, které má výrazný vliv na kvalitu života pacientů a svými komplikacemi je ohrožuje na životě. Přestože o vzácné chorobě narůstá povědomí, stále HAE uniká včasné diagnostice. Dle průzkumu v roce 2014 byl léčený počet pacientů v ČR 172, což je pouze přibližná polovina nemocných dle přepokládané prevalence.

## LITERATURA

1. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 129–134.
2. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, et al. 2010 International consensus algorithm for diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6(1): 24.
3. Cicardi M, Aberer W, et al. Classification, diagnosis and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*, 2014; 69: 602–616.
4. Cicardi M, Bork K, Caballero T, 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: 147–157.
5. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 14.
6. Craig T, Riedl M, et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102(5): 366–372.
7. Cugno M, Zanichelli A, Foini F, et al. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med*, 2009; 15: 69–78.
8. Davis AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005; 114(1): 3–9.
9. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006; 343: 1286–1289.
10. Gompels MM, Lock RJ, Abinum M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 379–394.
11. Gutová V. Současné možnosti léčby projevů hereditárního angioedému. *Remedie*, 2012; 6: 395–397.
12. Genetics Home Reference; 2009 SERPING1; <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/SERPING1>.
13. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6(1): 18.
14. Firazyr® Summary of product characteristics; <http://www.emea.europa.eu>
15. Haki R, Kuklínek P. Hereditární angioedém. *Postgraduální medicína*, 2013; 1.
16. Kuklínek P. Hereditární a získaný angioedém (deficit C1-INH). In: Špičák V, Panzner P (eds). *Alergologie*. Praha: Galen 2004; 257–262.
17. Kuklínek P, Hanzlíková J. Hereditární angioedém, 2013, *Medical Tribune*, ISBN: 978-80-87135-55-6.
18. Králíčková P, Burešová E, Freiburger T a kol. Hereditární angioedém – opomíjená diagnóza. *Vnitřní lékařství*, 2010; 56: 927–931.
19. Litzman J, Kuklínek P. Léčebné možnosti u hereditárního angioedému (HAE). *Alergie*, 2010; 12(2): 121–125.
20. Šedivá D, Stríž I. Získaný angioedém v důsledku deficiencie C1-inhibitoru. *Alergie* 2000; 2(4): 272–275.
21. Williams HA, Craig TJ. Perioperative management for patients with hereditary angioedema. *Allergy Rhinol*, Spring 2015; 6(1): 50–55.