

pro dlouhodobou profylaxi při každé jejich návštěvě v centru s ohledem na preferenci pacienta, nejméně však 1× ročně (10, 11).

První volbu terapie představují koncentráty plazmatického humánního C1-inhibitoru (pdC1-INH – subkutánní Berinert), subkutánní monoklonální protilátka proti kalikreinu-lanadelumab (Takhzyro) a perorální inhibitor kalikreinu berotralstat (Orladeyo).

Je k diskuzi, jak **léčebně přistupovat HAE nC1-INH**, u kterého je předpokládána jiná etiopatogeneze. V současnosti nemáme k dispozici léčbu, která by byla podpořena klinickými studii. V léčbě akutních atak byly s příznivým efektem použity koncentráty humánního C1-inhibitoru a ikatibant. K dlouhodobé profylaxi byl s účinností užit lanadelumab a plazmatický C1-inhibitor, gestagenní antikoncepce.

## Péče o HAE/AAE pacienty v rámci České republiky

Česká společnost pro alergologii a klinickou imunologii podpořila v r. 2011 vytvoření 4 center – při Ústavech klinické imunologie a alergologie fakultních nemocnic (Praha–Motol, Brno, Plzeň a Hradec Králové). Centra jsou dnes vnímána jako „centra pro diagnostiku a péči o pacienty s HAE/AAE“. Do center jsou konzilárně odesíláni i pacienti s atypickými angioedémy (s převahou bradykininové etiologie).

Často jsou v léčbě nemocní z jedné rodiny a péče je vícegenerační. Dovolujeme si uvést případ tří generací, na kterém je názorně uveden pokrok v léčbě a diagnostice tohoto dědičného onemocnění.

Pacientka, nyní ve věku 55 let (nar. 1970), trpěla od 8 let věku občasnými kolikovitými bolestmi břicha, pro které byla často akutně vyšetřována pediatrem či hospitalizována k expektaci bez potvrzeného patologického nálezu. Frekvence břišních bolestí, občas provázené průjmovou stolicí, byla cca 1× za dva měsíce. V období dospívání byly stavy označeny jako premenstruální bolesti a dále zásadně lékařsky neřešeny. V 19 letech pacientka porodila zdravou dceru. Kolikovitě bolesti břicha trvající 2–3 dny provázenou nauzeou se projevovaly nadále. Ve 23 letech, po porodu druhé dcery, začal u nemocné další klinický projev – nesvědivé, bolestivé kožní angioedémy zejména končetinové, odeznívající v průběhu 2–4 dnů. Kožní angioedémy vedly

k vyšetření u dermatologa, léčba antihistaminiky a systémovými kortikosteroidy byla neúčinná. Klinické projevy byly nadále v obdobné frekvenci a značně omezovaly pacientku v denních činnostech a péči o dcery. Ve 25 a 27 letech byla pacientka podrobena probatorní laparotomii pro náhlou příhodu břišní, při první břišní operaci byla provedena apendektomie. Péče o klinické příznaky byla rozdělena do dvou odborností – dermatolog se snažil řešit kožní angioedémy, gastroenterolog vyslovil podezření na nespecifický střevní zánět. Pacientka postupně, i přes značné zdravotní obtíže, ztrácela důvěru v lékařskou péči.

Ve 37 letech nemocná začala mít mladší dcera pacientky ve věku 14 let (nar. 1993) obdobné obtíže jako její matka – kolikovitě bolesti břicha, zvracení. Frekvence projevů byla až 4× měsíčně a dívka byla taktéž podrobena pro akutní příhodu břišní apendektomii pro suspektní apendicitidu. Břišní symptomy však trvaly nadále a v 16 letech vyslovil dětský lékař podezření na hereditární angioedém a doporučil pacientku k imunologickému vyšetření. Byla určena diagnóza hereditárního angioedému – byla zjištěna snížená složka C4 komplementu, snížen funkční test C1 inhibitoru, nálezy byly potvrzeny genetickým vyšetřením (mutace genu pro C1 inhibitor v heterozygotním stavu). Souběžně s dcerou byla vyšetřena imunologicky a geneticky i matka s potvrzením diagnózy hereditárního angioedému.

Matka a dcera byly vybaveny koncentráty C1 inhibitoru pro akutní ataky a obě byly po dobu půlroku léčeny antifibrolitiky (Exacyl tabl.). Tato terapie je v současné době opuštěna. U obou pacientek se léčba projevila jako neúčinná a byly řešeny léčebně pouze akutní ataky koncentráty C1 inhibitoru (Berinert i. v.). S novou registrací inhibitoru B2 receptorů pro bradykinin, u kterého je možná i v případě angioedému autoaplikace, se včasná léčba atak zlepšila a matce tento přístup vyhovoval (medikace od r. 2012).

Stav dívky se však jak v četnosti, tak v tíži angioedémů zhoršoval, současně se začaly angioedémy objevovat v oblasti laryngu s opakovanými návštěvami LP až s krátkodobými hospitalizacemi. Jednalo se o těžkou formu HAE-C1 INH, četnost atak byla až s frekvencí více než 18 atak/rok. Měli jsme snahu o dlouhodobou profylaxi, ale atenuované androgeny u mladé ženy jsme

podávali jen 3 měsíce a zejména neviděli tuto léčbu jako vhodnou. Tato léčba je v současnosti vnímána jako historická. Ve 23 letech nemocná porodila zdravou dceru (r. 2016).

U mladé ženy, při první možnosti registrace lanadelumabu (s. c. inhibitor kalikreinu) v EU, jsme zažádali plátce péče o povolení k léčbě cestou mimořádné úhrady. Pacientce byl lék schválen a ve věku 27 let (r. 2020) jsme započali s injekční subkutánní dlouhodobou profylaxi lanadelumabem (Takhzyro, Takeda). Léčba je podávána ve 2týdenních intervalech, pokud je pacient bez atak, lze intervaly prodlužovat – v současnosti má nemocná interval 20–22 dnů mezi autoaplikacemi.

U dcery mladé pacientky jsme velmi včasné, v 10 měsících života, provedli genetické vyšetření, byla bohužel taktéž potvrzena mutace genu pro C1 INH v heterozygotním stavu, současně v laboratorních nálezech byl zjištěn snížený C1-INH funkční test. Do 1,5 roku bylo děvče asymptomatické, avšak již v 18 měsících života se začaly objevovat končetinové otoky, které vzhledem k věku bylo možné řešit pouze i. v. aplikací koncentrátem C1-INH (Berinert 20 IU/ kg váhy i. v.). Byla navázána spolupráce s pediatrem, vývoj choroby byl však nepříznivý a malá pacientka byla až 4× ročně hospitalizována pro břišní ataky angioedémů k aplikaci i. v. léčby, rehydrataci a k expektaci. Léčebnou situaci komplikoval i ten fakt, že pacientka trpěla současně potravinnou alergií (která mohla být spouštěčem břišních symptomů – alergická vazba na proanafylaktické tzv. zásobní proteiny). Tyto stavy však byly při dietních opatřeních zřídka a byly provázeny kožními příznaky. Od 6 let věku začala mít malá pacientka úzkostné stavy v důsledku bolestivých břišních atak a podpůrně byla v péči psychologa. V 7 letech pacientky byl registrován lanadelumab v EU pro dětský věk, zprvu od 12 let a následně posunuta věková hranice už od 2 let věku. Včasně byl zažádán plátce péče o úhradu léčby a jako první dětské pacientce v České republice začal být lék aplikován (r. 2023). Léku byl přiznán tzv. „orphan market exclusivity“. Pacientce je nyní 9 let a po dobu aplikace dlouhodobé profylaxe lanadelumabem je zcela bez příznaků angioedémů.

**Na třech generacích v rámci jedné rodiny je názorně dokladován vývoj diagnostiky**