

Hereditární angioedém (HAE) D 84.1

Charakteristika péče v ČR, update 2022

Hereditární angioedém (HAE) je vzácné vrozené onemocnění, jehož hlavním klinickým projevem jsou masivní otoky podkoží a/nebo sliznic v důsledku nekontrolované aktivity především komplementového a kininového systému. HAE se řadí k vrozeným poruchám imunity, i když svými projevy poněkud vybočuje. Podstatou nejčastější formy onemocnění, hereditárního angioedému s deficitem C1 inhibitoru (HAE C1-INH) je mutace genu (gen SERPING1 pro C1 inhibitor), způsobující jeho buď výrazně sníženou tvorbu, nebo afunkčnost. Je děděn autozomálně dominantně.

HAE je klasifikovaný na HAE s deficiencí C1 inhibitoru (HAE C1-INH, dříve HAE-I. / HAE-II. typu) a HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru (HAE nC1-INH), dříve označovaný též jako HAE-III typu. Jedná se o vzácnější formu choroby, genetická příčina většiny pacientů s HAE nC1-INH není objasněna, ale u části z nich již byla příčinná mutace detekována (např. v genu pro faktor XII, angiopoetin-1, plazminogen, kininogen-1, myoferlin, HS3OST). Snížená hladina nebo funkce C1-INH má za následek nekontrolovanou aktivaci plazmatického kalikreinu, odštěpení vysokomolekulárního kininogenu a následnou patologickou hladinu bradykininu. Deregulovaná aktivita plazmatického kallikreinu a s tím spojené zvýšení hladiny bradykininu vede ke zvýšené vaskulární permeabilitě a následnému otoku, který je pro HAE charakteristický. Prevalence HAE je udávána v rozmezí 1:40 000 - 1:50 000 v populaci, v ČR lze tedy předpokládat cca 260 pacientů s HAE.

HAE má familiární výskyt s uvedenými klinickými projevy:

- otoky podkoží v libovolné lokalizaci, otoky jsou nesvědivé, obvykle trvající 2-3 dny
- otoky submukózy gastrointestinálního traktu vedoucí k bolestem břicha s nauzeou a zvracením, které mohou simulovat i příznaky náhlé břišní příhody (ileus, apendicitida, koliky)
- otoky v oblasti urogenitální
- otoky v oblasti laryngu vedoucí až k obstrukci dýchacích cest, k asfyxii
- otoky orofaciální

Od roku 2011 byla z podnětu odborné společnosti ČSAKI ČLS JEP a zdravotních pojišťoven stanovena „Léková centra pro terapii hereditárního angioedému“ (původně s vazbou na léčivý přípravek Firazyr®, následně s vazbou na lék Ruconest®, Berinert®) ve FN u svaté Anny v Brně, ve FN Motol v Praze, ve FN Plzeň a FN Hradec Králové. Pacienti s dg. HAE jsou vedeni v registru Primárních imunodeficiencí IBA, data z registru jsou s výhodou využívána při jednání s plátcí péče. Při výboru odborné společnosti ČSAKI JEP byla v roce 2011 vytvořena pracovní skupina pro problematiku HAE. Péče o pacienty je u nás soustředěna do specializovaných center uvedených výše.

Uvedená centra se shodují v následujících zásadách péče o pacienty s HAE:

- pravidelné lékařské kontroly pacientů s HAE,
- organizace léčby a péče o pacienta při plánovaných invazivních výkonech,

- péče o gravidní pacientky s HAE a organizace péče v období porodu,
- zajištění léků k dlouhodobé profylaktické terapii, zajištění léků k akutní léčbě (jak k autoaplikaci, tak k aplikaci v nejbližším zdravotnickém zařízení),
- spolupráce s lékaři jiných odborností v péči o nemocné s HAE,
- spolupráce s rodinami vzhledem k familiárnímu výskytu onemocnění včetně vyhledávání dalších ohrožených členů rodiny,
- spolupráce s Občanským sdružením imunodeficitních pacientů HAE / AAE (www.haeimuno.cz) a HAE Junior (www.haejunior.cz).

Doporučené postupy léčby HAE v ČR

Terapeutická strategie:

Doporučení pro léčbu pacientů s HAE v České republice vycházejí z doporučení vydanými WHO / EAACI. Terapie zahrnuje 3 zásadní oblasti.

- a) terapie akutní ataky dle závažnosti příznaků (při rozvoji orofaciálních otoků, obstrukci laryngu či gastrointestinálních, urogenitálních otoků, těžkých končetinových otoků),
- b) krátkodobá profylaxe před invazivními výkony,
- c) dlouhodobá profylaxe indikovaná u symptomatických pacientů s ohledem na projevy onemocnění, četnost atak, kvalitu života pacienta a riziko snížené/nedostatečné účinnosti vhodné epizodické léčby.

Dostupné preparáty pro léčbu HAE v ČR:

Léky první volby podle doporučení (WHO/ EAACI update v r. 2021)

Berinert 500 IU® (plazmatický C1 inhibitor) k i.v. aplikaci. Terapie akutní ataky u pacientů ve všech věkových kategoriích (20 IU na kg tělesné hmotnosti, což prakticky znamená podání 1000 nebo 1500 IU) a krátkodobá profylaxe (1000 IU u dospělých a 15 až 30 IU na kilogram tělesné hmotnosti u dětí) méně než 6 hodin před invazivními zákroky, především stomatologickými nebo chirurgickými.

Berinert 2000® a 3000 IU® pro subkutánní aplikaci, je indikován pro dlouhodobou profylaxi častých atak HAE u dospělých a dospívajících pacientů. Doporučená dávka přípravku Berinert s.c. je 60 IU/kg tělesné hmotnosti každé 3-4 dny. V ČR není zatím schválena úhrada ZP. V ČR je dostupný cestou § 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ruconest® (rhC1INH - konestat alfa- rekombinantní analog lidského C-1 INH, vyráběný technologií rekombinantní DNA z mléka transgenních králíků) k i.v. aplikaci. Před zahájením léčby přípravkem Ruconest je třeba se pacientů dotázat, zda byli někdy dříve ve styku s králíky a zda se u nich neprojeví známky a příznaky ukazující na alergickou reakci. Ruconest je indikován k terapii akutní ataky u pacientů od 2 let věku. Doporučená jednotlivá

dávka je: 50 j./kg pro pacienty s tělesnou hmotností do 84 kg, 4200 j. pro pacienty s tělesnou hmotností 84 kg a vyšší.

Firazyr® a další generické léky, předplněná injekční stříkačka s objemem 3 ml obsahující ikatibant 30 mg (blokátor bradykininového receptoru B2), k subkutánní aplikaci, nejlépe do břišní oblasti. Ikatibant je určen k terapii akutní ataky u pacientů od 2 let věku a s hmotností více než 12kg (u pediatrických pacientů je dávkování váhově upraveno viz SPC). Pokud nedojde k ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, lze po 6 hodinách podat druhou injekci přípravku. Ikatibant může být podáván samotným pacientem, dětem a dospívajícím ve věku 2- 17 let jej aplikuje proškolená osoba.

Takhzyro® (lanadelumab) k subkutánní aplikaci je lidská monoklonální protilátka (IgG1 kappa) produkovaná v buňkách vaječnicků křečička čínskému, účinek spočívá v inhibici proteolytické aktivity plazmatického kalikreinu. Lanadelumab je indikován k dlouhodobé profylaktické terapii HAE-C1-INH pacientů od 12 let věku. Počáteční dávka lanadelumabu je 300 mg každé 2 týdny, u těch pacientů, kteří jsou při léčbě lanadelumabem stabilně bez atak, lze zvážit snížení dávky na 300mg každé 4 týdny. Lanadelumab je v ČR dostupný cestou § 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění. Probíhá jednání ke stanovení úhrady v ČR.

Léky druhé volby

Jedná se o léky, které hrály svou roli zejména dříve při nedostupnosti moderních léků nyní označovaných jako léky první volby. Podle doporučení by se od jejich používání mělo postupně upouštět vzhled k jejich významným vedlejším účinkům (atenuované androgeny) nebo minimální účinnosti (kyselina tranexamová).

Atenuované androgeny jsou stále ještě využívány pro dlouhodobou profylaxi, výjimečně i pro krátkodobou profylaxi. Perorální přípravek s obsahem danazolu není v ČR v současné době registrován, použití léčivého přípravku DANATROL® (danazol) je povolen v rámci specifického léčebného programu. Dávka potřebná pro dlouhodobou profylaxi je variabilní, denní dávka by neměla překročit 200 mg a dávkování by mělo být upraveno dle klinické odpovědi. Atenuované androgeny mají řadu nežádoucích účinků a interakcí s jinými léky. Mezi nejdůležitější patří virilizace u žen, hepatotoxicita a nebezpečí rozvoje hepatomu.

Antifibrinolytika (v ČR dostupná kyselina tranexamová, Exacyl®) byly v léčbě HAE využívány zejména pro dlouhodobou, případně krátkodobou profylaxi, ale od jejich použití se prakticky upustilo pro nízkou účinnost a nebezpečí trombofilie. V našich podmínkách se používá výjimečně jako profylaktický lék u mírně symptomatických pacientů

Terapeutické strategie:

Doporučení pro léčbu pacientů s HAE v České republice vychází z doporučení vydanými WHO/ EAACI (update v r. 2021) s ohledem na dostupnost preparátů v ČR. Pro léčbu atak HAE jsou v ČR dostupné preparáty obsahující ikatibant, C1-inhibitory, při nedostupnosti předchozích mražená plazma.

V krátkodobé profylaxi se uplatňují preferenčně C1- inhibitor (pdC1-INH) dle indikačních kritérií SPC.

Dlouhodobá profylaxe by měla být zvažována u každého symptomatického pacienta, při rozhodnutí o této terapii by měl být brána v úvahu četnost a závažnost atak, kvalita života pacienta, dostupnost zdravotnických prostředků a riziko snížené/nedostatečné účinnosti vhodné epizodické léčby. Tyto faktory se mohou v průběhu času měnit, proto by pacienti měli být vyhodnoceni pro dlouhodobou profylaxi při každé jejich návštěvě lékaře s ohledem na preferenci pacienta. Dle aktuálních mezinárodních doporučení by měl být pro dlouhodobou profylaxi použit jako první volba C1 inhibitor nebo lanadelumab. Atenuované androgeny jsou lékem druhé volby, a stejně jako u antifibrinolytik by měly být postupně nahrazeny účinnějšími a výrazně bezpečnější léky první volby.

Vzhledem k relativně vysokým nákladům na léčbu **lanadelumabem i subkutánně podávaným C1 INH** by měly být preparáty zvažovány u všech vážně symptomatických HAE pacientů s přihlédnutím k aktivitě onemocnění, četnosti záchvatů a kvalitě života pacienta. Preparáty jsou v současnosti dostupné v režimu mimořádného schvalování cestou § 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění. Probíhá jednání ke stanovení úhrady v ČR.

Atenuované androgeny jsou pro dlouhodobou profylaxi dle evropských doporučení navrhovány jako druhá volba. Efekt atenuovaných androgenů je u některých pacientů zřejmý a orální podávání usnadňuje jejich použití.

Pro HAE nC1-INH zatím jednoznačná léčebná doporučení neexistují.

Za pracovní skupinu pro léčbu HAE při výboru ČSAKI ČLS JEP

zpracovali: MUDr. Irena Krčmová CSc., MUDr. Roman Hakl PhD., MUDr. Marta Sobotková, MUDr. Martina Vachová PhD, MUDr. Pavel Kuklínek CSc., Doc. MUDr. Pavlína Králíčková PhD,

Kontaktní adresy:

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

pavlina.kralickova@fnhk.cz, irena.krcmova@fnhk.cz

Ústav imunologie, FN v Motole, V Úvalu 84, 15006 Praha 5

Marta.Sobotkova@fnmotol.cz, radana.zachova@motol.cz

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u sv Anny v Brně, pekařská 53, 656 91 Brno

roman.hakl@fnusa.cz, pavel.kuklinek@fnusa.cz

Ústav imunologie a alergologie, FN Plzeň, Alej Svobody 923/80, 323 00 Plzeň 1

vachovam@fnplzen.cz

Literatura

Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022.

Betschel et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2019) 15:72

Zuraw BL, Davis DK, Castaldo AJ, Christiansen SC. Tolerability and effectiveness of 17-alpha-alkylated androgen therapy for hereditary angioedema: a re-examination. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:948-955.

Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, Craig T, Davis-Lorton M, Frank MM, Li HH, Lumry WR, Zuraw BL. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):132-150.e3.

Krčmová I., Kuklínek P. Hereditární angioedém - charakteristika péče v ČR, *Alergie* 1/21, p.29-38

Sobotková M, Králíčková P et al. Hereditární angioedém. Praha: Current media s.r.o. 2021.