

Hereditární angioedém (HAE) D 84.1

- charakteristika péče v ČR, update 2020

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 primárním imunodeficitům, 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, angiotensinogen-1, plazminogen, nebo kininogen-1). Pro HAE nC1-INH zatím léčebná doporučení neexistují.

Snížená hladina nebo funkce C1-INH má za následek nekontrolovanou aktivaci plazmatického kalikreinu, odštěpení vysokomolekulárního kininogenu a následnou patologickou hladinu bradykininu. Deregulovaná aktivita plazmatického kalikreinu a s tím spojené zvýšení hladiny bradykininu vede ke zvýšené vaskulární permeabilitě a následnému bolestivému 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, rychle nastupující, obvykle trvající 2-3 dny,
- otoky **submukózy gastrointestinálního traktu** vedoucí k bolestem břicha s nauseou 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 Firazyry, následně s vazbou na lék Ruconest, Berinert**).

Ve Fakultní nemocnici u svaté Anny v Brně již historicky centrum pro pacienty s HAE existovalo, konsolidovala se centra nová (definovaná dle charakteru lékových center), v Praze ve FN Motol, ve FN v Plzni a Hradci Králové. Pacienti s dg. HAE jsou vedeni v registru Primárních imunodeficiencí, IBA, Brno, 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. Je zaveden zcela funkční systém centralizace péče, včetně dostupnosti medikace.

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

- pravidelné kontroly pacientů s HAE
- kontrola závažných atak a efektu terapie
- organizace z hlediska léčby a péče o pacienta při plánovaných invazivních výkonech a zajištění krátkodobé profylaxe a následné péče
- 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 ošetřujícími lékaři jiných odborností
- spolupráce s rodinou vzhledem k familiárnímu výskytu onemocnění včetně vyhledávání dalších ohrožených členů rodiny
- spolupráce s Občanským sdružením imunodeficitních pacientů HAE / AAE (www.hae-immuno.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 akutního stavu dle závažnosti příznaků** (při rozvoji orofaciálních otoků, obstrukci laryngu či gastrointestinálních, urgenitálních otoků, těžkých končetinových otoků)
- b) **krátkodobá profylaxe** před iatrogenními výkony
 - c) **dlouhodobá profylaxe indikována 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:

Berinert 500 j. (plasmatický C- 1 inhibitor) k i.v. aplikaci

- **k terapii akutní ataky u pacientů u všech věkových kategorií** (20 IU na kg tělesné hmotnosti)
- **ke krátkodobé profylaxi u všech věkových kategorií** pacientů (léčba a předoperační prevence akutních příhod (15 až 30 IU na kilogram tělesné hmotnosti) méně než 6 hodin před lékařským, stomatologickým nebo chirurgickým zákrokem. Dávka má být zvolena s ohledem na klinické okolnosti (typ zákroku a závažnosti onemocnění).

Pozn. – dle EMA (European Medicines Agency) je registrován v EU Berinert 2000 IU, Berinert 3000 pro subkutánní aplikaci, indikován pro rutinní prevenci recidivujícího HAE od 12 let výše s možností subkutánní autoaplikace. Doporučená dávka přípravku Berinert s.c. je 60 IU/kg tělesné hmotnosti každé 3-4 dny. V ČR není schválena úhrada ZP.

Ruconest (rhC1INH - konestat alfa- rekombinantní analog lidského C-1 INH, vyráběný technologií rekombinantní DNA z mléka transgenních králíků) k i.v. aplikaci. Pacient by dle anamnézy neměl být senzibilizován na králičí antigeny.

- k terapii akutní ataky u pacientů od 12 let věku

- dávkování - tělesná hmotnost do 84 kg, jedna intravenózní injekce s obsahem 2100j., v případě nedostatečné klinické odpovědi lze podat dodatečnou dávku až do 4200 j./ 50 j./ kg)

- tělesná hmotnost 84 kg a vyšší - 4200 j. (dvě injekční lahvičky)

Pozn. - dle EMA je v EU je indikován k léčbě atak angioedému od 2 let věku

Cinryze (plasmatický C-1 INH, dle EMA registrován, v ČR neschválena úhrada ZP) k i.v. aplikaci

Přípravek Cinryze je určen k dlouhodobé profylaxi (rutinní prevenci) atak angioedému u pacientů se závažnými a rekurentními záchvaty HAE

- pro pacienty ve věku 6 - 11 let v dávce 500j. intravenózně každé 3-4 dny

- pro pacienty od 12 let věku v dávce 1000 j. intravenózně každé 3-4 dny

Pozn. dle EMA je v EU je indikován k léčbě atak angioedému od 2 let věku, indikován ke krátkodobé profylaxi před iatrogenními výkony, k dlouhodobé profylaxi od 6 let věku u pacientů se závažnými/rekurentními atakami angioedému.

Firazyr - předplněná injekční stříkačka s objemem 3 ml obsahující ikatibant 30 mg (blokátor bradykininového receptoru B2), k subkutánní aplikaci, nejlépe do břišní oblasti

- k terapii akutní ataky u pacientů od 2 let věku a nad hmotnost 12kg

(u pediatrických pacientů je dávkování váhově upraveno)

- s převahou postačí k léčbě ataky jedna subkutánní injekce přípravku Firazyr, pokud nedojde k ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, po 6 hodinách lze podat druhou injekci přípravku Firazyru

- Firazyr může být včasné podáván samotným pacientem, děti a dospívající ve věku 2- 17 let aplikuje ošetřující osoba po proškolení

- pokud po autoaplikaci nebo podání ošetřující osobou nedojde k ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, musí pacient vyhledat lékařskou pomoc.

- pacienti s laryngeální atakou po autoaplikaci musí vyhledat lékařskou pomoc vždy

Atenuované androgeny

- **indikovány pro dlouhodobou profylaxi**, perorální přípravek s obsahem danazolu není v ČR registrován, použití léčivého přípravku DANATROL (danazol) je povolen v rámci specifického léčebného programu za účelem „Profylaxe a léčba atak u hereditárního angioedému (HAE) a získaného angioedému (AAE) při deficitu C1-INH“ schváleném dne 2. 10. 2018 rozhodnutím MZ č. j.: MZDR 39979/2018-3/FAR s platností do 30. 9. 2020.

Takhzyro (lanadelumab) k subkutánní aplikaci –

- lidská monoklonální protilátka (IgG1 kappa) produkovanou v buňkách vaječnicků křečička čínské, účinek spočívá v inhibici proteolytické aktivity plazmatického kalikreinu

- indikován k dlouhodobé profylaktické terapii HAE-C1-INH 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, zejména u pacientů s nízkou hmotností
- registrován EMA ke dni 22. 11. 2018, v ČR dostupný cestou paragrafu 16 za schválení mimořádné úhrady, probíhá jednání ke stanovení úhrady v ČR

Terapeutické strategie:

Doporučení pro léčbu pacientů s HAE v České republice vychází z doporučení vydanými WHO/ EAACI (update v r. 2017) s ohledem na dostupnost preparátů v ČR.

Pro léčbu atak HAE jsou v ČR dostupné preparáty ikatibant, C1-inhibitory, při nedostupnosti předchozích mražená plazma. **V léčbě krátkodobé profylaxe** se uplatňují preferenčně C1- inhibitory (pdC1-INH) dle indikačních kritérií SPC.

Dlouhodobá profylaxe by měla být individualizována každému pacientovi, přičemž by měl být u všech závažně symptomatických pacientů brán ohled na projevy onemocnění, četnost ataků, kvalitu života pacienta, dostupnost zdravotnických prostředků a riziko snížené/nedostatečné účinnosti vhodné epizodické léčby.

Tyto faktory se mohou v průběhu času měnit, proto by měli pacienti být vyhodnoceni pro dlouhodobou profylaxi při každé jejich návštěvě lékaře s ohledem na preferenci pacienta

Pro dlouhodobou profylaxi jsou doporučovány **C1 inhibitory jako první volba**. V ČR není pro dlouhodobou profylaktickou léčbu dostupný přípravek obsahující C1-inhibitor, jehož aplikace by v této indikaci byla v souladu s SPC a schválena úhrada ZP.

Dle aktuálních mezinárodních doporučení by měl být pro dlouhodobou profylaxi použit jako první volba C1 inhibitor nebo **lanadelumab**. Lanadelumab je dle těchto doporučení efektivní terapie pro dlouhodobou profylaxi pacientů s deficiencí C1 inhibitoru (HAE-C1-INH, resp. HAE I. a II. typu).

Přípravek Takhzyro (lanadelumab) byl registrován EMA ke dni 22. 11. 2018 a je indikován pro rutinní prevenci rekurentních atak HAE u pacientů ve věku 12 let a starších. Z profylaktické léčby lanadelumabem mohou profitovat téměř všichni pacienti postižení atakami HAE. Vzhledem k relativně vysokým nákladům na léčbu lanadelumabem byl měl být preparát zvažován u všech vážně symptomatických HAE pacientů s přihlédnutím k aktivitě onemocnění, četnosti záchvatů a kvalitě života pacienta. Preparát je v současnosti dostupný v režimu mimořádného schvalování dle paragrafu 16 (- zákona 48/1997 Sb). Probíhá jednání ke stanovení úhrady v ČR. Současná navrhovaná indikační kritéria dle odborné společnosti ČSAKI:

- za období posledních 12 měsíců 18 atak
- nebo výskyt závažné ataky HAE (závažné ataky gastrointestinální, orofaciální ataky s potenciálním otokem laryngu, angioedém v urogenitální oblasti, těžké končetinové ataky znemožňující denní činnost) vyžadující adekvátní léčbu
- nebo nutnost opakované léčby v průběhu jedné ataky (s potřebou kombinace léčiv či opakované podání téhož léku)

- nebo jiná profylaxe není dostatečná nebo je kontraindikována

Dle registru Primárních imunodeficiencí ČSAKI by takto definovaná indikační kritéria v této fázi splňovalo v celé populaci cca 25 pacientů. V budoucí době pro zajištění péče bude nezbytná možnost vykazovat LP Takhzyro jako centrovou léčbu, respektive jako ostatní léky určené pro léčbu HAE.

Atenuované androgeny jsou pro dlouhodobou profylaxi dle evropských doporučení navrhovány jako **druhá volba**. Efekt atenuovaných androgenů byl u některých pacientů prokázán a orální podávání usnadňuje jejich použití. Dávka potřebná pro dlouhodobou profylaxi je variabilní a dávkování upraveno dle klinické odpovědi.

Na dlouhodobou profylaxi atenuovaných androgenů je třeba nahlížet kriticky, zejména s ohledem jejich nežádoucí androgenní a anabolické účinky, interakce s jinými léky a jejich kontraindikacemi. Virilizace je nejobávanější komplikací u žen, androgeny mohou vést k virilizaci ženského plodu a jsou tedy během těhotenství a laktace absolutně kontraindikovány. U dětí a dospívajících může terapie androgeny nepříznivě zasahovat do procesu přirozeného růstu a zrání. Androgeny mají řadu kontraindikací, jsou u nich evidovány časté interakce s mnoha dalšími léky (např. statiny). Při medikaci androgeny je nutné provádět pravidelně jednou za půl roku testy laboratorních vyšetření a nejméně jednou za rok musí být proveden ultrazvuk jater. Vlivem výše uvedených nežádoucích účinků jsou androgeny pro dlouhodobé použití u některých skupin pacientů přímo kontraindikovány.

Antifibrinolytika (v ČR dostupná kyselina tranexamová) není pro dlouhodobou profylaxi dle evropských doporučení indikována, chybí studie k dávkování a srovnání s jinou profylaktickou léčbou. Pro nízké procento pacientů může být tato léčba benefiční. Kontraindikace antifibrinolytik zahrnují výskyt trombofilie, zvýšené trombotické riziko nebo akutní trombózu.

Rizika vyplývající z nedodržení uvedených léčebných zásad:

- ošetřující lékař „centra pro terapii HAE“ se vystavuje riziku zanedbání léčebné péče, nezajistí-li pro pacienta terapii v souladu se zásadami konsenzu WHO (terapie akutní ataky, premedikace invazivního výkonu, zajištění dlouhodobé profylaxe u všech symptomatických pacientů s ohledem na projevy a četnost atak)

- lékaři jiných odborností, provedou-li invazivní lékařský zásah bez patřičné krátkodobé profylaxe (premedikace) se vystavují riziku úmrtí pacienta v důsledku asfyxie

Za pracovní skupinu pro léčbu HAE při výboru ČSAKI ČLS JEP

zpracovala: MUDr. Irena Krčmová, CSc

Kontaktní adresa: Ústav klinické imunologie a alergologie, FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové irena.krcmova@fnhk.cz

Literatura

Maurer M, Magerl M, Ansotegui I *et al.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal* 2018;11:5.

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.