

Moderní léčba hereditárního angioedému s deficitem C1 inhibitoru: od kontroly atak k úplné kontrole onemocnění

Roman Hakl, Jan Baroš, Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u sv. Anny v Brně, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) je vzácné, potenciálně život ohrožující onemocnění charakterizované rekurentními epizodami otoků zprostředkovaných bradykininem. V posledních letech došlo k zásadnímu posunu v diagnostice i terapii HAE-C1-INH, zejména díky rozvoji cílené biologické a molekulární léčby. Nová doporučení WAO z roku 2025 zdůrazňují individualizovaný přístup, dostupnost účinné akutní léčby pro všechny pacienty a léčebnou strategii zaměřenou na dosažení úplné kontroly onemocnění.

Tento přehledový článek shrnuje současné možnosti léčby HAE-C1-INH, včetně terapie akutních atak, krátkodobé a dlouhodobé profylaxe. Diskutovány jsou jak zavedené terapeutické přístupy (koncentráty C1 inhibitoru, antagonisty bradykininového receptoru a inhibitory kalikreinu), tak nové terapeutické možnosti, včetně perorálních inhibitorů kalikreinu, monoklonálních protilátek a antisense oligonukleotidů.

Klíčová slova: hereditární angioedém, C1 inhibitor, bradykinin, kalikrein, profylaxe, biologická léčba.

Modern treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: from attack control to complete disease control

Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-C1-INH) is a rare, potentially life-threatening disorder characterized by recurrent episodes of bradykinin-mediated angioedema. In recent years, major advances have been achieved in both the diagnosis and treatment of HAE-C1-INH, particularly due to the development of targeted biological and molecular therapies. The updated 2025 WAO guidelines emphasize an individualized approach, the availability of effective on-demand therapy for all patients, and a treatment strategy aimed at achieving complete disease control.

This review article summarizes current therapeutic options for HAE-C1-INH, including on-demand treatment of acute attacks, short-term prophylaxis, and long-term prophylaxis. Both established therapeutic approaches (C1 inhibitor concentrates, bradykinin B2 receptor antagonists, and kallikrein inhibitors) and novel treatment strategies, including oral kallikrein inhibitors, monoclonal antibodies, and antisense oligonucleotides, are discussed.

Key words: hereditary angioedema, C1 inhibitor, bradykinin, kallikrein, prophylaxis, biological therapy.

Úvod

Hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) představuje vzácné geneticky podmíněné onemocnění charakterizované rekurentními epizodami nebolestivých, nesvědčivých otoků kůže a sliznic. V patogenezi onemocnění hraje dominantní roli bradykinin. Onemocnění se projevuje rekurentními otoky, které mohou postihovat

kůži, gastrointestinální trakt i horní cesty dýchací. Laryngeální ataka představuje nejzávažnější projev onemocnění a může vést k život ohrožující obstrukci dýchacích cest (1).

Prevalence HAE-C1-INH se odhaduje přibližně na 1 : 50 000–100 000 obyvatel. Onemocnění je spojeno s významnou morbiditou, sníženou kvalitou života a celoživotním rizikem fatálního průběhu při postižení

MUDr. Roman Hakl, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u sv. Anny v Brně, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně
roman.hakl@fnusa.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2026;72(6):396-400

Článek přijat redakcí: 1. 6. 2026

Článek přijat po recenzích: 1. 7. 2026

dýchacích cest (2). V posledních dvou dekáдах došlo k zásadnímu posunu v pochopení patofyziologie HAE a k rozvoji cílené léčby. Tento vývoj vedl k transformaci terapeutického přístupu – od reaktivní léčby jednotlivých atak k proaktivní strategii zaměřené na prevenci a dosažení úplné kontroly onemocnění (2).

Patofyziologie a klasifikace HAE-C1-INH

HAE-C1-INH je v současnosti klasifikován na základě patofyziologického mechanismu. Tradiční dělení na typ 1 a typ 2 bylo v nových doporučeních sjednoceno do kategorie HAE s deficitem C1 inhibitoru (HAE-C1-INH), která sdílí společné patogenetické i terapeutické principy. Základním patofyziologickým mechanismem HAE-C1-INH je deficit nebo dysfunkce C1 inhibitoru, který vede k nekontrolované aktivaci kalikrein-kininového systému a zvýšené produkci bradykininu. Bradykinin následně zvyšuje vaskulární permeabilitu prostřednictvím receptoru B2, což vede k rozvoji edému (2).

Vedle HAE-C1-INH je v současnosti rozpoznávána heterogenní skupina HAE s normálním C1 inhibitorem (HAE-nC1-INH), která zahrnuje formy asociované s mutacemi genů F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF a dalších (3, 4). U většiny těchto forem se předpokládá role bradykininu, nicméně u některých endotypů mohou hrát roli i další mediátory, například vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) (1). Nová klasifikace HAE tak reflektuje posun směrem k endotypovému přístupu, který má potenciál vést k přesnější diagnostice a individualizované terapii (1).

Diagnostika HAE-C1-INH

Na HAE-C1-INH je třeba pomyslet u pacientů s recidivujícími angioedémy bez kopřivky, zejména při neúčinnosti antihistaminik, systémových kortikosteroidů a adrenalinu, při opakovaných břišních atakách nebo při pozitivní rodinné anamnéze. Součástí diferenciální diagnostiky je vyloučení získaného angioedému a angioedému navozeného léčivem, zejména inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory), které představují nejčastější příčinu bradykininem zprostředkovaného lékového angioedému (2). Mezi další léčiva spojovaná s bradykininem zprostředkovaným angioedémem patří zejména inhibitory neprilysinu, inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (gliptiny), inhibitory mTOR a vzácně také sartany. Naproti tomu nesteroidní antiflogistika mohou u citlivých jedinců vyvolat angioedém inhibicí cyklooxygenázy s následnou nadprodukcí leukotrienů (5).

Podle současných doporučení je preferovaným laboratorním vyšetřením stanovení funkce C1 inhibitoru, které by mělo být doplněno vyšetřením koncentrace C1 inhibitoru a C4 složky komplementu. Diagnóza HAE-C1-INH je potvrzena průkazem snížené funkce C1 inhibitoru při současně snížené koncentraci C1 inhibitoru (typ I) nebo při normální či zvýšené koncentraci C1 inhibitoru (typ II) (2).

Strategie léčby HAE-C1-INH

Současná léčba HAE-C1-INH je založena na třech základních pilířích: léčba akutních atak (on-demand léčba), krátkodobá profylaxe (short-term prophylaxis, STP), dlouhodobá profylaxe (long-term prophylaxis, LTP). Moderní doporučení zdůrazňují, že každý pacient by měl mít vždy dostupnou účinnou akutní léčbu bez ohledu na frekvenci atak, vzhle-

dem k jejich nepředvídatelnosti a riziku život ohrožujících komplikací (2). Zásadním konceptem současného managementu léčby je přístup „treat-to-target“, jehož cílem je dosažení úplné kontroly onemocnění, tedy eliminace atak a normalizace kvality života. Tento přístup vyžaduje pravidelné přehodnocování léčby, individualizaci terapeutické strategie a aktivní zapojení pacienta do rozhodovacího procesu. Významnou roli hraje také časně podání léčby, edukace pacientů a možnost self-administrace, které vedou ke zkrácení trvání atak a snížení jejich závažnosti (2).

Léčba akutní ataky

Současná doporučení zdůrazňují význam včasného zahájení léčby, ideálně při prvních příznacích ataky, a podporují možnost samostatné aplikace léčby pacientem v domácím prostředí. Tento přístup významně přispívá ke zlepšení kvality života pacientů a snižuje potřebu hospitalizace (2). Základními léčivy pro terapii akutních atak HAE-C1-INH jsou plazmatický C1 inhibitor, rekombinantní C1 inhibitor, antagonist bradykininového receptoru B2 ikatibant a inhibitor plazmatického kalikreinu ekalantid, který je dostupný pouze ve Spojených státech amerických; nově se mezi tyto možnosti řadí také perorální inhibitor plazmatického kalikreinu sebetralstat (2).

Podání koncentráту C1 inhibitoru představuje substituční terapii, která doplňuje chybějící nebo nefunkční inhibitor a vede k rychlé kontrole aktivace kalikrein-kininového systému. Léčivo se podává intravenózně (6, 7). V Evropské unii je schválen pro léčbu akutních atak u dospělých i dětských pacientů.

Rekombinantní C1 inhibitor (rhC1-INH) představuje alternativní substituční léčbu získávanou rekombinantní technologií. Podává se rovněž intravenózně a vykazuje vysokou účinnost v léčbě akutních atak HAE-C1-INH (8). V Evropské unii je schválen pro pacienty od 2 let věku.

Ikatibant je selektivní antagonist bradykininového receptoru B2, který blokuje účinek bradykininu jako hlavního mediátoru edému. Výhodou je subkutánní aplikace (9). V Evropské unii je schválen k léčbě akutních atak u dospělých a dětí od 2 let věku.

Ekalantid působí jako inhibitor plazmatického kalikreinu, čímž snižuje tvorbu bradykininu. Podává se subkutánně a vzhledem k riziku hypersenzitivních reakcí je jeho použití omezeno na podání ve zdravotnickém zařízení (10). Ve Spojených státech je schválen pro pacienty od 12 let věku.

Nejvýznamnější novinkou v léčbě akutních atak je perorální inhibitor plazmatického kalikreinu sebetralstat, který představuje první možnost perorální léčby HAE (11). Je schválen pro dospělé a děti od 12 let věku. Další perorální léčiva, například antagonist bradykininového receptoru deukritibant, jsou v současnosti ve fázi klinického vývoje (12).

Současný vývoj tak ukazuje postupný posun od intravenózně podávané léčby k jednodušším formám aplikace, včetně subkutánního a perorálního podání.

Krátkodobá profylaktická terapie (STP)

Krátkodobá profylaktická léčba HAE je indikována před plánovanými zákroky, které mohou vést ke spuštění ataky, zejména při výkonech v oblasti horních cest dýchacích, dutiny ústní, při endoskopických výkonech, intubaci nebo chirurgických zákrocích. Ataka se typicky

rozvíjí do 48 hodin po expozici spouštěči a její incidence po invazivních výkonech může dosahovat až 30 % (13).

Podání profylaxe před plánovaným výkonem významně snižuje riziko vzniku ataky a mělo by být načasováno tak, aby účinek přetrvával po celou dobu výkonu. Lékem první volby pro krátkodobou profylaxi je plazmatický koncentrát C1 inhibitoru podávaný intravenózně, obvykle v dávce 1000 IU nebo 20 IU/kg, aplikovaný méně než 6 hodin před výkonem (2). Navzdory podání profylaxe může dojít k rozvoji ataky, a proto musí být vždy k dispozici léčba akutní ataky (2).

Pokud není koncentrát C1 inhibitoru dostupný, lze u pacientů s vysokým rizikem zvážit podání čerstvě zmražené plazmy nebo krátkodobé podání atenuovaných androgenů (např. danazol®) (2).

Specifickou situací jsou pacienti léčení dlouhodobou profylaxí. U pacientů s dobrou kontrolou onemocnění nemusí být další krátkodobá profylaxe nutná, nicméně u vysoce rizikových výkonů je vhodné postup individuálně zvážit. Vždy však musí být bezprostředně dostupná účinná léčba akutní ataky (14).

Dlouhodobá profylaktická terapie (LTP)

Dlouhodobá profylaktická léčba hereditárního angioedému je indikována s cílem snížit frekvenci a závažnost atak a dosáhnout co nejlepší kontroly onemocnění. Současná doporučení zdůrazňují individualizovaný přístup, který zohledňuje frekvenci a tíži atak, jejich dopad na kvalitu života, komorbiditu i preference pacienta (2). Cílem léčby již není pouze redukce počtu atak, ale jejich úplná eliminace a dosažení plné kontroly onemocnění, což vyžaduje pravidelné přehodnocování účinnosti terapie a případnou úpravu léčebné strategie (2).

Z pohledu současných doporučení lze léčbu rozdělit na léčbu první a druhé volby (2). Mezi základní možnosti dlouhodobé profylaxe patří moderní cílená léčiva, zejména monoklonální protilátky a perorální inhibitory kalikreinu, dále substituční léčba koncentráty C1 inhibitoru, nově také léčba zaměřená proti faktoru XIIa a přístupy založené na ovlivnění genové exprese (2).

Léčba první volby zahrnuje moderní cílenou biologickou a molekulární terapii, která se vyznačuje vysokou účinností a příznivým bezpečnostním profilem. Naopak starší terapeutické přístupy, zejména atenuované androgeny a kyselina tranexamová, jsou v současnosti považovány za léčbu druhé volby. Jejich použití je omezeno nižší účinností a potenciálními nežádoucími účinky a mělo by být vyhrazeno

pro situace, kdy moderní léčba není dostupná nebo není vhodná (2). Vzhledem k dostupnosti účinné cílené léčby již v České republice nemají tyto léčebné postupy v rutinní péči významnější místo. Volba konkrétní léčby by měla být vždy individuální a měla by zohledňovat klinický obraz onemocnění, dostupnost léčiv a preference pacienta. V průběhu léčby je nezbytné pravidelné hodnocení její účinnosti a bezpečnosti s cílem dosažení optimální kontroly onemocnění (2).

Inhibitory plazmatického kalikreinu

Lanadelumab

Lanadelumab je plně humánní monoklonální protilátka zaměřená proti plazmatickému kalikreinu (15). Podává se subkutánně v dávce 300 mg v intervalu 2 týdny, přičemž u pacientů s dobrou kontrolou onemocnění lze interval prodloužit až na 4 týdny (16). Léčba vede k významnému snížení frekvence atak a díky své účinnosti a relativně jednoduchému dávkování patří mezi základní možnosti dlouhodobé profylaxe (17). Je schválen pro dospělé a děti od 2 let věku. V klinické praxi lze u pacientů s dlouhodobě stabilní kontrolou onemocnění využít individualizaci dávkovacího režimu podle tzv. Berlínského protokolu, který umožňuje postupné prodlužování intervalu mezi jednotlivými dávkami při zachování dostatečné kontroly onemocnění (18).

Berotrastat

Berotrastat je perorální inhibitor plazmatického kalikreinu určený k dlouhodobé profylaxi. Podává se v dávce 150 mg jednou denně s jídlem (19). Výhodou léčby je perorální podání, které rozšiřuje možnosti individualizace dlouhodobé profylaxe podle preferencí pacienta. Je schválen pro dospělé a děti od 12 let věku.

Koncentráty C1 inhibitoru

Substituční léčba plazmatickými koncentráty C1 inhibitoru představuje účinnou možnost dlouhodobé profylaxe. Léčivo lze podávat intravenózně nebo subkutánně v pravidelných intervalech, přičemž subkutánní forma je v současnosti preferována pro lepší komfort pacienta (2). V Evropské unii je schválena pro dlouhodobou profylaxi u dospělých a dětí od 6 let věku. V České republice je dostupný plazmatický koncentrát C1 inhibitoru Berinert®, který se liší schválenými indikacemi a dávkovacími režimy.

Tab. 1. Současně dostupná léčba HAE-C1-INH v ČR

Léčivo	Obchodní název	Mechanismus účinku	Způsob podání	Indikace
Plazmatický C1 inhibitor	Berinert®	Substituce C1 inhibitoru	i. v.	Léčba akutní ataky STP, LTP
Ikatibant	Firazyr®	Antagonista bradykininového receptoru B2	s. c.	Léčba akutní ataky
Lanadelumab	Takhzyro®	Monoklonální protilátka proti plazmatickému kalikreinu	s. c.	LTP
Berotrastat	Orladeyo®	Perorální inhibitor plazmatického kalikreinu	p. o.	LTP
Plazmatický C1 inhibitor (s. c.)	Berinert®	Substituce C1 inhibitoru	s. c.	LTP
Garadacimab	Andemby®	Monoklonální protilátka proti FXIIa	s. c.	LTP
Donidalorsen	Dawnzera®	Antisense oligonukleotid proti mRNA prekalikreinu	s. c.	LTP

Subkutánně podávaný plazmatický C1 inhibitor se obvykle aplikuje v dávce 60 IU/kg dvakrát týdně (20). Intravenózní podání je možné v dávce 1000–2000 IU dvakrát týdně, nicméně podle současných doporučení je intravenózní forma vnímána spíše jako léčba druhé volby v situacích, kdy moderní léčba není dostupná nebo vhodná. Její použití je limitováno nutností žilního přístupu, vyššími náklady a častější aplikací vzhledem ke kratšímu biologickému poločasu (2, 21).

Garadacimab

Garadacimab je monoklonální protilátka zaměřená proti faktoru XIIa, která blokuje aktivaci kalikrein-kininového systému na jeho počátku. Jedná se o první léčivo zaměřené proti aktivovanému faktoru XII (FXIIa). Léčba se zahajuje úvodní dávkou 400 mg (2× 200 mg) subkutánně, následně se pokračuje udržovací dávkou 200 mg jednou měsíčně (22). Garadacimab vykazuje vysokou účinnost ve snížení frekvence atak a je obecně dobře tolerován (23). Je schválen pro dospělé a dospívající od 12 let věku.

Donidalorsen

Donidalorsen je antisense oligonukleotid cílený proti mRNA prekalikreinu, který snižuje produkci prekalikreinu v játrech, a tím omezuje tvorbu bradykininu (24). Podává se subkutánně v dávce 80 mg jednou měsíčně, přičemž lze interval prodloužit až na 8 týdnů. Léčba vykazuje vysokou účinnost, se snížením frekvence atak přibližně o 80 % při měsíčním podání. Při prodlouženém intervalu podání je účinnost nižší, avšak stále klinicky významná (25). Je schválen pro dospělé a dospívající od 12 let věku.

Atenuované androgeny

Atenuované androgeny byly v léčbě dlouhodobé profylaxe používány po mnoho let a při vyšších dávkách vykazují dobrou účinnost. V současnosti se vzhledem k jejich nežádoucím účinkům doporučuje dávkování nepřesahující 200 mg denně, což snižuje riziko toxicity, ale zároveň může vést k nižší účinnosti léčby (2).

Použití androgenů je spojeno s významnými nežádoucími účinky, zejména virilizací u žen, dyslipidemií a hepatotoxicitou, včetně zvýšeného rizika jaterních nádorů. Léčba je kontraindikována v těhotenství a není vhodná u dětí a dospívajících vzhledem k negativnímu vlivu na růst a vývoj (26, 27).

Při dlouhodobém podávání je nutné pravidelné sledování pacientů, včetně kontroly krevního tlaku, laboratorního hodnocení jaterních funkcí a metabolického profilu a periodického ultrazvukového vyšetření jater (2).

Kyselina tranexamová

Kyselina tranexamová vykazuje u HAE-C1-INH omezenou účinnost. V klinické praxi může být využita v situacích, kdy nejsou dostupné nebo vhodné jiné specifické terapeutické možnosti. Její podání lze zvážit také ve specifických situacích, například v těhotenství, pokud není dostupná léčba koncentrátem C1 inhibitoru. Její podání lze zvážit také u některých forem HAE-nC1-INH, zejména u pacientů s mutacemi

genů PLG a F12, kde byly publikovány nejpřesvědčivější zkušenosti s její účinností (2, 28, 29).

Ve srovnání s atenuovanými androgeny má příznivější bezpečnostní profil, může však být spojena s výskytem gastrointestinálních obtíží, očních komplikací a zvýšeným rizikem tromboembolických příhod (2).

Budoucí směřování léčby HAE-C1-INH

Významný posun v léčbě HAE-C1-INH představují nové přístupy založené na genové terapii. Technologie CRISPR/Cas9 umožňuje cílenou inaktivaci genu KLKB1 v hepatocytech, což vede k trvalému snížení produkce plazmatického kalikreinu a následně k omezení tvorby bradykininu (30). Experimentální léčivo NTLA-2002 je podáváno jednorázově formou intravenózní infuze a má potenciál zajistit dlouhodobou kontrolu onemocnění bez nutnosti opakované profylaktické léčby (30, 31).

V klinickém hodnocení fáze 1 vedla jednorázová aplikace NTLA-2002 k výraznému, dávkově závislému a dlouhodobému snížení hladiny plazmatického kalikreinu (až o 95 %) a ke snížení frekvence atak přibližně o 95 %. Léčba byla obecně dobře tolerována, bez výskytu závažných nežádoucích účinků (31).

Tyto výsledky naznačují možnost funkčního vyléčení HAE-C1-INH jednorázovým terapeutickým zásahem. Přestože jsou dosavadní data limitována malým počtem pacientů a délkou sledování, představuje genová terapie zásadní změnu paradigmatu – od dlouhodobé supresivní léčby k potenciálně kurativnímu přístupu.

Současná situace v České republice

Péče o pacienty s HAE je v České republice soustředěna do čtyř specializovaných center pro diagnostiku a léčbu hereditárního angioedému: Ústavu imunologie FN Motol a Homolka v Praze, Ústavu imunologie a alergologie FN Plzeň, Ústavu klinické imunologie a alergologie FN Hradec Králové a Ústavu klinické imunologie a alergologie FN u sv. Anny v Brně. Toto uspořádání umožňuje dostatečnou geografickou dostupnost péče při současném zachování vysoké odbornosti a zkušeností zdravotnického personálu. Vzhledem k nízké prevalenci onemocnění je centralizace péče považována za klíčový předpoklad správné diagnostiky, optimální volby léčby a dlouhodobého sledování pacientů.

V současné době jsou pacientům v České republice dostupné všechny základní moderní terapeutické přístupy doporučené mezinárodními guidelines, tedy léčba akutních atak, krátkodobá profylaxe i moderní dlouhodobá profylaktická léčba. V klinické praxi jsou nejčastěji využívány koncentráty C1 inhibitoru, lanadelumab, berotralstat a nově také garadacimab. Naopak atenuované androgeny a kyselina tranexamová mají v současnosti pouze okrajové postavení a jsou využívány výjimečně. Léčivé přípravky určené k léčbě akutních atak a ke krátkodobé profylaxi jsou pacientům poskytovány prostřednictvím specializovaných center.

Z pohledu úhrady léčby je lanadelumab hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u pacientů od 12 let věku při splnění indikačních a úhradových kritérií. U dětských pacientů mladších 12 let jsou lanadelumab, berotralstat a plazmatické koncentráty C1 inhibitoru v indikaci

dlouhodobé profylaxe dostupné v režimu individuální úhrady podle § 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění. U dětských pacientů je ikatibant rovněž dostupný cestou individuální úhrady podle § 16 uvedeného zákona. V době přípravy tohoto článku jsou garadacimab a donidalorsen dostupné na základě individuální úhrady podle § 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

Centralizace péče do omezeného počtu center umožňuje zachování vysoké odbornosti a zkušenosti s diagnostikou a léčbou tohoto vzácného onemocnění a současně zajišťuje pacientům přístup k moderní terapii.

Závěr

Léčba HAE-C1-INH prošla v posledních letech zásadním vývojem. Moderní cílená léčba umožňuje u většiny pacientů významně snížit frekvenci atak a v řadě případů dosáhnout jejich úplné eliminace. Současný trend směřuje k jednodušším formám podání, individualizované terapii a v budoucnu potenciálně i ke kurativním přístupům založeným na genové terapii. Cílem léčby již není pouze zvládnutí jednotlivých atak, ale dosažení plné kontroly onemocnění a normalizace kvality života pacientů.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Reshef A, Buttgerit T, Betschel SD, et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154(2):398-411.e1.
2. Vázquez DO, Giavina-Bianchi P, Josviak D, et al. The 2025 WAO Guidelines for the classification, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema, with consideration of worldwide disparities. *World Allergy Organ J*. 2026;19(5):101335.
3. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy*. 2015;70(8):1004-1012.
4. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):289.
5. Baroš J, Hakl R, Pešák S, et al. Angioedém jako nežádoucí účinek léčby různými farmaky. *Vnitřní lékařství*. 2025;71(8):517-523.
6. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(2):163-169.e1.
7. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy*. 2014;6(5):533-551.
8. Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy*. 2015;7(7):739-752.
9. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-541.
10. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):523-531.
11. Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, et al. Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *N Engl J Med*. 2024;391(1):32-43.
12. Maurer M, Stobiecki M, Valeriewa A, et al. Oral deucricitibant for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks (RAPiDe-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2026;13(4):e200-e214.
13. Zanichelli A, Ghezzi M, Santicchia I, et al. Short-term prophylaxis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency undergoing dental procedures: An observational study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230128.
14. Longhurst HJ, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, et al. Hereditary Angioedema Attacks in Patients Receiving Long-Term Prophylaxis: A Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2024;67(1-3):83-95.
15. Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376(8):717-728.
16. Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:36.
17. Valeriewa A, Senter R, Wu MA, et al. Lanadelumab for the prevention of attacks in hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(12):1239-1248.
18. Buttgerit T, Vera C, Weller K, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3744-3751.
19. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020.
20. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131-1140.
21. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:13.
22. Reshef A, Hsu C, Katelaris CH, et al. Long-term safety and efficacy of garadacimab for preventing hereditary angioedema attacks: Phase 3 open-label extension study. *Allergy*. 2025;80(2):545-556.
23. Fung S. Garadacimab: First Approval. *Drugs*. 2025;85(6):827-832.
24. Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR, et al. Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2024;391(1):21-31.
25. Riedl MA, Bernstein JA, Jacobs JS, et al. Donidalorsen Treatment of Hereditary Angioedema in Patients Previously on Long-Term Prophylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025.
26. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, et al. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87(4):768-773.
27. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, et al. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med*. 1976;295(26):1444-1448.
28. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442-450.
29. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988 A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):52.
30. Longhurst HJ, Lindsay K, Petersen RS, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing of KLKB1 for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2024;390(5):432-41.
31. Cohn DM, Gurugama P, Magerl M, et al. CRISPR-Based Therapy for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2025;392(5):458-467.
32. Buttgerit T, Aulenbacher F, Adatia A, et al. Unmet needs in hereditary angioedema: an international survey of physicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2025;20(1):383.