

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 časná 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