proLékaře.cz | 16.11.2026

Hereditární angioedém – klasifikace a diferenciální diagnostika

Krčmová I.
Ústav klinické imunologe a alergologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové
přednosta prof. RNDr. Ctirad Andrýs, Ph.D.

SOUHRN

Hereditární angioedém (HAE) je vzácné, geneticky podmíněné onemocnění s autozomálně dominantním přenosem a variabilním spektrem klinických projevů i život ohrožujících. V širším kontextu se jedná o imunodeficitní onemocnění, klasifikované na HAE s deficiencí C1 inhibitoru (HAE-C1-INH, dříve HAE-I a HAE-II) a HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru (HAE nC1-INH) označovaný též jako HAE-III typu, s mutacemi jiného (mnohdy ještě neznámého) typu. Klinickým projevem jsou masivní otoky podkoží a/nebo sliznic v důsledku nekontrolované aktivace komplementového a kininového systému. V důsledku lokální nadprodukce bradykininu vznikají typické angioedémy. Vzácněji může deficit C1-inhibitoru vzniknout s vazbou na jiné patologické stavy (autoimunitní, lymfoproliferace, monoklonální gamapatie) – jedná se o získaný angioedém (AAE, acquired angioedema). Za samostatný klinický syndrom, který je nutno odlišit od získaného angioedému, je považován ACE inhibitory indukovaný angioedém (AE-ACEi). Důležitá je farmakologická anamnéza, rizikové mohou být i sartany, inhibitory mTOR, gliptiny, mezi dalšími léky je uváděn aliskiren, sakubitril, tkáňový aktivátor plasminogenu.
Vznik center pro diagnostiku a péči o pacienty s HAE/AAE významně zlepšil životní osudy těchto pacientů. Do center jsou konzilárně odesíláni i pacienti s atypickými angioedémy (s převahou bradykininové etiologie).
Klíčová slova: hereditární angioedém – diagnostika – diferenciální diagnostika – terapie

SUMMARY

Hereditary Angioedema – Classification and Differential Diagnosis

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, genetically determined disease with autosomal dominant transmission and a variable spectrum of clinical and life-threatening manifestations. In a broader context, it is an immunodeficiency disease, classified into HAE with a deficiency of C1 inhibitor (HAE-C1-INH, formerly HAE-I and HAE-II) and HAE with a normal level and function of C1 inhibitor (HAE nC1-INH), also referred to as HAE-III type, with mutations of another (often still unknown) type. The clinical manifestation is massive swelling of the subcutaneous tissue and/or mucous membranes due to uncontrolled activation of the complement and kinin systems. Local overproduction of bradykinin results in typical angioedema. More rarely, C1-inhibitor deficiency can arise in connection with other pathological conditions (autoimmune, lymphoproliferation, monoclonal gammopathy) – this is acquired angioedema (AAE). Angioedema induced by ACE inhibitors (AE-ACEi) is considered a separate clinical syndrome that must be distinguished from acquired angioedema. The pharmacological anamnesis is important, sartans, mTOR inhibitors, gliptins can also be risky, aliskiren, sacubitril, tissue plasminogen activator are mentioned among other drugs. The emergence of centers for the diagnosis and care of patients with HAE/AAE significantly improved the lives of these patients. Patients with atypical angioedema (predominantly of bradykinin etiology) are also sent to the centers on a consular basis.
Key words: hereditary angioedema – diagnosis – differential diagnosis – therapy

Čes-slov Derm, 99, 2024, No. 3, p. 115–124

ÚVOD

Hereditární angioedém (HAE) je vzácné onemocnění, jehož hlavním klinickým projevem jsou masivní otoky podkoží a/nebo sliznic v důsledku neregulované aktivace komplementového, ale i hemokoagulačního, fibrinolytického a kalikrein-kininového systému.

Z hlediska medicínské historie první zmínku o otocích podal v roce 1876 John Laws Milton jako „velkou (giant) kopřivku". Von Quincke uveřejnil v roce 1882 pojednání o ohraničeném otoku kůže (*angio-neurotic oedema)* a v témže roce jeho žák Eugen Dinkelacker publikoval 14 dalších případů téhož onemocnění včetně popsání otoku laryngu. Familiárního výskytu

proLékaře.cz | 16.11.2026

s fatálními případy v jedné rodině popsal údaje o pěti generacích v roce 1888 sir William Osler. Molekula C1 inhibitoru (dále C1-INH) byla izolována Lepovem v roce 1958. Její deficit u pacientů s hereditárním angioedémem popsala V. H. Donaldsonová s R. R. Evansem v roce 1963. Až v roce 1986 byl určen gen pro C1-inhibitor. C1-INH je kódován genem, který je označován jako SERPING1 „serpin peptidase inhibitor, clade G" (C1 inhibitor). V současnosti je známo více jak 250 různých mutací SERPING1 genu. Až ve 25 % se jedná o spontánní mutace *de novo* [15].

Klasifikace HAE se v průběhu času mění, v současnosti je **choroba dělena na HAE s deficiencí C1 inhibitoru** (**HAE-C1-INH,** dříve uváděný jako HAE I. a HAE-II. typu) a **HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru** (**HAE nC1-INH,** označovaný též jako HAE-III typu). Vrozený deficit C1-inhibitoru (dále C1-INH) složky komplementu je s autozomálně dominantním typem přenosu, pacient s HAE je heterozygotem a pravděpodobnost onemocnění potomka je 50% [4, 12].

C1-INH je charakterem alfa-2-globulin, patřící do rodiny serpinů, a působí jako multifunkční inhibitor serinových proteáz. Je tvořen zejména hepatocyty, aktivovanými makrofágy, fibroblasty, mikrogliemi i endotelovými buňkami pod stimulačním vlivem především interferonu gamma. Mechanismem širokého účinku C1-INH je přímá ireverzibilní vazba na aktivní místa proteáz. Je jediným známým inhibitorem aktivovaných proteáz C1q,C1r, C1s a lektinu, manózu vázajícího, asociovaného se serinovou proteázou (MASP-1 a 2). Významně inhibuje aktivovaný faktor XI, XII, kalikrein a trombin v koagulačním systému a tkáňový aktivátor plasminogenu a plasmin ve fibrinolytickém systému.

Při deficitu či dysfunkcí C1 inhibitoru dochází ke spontánní aktivaci C1 složky komplementu za současného spotřebovávání C2 a C4 složek komplementu. Výsledkem je produkce anafylaktických, chemotaktických a vazoaktivních mediátorů. **C1 inhibitor inhibicí přeměny prekalikreinu na kalikrein reguluje tvorbu bradykininu**. Snížení aktivity C1-INH o více než 50 % se již projevuje klinicky.

V současné době je bradykinin považován za zásadní při vzniku klinických příznaků u pacientů s hereditárním angioedémem. Z patofyziologického hlediska je HAE označován jako bradykininem indukovaný angioedém.

Bradykinin působí cestou receptorů – konstitučního receptoru B2R a receptoru B1R, který je indukován produkty zánětu (cytokiny TNF alfa, IL1-beta, bakteriální endotoxiny). Bradykininové receptory se nachází na membránách endoteliálních buněk a buněk hladkých svalů. Bradykinin vazbou na receptory působí na junkční oblast endotelu, dochází k rozvolnění mezibuněčných prostor, výstupu tekutin a vzniku charakteristického angioedému. Je důležité vědět, že bradykinin je metabolizován a inaktivován angiotensin konvertujícím enzymem (dále ACE) [9].

Vzácně u některých pacientů s klinickými příznaky HAE a normální hladinou a funkcí C1-INH byly prokázány další genové mutace, které jsou vyjádřeny v názvech těchto typů hereditárních angioedémů (např. HAE-FXII). Byly prokázány mutace genů pro faktor XII., angiopoietin 1, plasminogen, kininogen 1, myoferlin, heparan S3ST6. Při neurčení příčinné mutace a typických klinických příznacích můžeme uvažovat o HAE s normálním C1-INH nejasné příčiny (HAE-UNK).

Prevalence hereditárních angioedémů (HAE-C1-INH) je udávána v rozmezí 1 : 40000 až 1 : 50000 v populaci, lze tedy předpokládat v ČR cca 260 pacientů. Asi u 50 % nemocných se HAE manifestuje již v první dekádě života, bez závislosti na rase či pohlaví. Prevalence HAE non C1-INH je vzácnější v rozmezí 1 : 100 000 až 150 000.

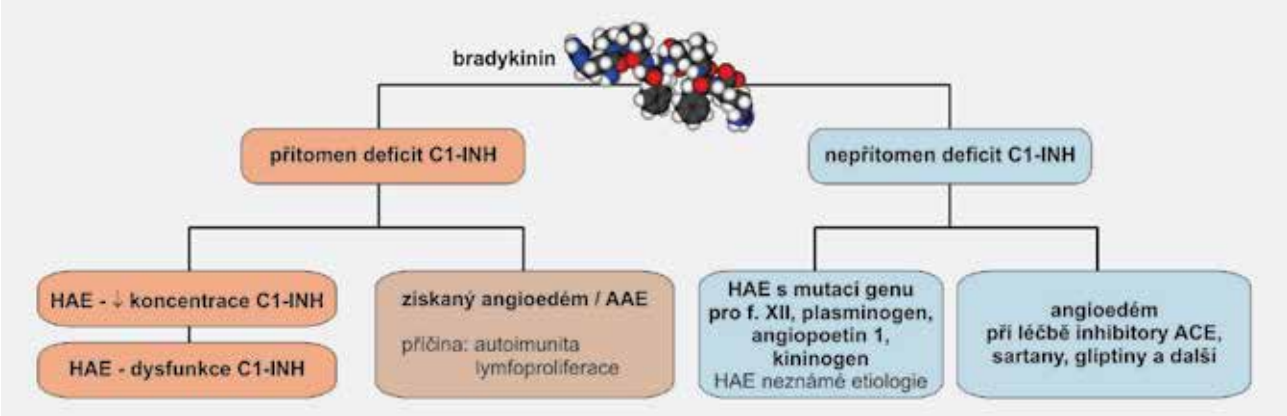
Deficit C1-INH může vzniknout v průběhu života v důsledku jiných patologických stavů, jako je systémový lupus erythematodes, autoimunitní hemolytická anemie, monoklonální gamapatie, lymfoproliferativní onemocnění – jedná o získaný angioedém (dále **AAE, acquired angioedema**), kdy dominantní je léčba základních onemocnění. Stav může nastat buď v důsledku zvýšeného katabolismu C1 inhibitoru, či vzácněji vznikem dysfunkčního proteinu při působení specifických autoprotilátek [16].

Za samostatný klinický syndrom, který se odlišuje od získaného angioedému, je považován ACE inhibitory indukovaný angioedém (dále AE-ACEi). Rekurentní potenciálně život ohrožující angioedém, vyvolaný ACE inhibitory, je klinicky identický s AAE, nelze však prokázat účast komplementového systému na jeho patogenezi. Hlavním mediátorem vazopermeability byl i v tomto případě prokázán bradykinin. Jelikož angiotensin konvertující enzym je identický s enzymem, který metabolizuje a inaktivuje bradykinin, po podání ACE inhibitorů se hromadí bradykinin se všemi důsledky. Inhibitory ACE zpomalují zpracování C-terminálního argininového rezidua vazoaktivních peptidů (včetně bradykininu) s prodloužením jejich biologické aktivity. Intolerance ACE inhibitorů se vznikem angioedému je pravděpodobně způsobená polymorfismy genu pro ACE. Angioedém indukovaný ACEi se může vyskytnout jako nežádoucí účinek léčby u 0,1–1 % nemocných, zejména v orofaciální oblasti [5, 8] (obr. 1).

DIAGNOSTIKA HAE/AAE

Pro HAE a AAE je typický angioedém indukovaný bradykinem bez urtikárie, charakteru lokálního otoku. Mechanický inzult a těžká fyzická námaha je jediným definovaným podnětem zevního prostředí. Jiné spouštěcí faktory jsou s převahou nepředvídatelné (infekce, stres) nebo mohou být s progresí s vazbou na farmakoterapii estrogeny či ACE-inhibitory. Tato terapie je v koincidenci s HAE/AAE kontraindikována.

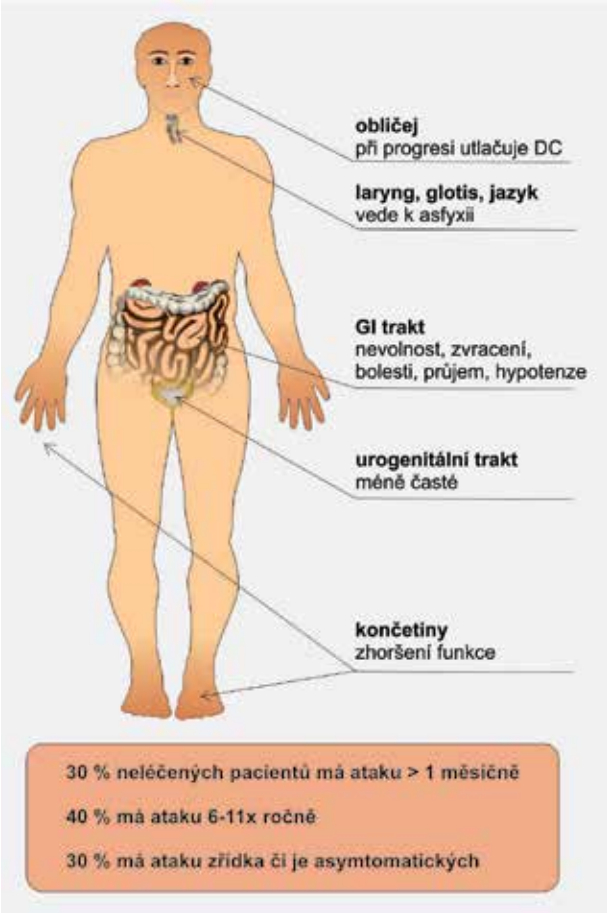
proLékaře.cz | 16.11.2026



Obr. 1. Dělení angioedémů indukovaných bradykinem
HAE – hereditární angioedém

Pro HAE je typický familiární výskyt (až v 25 % může být negativní) s klinickými projevy:
– otoky **podkoží** v různých lokalizacích nesvědivé, s pomalým odezněním (2–3 dny);
– otoky **submukózy gastrointestinálního traktu** vedoucí k bolestem břicha s nauzeou až zvracením, které mohou simulovat i příznaky náhlé břišní příhody, otoky v **oblasti urogenitální**;
– otoky orofaciální, v oblasti **laryngu** vedoucí až k obstrukci dýchacích cest s asfyxií;
– před otoky mohou být prodromy, je nepřítomnost kopřivky;
– první příznaky bývají v dětství/dospívání;
– z hlediska terapie jsou **bez efektu antihistaminika, kortikoidy, epinefrin**.

Existuje výrazná variabilita frekvence a tíže atak nezávisle od typu mutace, variabilitu můžeme pozorovat i v rámci jedné rodiny (tj. u nosičů stejné mutace). Často je rozvoj ataky nečekaný a spontánní. Kožní otoky jsou bledé, nesvědivé, neostře ohraničené a bolestivé. Nejčastěji bývají postiženy končetiny (obvykle asymetricky), dále obličej, genitálie. Otok se rozvíjí během několika hodin, symptomy se zhoršují během 12–36 hodin, spontánně ustupují do 2–5 dnů. Břišní symptomatologie je druhým nejčastějším projevem, výrazem otoku podslizničního vaziva gastrointestinálního traktu. Projevují se kolikovitými bolestmi břicha doprovázenými nauzeou, zvracením, vzácněji průjmem (při postižení tlustého střeva). Obtíže imitující náhlou příhodu břišní často vedou až k chirurgické intervenci. Ztráty tekutin způsobené extravazací a tvorbou ascitu mohou být příčinou hypovolemického šoku. Obstrukce dýchacích cest následkem otoku podslizničního vaziva laryngu je život ohrožujícím příznakem HAE. Postiženy mohou být i uvula, měkké patro či jazyk. Vzácné jsou atypické projevy jako pleurální výpotek, anurie při otoku uretry a močového měchýře. Otoky kloubů i svalů byly taktéž popsány, stejně tak jako křeče a hemiparézy v souvislosti s otokem mozku [12, 17] (obr. 2).



Obr. 2. Lokality a četnost otoků
DC – dýchací cesty

Laboratorní a genetická diagnostika

U pacientů s podezřením na HAE by měly být vyšetřeny **C1-INH funkce, sérová hladina C1-INH a C4 složky komplementu.** Uvedené testy v případě pozitivity **je nutné opakovat k potvrzení diagnózy HAE I. a II. typu,** obvykle v rozmezí 1–3 měsíců. Hodnoty

proLékaře.cz | 16.11.2026

hladiny C4 a funkce C1-INH nekorelují se závažností klinických příznaků.

Screeningovým vyšetřením zůstává stanovení hladiny C4 složky komplementu, která je významně snížená během ataky HAE, ale i v mezidobí. V remisi však může C4 vzácně dosáhnout normální hodnoty. Kvantitativní a funkční vyšetření C1-INH umožní rozlišit klinické jednotky v rámci hereditárního angioedému, zda se jedná o HAE s deficiencí C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) a hereditární angioedém s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru (HAE nC1-INH).

Sérová hladina C2 složky komplementu bývá v době ataky snížená, ale v mezidobí může dosahovat normální hladiny. Hodnota C3 složky a ostatních součástí komplementu jsou v normě.

V případě, že je pacient léčen atenuovanými androgeny, musí být tato terapie vysazena 2 týdny před odběrem k laboratorním testům. Při terapii mraženou plazmou nebo koncentrátem C1-INH je vhodné provést odběry až po třech dnech.

HAE s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru (HAE nC1-INH, HAE-III typu) přináší diagnostické obtíže, ale klinický obraz a hereditární podstata jej přiřazuje do rodiny HAE. Proto **při stanovení diagnózy všech typů HAE se opíráme o genetické vyšetření.**

Součástí diagnostiky je, kromě rodinné anamnézy, nezbytné laboratorní vyšetření všech pokrevních příbuzných pacienta k odkrytí dalších symptomatických či bezpříznakových členů rodiny jako podklad k dispenzarizaci a genetickému poradenství.

Testování dětí pacienta s HAE by mělo být provedeno časně, nejlépe ještě před manifestací nemoci. Pro děti ve věku < 1 rok však nejsou určeny referenční hodnoty komplementu. Důležité je genetické vyšetření, zejména je-li známa mutace u rodiče.

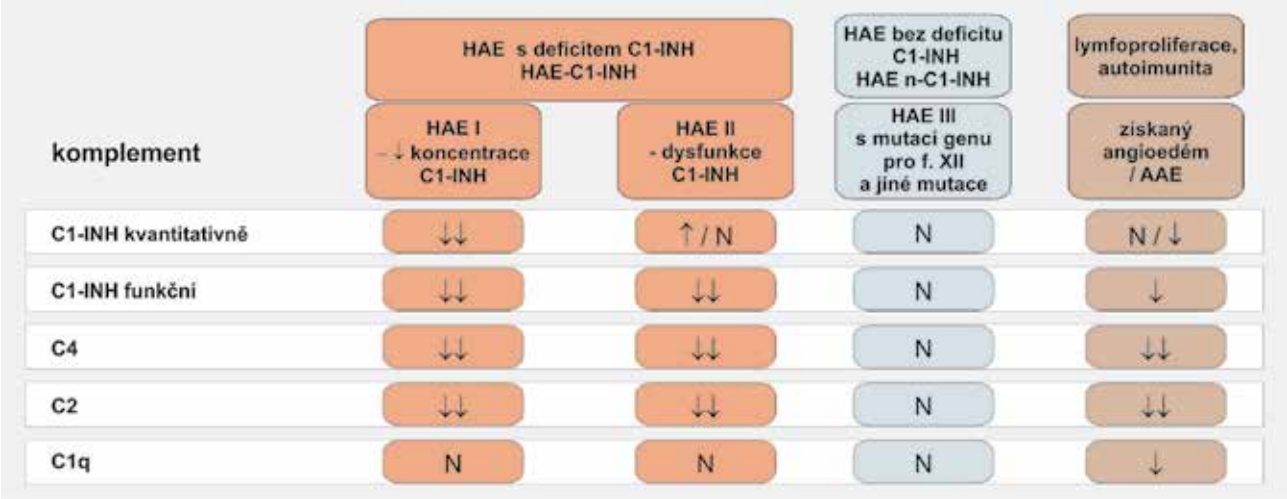
V graviditě je interpretace funkce, kvantity C1-INH a C4 při primodiagnostice prováděna s určitou opatrností, neboť hodnoty mohou být sníženy [5, 12].

Stanovení hladiny C1q je důležité k vyslovení diagnózy **AAE** s deficitem C1-INH, kdy je hladina významně redukována a odlišuje AAE od HAE. C1q může být snížené výjimečně u některých případů HAE, ale i z jiných důvodů; jsou-li souběžně přítomny autoprotilátky nebo probíhá-li virové onemocnění [16].

Angioedém indukovaný léky (na prvním místě ACE inhibitory – AE-ACEi) je ze všech bradykininem indukovaných angioedémů nejčastější. K postiženým partiím patří zejména orofaciální oblast a jazyk. Laboratorně neexistuje specifický test, v rámci diferenciální diagnostiky můžeme v akutní atace provést vyšetření tryptázy k odlišení histaminového angioedému v souběhu anafylaxe a C4 složku komplementu jako screening pro HAE. Zůstává důležitá farmakologická anamnéza, rizikové mohou být i sartany, inhibitory mTOR, gliptiny, mezi dalšími léky je uváděn aliskiren, sakubitril, tkáňový aktivátor plasminogenu. Vysazení spouštěcí terapie je zásadním opatřením, ač někdy vídáme, že i po ukončení léčby angioedémy po určitou dobu přetrvávají.

V rámci diferenciální diagnostiky by měla být věnována významná pozornost akutním stavům, jako je asfyxie a akutní příhoda břišní. Akutní břišní potíže mohou mít i jinou příčinu, než je ataka HAE/AAE a přehlédnutí této skutečnosti může končit fatálně. Klinická a laboratorní vyšetření obvyklá při podezření na akutní břišní příhodu by měla být doplněna o **okamžitou cílenou terapii** (aplikaci icatibantu či substituci C-INH, v nouzových případech podat mraženou plazmu). Jedná-li se o ataku HAE/AAE, dochází obvykle k rychlému ústupu potíží.

U asfyxie (na podkladě bradykininového angioedému) je vždy indikována rychlá terapie. Icatibant (blokátor receptoru pro bradykinin) je registrován jen pro pacienty s diagnostikovaným HAE. Další alternativou je substituce C-INH. Ale u angioedémů při terapii ACE inhibitory může být bohužel tato léčba neúčinná, protože podkladem není deficit C-INH. Právě v tomto pří-



Obr. 3. Laboratorní diferenciální diagnostika bradykininem indukovaných angioedémů
HAE – hereditární angioedém

proLékaře.cz | 16.11.2026

padě by se nabízel icatibant, ač některé studie se od sebe v závěrech liší [4, 12] – obr. 3.

DOPORUČENÉ TERAPEUTICKÉ POSTUPY PRO LÉČBU HAE

Všichni nemocní s HAE by měli mít akční a dlouhodobý plán léčby – viz mezinárodní doporučení (The internatonal WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioiedema), které je pravidelně revidováno [12].

Terapeutická strategie pro léčbu pacientů s HAE zahrnuje 3 zásadní oblasti:

a) **terapie akutního stavu** podle závažnosti příznaků (orofaciální otoky, obstrukce laryngu či gastrointestinální, urogenitální otoky, těžké končetinové otoky);
b) **krátkodobá profylaxe** před iatrogenními výkony;
c) **dlouhodobá profylaxe indikována u všech symptomatických pacientů** s ohledem na projevy onemocnění, četnost atak, kvalitu života pacienta a nemožnost dosáhnout adekvátní kontroly odpovídající „on-demand" léčbou.

Léčebné skupiny

Portfolio léků se dynamicky rozšiřuje, léčebné strategie se mění s odklonem od historicky užívaných atenuovaných androgenů, antifibrinolytik pro dlouhodobou profylaxi. Pro lékaře, kteří o tyto pacienty pečují jen nepravidelně v rámci necentrové péče, je orientace v léčbě někdy obtížná. Jsou uvedeny základní skupiny léků.

1. Koncentráty C1-inhibitorů

Humánní plasmatický C1-inhibitor (Berinert 500 j.) je užíván k i. v. terapii akutní ataky u pacientů u všech věkových kategorií (20 IU na kilogram **tělesné hmotnosti).** Dále je tento preparát vhodný ke krátkodobé profylaxi – **předoperační prevence akutních příhod v dávce 15 až 30 IU na kilogram tělesné hmotnosti méně než 6 hodin před lékařským, stomatologickým nebo chirurgickým** výkonem.

Pro dlouhodobou profylaxi je registrován **Berinert 2000 IU a Berinert 3000 IU** (v USA pod názvem Haegerda, CSL Behring) pro **subkutánní aplikaci.** Je indikován **pro dlouhodobou profylaxi** atak HAE od 6 let, doporučená dávka přípravku Berinert s. c. je 60 IU/kg tělesné hmotnosti každé 3–4 dny, dávka **zajišťuje vyrovnanou sérovou hladinu C1-INH.** Obecně je doporučeno zvážit vhodné očkování (hepatitida A a B) u těch pacientů, kteří pravidelně dostávají přípravky vyrobené z lidské plazmy [3].

Nanofilrovaný koncentrát C1-inhibitoru (Cinryze) je indikován k léčbě atak angioedému již od 2 let věku, indikován ke krátkodobé profylaxi před iatrogenními výkony, k dlouhodobé profylaxi od 6 let věku u pacientů se závažnými atakami. Aplikace je intravenózní a k dlouhodobé profylaxi je pro pacienty ve věku 6–11 let v dávce 500 j, pro pacienty od 12 let věku v dávce 1000 j každé 3–4 dny [7, 23].

Rekombinantní C1-inhibitor (Ruconest, konestat alfa-rekombinantní analog lidského C-1INH) je vyráběný technologií rekombinantní DNA z mléka transgenních králíků. Lék je určen k i. v. aplikaci k terapii akutní ataky u pacientů od 2 let věku. Dávkování je podle tělesné hmotnosti – do 84 kg jedna intravenózní injekce s obsahem 2100 j, v případě nedostatečné klinické odpovědi lze podat dodatečnou dávku až do 4200 j/50 j/kg). Při tělesné hmotnosti 84 kg a vyšší jsou doporučeny 2 dávky, tj. 4200 j [13, 20].

2. Léky s jiným účinkem než substituce C1-inhibitory

Ikatibant (pod názvem **Firazyr** či jeho generika Icatibant Accord, Icatibant Teva či Icatibant Zentiva) je blokátor bradykininového receptoru B2. Preparát je určen k subkutánní aplikaci, nejlépe do břišní oblasti. Je indikován **k terapii akutní ataky u pacientů od 2 let věku a nad hmotnost 12 kg** (u pediatrických pacientů je dávkování váhově upraveno). Pokud nedojde k ústupu příznaků nebo se příznaky objeví znovu, po 6 hodinách lze podat druhou injekci přípravku. Ikatibant může být včasně podáván samotným pacientem či ošetřující osobou po edukaci [11].

Lanadelumab (Takhzyro) je lidská monoklonální protilátka (IgG1/κ-lehký řetězec) produkovaná v buňkách vaječníků křečíka čínského. Účinek spočívá v inhibici proteolytické aktivity plasmatického kalikreinu. Subkutánně aplikovaný lék je indikován k dlouhodobé profylaktické terapii HAE již od 2 let věku (150 mg a 4 týdny či 2 týdny). Počáteční dávka lanadelumabu je u dospívajících a dospělých 300 mg každé 2 týdny. Pokud při této dávce nedochází k atakám angioedému, je možné frekvenci podávání postupně prodloužit s výhodou autoaplikace léku. Lék se podává do podkoží v abdominální oblasti, do stehna nebo zevní strany paže, přičemž zvolená lokalita neovlivňuje vstřebání léčiva. Neutralizující protilátky proti lanadelumabu byly pozorovány u < 3 % pacientů, u těchto nemocných nebyla prokázána korelace mezi klinickou odpovědí a vývojem protilátek proti lanadelumabu [1, 2, 6, 19].

Berotralstat (Orladeyo) je perorální léčba k dlouhodobé profylaxi ve formě tobolky 150 mg užívané 1krát denně s jídlem, indikovaný od 12 let věku. Berotralstat je řazen do skupiny inhibitorů kalikreinu. Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku jsou bolesti břicha a průjmy, které se mohou objevit 1 až 3 měsíce po zahájení léčby přípravkem a s pokračující léčbou se lepší [14].

Atenuované androgeny jsou historicky užívané a na jejich dlouhodobou profylaxi je třeba nahlížet již kriticky ve světle jejich nežádoucích androgenních a anabolických účinků. Mnohé z těchto nežádoucích účinků nejsou plně reverzibilní. Většina doporučení uvádí vyhnout se dávkám > 200 mg/den pro danazol. Lék je kontrandikován u dětí zejména před pubertou, u pacientů s androgenně závislou malignitou, u nemocných s onemocněním jater a během těhotenství a kojení. Při medikaci adrogeny je nutné provádět pra-

proLékaře.cz | 16.11.2026

videlně jednou za půl roku testy laboratorních vyšetření a jednou za rok ultrazvuk jater [23]. Taktéž **antifibrinolytika** jsou historicky na ústupu.

Indikace léků dle léčebné strategie

a) terapie akutního stavu

Všechny ataky HAE jsou určeny k léčbě, bez ohledu na lokalitu a tíži, neboť nikdy nejsme schopni odhadnout další progresi. Otoky kožní a submukózní tkáně jsou znetvořující, bolestivé a v případě laryngeálního angioedému až život ohrožující. Akutní léčba musí být podána včasně ke snížení morbidity a předcházení mortality. **Pacienti by měli mít vždy při sobě medikaci pro terapii nejméně 2 atak.**

V situacích, kdy není k dispozici účinná léčba, by měla být poskytována podpůrná péče (tj. intravenózní tekutiny, antiemetika, léky proti bolesti, eventuálně intubace). V léčbě atak se historicky používala (a v některých zemích stále používá) čerstvá zmražená plazma.

V současné době je preferovaný k subkutánnímu podání inhibitor receptoru pro bradykinin B2 (ikatibant 30 mg). Pro intravenózní aplikaci v současnosti jsou k léčbě akutní ataky určeny plasmatické C1-INH (pd-C1-INH, Berinert, dávka 20 IU/kg tělesné hmotnosti) či rekombinantní C1-INH (rh-C1-INH, Ruconest). Pokud u dětí nedochází k adekvátní odpovědi, lze podat další dávku po uplynutí 60 minut, u dospívajících a dospělých po uplynutí 120 minut [4,12].

V USA je FDA k léčbě ataky schválen inhibitor plasmatického kallikreinu v subkutánní aplikaci (ecallantid, Kalbitor), v EU není registrován [18].

Při léčbě je důležitá autoaplikace léku, včetně intravenózního podání u C1-INH, aby včasné podání zabránilo progresi otoku. Obvykle je čas do nástupu úlevy v průběhu 30–120 minut po podání. Pokud se i poté stav zhoršuje, je vhodné podat další léčbu (buď stejný preparát či lépe zvolit jinou lékovou skupinu).

b) krátkodobá profylaxe před iatrogenními výkony

Krátkodobá profylaxe ataky HAE je opatřením u plánovaných traumatizujících lékařských výkonů. K substituci C1-INH slouží intravenózní preparáty C1-INH (plazma derivovaný pdC1-INH), C1 INH by měl být podán méně než 6 hodin před výkonem.

Literárně neexistuje jasné doporučení, kdy a v jakých případech zahájit krátkodobou profylaxi, ale existuje shoda, že **vždy pokud je výkon v dutině ústní a v oblasti horních cest dýchacích**. Měli bychom si uvědomit, že angioedém se může objevit po 2–3 dnech po výkonu, neboť účinnost intravenózně podaného pdC1-INH trvá 3 dny. Lékař se musí ujistit, že pacient je vybaven léčbou pro akutní pomoc, pokud je propuštěn dříve než do 3 dnů.

c) dlouhodobá profylaxe

Cílem dlouhodobé profylaxe (long-term prophylactic treatment – LTP) je dosažení kompletní kontroly nad nemocí a normalizace kvality života (QoL). Dlouhodobá profylaxe atak HAE je indikována u všech symptomatických pacientů s ohledem na projevy onemocnění, četnost atak, kvalitu života pacienta. Pacienti by měli být průběžně vyhodnocováni pro dlouhodobou profylaxi při každé jejich návštěvě v centru s ohledem na preferenci pacienta, nejméně však 1krát ročně.

První volbu terapie představují tyto (již výše jmenované) léky – koncentráty plasmatického humánního C1-inhibitoru (pdC1-INH – subkutánní Berinert, i. v. Cinryze – t. č. nedostupný), subkutánní lanadelumab (Takhzyro) a perorální inhibitor plasmatického kalikreinu berotralstat (Orladeyo). Je snaha srovnávat účinnost dlouhodobé profylaxe z hlediska četnosti atak HAE. Při užití statistické metody síťové metaanalýzy bylo doloženo, že lanadelubam v dávce 300 mg každé 2 a 4 týdny byl spojen se statisticky významně vyšší účinností (podle četnosti atak) oproti berotralstatu, hodnocen interval 28 dní [21].

V graviditě a laktaci je u žen s HAE jediným lékem volby ve všech indikacích plasmatický humánní koncentrát C1 inhibitoru.

Je k diskusi, jak **léčebně přistupovat HAE nC1-INH,** u kterého je předpokládána jiná etiopatogeneze. V současnosti nemáme k dispozici léčbu, která by byla podpořena klinickými studiemi. 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-in-

Tabulka 1. Přehled léků dostupných v ČR pro léčbu pacientů s HAE-C1INH a jejich indikace

Léčebný přípravek	Léčba akutní ataky	Krátkodobá profylaxe	Dlouhodobá profylaxe
Plasmatický humánní koncentrát C1 inhibitoru (Berinert 500 IU®)	ano	ano	ne
Plasmatický humánní koncentrát C1 inhibitoru (Berinert 2000/3000 IU®)	ne	ne	ano
Rekombinantní humánní koncentrát C1 inhibitoru (Ruconest®)	ano	ne	ne
Ikatibant (Firazyr® a generika)	ano	ne	ne
Lanadelumab (Takhzyro®)	ne	ne	ano
Berotralstat (Orladeyo®)	ne	ne	ano
Atenuované androgeny (danazol, Danatrol®)	*ne*	*ano*	*ano*
Antifibrinolytika (kyselina tranexamová, Exacyl®)	*ne*	*spíše ne*	*spíše ne*
Krevní plazma (čerstvá mražená nebo ošetřená metodou solvent/detergent)	*ano*	*ano*	*ne*

Pozn. Kurzivou jsou uvedeny preparáty s ústupem klinického užití, věkové omezení viz text článku, upraveno dle odkazu č. 19.

proLékaře.cz | 16.11.2026

hibitor, gestagenní antikoncepce. Nejvíce zkušeností je s atenuovanými androgeny, jejichž užití je však na ústupu [5] – tabulka 1 na s. 120.

PÉČE O HAE PACIENTY V RÁMCI ČESKÉ REPUBLIKY

V roce 2010 při vstupu (tehdy inovativního) preparátu ikatibant do ČR, byl dle jednání s plátci péče tento lék povolen pouze do lékových center. Česká společnost pro alergologii a klinickou imunologii podpořila 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). Je výhodou, že specialisté v centrech tvoří úzkou odbornou komunitu se sdílením vzájemných zkušeností. Díky medializaci choroby se navýšilo povědomí o charakteru bradykininových angioedémů v dalších oborech. Souběžně byl vytvořen registr HAE pacientů při registru pro primární imunodeficience (www.pid.registry.cz), data z registru jsou pravidelně přednášena, v současnosti zejména s vazbou na nástup finančně náročné profylaktické léčby a s dokladováním snížení frekvence atak HAE. Důležitá je spolupráce s Občanským sdružením imunodeficitních pacientů HAE/AAE (www.hae-imuno.cz) a HAE Junior (www.haejunior.cz). Individualizované vedení léčby pacientů s HAE je celoživotní a zahrnuje často mezigenerační péči o celé rodiny.

V posledních letech je nárůst terapeutických možností pro dlouhodobou profylaxi HAE. Plasmatické koncentráty C1-INH, inhibitory kalikreinu a monoklonální protilátky postupně nahrazují historicky užívané androgeny a antifibrinolytika. V různých fázích klinických studií jsou zkoušeny další možnosti, jako jsou nové perorální inhibitory kalikreinu, další blokátory bradykininových receptorů. Ve fázi registrace je monoklonální protilátka garadacimab zabraňující aktivaci faktoru XIIa. Slibná je cesta genová, donidalorsen inhibuje translaci RNA genu pro prekalikrein a je připravován k registraci [10]. Rozšiřováním škály dostupných preparátů a zaváděním dlouhodobé profylaxe atak jsou pacienti schopni kvalitního života bez omezení chorobou.

LITERATURA

1. BANERJI, A., RIEDL, M. A., BERNSTEIN, J. A. et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2018, 320, p. 2108–2121.
2. BANERJI, A., BERNSTEIN, J. A., JOHNSTON, D. T. et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP Study. *Allergy*, 2022, 77(3), p. 979–990.
3. BUSSE, P., BYGUM, A., EDELMAN, J. et al. Safety of C1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: findings from the ongoing international Berinert patient registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.,* 2015, 3, p. 213–219.
4. BUSSE, P. J., CHRISTIANSEN, S. C. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.,* 2020, 382, p. 1136–1148.
5. BUSSE, P. J., CHRISTIANSEN, S. C., RIEDL, M. A. et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.,* 2021, 9(1), p. 132–150.e3.
6. BUTTGEREIT, 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), p. 3744–3751.
7. CRAIG, T., ZURAW, B., LONGHURST, H. et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract.,* 2019, 7(6), p. 1793–802.e2.
8. HAKL, R. Současné možnosti léčby hereditárního angioedému. *Vnitr Lek.,* 2016, 62(9), p. 736–739.
9. KRČMOVÁ, I. Hereditární angioedém – trendy v léčbě. *Interní Med.,* 2017, 19(3), p. 131–137.
10. PETERSEN, R. S., BORDONE, L., RIEDL, M. A. et al. A phase 2 open-label extension study of prekallikrein inhibition with donidalorsen for hereditary angioedema. *Allergy,* 2024, 79(3), p. 724–734. doi: 10.1111/all.15948.
11. MALBRAN, A., RIEDL, M., RITCHIE, B. et al. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial. *Clin Exp Immunol.,* 2014, 177, p. 544–553.
12. MAURER, M., MAGERL, M., BETSCHEL, S. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *Allergy,* 2022, 77, p. 1961–1990. doi: 10.1111/all.15214
13. RIEDL, M. A., GRIVCHEVA-PANOVSKA, V., MOLDOVAN, D. et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet,* 2017, 390, p. 1595–1602.
14. SETTIPANE, R. A., BUKSTEIN, D., RIEDL, M. Shared decision making in HAE management. *Allergy Asthma Proc.,* 2020, 41, p. S55–S60.
15. SOBOTKOVÁ, M., KRÁLÍČKOVÁ, P. et al. Hereditární angioedém. Praha: *Current media* s.r.o. 2021.
16. SOBOTKOVÁ, M. et al. Acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency – occurrence, clinical features and management: A nationwide retrospective study in the Czech Republic patients. *International Archives of Allergy and Immunology,* 2021, 182(7), p. 642–649. doi: 10.1159/000512933.
17. SOBOTKOVÁ, M. Současná doporučení v léčbě hereditárního angioedému. *Farmakoter Revue,* 2023, 8(5), p. 400–404.

proLékaře.cz | 16.11.2026

18. STOLZ, L. E., HORN, P. T. Ecallantide: a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema. *Drugs Today* (Barc), 2010, 46(8), p. 547–555.
19. VALERIEVA, A., SENTER, R., WU, M. A., ZANICHELLI, A. et al. Lanadelumab for the prevention of attacks in hereditary angioedema. *Expert Rev Clin Immunol.,* 2019, 15(12), p. 1239–1248.
20. VALERIEVA, A., STAEVSKA, M., JESENAK, M. et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor as short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.,* 2020, 8(2), p. 799–802.
21. WAT, M. et al. Network meta-analysis for indirect comparison of lanadelumab and berotralstat for the treatment of hereditary angioedema. *J Comp Eff Res*., 2023, 12(6), p. e220188. doi: 10.57264/cer-2022-0188.
22. ZURAW, B. L., BUSSE, P. J., WHITE, M. et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*., 2010, 363, p. 513–522.
23. ZURAW, B. L., DAVIS, D. K., CASTALDO, A. J. et al. Tolerability and effectiveness of 17-alpha-alkylated androgen therapy for hereditary angioedema: a re-examination. *J Allergy Clin Immunol Pract.,* 2016, 4, p. 948–955.

Do redakce došlo dne 20. 5. 2024.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Irena Krčmová, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie,
FN Hradec Králové,
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: irena.krcmova@fnhk.cz

proLékaře.cz | 16.11.2026

KONTROLNÍ TEST

1. Hereditární angioedém je:
a) choroba, jejímž hlavními klinickými projevy jsou otoky podkoží a/nebo sliznic v důsledku aktivace histaminové kaskády se zapojením cytokinové sítě Th2 zánětu;
b) vzácné onemocnění, jehož hlavním klinickým projevem jsou masivní otoky podkoží a/nebo sliznic v důsledku neregulované aktivace komplementového, hemokoagulačního, fibrinolytického a kalikrein-kininového systému;
c) onemocnění s recidivujícími svědivými zarudlými otoky v důsledku hereditární senzitivity na ACP/NSA skupiny léků;
d) choroba s kožními a slizničními angioedémy, které jsou často provázené celotělovou urtikárií a bronchospasmem v důsledku nadprodukce leukotrienů.

2. Klasifikace hereditárního angioedému:
a) je popsána podle určené genetické mutace, hodnota a funkce C1 inhibitoru není pro klasifikaci klíčová, zásadní jsou klinicky zjevné angioedémy;
b) je dělena na histaminové a bradykinové angioedémy podle klíčového mediátoru a dle reakce na antihistaminika;
c) je dělena na hereditární angioedém s deficiencí C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) a hereditární angioedém s normální hladinou a funkcí C1 inhibitoru (HAE nC1-INH);
d) je dělena dle klinické symptomatologie a predilekční lokalizace na břišní a končetinové a laryngeální angioedémy.

3. Vrozený deficit C1-inhibitoru složky komplementu je:
a) s autozomálně recesivním typem dědičnost a fenotyp choroby se projeví pouze u recesivních homozygotů;
b) s autozomálně dominantním typem přenosu, pacient s HAE je heterozygotem a pravděpodobnost onemocnění potomka je 50%;
c) autozomálně recesivní, s klinickými projevy angioedémů jsou pouze dominantní homozygoti;
d) s klinickými projevy pouze tehdy, když jsou přítomny souběžně 2 různé mutace (pro bradykinin a C1-inhibitor).

4. C1-INH je multifunkční inhibitor serinových proteáz, při jeho dysfunkci/deficitu dochází:
a) ke spontánní aktivaci C1 složky komplementu za souběžného spotřebovávání C2 a C4 složek komplementu, výsledkem je produkce chemotaktických a vazoaktivních mediátorů s nadměrnou tvorbou bradykininu;
b) ke spontánní aktivaci vrozených lymfoidních lymfocytů se zvýšením interlekinu 5, výsledkem je produkce chemotaktických mediátorů a eozinofilní infiltrace angioedémů;
c) ke spontánní aktivaci C1q složky komplementu za souběžného spotřebovávání C2 a C4 složek komplementu, výsledkem je produkce vazoaktivních mediátorů s nadměrnou tvorbou histaminu;
d) ke spontánní aktivaci mastocytů s nadměrnou tvorbou C2 a C4 složek komplementu, výsledkem je produkce chemotaktických a vazoaktivních mediátorů, odpovědných za angioedémy.

5. Bradykinin působí:
a) inhibičně na hepatocyty a tím snižuje proteázovou aktivitu C-1 inhibitoru se vznikem angioedémů;
b) inhibičně na přeměnu prekalikreinu na kalikren, což je využíváno v terapii HAE;
c) na inhibici C1q složky komplementu, čímž aktivuje C1-INH receptory na membránách endoteliálních buněk za vzniku angioedémů;
d) cestou receptorů – konstitučního receptoru B2R a receptoru B1R, který je indukován produkty zánětu (TNF alfa, IL1-beta, endotoxiny), inhibice B2R je využívána v terapii HAE.

6. Pro diagnózu hereditárního angioedému vždy:
a) musí být prokázána definovaná genetická mutace a deficit/dysfunkce C1-inhibitoru;
b) indikujeme genetické vyšetření, pokud při klinických příznacích není nalezena příčinná mutace, uvažujeme o HAE s normálním C1-INH nejasné příčiny (HAE-UNK);
c) musí být mutace vyjádřeny v názvech typů hereditárních angioedémů, jinak nebude HAE klasifikován;
d) při typických klinických příznacích nepožadujeme genetické vyšetření.

7. Lze souhlasit s těmito údaji:
a) prevalence hereditárních angioedémů (HAE-C1-INH) je udávána v rozmezí 1 : 40 000 až 1 : 50 000 v populaci, asi u 50 % nemocných se HAE manifestuje již v první dekádě života;
b) prevalence hereditárních angioedémů (HAE-C1-INH) není určena, neboť se jedná o vzácnou mutaci a řada mutací je „de novo“;
c) prevalence hereditárních angioedémů (HAE-C1-INH) je udávána v rozmezí 1 : 80 000 až 1 : 100 000 v populaci, choroba se projevuje až od 18 let výše;
d) prevalence hereditárních angioedémů (HAE-C1-INH) není udávána, choroba je rasově vázána s vyšším výskytem u žen ve fertilním věku.

proLékaře.cz | 16.11.2026

8. Lze souhlasit s těmito údaji:
a) deficit C1-INH může vzniknout v průběhu života v důsledku jiných patologických stavů, jako je systémový lupus erythematodes, autoimunitní hemolytická anemie, monoklonální gamapatie, lymfoproliferativní onemocnění – jedná o získaný angioedém;
b) deficit C1-INH existuje pouze v hereditární formě, jedná se o vzácné genové mutace, získaný deficit nebyl popsán;
c) deficit C1-INH vzniká v průběhu života v důsledku imunosenescence u disponovaných jedinců k angioedémům;
d) deficit C1-INH získaného typu může v průběhu života vzniknout s vazbou hypersenzitivní stavy s angioedémy.

9. Pro hereditární a získaný angioedém (HAE a AAE) je typický:
a) angioedém indukovaný bradykininem s celotělovou urtikárií. Mechanický inzult, fyzická zátěž mohou být podnětem a stav je dobře řešitelný antihistaminiky;
b) angioedém lokálního typu provázený brochospasmemem, stav je řešitelný úlevovou antiastmatickou léčbou (tzv. SABA), spouštěče jsou nepředvídatelné;
c) svědivý urtikariální exantém, akcentovaný s vazbou na ATB léčbu v postinfekčním období;
d) angioedém indukovaný bradykininem bez urtikárie, charakteru lokálního otoku. Mechanický inzult, fyzická zátěž je definovaným podnětem, jiné spouštěče jsou nepředvídatelné (infekce, stres, farmakoterapi ACE-inhibitory, estrogeny).

10. Všichni nemocní s HAE by měli mít akční a dlouhodobý plán léčby s terapeutickou strategií:
a) pro akutní stav, krátkodobou profylaxi a dlouhodobou profylaxi, jež je indikována u symptomatických pacientů, pokud nedosáhnou adekvátní kontroly odpovídající „on-demand" léčbou. Léčebné skupiny jsou: systémové kortikosteroidy, antihistaminika a antagonisté leukotrienů, při pokračující atace angioedémů podáváme antifibrinolytika;
b) pro akutní stav, krátkodobou profylaxi a dlouhodobou profylaxi, jež je indikována u symptomatických pacientů, pokud nedosáhnou adekvátní kontroly odpovídající „on-demand" léčbou. Léčebné skupiny jsou: C-1 inhibitor (substituce), inhibitory B2 receptorů pro bradykinin, inhibitory plasmatického kalikreinu. Androgeny a antifibrinolytika jsou na ústupu;
c) pro akutní stav, krátkodobou profylaxi a dlouhodobou profylaxi, jež je indikována u všech pacientů, i když mají jen ojedinělé ataky při léčbě ACE-inhibitory;
d) pro akutní stav, krátkodobou profylaxi. Dlouhodobá profylaxe je ústupem pro nežádoucí účinky a nesplňovala očekávání z klinických studií. Androgeny jsou nadále preferovaným přístupem.

Správným zodpovězením otázek kontrolního testu získáte 2 kredity kontinuálního vzdělávání lékařů ČLK. Správné odpovědi na otázky kontrolního testu budou uveřejněny v příštím čísle časopisu.
Odpovědi posílejte na e-mailovou adresu: **kozni@lf1.cuni.cz** vždy nejpozději do jednoho měsíce od vydání daného čísla a společně s odpověďmi uveďte svoje **evidenční číslo ČLK, SLK (ID).**

Odpovědi na otázky kontrolního testu v č. 2/2024: Důra M., Štork J.: **Kalcifikace a osifikace v dermatologii a dermatopatologii**

Správné odpovědi: 1b, 2c, 3d, 4c, 5b, 6c, 7c, 8b, 9a, 10b.