

Současné možnosti léčby hereditárního angioedému

Roman Hakl

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Hereditární angioedém je vzácné dominantně dědičné onemocnění způsobené deficitem inhibitoru C1-esterázy (C1-INH). Onemocnění se klinicky projevuje recidivami lokalizovaných otoků podkoží a sliznic. Nemoc je hendikepující a může být i smrtelná. Charakteristická je extrémní variabilita v četnosti a závažnosti symptomů. Článek se zabývá organizací péče o pacienty a zahrnuje aktuální léčebné možnosti onemocnění. Strategie léčby zahrnuje krátkodobou a dlouhodobou profylaxi a léčbu atak. V současné době léčebné možnosti zahrnují atenuované androgeny, antifibrinolytika, rekombinantní (rhC1-INH) a plazma derivované (pdC1-INH) C1-INH, antagonistu bradykininového receptoru a inhibitor kalikreinu. V České republice je péče od roku 2011 soustředěna do 4 diagnosticko-terapeutických center.

Klíčová slova: bradykininový receptor – C1 inhibitor – hereditární angioedém – komplementový systém

Current treatment options for hereditary angioedema

Summary

Hereditary angioedema (HAE) caused by C1-inhibitor deficiency is a rare autosomal dominant disease. Clinically, HAE is manifested by repeated episodes of localized subcutaneous or submucosal edema. The disease is disabling and can be lethal. There is an extreme variability in frequency and severity of symptoms. This article concerns on the organization of care and current treatment options of the disease. Treatment strategy includes short-term and long-term prophylaxis and treatment of attacks. Currently, treatment options include attenuated androgens, antifibrinolytics, recombinant (rhC1-INH) and plasma-derived (pdC1-INH) C1-INH, bradykinin receptor antagonist and inhibitor of kallikrein. Since 2011, the care of HAE patients in the Czech Republic is concentrated into 4 diagnostic and therapeutic centers.

Key words: bradykinin receptor – C1 inhibitor – complement system – hereditary angioedema

Úvod

Hereditární angioedém (HAE) je vzácné dominantně dědičné onemocnění způsobené deficiencí inhibitoru C1-esterázy (C1-INH). Příčinou je genová mutace, která způsobuje absolutní či relativní nedostatek C1-INH.

Odhadovaná frekvence výskytu v populaci se udává 1 : 50 000 bez závislosti na rase či pohlaví [1]. Onemocnění se klinicky projevuje recidivami lokalizovaných otoků podkoží a sliznic, které většinou trvají i několik dní. Nejčastěji postiženými orgány jsou kůže, horní cesty dýchací, orofarynx a zažívací trakt. Nemoc je hendikepující a může být i smrtelná. Charakteristická je extrémní variabilita v četnosti a závažnosti symptomů [2]. V České republice (ČR) je léčba pacientů s HAE soustředěna do 4 diagnosticko-terapeutických center (viz dále). Terapeutické přístupy zahrnují dlouhodobou profylaxi, krátkodobou profylaxi a léčbu akutních atak.

Patofyziologie

C1-INH je multifunkční inhibitor serinových proteáz, který reguluje aktivitu kalikreinu v kalikrein-kininovém systému, plazminu ve fibrinolytické kaskádě a faktoru

XIIa v koagulační kaskádě. Jeho mechanismem účinku je přímá, prakticky ireverzibilní vazba na aktivní místo proteázy, a tím její inaktivace. Hlavním místem syntézy C1-INH jsou játra, ale produkce jsou schopny i četné další buňky např. fibroblasty, makrofágy, endotelové buňky a mikroglie. Při atace dojde k aktivaci proteolytické kaskády, nadměrná produkce vazoaktivních peptidů zejména bradykininu způsobí zvýšení vaskulární permeability s následným vznikem otoku.

Bradykinin je nonapeptid z rodiny kininů, který se odštěpuje z vysokomolekulárního kininogenu působením enzymu kalikreinu. Spouštěčem pro tvorbu bradykininu může být např. trauma, které aktivuje faktor XII (Hagemanův faktor) na aktivní formu XIIa a ta aktivuje prekalkrein na plazmatický kalikrein [3]. Biologický účinek bradykininu spustí vazba na bradykininový receptor typu 2 (BK2R), který se nachází na povrchu membrán buněk endotelu a hladkých svalů [3,4].

Genetická podstata

Hereditární angioedém je způsoben mutací genu kódujícího C1-INH – SERPING 1, situovaného na 11. chro-

mozomu, konkrétně 11q11–g13.1. Skládá se z 8 exonů a 7 intronů kódujících jeden aminokyselinový řetězec. Při poruše genu dochází buď ke snížené transkripci genu, a tím k snížení produkce C1-INH (HAE I), nebo k tvorbě nefunkčního proteinu (HAE II) [5].

Klinické projevy

HAE se projevuje recidivami otoků kůže a sliznic, které jsou neostře ohraničené a nesvědívají. První projevy onemocnění se obvykle objevují u dětí ve věku 6–7 let. Klinické projevy se odvíjejí od postižené tkáně. Atace může předcházet výskyt nespecifických příznaků, prodromálních projevů. Nejčastěji se jedná o únavu nebo erytém připomínající kopřivku (erythema marginatum). Z naší zkušenosti se prodromální projevy vyskytují asi u 15 % atak. Otok se typicky rozvíjí během několika hodin a může přetrvávat i několik dnů. Klinické projevy onemocnění jsou velmi variabilní, a to jak ve smyslu frekvence, tak i lokalizace otoků. Příčina variability onemocnění není známa [6]. Variabilita onemocnění se významně podílí na diagnostickém zpoždění. Literatura udává medián diagnostického zpoždění v ekonomicky vyspělých zemích od 2 do 16,3 let [7,8]. Medián diagnostického zpoždění v České republice je 7 let [7]. Nejrizikovější lokalizací otoku je oblast horních cest dýchacích. Diferenciálně diagnosticky jsou nejobtížnější lokalizací ataky postihující gastrointestinální trakt, které často imitují projevy náhlé příhody břišní.

Organizace péče o pacienty

Od roku 2009, ve kterém Evropská rada přijala Doporučení rady o akci v oblasti vzácných onemocnění, došlo k rozvoji zejména ve využívání specializovaných center pro léčbu HAE. V České republice vznikla 4 diagnosticko-terapeutická centra. Jedná se o tzv. léková centra s vazbou na uvedenou diagnózu. Časově jako první, v roce 2011, byla zřízena centra s vazbou na léčebný preparát ikatibant, na která navázala v roce 2012 centra léčby rekombinantním C1 inhibítorem, a v roce 2015 byly léčebné možnosti center doplněny o pasterizovaný plazma derivovaný C1 inhibitor. Centra byla zřízena při imunologických odděleních fakultních nemocnic. Jedná se o Ústav imunologie FN Motol Praha, Ústav klinické imunologie a alergologie FN Hradec Králové, Ústav imunologie a alergologie FN Plzeň a Ústav klinické imunologie a alergologie FN u sv. Anny Brno.

Terapeutické možnosti

Pro vysokou morbiditu onemocnění je zásadní prevence a léčba atak [10]. Aktuální možnosti léčby zahrnují C1-INH, dále pak látky, které inhibují aktivitu kalikreinu v kontaktním systému nebo které působí jako antagonisté BK2R [11]. Strategie léčby zahrnuje dlouhodobou profylaxi, krátkodobou profylaxi a léčbu atak. V dlouhodobé profylaxi se uplatňují atenuované androgeny, antifibrinolytika a plazma derivovaný C1-INH (pdC1-INH). Zavedení dlouhodobé profylaxe je doporučeno u pacientů s 12 a více středně těžkými až těžkými atakami nebo trpí-li pacient projevy onemocnění alespoň 24 dní v roce

[12]. Krátkodobá profylaxe je podávána před invazivními výkony. Realizuje se preventivním podáním pdC1-INH. Pro léčbu atak jsou určeny C1-INH, antagonisté BK2R a v EU nedostupný inhibitor kalikreinu [13].

Atenuované androgeny

Mechanismus účinku androgenů spočívá ve zvýšení syntézy C1-INH v játrech. Ve studiích při denní dávce 600 mg danazolu došlo k 3–4násobnému zvýšení jeho hladiny [14]. Observační studie prokázaly závislost účinnosti androgenů na dávce, avšak klinicky účinné dávky nevyžadují významné zvýšení plazmatických hladin C1-INH [15]. Léčba je doprovázena vedlejšími nežádoucími účinky, pro které je třeba 1krát za 6 měsíců kontrolovat jaterní testy, α -fetoprotein, lipidový profil, krevní obraz a rozbor moči [13]. Retrospektivní analýzy považují za přijatelně bezpečnou denní dávku do 200 mg [16,17]. V našich podmínkách se v rámci zvláštního léčebného programu používá danazol, dříve se používal a v zahraničí stále používá stanazol.

Antifibrinolytika

Z antifibrinolytik se používá kyselina tranexamová. Předpokládaným mechanismem účinku je inhibice plazminu a následné „šetření“ C1 inhibitoru [18]. Účinnost antifibrinolytik nebyla potvrzena v klinických studiích, pozitivní efekt byl zaznamenán jen na omezeném počtu pacientů a nelze se tedy na ně v léčbě HAE spolehnout [19].

C1-INH

C1-INH patří do systému inhibitorů serinových proteáz lidské plazmy. Ve formě intravenózně podávaného léčiva je C1-INH dostupný jako pdC1-INH nebo rhC1-INH. Léčebný efekt přípravků spočívá v substituci chybějící aktivity C1-INH. Oba produkty jsou ekvipotentní: jedna jednotka pdC1-INH je ekvivalentní jedné jednotce rhC1-INH [13].

Použití C1-INH v léčbě HAE bylo poprvé popsáno roku 1973, nepasterizovaný pdC1-INH byl licencován v roce 1979 a v roce 1985 byl licencován pasterizovaný pdC1-INH [20,21]. Výsledky dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií doporučují dávkování 20 IU/kg s mediánem efektu úlevy 0,5 hod, zatímco při tradičně používaných dávkách 7–10 IU/kg je medián úlevy 1,2 hod a blíží se hodnotě pro placebo (1,5 hod) [22,23]. Střední poločas rozpadu po intravenózním podání byl 32,7–62 hod v závislosti na dávce a designu provedené studie [21]. Observační otevřené studie prokázaly, že léčba pdC1-INH je účinná v průběhu těhotenství, porodu a šestinedělí a jsou úspěšně používány k léčbě atak v dětské populaci [24,25]. V krátkodobé profylaxi se podává 1 000 IU pdC1-INH [26]. PdC1-INH se v dlouhodobé profylaxi používají v dávce 1 000 IU každé 3–4 dny. Dostupné údaje z kontrolovaných a nekontrolovaných studií nenaznačují žádné riziko závažnějších vedlejších reakcí [27,28]. U několika pacientů byly popsány alergické/pseudoalergické reakce [13]. K odstranění bakteriálních a virových patogenů pdC1-INH podstupují purifikaci a následně pasterizaci a nanofiltraci. Přes všechna

tato opatření při přípravě léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze vyloučit možnost přenosu infekčních agens, zejména neznámých virů [29,30].

RhC1-INH je v léčbě atak HAE v Evropě používán od roku 2010. Jedná se o rekombinantní analog lidského C1-INH, který je izolován z mléka transgenních králíků [29]. Hlavní rozdíl mezi pdC1-INH a rhC1-INH je ve stupni glykosylace, která je u rekombinantní formy nižší z důvodu produkce heterologním systémem. Biologický účinek je shodný s plazma-derivovanou formou při výrazně kratším biologickém poločase. Výsledkem je pak jeho rychlejší eliminace z oběhu [21,29]. Účinnost rhC1-INH byla prokázána ve 3 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných a v 5 otevřených studiích [31–33]. Výsledky klinických studií doporučují dávkování 50 IU/kg tělesné hmotnosti s maximální dávkou 4 200 jednotek [13]. S podáním rhC1-INH v těhotenství jsou pouze omezené zkušenosti, neexistují žádné klinické studie [29,34]. Kontraindikací k podání rhC1-INH je prokázaná alergie na králíčí bílkovinu. Jednorázové ani opakované podání přípravku ale neprokázalo detekovatelnou IgE protilátkovou odezvu proti králíčímu nebo jinému zvířecímu alergenu [35]. Přesto se doporučuje v průběhu léčby vyšetřit specifické IgE vůči králíčímu antigenu 1krát ročně nebo vždy po 10 podáních.

Antagonisté bradykininového receptoru

Ikatibant je selektivní kompetitivní antagonistu BK2R. Je to syntetický decapeptid, který je strukturálně podobný bradykininu, obsahuje však 5 neproteinných aminokyselin [36]. Účinnost přípravku byla potvrzena ve 3 klinických studiích FAST 1, 2 a 3. Randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studie měly stejné uspořádání s výjimkou komparátoru. U FAST 2 byl komparátor perorálně podávaná kyselina tranexamová, u FAST 1 placebo a u FAST 3 subkutánně podávané placebo [37,38]. Medián úlevy ve studii FAST 1 bylo 2,5 hod, ve FAST 2 byl 2 hod, doba téměř úplného vymizení příznaků byla 8,5 hod, resp. 10 hod [37]. Ve studii FAST 3 byl medián úlevy u periferních a abdominálních atak 1,5 hod a doba téměř úplného vymizení příznaků 8,0 hod. K dispozici jsou i data z mezinárodních observačních studií, v nichž byl dokumentován medián úlevy 3,5 hod [39]. Nežádoucí reakce byly omezeny na místo aplikace. Jednalo se o podráždění kůže, otok, bolesti, svědění, erytém a pocit pálení. Tyto reakce byly přítomny u 90 % jedinců, kteří se účastnili klinických studií a byly hodnoceny jako mírné až středně závažné a vymizely bez nutnosti další intervence [13].

Inhibitor kalikreinu ecallantide

Ecallantide je protein produkovaný rekombinantní technologií v kvasinkách. Je účinným, subkutánně podávaným, selektivním inhibitorem plazmového kalikreinu. Účinnost a bezpečnost přípravku byla hodnocena ve 2 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích [40,41]. Studie prokázaly signifikantní zlepšení v léčné skupině, 165 min vs 240 min u placeba [40]. Nežádoucím účinkem léčby jsou hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe po-

pisované až u 5,5 % pacientů, anafylaxe u 2,7 % pacientů [13,42]. Tento lék není v současné době v ČR registrován.

Další možnosti léčby

Aktuálně probíhá celá řada klinických studií, zaměřených na bezpečnost v dětských věkových kategoriích, dlouhodobou profylaxi a snadnost aplikace. Mimo subkutánní profylaxi C1-INH (Shire) je zkoušeno perorální podání kalikreinového inhibitoru (Biocryst, Durham, NC, USA). V dlouhodobé profylaxi jsou testovány i monoklonální protilátky namířené proti kalikreinu Dx 2930 (DyaxCorp.).

Studie, které by porovnály jednotlivé C1-INH a ikatibant mezi sebou neexistují. Nicméně výsledky jednotlivých léčiv naznačují, že obě léčiva jsou si velmi podobná v časovém efektu první úlevy a úplné úpravy stavu. Aktuální léčebné možnosti v ČR umožňují kvalitní léčbu akutních projevů onemocnění. Bohužel nastavení zdravotního systému zatím neumožňuje dlouhodobou profylaktickou léčbu C1-INH, která by ovlivnila celkový počet atak HAE.

Závěr

V posledních několika letech došlo k pokroku v chápání patofyziologie HAE a výsledkem jsou nové léčebné možnosti. Variabilní klinický obraz onemocnění nicméně způsobuje, že je stále obtížné vybrat ten nejlepší léčebný postup pro konkrétního pacienta. Výběru adekvátní léčby u konkrétního pacienta napomáhá koncentrace nemocných do terapeutických a diagnostických center, tato centra pracují v České republice velmi dobře již 5 let. Tato koncentrace umožňuje i soustředění na výzkum patologie, diagnostiky i léčby tohoto vzácného onemocnění.

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě Brno v rámci projektu Některé laboratorní a klinické aspekty humorní imunodeficiency číslo MUNI/A/1182/2014 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický výsokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2016.

Literatura

1. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; 359(10):1027–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp0803977>>
2. Králíková P, Buresová E, Freiburger T et al. Hereditární angioedém – opomíjená diagnóza. *Vnitř Lek* 2010; 56(9): 927–931.
3. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M et al. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(6): 1321–1322.
4. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2014; 27(4): 159–163.
5. Roche O, Blanch A, Duponchel C et al. Hereditary angioedema: The mutation spectrum of serpin1/c1nh in a large spanish cohort. *Hum Mutat* 2005; 26(2): 135–144.
6. Cugno M, Zanichelli A, Foieni F et al. C1-inhibitor deficiency and angioedema: Molecular mechanisms and clinical progress. *Trends Mol Med* 2009; 15(2): 69–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2008.12.001>>.
7. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H et al. Hereditary angioedema with c1 inhibitor deficiency: Delay in diagnosis in europe. *Allergy Asthma and Clin Immunol* 2013; 9(1): 29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1710-1492-9-29>>.
8. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: A nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009; 161(5): 1153–1158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x>>.

9. Hakl R, Kuklínek P, Kadlecová P et al. Hereditary angio-oedema with c1 inhibitor deficiency: Characteristics and diagnostic delay of czech patients from one centre. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44(3): 241–245. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2015.09.003>>.
10. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to c1-inh deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3): 692–697. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.055>>.
11. Bork K. Current management options for hereditary angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12(4): 273–280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11882-012-0273-4>>.
12. Agostoni A, Aygoeren-Puersuen E, Binkley KE et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third c1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(3 Suppl): S51–S131.
13. Cicardi M, Bork K, Caballero T et al. [HAWK (Hereditary Angioedema International Working Group)]. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary c1 inhibitor deficiency: Consensus report of an international working group. *Allergy* 2012; 67(2): 147–157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x>>.
14. Gelfand JA, Sherin 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.
15. Agostoni A, Marasini B, Cicardi M et al. Intermittent therapy with danazol in hereditary angioedema. *Lancet* 1978; 1(8061): 453.
16. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC et al. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: Comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(2): 194–196.
17. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: A long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(2): 153–161. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60424-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60424-3)>.
18. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M et al. C1 inhibitor deficiency: Consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005; 139(3): 379–394. Erratum in *Clin Exp Immunol* 2005; 141(1): 189–90.
19. Zanichelli A, Vacchini R, Badini M et al. Standard care impact on angioedema because of hereditary c1 inhibitor deficiency: A 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy* 2011; 66(2): 192–196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02433.x>>.
20. Brackertz D, Kueppers F. Possible therapy in hereditary angioneurotic edema (hae). *Klin Wochenschr* 1973; 51(12): 620–622.
21. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived c1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy* 2014; 6(5): 533–551. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2217/imt.14.33>>.
22. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL et al. Efficacy of human c1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(4): 801–808. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.017>>.
23. Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK et al. Prospective study of c1 esterase inhibitor in the treatment of successive acute abdominal and facial hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(1): 62–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.10.012>>.
24. Martinez-Saguer I, Rusiske E, Aygoren-Pursun E et al. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with c1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2): 131.e1–7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.03.003>>.
25. Farkas H, Csuka D, Zotter Z et al. Treatment of attacks with plasma-derived c1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(3): 909–911. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.036>>.
26. Farkas H, Zotter Z, Csuka D et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the c1-inhibitor – a long-term survey. *Allergy* 2012; 67(12): 1586–1593. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/all.12032>>.
27. Bork K, Staubach P, Hardt J. Treatment of skin swellings with c1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. *Allergy* 2008; 63(6): 751–757. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01577.x>>.
28. Cicardi M, Zingale LC, Zanichelli A et al. The use of plasma-derived c1 inhibitor in the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(18): 3173–3181.
29. Moldovan D, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to c1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy* 2015; 7(7): 739–752. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2217/imt.15.44>>. Erratum in *Corrigendum*. [Immunotherapy. 2015]
30. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R et al. Evidence for the continued transmission of parvovirus b19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates. *Transfusion* 2013; 53(5): 1143–1144. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/trf.12153>>.
31. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ et al. Recombinant human c1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(4): 821–827. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.021>>.
32. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2013.12.004>>.
33. Moldovan D, Reshef A, Fabiani J et al. Efficacy and safety of recombinant human c1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(6): 929–935. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.03984.x>>.
34. Hakl R, Kuklínek P, Litzman J. Treatment of acute hereditary angioedema attacks with recombinant c1 inhibitor during pregnancy – a single case experience. *Allergy* 2014; 69(Suppl 99): S497.
35. Hack CE, Relan A, Baboeram A et al. Immunosafety of recombinant human c1-inhibitor in hereditary angioedema: Evaluation of ige antibodies. *Clin Drug Investig* 2013; 33(4): 275–281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40261-013-0064-2>>.
36. Cruden NL, Newby DE. Therapeutic potential of icatibant (hse-140, je-049). *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(13): 2383–2390. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.9.13.2383>>.
37. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906393>>. Erratum in *N Engl J Med* 2010; 363(15): 1486.
38. Lumry WR, Li HH, Levy RJ et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin b₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: The fast-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107(6): 529–537. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2011.08.015>>.
39. Maurer M, Longhurst HJ, Fabien V et al. Treatment of hereditary angioedema with icatibant: Efficacy in clinical trials versus effectiveness in the real-world setting. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35(5): 377–381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2500/aap.2014.35.3780>>.
40. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905079>>.
41. Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL et al. A phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(6): 523–529. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.04.012>>.
42. Stolz LE, Horn PT. Ecallantide: A plasma kallikrein inhibitor for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema. *Drugs Today (Barc)* 2010; 46(8): 547–555. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1358/dot.2010.46.8.1507205>>.

MUDr. Roman Hakl

✉ roman.hakl@fnusa.cz

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 10. 5. 2016

Přijato po recenzi 14. 7. 2016