



Názov:

**Diagnostika a liečba hereditárneho angioedému
štandardný operačný postup**

Autori:

MUDr. Katarína Hrubíšková
prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA, FAAAAI
doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.
MUDr. Anna Bobčáková
prof. MUDr. Peter Pružinec, CSc.

Oponenti:

MUDr. Svetlana Hadvabová
MUDr. Ivan Hlinka
MUDr. Klára Kossárová
MUDr. Ján Mikler, PhD.
Ing. Jela Petrisková, PhD.
MUDr. Mária Schvalbová
MUDr. Alena Smiešková

Špecializačný odbor:

Klinická imunológia a alergológia

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Diagnostika a liečba hereditárneho angioedému - štandardný operačný postup

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0286	22. máj 2023	schválený	1. jún 2023

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Katarína Hrubíšková; prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA, FAAAAI; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; MUDr. Anna Bobčáková; prof. MUDr. Peter Pružinec, CSc.

Oponenti:

MUDr. Svetlana Hadvabová; MUDr. Ivan Hlinka; MUDr. Klára Kossárová; MUDr. Ján Mikler, PhD.; Ing. Jela Petrisková, PhD.; MUDr. Mária Schvalbová; MUDr. Alena Smiešková

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Ingrid Dúbravová; PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc, PhD.; MUDr. Darina Haščíková, MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; PharmDr. Ellen Wiesner, MSc.; MUDr. Andrej Zlatoš

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, MBA, MPH; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Martina Šimonovičová

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: „Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193)

Ciel' ŠOP a kompetencie

Ciel'om ŠOP je zjednotiť, spresniť a zrýchliť diagnostiku a liečbu hereditárneho angioedému (HAE) v podmienkach Slovenska a zabezpečiť tak pacientom s týmto zriedkavým, ale kvalitu života devastujúcim a neraz aj život ohrozujúcim ochorením adekvátnu zdravotnú starostlivosť na úrovni súčasného medicínskeho poznania a v súlade s medzinárodnými odporúčaniami.

ŠOP je určený primárne klinickým imunológom – alergológom (KIA), ktorí celý manažment HAE zabezpečujú, ale tiež lekárom iných medicínskych odborov, predovšetkým tým, ktorí sa môžu s pacientom s HAE stretnúť ako prví, a tak prispieť k jeho rýchlejšej klinickej diagnostike a bezodkladnému odoslaniu na špecializované pracovisko venujúce sa HAE. Ide predovšetkým o nasledovné odbory: pediatria, interná medicína, otorinolaryngológia, dermatovenerológia, chirurgia, lekári zabezpečujúci rýchlu zdravotnícku pomoc (výjazdy, urgentný príjem, anestéziológ).

Zoznam skratiek

AAE	akvirovaný (získaný) angioedém
ACEI	inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu
AE	angioedém
ANGPT1	angiopoetín 1
C1-INH	inhibítor C1 zložky komplementu
C1q	zložka komplementu
FXII	faktor XII
HAE	hereditárny angioedém
HAE-UNK	hereditárny angioedém neznámeho pôvodu (<i>unknown</i>)
HS3ST6	heparansulfát-glukóзамín 3-O-sulfotransferáza 6
CH50	aktivácia komplementu klasickou cestou
i.v.	intravenózne
KIA	klinická imunológia a alergológia, resp. lekár klinický imunológ – alergológ
KNG1	kininogén 1
LTP	dlhodobá profylaktická liečba (<i>long-term prophylaxis</i>)
MYOF	myoferlín
pdC1-INH – C1	inhibítor získaný výrobou z ľudskej plazmy
PLG	plazminogén
rhC1-INH – C1	inhibítor získaný rekombinantnou technológiou
s.c.	subkutánne
SC	pôrod cisárskym rezom
SERPING1	ľudský gén pre C1-inhibítor
STP	krátkodobá profylaxia (<i>short term prophylaxis</i>)

Miera dôkazov

Snahou odporúčaní (tzv. guidelines) je vychádzať z medicínskych dôkazov, avšak pri problematike diagnostiky, liečby a prevencie HAE narážame na problém pomerne malého množstva randomizovaných, placebo dvojito kontrolovaných klinických štúdií, z čoho vyplýva problém realizácie metaanalýz. To súvisí predovšetkým s tým, že ide o zriedkavé a vo svojich prejavoch zväčša akútne ochorenie vyžadujúce urgentný zásah. Preto sa všetky odporúčania okrem jednotlivých klinických štúdií spĺňajúcich prísne kritériá opierajú predovšetkým o odporúčania na úrovni konsenzu odborníkov. Táto skutočnosť je podmienená predovšetkým zriedkavosťou choroby, ďalej tým, že postupy prvej pomoci na úrovni záchrany života sa overujú požadovanými postupmi ťažšie ako v iných oblastiach medicíny, a tiež skutočnosťou, že v mnohých prípadoch ide o do klinickej praxe novo zavádzané postupy, s ktorými sa ešte len postupne získavajú skúsenosti. Tento ŠOP vychádza so súčasne platného medzinárodného guideline vytvoreného na základe konsenzu medzi Európskou akadémiou alergológie a klinickej imunológie (EAACI) a Svetovou alergologickou organizáciou (WAO) ⁽²⁹⁾.

Základná charakteristika, výskyt a klasifikácia


Hereditárny angioedém (HAE) je zriedkavé dedične podmienené ochorenie postihujúce približne 1 z 50 000 jedincov ^(11, 37). Na Slovensku je aktuálne odhadovaný výskyt ochorenia približne 1:45 000 obyvateľov (zdroj: Národný register HAE na Slovensku) ⁽³⁰⁾.

Symptómy hereditárneho angioedému sa rozvíjajú v dôsledku vazodilatácie a následného úniku tekutiny v koži/podkožnom tkanive alebo sliznici/podslizničnom tkanive vyvolanej lokálnou nadprodukciou bradykinínu. Častejšou formou angioedému je histamínom mediovaný angioedém. Prehľad rôznych typov angioedému a ich mediátorov je v **Tabuľke č. 1**.

Bradykinínom mediovaný angioedém sa vyskytuje ako hereditárne (dedičné) alebo získané ochorenie. V súčasnosti rozlišujeme niekoľko typov hereditárneho angioedému ^(1, 4, 18, 19, 33):


- I. HAE-1:** HAE s deficienciou C1 inhibítora (**typ 1**), u ktorého je antigénová a funkčná hladina C1 inhibítora (C1-INH) nízka;
- II. HAE-2:** HAE s dysfunkciou C1-INH (**typ 2**) – antigénová hladina C1-INH je normálna alebo zvýšená, ale funkčná aktivita je nízka;
- III. HAE-nC1-INH** – hereditárny angioedém s normálnou hodnotou C1-INH:
 1. HAE s mutáciou v géne pre faktor XII (**HAE-FXII**),
 2. HAE s mutáciou v géne pre angiopoetín 1 (**HAE-ANGPT1**),
 3. HAE s mutáciou v géne pre plazminogén (**HAE-PLG**),
 4. HAE s mutáciou v géne pre kininogén 1 (**HAE-KNG1**),
 5. HAE s mutáciou v géne pre myoferlín (**HAE-MYOF**),
 6. HAE s mutáciou v géne pre heparansulfát-glukózamín 3-O-sulfotransferázu 6 (**HAE-HS3ST6**).
- IV.** Niektoré angioedémy vznikajú na neznámom genetickom podklade a zatiaľ ich zaraďujeme do skupiny HAE s neznámou mutáciou (**HAE-UNK**).

Tabuľka č. 1

 Prehľad typov angioedému (skratky vysvetlené v texte a zozname skratiek) ⁽²⁹⁾						
Bradykininom mediovaný angioedém				Angioedém mediovaný histamínom		Angioedém s neznámym mediátorom
Deficiencia C1-INH		Normálny C1-INH		mediovaný IgE	non-IgE mediovaný	idiopatický AE
vrodená	Získaná	vrodený	získaný	angioedém (vo väčšine prípadov) s anafylaxiou a urtikáriou	angioedém s urtikáriou alebo bez	
HAE-1	AAE	HAE-FXII, HAE-ANGPTI, HAE-PLG, HAE-KNG1, HAE-MYOF, HAE-HS3ST6, HAE-UNK	ACEI-AE			

Získaný angioedém mediovaný bradykininom môže byť navodený užívaním liekov – konkrétne *inhibitorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu* (ACEI-AE) alebo *gliptínov*, zriedkavo aj *blokátorov angiotenzínových receptorov* (ARB-HAE). *Pri lymfoproliferatívnych ochoreniach alebo autoimunitných ochoreniach* môže prichádzať k spotrebe C1 inhibítora alebo tvorbe autoprotilátok voči C1-INH, teda aj k následnej deficiencii C1-INH s klinickými prejavmi angioedému (akvirovaný angioedém - AAE) (Tabuľka č. 2).

Tabuľka č. 2

 Laboratórne nálezy pri HAE, HAE-nC1-INH a AAE					
	HAE I. typ (HAE-1)	HAE II. typ (HAE-2)	HAE nC1-INH	Získaný AE (AAE)	ACEi AE* (AE-ACEi)
C1-INH koncentrácia	↓	OK/↑	OK	↓	OK
C1-INH funkcia	↓	↓/∅	OK	↓	OK
C3 koncentrácia	OK	OK	OK	OK	OK
C4 koncentrácia	↓	↓	OK	↓	OK
C1q koncentrácia	OK	OK	OK	↓	OK
Iné	↓C2, ↓CH50	↓C2, ↓CH50		↓C2, ↓CH50 IgG-anti-C1INH	

* Príznaky môžu pretrvávajúť až 6 mesiacov po vysadení

Klinický obraz HAE – stručne a prehľadne

Hereditárny angioedém (s alebo bez deficiencie C1-INH) – bez ohľadu na genetickú podstatu ochorenia – sa prejavuje vznikom angioedémov rôznej intenzity v koži alebo podkožnom tkanive a v slizniciach, alebo podslizničnom tkanive.

- **Doba vzniku prvých prejavov:** často už v detstve (napr. opakujúce sa bolesti brucha bez potvrdenia organického ochorenia), zhoršenie symptómov v puberte. Pri získaných formách angioedému je typický vznik symptómov v dospelosti, zvyčajne po 40. roku života.
- **Typické prejavy:** opuch postihujúci kožu a podkožie alebo sliznicu a podslizničné tkanivo. Opuch nie je svrbivý, vyvoláva pocit tlaku alebo bolesti. Je bledý a postupne progreduje. *Nespája sa so žihľavkou* (Pozn.: u časti pacientov možno pozorovať nesvrbivý serpiginózný plošný exantém dominantne na trupe označovaný ako *erythema marginatum*). Opuch tváre často spôsobuje výraznú zmenu vzhľadu. Na končatinách býva asymetrický. V porovnaní s histamínerným angioedémom má pomalší nástup a dlhšie trvanie a nereaguje na antialergickú liečbu (antihistaminiká, kortikoidy, adrenalín a i.).
- **Prodromálne príznaky:** *erythema marginatum* na koži, neurčitý pocit napätia v mieste vzniku opuchu, nervozita, nesústredenosť, zvýšená dráždivosť; môžu však chýbať.
- **Provokujúce faktory:** pôsobenie tlaku na telo (nesenie bremena, fyzická práca, tesná obuv – nutné odlíšiť od tlakom indukovanej žihľavky s angioedémom); hormonálne zmeny počas menštruačného cyklu alebo počas života (napr. puberta, pôrod, hormonálna antikoncepcia, hormonálna substitučná liečba); interkurentné infekcie; stresové situácie – zvýšená psychická záťaž u študentov (skúškové obdobie, zvýšená záťaž v práci); závažné udalosti v živote pacienta; neobvyklé faktory – zmena počasia. **Často ale provokujúci faktor nie je identifikovateľný.** Provokujúcim faktorom môžu byť aj lekárske zákroky – operačné výkony, endoskopické vyšetrenia tráviaceho alebo dýchacieho traktu, intubácia, stomatologické ošetrenie (extrakcia zuba, zákroky na d'asnách, dentálna hygiena), gynekologické vyšetrenie.
- **Priebeh v atakoch:** Jeden atak trvá 24 – 72 hodín, prípadne dlhšie. Prvých 24 hodín sú najintenzívnejšie prejavy, potom nastáva postupná regresia symptómov. Vývoj opuchu je pomalší ako u histamínerného angioedému. Počet atakov je veľmi individuálny (od niekoľko za život až po niekoľko za mesiac).
- **Lokalizácia atakov:** najčastejšie postihnuté bývajú končatiny, genitál, tvár, krk, larynx, dutina brušná – stena dutej časti tráviaceho traktu a serózne blany. Závažnosť klinického obrazu závisí od orgánového postihnutia – opuch laryngu môže viesť k asfyxii a úmrtiu. Opuch črevnej steny k obrazu ileózneho stavu so zvracaním, veľkými stratami tekutín a hypovolémiou. Opuch v oblasti tváre a krku spôsobuje dočasné znetvorenie, ktoré limituje sociálne kontakty a pracovné uplatnenie. Gravitáciou sa tekutina môže presunúť do oblasti dýchacích ciest a spôsobiť asfyxiu (asi ¼ orofaciálnych opuchov). Opuchy na končatinách nie sú život ohrozujúce, ale limitujú bežné denné aktivity pacienta. Opuch genitálu je bolestivý a môže spôsobovať ťažkosti s močením, dokonca až retenciu moču.
- **Neobvyklé lokalizácie:** centrálny nervový systém – obraz migrény, prechodných neurologických deficitov (reč, pohyb). Močový mechúr – retencia moču.

- **Reakcia na liečbu:** prejavy bradykinínom mediovaného angioedému nereagujú na liečbu antihistaminikami (a to ani vo zvýšenej dávke) a kortikoidmi. Reakcia na adrenalín môže byť čiastočná, ale nevedie k dostatočnej a progresívnej regresii symptómov.

Diagnostický algoritmus

Základom diagnostiky hereditárneho angioedému je dôkladná anamnéza zameraná na symptómy ochorenia a výskyt ochorenia v rodine (vrátane nejasných, náhlych a nevysvetliteľných úmrtí, napr. na asfyxiu). Pri symptómoch manifestujúcich sa prvýkrát v dospelosti je potrebná **dôsledná lieková anamnéza a ciele pátanie po príznakoch lymfoproliferatívneho ochorenia** (väčšinou z B-lymfocytov) alebo **autoimunitného ochorenia**.

Približne 20 – 25 % pacientov s HAE má *de novo* mutáciu, a preto rodinná anamnéza môže byť aj nemá^(25, 31).

Základnými vyšetreniami pre diagnostiku HAE je vyšetrenie koncentrácie C4 zložky komplementu a koncentrácie a funkcie C1-INH. Skriningovým laboratórnym vyšetrením je stanovenie *koncentrácie C4*, ktorá býva znížená až nemerateľne nízka u väčšiny pacientov s HAE. Stanovenie C3 a CH50 neprináša úžitok z hľadiska stanovenia diagnózy. Klasifikáciu jednotlivých typov HAE umožní stanovenie *koncentrácie a funkcie C1 inhibítora*. Pri pozitívnom náleze typického laboratórneho fenotypu ako aj pri konfliktných či nejednoznačných výsledkoch je potrebné tieto tri vyšetrenia zopakovať. Po stanovení diagnózy HAE už nie je následne odporúčané tieto vyšetrenia opakovať. Diagnostika môže byť podporená genetickou analýzou variantov génu *SERPING1*, hoci nález korešpondujúceho genotypu nie je podmienkou pre stanovenie diagnózy HAE. Naopak, pri podozrení na HAE-nC1-INH je diagnóza stanovená na základe *analýzy asociovaných génov* (obvykle je vhodné vyšetriť panel týchto génov so zameraním sa na tzv. hot-spoty – opísané známe mutácie, a nie robiť izolovanú analýzu postupne).

Laboratórnu diagnostiku AAE dopĺňa **stanovenie koncentrácie C1q**. U pacientov s HAE bude C1q normálne, u 75 % pacientov s AAE bude C1q znížené⁽³⁸⁾.

Prehľad očakávateľných laboratórných nálezov pri jednotlivých typoch HAE uvádzame v **Tabuľke č. 2**.


Liečebná stratégia

Terapeutický prístup k pacientom s HAE musí zohľadňovať základné aspekty ochorenia – riziko bezprostredného ohrozenia života počas akútneho ataku, výrazné zníženie kvality života a spoločenského uplatnenia pri frekventných atakoch. **Cieľom liečby HAE je dosiahnutie plnej kontroly nad ochorením, t. j. žiadne záchvaty angioedému.**

Liečebná stratégia má 2 hlavné ciele – zvládnutie akútneho ataku a profylaxia atakov. Stratégia liečby pozostáva z troch smerov (**Tabuľka č. 3**):

1. Rescue (záchranná) liečba akútnych záchvatov,
2. Krátkodobá profylaxia (pred rizikovou situáciou) – STP (*short-term prophylaxis*),
3. Dlhodobá profylaxia – LTP (*long-term prophylaxis*).

Tabuľka č. 3

 Možnosti liečby hereditárneho angioedému na Slovensku							
typ liečby	rescue		STP		LTP		tehotenstvo, dojčenie
vek [roky]	< 18	> 18	< 18	> 18	< 18	> 18	
ikatibant	od 2 r.*	áno	nie	nie	nie	nie	nie***
pd-C1 INH (i.v.) °	áno	áno	áno	áno	Nie	nie	áno
pd-C1 INH (s.c.) °	nie	nie	nie	nie	od 12 r.	áno	áno
rh-C1 INH °	od 2 r.	áno	nie	nie	nie	nie	nie***
lanadelumab	nie	nie	nie	nie	od 12 r.	áno	nie#
berotralstat °	nie	nie	nie	nie	od 12 r.	áno	nie#
kyselina tranexámová	nie	nie	nie	nie	áno**	áno**	áno
atenuované androgény °	nie	nie	nie	áno	nie	áno**	nie

* dávkuje sa podľa hmotnosti

** za špecifických okolností (napr. u detí), ako druhá línia liečby

*** možno použiť, ak benefit preváži riziko; # možno použiť počas dojčenia

° dostupnosť prípravkov sa priebežne mení, v máju 2023 je nasledovná:

pd-C1 INH i.v. aj s.c. sú dostupné (prípravok Berinert)

rh-C1 INH: dostupný je prípravok Ruconest

berotralstat: očakáva sa registrácia v priebehu roka 2024

atenuované androgény: dostupný je danazol (prípravok Anargil)

Záchranná (rescue) liečba akútnych atakov podľa potreby (*on demand*)


Pri každom ataku je nevyhnutné zvážiť podanie *on-demand* liečby. Každý atak, ktorý postihuje horné dýchacie cesty alebo potenciálne môže viesť k ich postihnutiu, musí byť liečený. Liečba ataku sa má začať čo najskôr, hneď ako je rozvoj ataku identifikovaný. Na zvládnutie akútneho ataku je k dispozícii **koncentrát C1 inhibítora vyrobený z plazmy (pdC1-INH)**, **rekombinantne vyrobený C1 inhibítor (rhC1-INH)** a **antagonista bradykinínových receptorov – ikatibant** (*pozn.*: v literatúre uvádzaný s.c. inhibítor kalikreínu ekallantide nie je v SR registrovaný).

- **Z plazmy vyrobený C1 inhibítor (pdC1-INH):** na jeho výrobu sa používa ľudská plazma od darcov, ktorá je purifikovaná, pasterizovaná a prešla vírusovou filtráciou. Biologický polčas pdC1-INH je viac ako 30 hodín^(2, 10, 24, 26, 27). Tolerancia je veľmi dobrá, hlásených bolo iba niekoľko nežiaducich účinkov. Riziko alergických reakcií je zanedbateľné. Nebol hlásený prenos vírusu hepatitídy B, hepatitídy C ani vírusu HIV^(17, 22, 34). **Podanie pdC1-INH nie je obmedzené vekom a môže byť aplikovaný aj tehotným a dojčiacim ženám.** Dávka na zvládnutie akútneho ataku je 20 IU/kg hmotnosti. U spolupracujúcich pacientov je možné zvážiť aj intravenóznú auto-aplikáciu po dôslednom zaškolení.
- **Rekombinantný C1 inhibítor (rhC1-INH):** je možné podávať **deťom od 2 rokov.** Je vyrábaný z mlieka transgénnych králikov. Jeho biologický polčas je približne 3 hodiny^(21, 34, 35). Prenos ľudských vírusov nie je možný. V liečbe akútneho ataku sa podáva

50 IU na kg hmotnosti (u dospelých a detí do 84 kg hmotnosti) – t. j. obvykle 2100 IU. U dospelých s hmotnosťou väčšou ako 84 kg sa podáva 4200 IU intravenózne (2 liekovky). U spolupracujúcich pacientov je možné zvážiť aj intravenózne auto-aplikáciu po dôslednom zaškolení.

- **Ikatibant** je syntetický peptid, ktorý funguje ako špecifický a selektívny kompetitívny antagonist bradykinínových receptorov B2. Znemožňuje naviazanie bradykinínu na tieto receptory. Má biologický polčas 1 – 2 hodiny, existuje vo forme subkutánnej injekcie, čo umožňuje ľahkú auto-aplikáciu. Môže sa použiť aj **u detí od 2 rokov** zohľadňujúc telesnú hmotnosť pacienta (**Tabuľka č. 4**). V priebehu 24 hodín by v prípade opakovaného alebo neustupujúceho ataku nemali byť podané viac ako 3 injekcie ikatibantu. Nežiaduce účinky sú mierne a zahŕňajú predovšetkým lokálnu bolesť a začervenanie v mieste aplikácie. Nevyhnutná je včasná aplikácia od začiatku záchvatu, optimálne v priebehu 1 hodiny. Alergické reakcie neboli hlásené ^(5, 14, 20).

Tabuľka č. 4

 Dávkovanie ikatibantu podľa telesnej hmotnosti		
Telesná hmotnosť	Dávka [mg]	Objem [ml]
12 – 25 kg	10	1,0
26 – 40 kg	15	1,5
41 – 50 kg	20	2,0
51 – 65 kg	25	2,5
> 65 kg	30	3,0

Krátkodobá profylaxia

Niektoré medicínske úkony – operačné výkony, endoskopické vyšetrenia tráviaceho alebo dýchacieho traktu, endotracheálna intubácia, stomatologické ošetrovanie (extrakcia zuba, dentálna hygiena), gynekologické vyšetrenie – sa môžu spájať s rizikom iatrogénneho vyvolania akútneho ataku. Opuch sa po uvedených zákrokoch môže objaviť v priebehu 48 hodín. V týchto prípadoch je namieste použiť periprocedurálnu **krátkodobú profylaktickú liečbu intravenóznym koncentrátom humánneho C1 inhibítora**. V SR je na krátkodobú profylaxiu indikované použitie len pdC1-INH. Jeho podanie má byť naplánované čo najkratšie pred plánovaným výkonom, rozstup medzi podaním a výkonom nemá byť dlhší ako 6 hodín. Dávka sa líši v závislosti od autorov – odporúča sa 1000 IU intravenózne alebo 20 IU/kg hmotnosti. V prípade urgentného výkonu a nedostupnosti pdC1-INH je možné použiť *čerstvú mrazenú plazmu* s rizikami, ktoré jej podanie prináša – prenos infekcií u nekaranténnej plazmy a senzibilizácia na aloantigény darcov. Napriek podaniu krátkodobej profylaktickej liečby sa môže vyvinúť akútny atak a pacient musí mať k dispozícii lieky na jeho zvládnutie. V súčasnosti nie je odporúčané na krátkodobú profylaxiu použitie atenuovaných androgénov či antifibrinolytík. Existujú dostupné údaje o použití *rekombinantného humánneho C1-INH*, avšak túto indikáciu nemá tento prípravok vo svojom SPC.

Dlhodobá profylaxia

Individuálne treba u každého pacienta s HAE zvážiť dlhodobú profylaktickú liečbu (LTP, *long-term prophylaxis*). Pri rozhodovaní sa o jej indikácii je nutné zobrať do úvahy frekvenciu akútnych atakov, ich závažnosť, vplyv na kvalitu života pacienta, dostupnosť zdravotnej starostlivosti a potrebu používania *on demand* medikácie. Prehodnotenie indikácie je potrebné vykonať minimálne raz ročne, podľa posledných odporúčaní pri každej kontrole pacienta. Nakoľko dlhodobá profylaxia vyžaduje vysokú mieru kompliance zo strany pacienta, do úvahy je treba zobrať aj jeho postoj k tejto liečbe. Aj pri podávaní dlhodobej profylaktickej liečby sa môžu vyskytnúť akútne ataky, preto pacient musí mať stále zabezpečenú záchrannú *on demand* liečbu. Pre dlhodobú profylaxiu existujú tieto možnosti:

- **Intravenózne koncentráty C1 inhibítora** určené na dlhodobú profylaxiu nie sú v SR k dispozícii a nie sú v tejto indikácii schválené. Možnosťou je **podkožná forma koncentrátu humánneho C1-INH** podávaná 2x týždenne. Podľa medzinárodných odporúčaní ide o jeden z nástrojov prvej línie dlhodobej preventívnej liečby HAE. Podkožná forma koncentrátu humánneho C1-INH v súčasnosti predstavuje jedinou možnú alternatívu LTP pre tehotné ženy.
- **Lanadelumab** je plne humánna monoklonálna protilátka (trieda IgG₁) proti plazmatickému kalikreínu. Je indikovaná na dlhodobú profylaxiu akútnych atakov HAE. Nie je indikovaná na zvládnutie akútneho ataku. Podáva sa subkutánne v dávke 300 mg každých 14 dní. Pri dosiahnutí plnej kontroly nad ochorením a absencii atakov možno za istý čas (6 – 12 mesiacov) zvážiť podávanie raz za 4 týždne, avšak treba postupovať vysoko individualizovane. Z nežiaducich účinkov sa zaznamenali predovšetkým lokálne reakcie ako je bolesťivosť a začervenanie v mieste aplikácie. Podľa medzinárodných odporúčaní ide o jeden z nástrojov prvej línie dlhodobej preventívnej liečby HAE.
- **Berotrastat** je perorálny inhibítor kalikreínu, ktorý je už v niektorých krajinách registrovaný v dávke 150 mg 1x denne (obvykle po hlavnom jedle). Vzhľadom na perorálnu formu aplikácie je tiež jedným z nástrojov v prvej línii LTP. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria bolesti brucha a hnačka, ktoré sa ale v priebehu liečby postupne zmierňujú.
- **Atenuované androgény** majú dlhú históriu v oblasti dlhodobej profylaxie atakov HAE, čo vyplýva z nedostupnosti iných liečebných možností v minulosti. Ich použitie je nutné vždy individuálne zvážiť predovšetkým pre vysoké riziko nežiaducich účinkov. Tie zahŕňajú virilizáciu u žien, poruchy menštruačného cyklu až amenoreu, hirsutizmus, zníženie libida, prírastok na hmotnosti, bolesti hlavy, svalov, depresiu, akné. Tieto lieky sú absolútne kontraindikované počas tehotenstva, lebo môžu viesť k virilizácii plodu ženského pohlavia. U detí a adolescentov androgény zasahujú do rastu a vývoja. Používa sa čo najnižšia dávka – môže sa pohybovať od 100 mg každý druhý deň až po 200 mg 3x denne. Dávka vyššia ako 200 mg danazolu denne sa však z dlhodobého hľadiska neodporúča. Titrácia dávky sa má uskutočňovať na základe klinickej odozvy a nie na základe laboratórnych parametrov C4 a C1-INH. Pacienti liečení atenuovanými androgénmi majú absolvovať kontrolu v centre 2x ročne, a to vrátane laboratórnej kontroly (hepatálne enzýmy, glykémia, N-látky), USG vyšetrenia pečene (1x ročne) a očného vyšetrenia (1x ročne) ^(7, 8, 9, 15). **V súčasnosti ide o druhú líniu LTP.**

- **Antifibrinolytiká** sa v súčasnosti na dlhodobú profylaxiu neodporúčajú. Kyselina tranexámová v perorálnej forme je v SR k dispozícii len na mimoriadny dovoz so súhlasom MZ SR. Možno ju použiť ako druhú líniu pre detských pacientov prípadne u žien vo fertilnom veku.

Špecifiká HAE u detí

Prejavy HAE sa nezvyknú objavovať v útlom detstve. Vo veku 12 rokov je symptomatických 25 % dievčat a 50 % chlapcov s HAE. Vo veku 23, resp. 25 rokov je symptomatických 90 % mladých žien, resp. mužov ⁽³⁾. Najčastejším symptómom sú opuchy končatín. Bolesti brucha spôsobené angioedémom môžu byť v detskom veku často prehliadnuté alebo podhodnotené. Opuch laryngu môže prebiehať veľmi rýchlo a skončiť fatálne v dôsledku malého priemeru detských dýchacích ciest, pričom približne polovica HAE pacientov má aspoň jeden laryngeálny atak do dosiahnutia dospelosti ⁽⁶⁾. Frekvencia a závažnosť prejavov sa môže zhoršiť v priebehu puberty. V pediatickej populácii je častejší výskyt *erythema marginatum*. Laboratórne testovanie uvádzané pri dospelých pacientoch naráža na problém nízkych hladín komplementu do jedného roku dieťaťa ^(23, 32). Testovanie treba realizovať pri pozitívnej rodinnej anamnéze (t. j. HAE u jedného z rodičov) čo najskôr po narodení, avšak následne by sa malo vždy zopakovať po dovŕšení 1 roku veku dieťaťa. Pri známej mutácii v géne *SERPING1* v danej rodine možno priamo vyšetriť túto mutáciu. Do potvrdenia alebo vylúčenia HAE je potrebné pristupovať k dieťaťu tak, ako by malo HAE. Potrebné je vyšetriť všetky deti rodiča s HAE.

Špecifiká HAE počas tehotenstva a dojčenia

Anatomické, fyziologické a hormonálne zmeny počas tehotenstva a dojčenia môžu ovplyvniť priebeh HAE. Tehotenstvo môže priebeh HAE zhoršiť, zmierniť alebo nemusí mať žiaden vplyv. Pôrod indukuje atak len zriedkavo, po nekomplikovanom vaginálnom pôrode sa odporúča sledovanie počas 72 hodín. Dojčenie môže viesť k zvýšenej frekvencii atakov, napriek tomu je však odporúčané zohľadniť benefity pre dieťa ^(12, 13, 16, 28). Diagnostika počas tehotenstva je možná, ale koncentrácia C1-INH v tehotenstve fyziologicky klesá, preto treba výsledky hodnotiť opatrne a testovanie zopakovať po pôrode. Prenatálna diagnostika vzhľadom na súčasné terapeutické možnosti nie je potrebná a ani paušálne odporúčaná.

Liečebnou metódou voľby je počas tehotenstva a dojčenia podávanie pdC1-INH – týka sa to ako zvládnutia akútnych atakov (i.v. forma), krátkodobej preprocedurálnej profylaxie (i.v. forma), tak aj dlhodobej profylaxie (s.c. forma). V prípade podania ikatibantu (napr. nedostupnosť zdravotníckeho zariadenia na podanie i.v. pdC1-INH alebo laryngeálny záchvat) sa odporúča nedojsť 12 hodín po podaní liečby.

Krátkodobá profylaxia je indikovaná pred výkonmi ako sú odber choriových klkov, amniocentéza alebo indukovaný abort. Fyziologický pôrod vyvoláva atak iba zriedkavo, napriek tomu sa odporúča, aby pôrod prebehol v zdravotníckom zariadení a pacientka mala k dispozícii (aj na pôrodnej sále) pdC1-INH. Rutinná profylaxia pred pôrodom nie je nevyhnutná, ale pri vysoko úzkostnej pacientke ju možno podať. Z dôvodu možnosti indukcie ataku HAE sa odporúča vyhnúť sa pôrodu cisárskym rezom (SC) – ak je to z gynekologického hľadiska možné. V prípade indikácie SC sa odporúča podanie profylaktickej liečby krátko pred výkonom. Preprocedurálna profylaxia sa odporúča u pacientiek, ktoré mali frekventné

ataky v treťom trimestri alebo ktoré majú anamnézu opuchov genitálu po mechanickej traume. V prípade sekcie, vákuum extrakcie alebo pôrodu kliešťami sa taktiež odporúča použitie profylaktickej liečby.

Odporúčania pre stratégiu liečby

- Každý pacient by mal mať vypracovaný **individuálny liečebný plán (Príloha č. 1)**, ktorý zahŕňa postup pri liečbe akútneho záchvatu ako aj pri STP pred rizikovou udalosťou.
- Pacienti s HAE by mali mať dostupnú vysokošpecializovanú starostlivosť, ktorá je poskytovaná v Centrách pre HAE. **Každý pacient z diagnostikovaným HAE musí byť vyšetrený a sledovaný v centre s dostatočnými skúsenosťami pre liečbu HAE – na Slovensku je to Centrum pre hereditárny angioedém v Univerzitetnej nemocnici Martin a Centrum pre hereditárny angioedém v Univerzitetnej nemocnici Bratislava - Ružinov.** Obe centrá úzko spolupracujú a poskytujú komplexnú starostlivosť tak pre detských ako aj dospelých pacientov. V prípade vzdialenejších častí Slovenska sa o pacienta s HAE stará delegované spádové imunologické pracovisko na základe odporúčania z Centier pre HAE. Akokoľvek, raz ročne je potrebná kontrola pacienta v Centre.
- Pacienti majú byť edukovaní ohľadom vedenia denníka záchvatov HAE ako aj o aplikovanej liečbe, a to vo forme papierovej a/alebo elektronickej (mobilná aplikácia).
- Je potrebné pravidelne vyhodnocovať dopad ochorenia na kvalitu života ako aj stupeň dosiahnutej kontroly rôznymi dotazníkovými metódami – napr. test kontroly nad angioedémom (AECT), prípadne iné dotazníkové metódy.

Prognóza

Celoživotná nevyliciteľná choroba s rôznorodým priebehom – od sporadických/nezávažných až po frekventné/život ohrozujúce ataky. Aj u pacienta s doteraz nezávažným priebehom môže vzniknúť náhle silný, potenciálne fatálny záchvat angioedému. Aktivita ochorenia sa v priebehu života mení a frekvencia záchvatov môže byť variabilná. Aj dlhodobo asymptomatický alebo oligo-symptomatický pacient sa môže stať vysoko-symptomatickým, či už spontánne alebo počas niektorých situácií (napr. gravidita).

Stanovisko expertov (posudková a revízná činnosť, pracovná zdravotná služba a pod.)

HAE napriek svojej závažnosti v súčasnosti nebýva dôvodom pre dlhodobú pracovnú neschopnosť či invalidizáciu. V konkrétnych prípadoch – najmä do nastavenia na potrebnú liečbu prevej pomoci či profylaktickú liečbu – môže viesť ku krátkodobej pracovnej neschopnosti. Pri súčasných možnostiach liečby a profylaxie ochorenie nemá viesť k invalidizácii. Podľa typu atakov, najmä s prihliadnutím k prípadným ich spúšťačom, niekedy môže byť potrebné zvážiť zmenu zamestnania.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Vyplýva z kompetencií uvedených v jednotlivých častiach ŠOP. Je potrebné zvýšenie povedomia o tejto chorobe a jej liečbe vykonávajúcich výjazdovú službu, lekárov urgentných

oddelení/centrálních příjmov. Rovnako je dôležitá edukácia pacientov, ktorí majú byť vybavení liečbou prvej pomoci. Každý pacient s podozrením na prvý atak HAE v živote má byť odoslaný k lekárovi KIA, ktorý následne pacienta odosiela do vysokošpecializovaného centra. Centralizovaná liečba umožňuje na základe dostatku skúseností voľbu optimálnej stratégie manažmentu, ako aj bezpečné a správne indikované použitie (neraz finančne náročnej) farmakoterapie.

Každý pacient má mať vypracovaný individuálny liečebný plán (Príloha č. 1), ktorý zahŕňa postup pri liečbe akútneho záchvatu ako aj postup pred rizikovou udalosťou a má byť poučený, čo potvrdí svojim podpisom v súlade so Zákom č. 576/ 2004 Z. z., § 6 informovaný súhlas s individuálnym liečebným plánom.

Ďalší audit štandardu

Implementácia nových poznatkov (vrátane nových registrácií liekov) priebežne, najmenej raz za 3 roky.

Použitá literatúra:

1. Bafunno V, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2017.
2. Bernstein JA, et al. Population pharmacokinetics of plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate used to treat acute hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):149–54.
3. Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand.* 1972;192(4):293–8.
4. Bork K, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med.* 2003;163(10):1229–35.
5. Bork K, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 2018;73(2):442–50.
6. Bork K, et al. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1497–503.
7. Bowen T, et al. 2010 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):24.
8. Bowen T, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):629–37.
9. Bowen T, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1 Suppl 2):S30–40.
10. Brackertz D, Isler E, Kueppers F. Half-life of C1INH in hereditary angioneurotic oedema (HAE). *Clin Allergy.* 1975;5(1):89–94.
11. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1153–8.
12. Caballero T, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):308–20.
13. Caballero T, et al. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health.* 2014;6:839–48.
14. Cicardi M, et al. 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):147–57.
15. Cicardi M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):532–41.
16. Czaller I, et al. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(1):44–9.
17. De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. jean.de.serres@aventis.com. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):247–54.
18. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343(4):1286–9.
19. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in Hereditary Angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C¹ 1-esterase. *Am J Med.* 1963;35:37–44.
20. Farkas H. Icatibant as acute treatment for hereditary angioedema in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(6):779–88.
21. Farrell C, et al. Population pharmacokinetics of recombinant human C1 inhibitor in patients with hereditary angioedema. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(6):897–907.
22. Groner A, Nowak T, Schafer W. Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate. *Transfusion.* 2012;52(10):2104–12.
23. Grumach AS, et al. Complement profile in neonates of different gestational ages. *Scand J Immunol.* 2014;79(4):276–81.
24. Hofstra JJ, et al. Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor(R)): multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety. *Clin Immunol.* 2012;142(3):280–90.
25. Lopez-Lera A, et al. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol.* 2011;49(1–2):18–27.
26. Martinez-Saguer I, 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

27. Martinez-Saguer I, et al. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion*. 2010;50(2):354–60.
28. Martinez-Saguer I, et al. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. *Transfusion*. 2014;54(6):1552–61.
29. Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update. *Allergy* 2022 [in press].
30. Ondrušová M., Jeseňák M., Bónová M., Kyselicová A. Vybrané epidemiologické charakteristiky pacientov s hereditárnym angioedémom a nákladovosť vybraných zdravotných stavov podľa potrieb farmakoekonomického modelu na Slovensku. 2: aktualizované vydanie. November 2022. ISBN 978-80-89815-41-8.
31. Pappalardo E, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(6):1147–54.
32. Pedrosa M, et al. Complement study versus C1NH gene testing for the diagnosis of type I hereditary Angioedema in children. *J Clin Immunol*. 2016;36(1):16–8.
33. Rosen FS, et al. Hereditary Angioneurotic edema: two genetic variants. *Science*. 1965;148(3672):957–8.
34. Terpstra FG, et al. Viral safety of C1-inhibitor NF. *Biologicals*. 2007;35(3):173–81
35. van Doorn MB, et al. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):876–83.
36. van Veen HA, et al. Characterization of recombinant human C1 inhibitor secreted in milk of transgenic rabbits. *J Biotechnol*. 2012;162(2–3):319–26.
37. Zanichelli A, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:11.
38. Zanichelli A, et al. Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Acquired C1-Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1307-13.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii a diagnostike ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie, alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. júna 2023.

Michal Palkovič
minister zdravotníctva

INDIVIDUALIZOVANÝ AKČNÝ PLÁN

pre pacienta s

HEREDITÁRNYM ANGIOEDÉMOM

Menovaný pacient trpí zriedkavým vrodeným ochorením – **hereditárny angioedémom** (HAE). Toto ochorenie sa prejavuje **opakovaným vznikom opuchov (angioedémov) na koži/podkoži a slizniciach/podslizničnom tkanive** v rôznych lokalitách – na končatinách, na hlave a krku, v oblasti genitálu, v oblasti dutiny brušnej (črevná stena), v oblasti dýchacích ciest (larynx). **Ochorenie nie je alergického pôvodu** a antialergická liečba (antihistaminiká, kortikoidy, adrenalín) nie je v liečbe týchto angioedémov účinná.

Provokujúce faktory - potenciálne spúšťače akútnych atakov: úraz • vplyv tlaku na telo (tesná obuv, nesenie bremena) • chirurgický zákrok • endoskopické vyšetrenie • stomatologické ošetrenie • infekcia • bodnutie hmyzom • stresová situácia • hormonálne zmeny (menštruácia, gravidita, dojčenie, hormonálna antikoncepcia alebo substitučná liečba) • lieky (napr. ACE-inhibítory).

POUŽITIE ZÁCHRANNEJ MEDIKÁCIE

→ každý atak musí byť liečený ←

- ak atak postihujúci končatiny nie je spojený s významným obmedzením ich funkcie alebo inou limitáciou, môžete ho zvládnuť aj bez použitia záchranej medicíny.
- pri akútnom ataku **čím skôr** aplikujte záchrannú medicínu:
 - **FIRAZYR®**, **Ictibant Glenmark®**, **Icatibant Zentiva®**, **Icatibant Fresenius®** (ikatibant) 30 mg podkožná injekcia – pomaly aplikovať do oblasti podkožia brušnej steny • pri nedostatočnom efekte možno zopakovať po 6 hodinách • v priebehu 24 hodín možno podať maximálne 3 injekcie.
 - **BERINERT®** 500 IU (koncentrát ľudského plazmatického C1-INH) – aplikovať 1 – 2 ampulky (500 – 1000 I.U.) do žily po nariadení priloženým roztokom (je súčasťou balenia) • ak nie ste edukovaní v podávaní lieku do žily, privolajte záchranku alebo požiadajte o aplikáciu lieku zdravotníckeho profesionála • zaznamenajte si šaržu podaného lieku do denníka.
 - **RUCONEST®** 2100 IU (rekombinantný ľudský C1-INH) – pacienti ≤ 84 kg – podanie 1 ampulky (t. j. 2100 IU) • pacienti > 84 kg aplikovať 2 ampulky (t. j. 4200 I.U.) do žily po nariadení priloženým roztokom, ktorý je súčasťou balenia • ak sa stav nelepší, v priebehu 24 hodín možno aplikovať ešte jednu rovnakú dávku • ak nie ste edukovaní v podávaní lieku do žily, privolajte záchranku alebo požiadajte o aplikáciu lieku zdravotníckeho profesionála • zaznamenajte si šaržu podaného lieku do denníka.
 - **Čerstvá mrazená plazma** – ak z nejakého dôvodu nemáte k dispozícii záchrannú liečbu, môže Vám byť podaná čerstvá mrazená plazma – 1 – 2 TU.

PRÍPRAVA NA LEKÁRSKY VÝKON, OŠETRENIE

- endoskopické vyšetrenie (gastroskopia, kolonoskopia, bronchoskopia, laryngoskopia),
 - operácia, endotracheálna intubácia, stomatologické ošetrovanie,
 - iné invazívne výkony (punkcie),
 - pôrod.
- informujte o svojom ochorení lekára, ktorý bude výkon vykonávať a lekára z Centra pre hereditárny angioedém o plánovanom výkone,
 - podľa rozhodnutia lekára z Centra pre hereditárny angioedém Vám pred lekárskeho výkonom môže byť podaná tzv. krátkodobá profylaktická (preventívna) liečba, ktorá Vás bude počas výkonu a krátko po ňom chrániť pred rozvojom opuchu,
 - ak nemáte čas kontaktovať svojho lekára (akútny stav), príprava spočíva v podaní lieku BERINERT® 1000 I.U. vnútrožilovo, najviac 6 hodín pred výkonom, ideálne hodinu pred výkonom,
 - nezabudnite si vždy do nemocnice zobrať lieky na zvládnutie akútneho ataku.

VŠEOBECNÉ ODPORÚČANIA

- noste VŽDY pri sebe identifikačnú kartičku pacienta s hereditárnym angioedémom,
- informácie o Vašom ochorení musí vedieť poskytnúť aj Váš najbližší člen rodiny – uvedený ako kontaktná osoba,
- dôsledne si zaznamenávajúce všetky ataky – aj tie, pri ktorých ste nepoužili záchrannú liečbu – do denníka, prípadne do mobilnej aplikácie,
- zaznamenávajúce dátum, čas, lokalizáciu ataku, použitie záchrannej liečby, jej efekt a príp. spúšťací faktor,
- VŽDY dbajte na to, aby ste mali záchrannú liečbu pri sebe,
- VŽDY majte dostatok liekov na zvládnutie dvoch atakov,
- nezabúdajte, že Vami používané lieky Vám lekár môže predpísať až po schválení revíznym lekárom zdravotnej poisťovne, preto dostatočne dopredu hláste lekárovi, že sa Vám lieky mieniajú,
- ak atak po liečbe, ktorá Vám doteraz pomáhala, neprechádza, kontaktujte lekára,
- atak liečte čo najskôr, ako identifikujete jeho začiatok,
- dajte sa zaočkovať proti chrípke (každoročne) a proti žltacke typu B,
- ak máte vysoký krvný tlak, lieky zo skupiny ACE inhibítorov sú pre Vás nevhodné,
- ak máte cukrovku, lieky zo skupiny gliptínov sú pre Vás nevhodné,
- ak užívate hormonálnu antikoncepciu, nemala by obsahovať estrogény,
- aj keď máte málo atakov, minimálne raz ročne navštívte lekára v Centre pre hereditárny angioedém.