

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Hereditární angioedém – diagnostika, léčba a
kvalita života pacientů s touto diagnózou**

MARTIN PILÁT

Vedoucí diplomové práce: MUDr. Irena Krčmová, CSc.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2019

Studijní program: **Zdravotnická bioanalytika**

Studijní obor: **Odborný pracovník v laboratorních metodách**

Poděkování

Největší poděkování náleží MUDr. Ireně Krčmové, CSc. za spolehlivé vedení mé diplomové práce. Její cenné rady a připomínky mi během psaní velmi pomohly. Dále bych rád poděkoval MUDr. Martě Sobotkové za čas, který věnovala osobním konzultacím, a všem léčebným centrům pro pacienty s hereditárním angioedémem za možnost získání dat k praktické části mé práce.

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 08.05.2019

.....
Martin Pilát

Obsah

1. Abstrakt	6
2. Summary.....	7
3. Úvod	8
4. Teoretická část.....	9
4.1 Historie	9
4.2 Hereditární angioedém v České republice	10
4.3 Genetika HAE	12
4.4 Patofyziologie	14
4.5 Klasifikace HAE	18
4.6 Klinický obraz HAE.....	20
4.6.1 Osobní anamnéza.....	21
4.6.2 Rodinná anamnéza.....	24
4.6.3 Farmakologická anamnéza	24
4.6.4 Spouštěče atak u hereditárního angioedému	25
4.7 Diagnostika HAE	25
4.7.1 Laboratorní diagnostika HAE.....	25
4.7.2 Genetické vyšetření HAE	28
4.8 Terapie HAE	29
4.8.1 Terapie akutní ataky HAE	30
4.8.2 Krátkodobá profylaxe atak HAE	34
4.8.3 Dlouhodobá profylaxe atak HAE	36
5. Cíl práce.....	42
6. Metodika.....	43
6.1 Vznik a vývoj dotazníků pro hodnocení kvality života s HAE.....	44
6.1.1 Angioedém – kvalita života (Angioedema - Quality of Life; AE-QoL.....	44
6.1.2 Skóre aktivity angioedému (Angioedema Activity Score; AAS).....	47

7.	Výsledky.....	49
7.1	Angioedém - Kvalita života (AE-QoL).....	49
7.2	Angioedém kontrolní test (AECT).....	58
7.3	Skóre aktivity angioedému (AAS).....	60
8.	Diskuze.....	63
8.1	Zhodnocení výsledků z vyplněných dotazníků AE-QoL.....	65
8.2	Zhodnocení výsledků z vyplněných dotazníků AECT.....	67
8.3	Zhodnocení výsledků z vyplněných dotazníků AAS.....	68
8.4	Porovnání výsledků s údaji z jiných zdrojů.....	69
9.	Závěr.....	70
10.	Seznam použitých zkratk.....	71
11.	Seznam tabulek.....	73
12.	Seznam obrázků.....	74
13.	Seznam grafů.....	75
14.	Seznam použité literatury.....	77
15.	Přílohy – použité dotazníky.....	84

1. Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Student: Martin Pilát

Školitel: MUDr. Irena Krčmová, CSc.

Název práce: Hereditární angioedém – diagnostika, léčba a kvalita života pacientů s touto diagnózou

Teoretická část této diplomové práce se věnuje základním informacím o hereditárním angioedému (HAE). Zahrnuje stručnou historii, genetickou stránku, patofyziologii, rozdělení jednotlivých typů HAE, klinický obraz, popis laboratorních metod používaných k diagnostice HAE a současné možnosti terapie.

Praktická část se věnuje popisu vzniku a vývoje metod hodnocení pacientů s angioedémy a statistickému zpracování dotazníků od 66 pacientů s hereditárním angioedémem vyplněných na čtyřech ambulancích při fakultních nemocnicích, které se zaměřují na toto onemocnění.

Hlavním cílem práce je dozvědět se více o kvalitě života pacientů s HAE v dnešní době. V diskuzi jsou zpracované výsledky z vyplněných dotazníků a tyto výsledky jsou dále porovnávány s údaji z jiných světových zdrojů.

Ze zpracovaných výsledků lze usuzovat, že nejvíce omezovanými oblastmi běžného života jsou fyzické aktivity a narušování nočního spánku s navazující únavou během dne. Stejně významné je také negativní ovlivňování psychické kondice, protože hereditární angioedém vyvolává deprese a zatěžující obavy z příchodu nové ataky nebo ze zvýšení jejich četnosti. Celkově je však většina dotazovaných pacientů názoru, že současné možnosti regulace angioedémů pomocí terapie jsou na dobré úrovni.

Klíčová slova

Hereditární angioedém; diagnostika; dotazník; kvalita života; Angioedém – kvalita života (AE-QoL); Skóre aktivity angioedému (AAS); Angioedém – kontrolní test (AECT)

2. Summary

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medical Sciences

Student: Martin Pilát

Supervisor: Irena Krcmova, M.D.

Title: Hereditary angioedema - diagnostics, therapy and life quality of patients with this diagnosis

The theoretical part of this diploma thesis presents basic information about Hereditary Angioedema (HAE). It includes a short history, genetics, pathophysiology, different types of HAE, the clinical picture, description of laboratory methods used to diagnose HAE and current therapy options.

The practical part consists of a description of the origin and development of methods for evaluation of patients with the Angioedema and statistical evaluation of a questionnaire filled by 66 patients with Hereditary Angioedema at four outpatient departments of faculty hospitals focused on this disease.

The main aim of the thesis is to learn more about the quality of life of patients with HAE today. The discussion then works with the questionnaire results and compares them with data from other international sources.

The processed results lead to the conclusion that the areas of daily life which are impaired the most are physical activities and broken sleep at night with the following tiredness during the day. Just as important is the negative influence on mental condition, because Hereditary Angioedema causes depression and burdensome fear of a new attack or increase of attack frequency. Generally, however, most patients believe current possibilities of Angioedema regulation using therapy are at a good level.

Keywords

Hereditary Angioedema; diagnostics; questionnaire; quality of life; Angioedema – quality of life (AE-QoL); Angioedema activity score (AAS); Angioedema – control test (AECT)

3. Úvod

Hereditární angioedém (HAE) je vzácné a velmi nebezpečné dědičné onemocnění, které je ve většině případů způsobeno poruchou C1 inhibitoru. Mezi klinické projevy patří ataky otoků na různých místech těla, které mohou mít pro pacienta bez správné léčby doživotní následky nebo přímo způsobit smrt.

Téma diplomové práce „Hereditární angioedém – diagnostika, léčba a kvalita života pacientů s touto diagnózou“ jsem si zvolil proto, že mě zaujala skrytá hrozba tohoto onemocnění. Počáteční symptomy onemocnění jsou často necharakteristické a tak dochází ke správné diagnostice mnohdy až po několika letech (v Evropě je průměr 10 let), kdy pacienti prodělají jiná vyšetření nebo v horších případech i zbytečné operace pro chybně určenou náhlou příhodu břšní. Kromě toho jsou výskyt příznaků i jejich intenzita zcela nepředvídatelný, což může u pacientů dlouhodobě způsobovat úzkost a obavy z příchodu nové ataky.

Hlavním cílem teoretické části této diplomové práce je stručně popsat historii hereditárního angioedému, genetiku a patofyziologii HAE, rozdělení jednotlivých typů tohoto onemocnění a typické symptomy. Dále se zaměřuje na popis principů a technických součástí laboratorních metod pro diagnostiku hereditárního angioedému – stanovení C4 složky komplementu, stanovení hladiny C1 inhibitoru a funkční test pro C1 inhibitor, a na konci shrnuje současné možnosti terapie.

Praktická část se věnuje popisu vzniku a vývoje metod pro hodnocení pacientů s angioedémy a statistickému zpracování dotazníků od 66 pacientů s hereditárním angioedémem vyplněných na čtyřech ambulancích při fakulních nemocnicích, které se zaměřují na toto onemocnění (Fakulní nemocnice Motol, Hradec Králové, Brno a Plzeň). Vytyčeným cílem je dozvědět se více o současné úrovni kvality života pacientů s HAE a porovnat údaje s výsledky v jiných zemích

4. Teoretická část

4.1 Historie

„Počátky diagnostiky angioedému jsou spojovány s přítomností kopřivky. [1]“ Zmínky o kopřivce jsou zaznamenány již v textech pocházejících z Číny před přibližně 1000 lety, ale první záznam o výskytu angioedému s kopřivkou pochází pravděpodobně z roku 1586 od M. Donatiho. Tento lékař u jednoho pacienta alergického na vejce zaznamenal doposud nepopsaný fenomén spojený s kopřivkou. [1]

Otoky byly v medicínské historii poprvé zmíněny Johnem Lawsem Miltonem v roce 1876, který je označil jako „obří kopřivku“. První pojednání o ohraničeném otoku (angio-neurotic oedema) pochází z roku 1882 a jeho autorem je Von Quincke. Jeho student Eugen Dinkelacker ve stejném roce publikoval 14 výskytů totožného onemocnění, přičemž jeho práce zahrnovala pacienty s výskytem otoků na končetinách, obličeji, laryngu a gastrointestinálního traktu. Sir William Osler v roce 1888 úspěšně dokázal rozeznat vrozené formy klinických otoků od jiných druhů otoků a poprvé popsal fatální rodinný výskyt angioedému v pěti generacích. F. Mendel v roce 1902 pojmenoval tuto jednotku jako Quinckeho edém (akutní ohraničený angioedém). [1] [2]

Enzym C1-inhibitor byl poprvé izolován a funkčně popsán Lepovem v roce 1958. V roce 1963 popsali Virginie H. Donaldsonová a R. R. Evans defekt této serinové proteázy jako jednu z hlavních příčin vzniku hereditárního angioedému. [3] [4]

V roce 1972 byl poprvé medicínsky popsán získaný angioedém (AAE). Nositelem byl pacient trpící lymfosarkomem, u kterého nebyla nalezena mutace v genu pro C1 inhibitor, ale přesto tento důležitý protein nebyl v jeho séru detekovatelný. [1]

V Československu hereditární angioedém poprvé popsala v roce 1975 Zora Staršia. Později, v roce 1986, došlo k identifikaci genu pro C1-inhibitor uloženého na 11. chromosomu. Konrad Bork v roce 2000 popsal další dědičnou formu angioedému, jejíž příčinou není deficit C1-inhibitoru. V roce 2006 došlo k identifikaci dvou mutací genu pro faktor XII ležící na 5. chromozomu. Přítomnost těchto dvou mutací vede k porušení glykosylace faktoru XII, jeho zvýšené aktivaci a posléze také zvýšenému uvolňování bradykininu. [1] [5]

V následujících letech se podařilo postupně odhalit další mutace v genu pro C1-INH a souvislosti funkce tohoto důležitého enzymu se systémy koagulace, fibrinolýzy, komplementu a kininové kaskády. I v dnešní době přesto existuje mnoho nejasností ohledně vzniku otoků jako klinických příznaků hereditárního angioedému. [3] [6]

4.2 Hereditární angioedém v České republice

Hereditární angioedém se řadí mezi vzácná onemocnění a jeho výskyt v Evropské populaci se odhaduje na 1:30 000. „*Ke konci března 2012 byl aktuální stav obyvatelstva v ČR 10 507 566, což znamená, že celkový počet pacientů s HAE by měl být 350 v celé republice. V průzkumu v roce 2012 byl indikovaný počet pacientů 167, což představuje zhruba polovinu (48%) ve srovnání s teoretickým předpokladem.* [7]“ [7]

Z těchto dat vyplývá, že hereditární angioedém je nedostatečně diagnostikován, přičemž tento problém se netýká pouze České republiky, ale i řady dalších států. V roce 2010 byla provedena studie se záměrem odhalit, do jaké míry jsou rozšířené informace o HAE mezi průměrnými praktickými lékaři v Evropě. Z výsledků průzkumu vyšlo najevo, že znalosti o této vzácné chorobě jsou poměrně nízké a pouze zhruba 67% evropských lékařů má o HAE dostatečné vzdělání. [7]

V České republice se hereditárnímu angioedému začala věnovat větší pozornost až v roce 2010. Ve druhé polovině tohoto roku byla zřízena čtyři specializovaná centra věnovaná léčbě Firazyrem a následně Ruconestem. [7]

- Ústav imunologie, FN Motol, Praha
- Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u sv. Anny, Brno
- Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové
- Ústav imunologie a alergologie, FN Plzeň

Tato centra v současné době tvoří základ péče o pacienty s HAE. Jejich cílem je regionální soustředění jedinců s tímto onemocněním, jejich dispenzarizace, komplexní terapie, včetně konzultací pro lékaře jiných oborů (Lékaři ARO, ORL, chirurgie a další) a racionální využívání finančně nákladných léčebných prostředků. Současně mají uvedená centra zvláštní smlouvu se zdravotními pojišťovnami pro užití centrových léků na hereditární angioedém. [5]

Kromě uvedených lékových center je od prosince 2009 v České republice velmi aktivní Občanské sdružení na ochranu pacientů s hereditárním angioedémem (www.hae-immuno.cz), které je součástí mezinárodní patientské organizace HAEI (www.haei.org). Členy této organizace se mohou stát pacienti, rodinní příslušníci nebo přátelé pacientů starší 18 let. [8]

„Sdružení informuje pacienty, jak žít s tímto onemocněním, zprostředkuje informace o onemocnění a současných možnostech léčby, podporuje budování partnerského vztahu mezi lékařem a pacientem. Zasazuje se o dostupnost léčby pro pacienty a poskytuje příležitosti k vzájemnému setkávání, k výměně zkušeností, sdílení pocitů i vzájemné psychologické podpoře.“ [8]

Je třeba však mít stále na paměti, že veškeré informace na internetových stránkách zmíněného sdružení, včetně názorů a doporučení, plní pouze úlohu ponaučení. Nenahrazují profesionální lékařský přístup, diagnózu a následnou naordinovanou léčbu. Pacienti by se tudíž měli řídit především pokyny svých lékařů. [8]

„Cíle dne pro HAE [8]

- Zprostředkování odborných informací o onemocnění Hereditární angioedém a možnostech její léčby*
- Poskytování informací širokému okolí*
- Zlepšování dialogu mezi pacientem a lékařem*
- Advokacie ve prospěch dostupnosti léčby*
- Spolupráce s patientskými organizacemi zaměřenými na HAE ve světě“*

Dalšími akcemi, na které se toto občanské sdružení podílí, jsou Mezinárodní den HAE konaný 16. května a Mezinárodní den vzácných onemocnění konaný 29. února. Kromě šíření informací o hereditárním angioedému je cílem těchto Dnů získat finanční podporu pro další iniciativy na národní i mezinárodní úrovni a globálně sjednotit patientské organizace HAE. [9]

4.3 Genetika HAE

Hereditární angioedém patří mezi onemocnění s autozomálně dominantním typem dědičnosti. Riziko přenosu do další generace je 50% a postižení jedinci jsou téměř výhradně heterozygoti. Výjimky mohou tvořit potomci pokrevně příbuzných rodičů. Výskyt HAE v obecné populaci se udává kolem 1:50 000 až 1:10 000 bez rozdílů u pohlaví a rasy. [10]

Protein C1 inhibitor je kódován genem C1NH, který bývá také označován jako SERPING1. Tento gen je lokalizován na chromozomu 11, subregionu q11-q13. Je tvořen 8 exony, 7 introny a celkově zaujímá 17.159 kb. První exon obsahuje pouze 5' nekódující oblast, zatímco 8. exon kóduje reaktivní centrum C1 inhibitoru. [7]

Gen SERPING1 obsahuje ve svých intronech vysoký počet Alu repetitivních sekvencí, především v 5' regionu. Alu repetitivní sekvence jsou považovány za největší multigenní rodinu v lidském genomu a jsou příčinou zvýšeného sklonu k rekombinacím a celkové genetické nestabilitě. Výsledkem je výrazně častější výskyt genetických změn v tomto genu ve formě duplikace, delece, translokace nebo inserce. Doposud bylo popsáno více než 200 různých mutací pokrývajících celý rozsah genu SERPING1. Podle Agostoniho a Cicardiho vyvolávají spontánní mutace až 20% všech případů onemocnění HAE. Podle Pavla Kuklínka je v současné době prevalence mutací de novo popisována u 25% případů HAE. [7] [11]

Pro hereditární angioedém I. typu jsou charakteristické heterogenní mutace s postižením různých úseků genů. Jde především o delece, inserce, méně často duplikace, i bodové mutace. Následkem těchto mutací jsou poruchy transkripce, translace nebo sekrece syntetizovaného proteinu ven z buňky. Již bylo řečeno, že hodnoty C1 inhibitoru jsou u pacienta s HAE I. typu kolem 5-30% a nikoli 50%, jak by se dalo očekávat u heterozygotů. Na základě analýzy fibroblastů z kožní biopsie pacienta s HAE I. typu bylo zjištěno, že příčinou těchto snížených hodnot je pravděpodobně zvýšený katabolismus normálního proteinu nebo snížená syntéza způsobená mutantní alelou či jejími produkty. [7] [12] [13]

Pro hereditární angioedém II. typu jsou charakteristické lokalizované mutace na exonu 8. Tyto mutace negativně ovlivňují syntézu reaktivního centra nebo pantové části enzymu. Výsledkem je tedy tvorba neaktivní molekuly enzymu C1 inhibitoru. [7] [10]

Hereditární angioedém může být také vzácně spojen s aktivitou estrogenů v pacientově těle. Označujeme ho jako HAE typu III a nacházíme zde normální hodnoty i funkci C1 inhibitoru a C4 složky komplementu. Defekt na molekulární úrovni zatím u většiny pacientů identifikován nebyl, ovšem stejně jako u předchozích forem se i pro HAE III. typu předpokládá autosomálně dominantní typ dědičnosti s nekompletní penetrancí. [7]

U části nemocných byla zjištěna funkční mutace v genu kódujícím koagulační faktor XII. Tato podskupina HAE III. typu se nazývá HAE-FXII. V letech 2006 – 2013 došlo k objevu a popsání celkem čtyř mutací, které se ovšem spojují pouze s 25 % případů tohoto typu onemocnění. Mezi tyto mutace patří dvě různé substituce v DNA na 5. chromosomu, při kterých dochází k záměně jedné báze za jinou. Konkrétně jde o substituce p.Thr309Lys a p.Thr309Arg s lokalitou na stejné pozici v exonu 9. Všichni zaznamenaní pacienti s těmito missence mutacemi byly heterozygoti. [2] [7] [14]

Široká variabilita klinických projevů HAE, tedy frekvence a závažnost akutních epizod nebo lokalizace edému, se projevuje i v rámci jedné rodiny. Z toho důvodu je předmětem zájmu hledání a studium dalších genetických faktorů, které mohou mít vliv na manifestaci tohoto onemocnění. Došlo k vyšetření polymorfismu v 1. exonu genu pro B2 receptor bradykininu (B2BKR), kde se se zkoumala přítomnost či absence delece v rozsahu 9bp. Zjistilo se, že symptomatictí pacienti, asymptomatictí pacienti i kontrolní skupina, mají rozdílný genotyp. Na tomto základě dospěl Lung a jeho spolupracovníci k hypotéze, že schopnost bradykininu indukovat vznik angioedému je ovlivněna alelickými variantami genu B2BKR. [10] [15]

Dříve se k detekci mutací v genu pro C1-inhibitor využívala nepřímá metoda analyzující polymorfismus délky restrikčních fragmentů (RFLP) s následnou detekcí fragmentů pomocí metody Southern blot. Tento postup je stále vhodný pro odhalování větších delecí nebo duplikací, ale nepatří mezi rutinní metody. [16] [17]

Novějším typem účinné detekce mutací v genu SERPING1 je fluorescenční „multiplex“ PCR. „*Ariga et al. Identifikovali mutace v genu pro C1 INH na základě abnormální cytoplazmatické koncentrace a velikosti specifické mRNA.* [9]“ Jiným alternativním postupem je hledání a identifikace mutací na základě přímého sekvenování vytipovaných oblastí. Mezi místa, kde je znám častý výskyt mutací, patří například 8. exon genu pro C1-inhibitor. [10] [18]

„Verpy et al provedli analýzu mutací v genu pro C1 INH použitím metody FAMA (Fluorescence Assisted Mismatch Analysis), jejíž podstatou je fluorescenční detekce heteroduplexů vznikajících v přítomnosti mutace nebo polymorfismu na jedné z alel. Pomocí této metody našli mutaci u všech vyšetřovaných pacientů [10]“

Nejčastější metodou používanou k analýze genu SERPING1 je pravděpodobně vyšetření jednořetězcového konformačního polymorfismu (SSCP – Single Strand Conformation Polymorphism). Tato screeningová metoda je založena na principu rozdílné pohyblivosti jednovláknových řetězců DNA v gelu. Pokud je přítomna mutace, změní tato odlišná nukleotidová sekvence prostorový tvar řetězce DNA a tím také jeho elektroforetickou mobilitu. [19] [20]

4.4 Patofyziologie

„Angioedém je definován jako vaskulární reakce podkoží, sliznic a podslizničních tkání s lokálním zvýšením permeability cév a následným otokem tkáně [21].“ Příčinou této vyšší permeability může být indukce přes bradykinin, anebo některé mediátory uvolněné z granul aktivovaných žírných buněk, kam patří i histamin. Vazoaktivní mediátory působí na těsné spoje endotelových buněk cév. Proces vyvolávající zvýšení cévní permeability je spuštěn cestou fosforylace a internalizace molekul VE-cadherinu, po čemž následuje rozvolnění spojů mezi buňkami. Pokud dojde k patologickému zvýšení hladiny těchto mediátorů, proběhne extravazace tekutiny do podkožního a slizničního intersticiálního otvoru. Výsledkem tohoto úniku je vznik otoku s možným postižením správné funkce poškozené oblasti. [21] [22] [33]

C1 inhibitor je sérový alfa-2-globulin tvořený jedním polypeptidovým řetězcem a náleží do široce rozšířené skupiny serpinů (inhibitorů serinových proteáz), se kterými obvykle dosahuje 20 % homologie v primární sekvenci. Kromě C1-INH zařazujeme do skupiny lidských serinových inhibitorů například antitrypsin, antichimotrypsin, antiplasmin nebo antitrombin. C1-INH je vysoce glykosylovaný protein (polysacharidy tvoří až 30 %) a obsahuje 478 aminokyselin s molekulovou hmotností 105 kDa. Jeho sérová koncentrace je 174-240 mg/l a poločas degradace odpovídá 64 hodinám. C1 inhibitor je tvořen dvěma odlišnými doménami – serpinovou a N-terminální. Serpinová doména odpovídá v molekule za proteázy-inhibiční funkci, zatímco N-terminální doména

má pravděpodobně za úkol zajišťovat správnou vazbu k jiným glykoproteinům. Hlavními producenty C1 inhibitoru jsou hepatocyty. Dalšími možnými zdroji jsou aktivované makrofágy, fibroblasty, mikroglie i endotelové buňky pod stimulačním vlivem především interferonu gama. [5] [7] [24]

Hlavní funkcí C1 inhibitoru je regulace aktivace počáteční fáze klasické cesty komplementové kaskády pomocí ireverzibilní vazby na aktivní místo proteáz. Jedná se o jediný známý protein, který je schopný inhibovat aktivované proteázy C1q, C1r, C1s a lektiny vázající manózu, asociovaného se serinovou proteázou (MASP-1 a 2). Tento protein dále významně inhibuje aktivovaný faktor XI, XII, kalikreina trombin v koagulačním systému a tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA) a plazmin ve fibrinolytickém systému. [2] [7] [24]

Při deficitu C1 inhibitoru začne docházet ke spontánní aktivaci C1 složky komplementu a zároveň ke konzumpci C2 a C4 složek komplementu. Následkem této aktivace je tvorba anafylaktických, chemotaktických a vazoaktivních mediátorů. Hereditární angioedém se tedy jako nemoc řadí mezi poruchy komplementového systému, třebaže aktivace tohoto systému nehraje nejvýznamnější roli v manifestaci klinických příznaků. [7] [24]

Hlavním mechanismem, který má za následek vznik charakteristických příznaků, je narušení procesu inhibice přeměny prekalikreinu na kalikrein. Jako důsledek dochází k neregulované přeměně vysokomolekulárních kininogenů a následné nadměrné tvorbě bradykininu. „*Tím se odlišuje od alergického angioedému (histaminergního charakteru) či angioedému v důsledku lokálního zánětu.*“ [6] Podle tohoto mechanismu bývá hereditární angioedém některými odborníky popisován jako bradykininem indukovaný angioedém a klinicky se projevuje při poklesu aktivity C1 inhibitoru o více než 50 % jeho normální funkce. [5] [7] [24]

Bradykinin je peptid tvořený 9 aminokyselinami, který vzniká odštěpením od vysokomolekulárního kininogenu (High-Molecular-Weight Kininogen, HMWK) skrze působení kalikreinu. Jeho metabolismus i inaktivace podléhá působení angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Bradykinin se významně podílí na řadě funkcí. Mezi tyto funkce patří cévní dilatace, regulace tkáňové permeability a kontrakce hladkého svalstva. Jeho působení v organismu je zprostředkováno přes konstituční receptor B2R a receptor B1R, jehož indukce je aktivována produkty zánětu (cytokiny, IL-1-beta, TNF-alfa,

bakteriální endotoxiny). Oba bradykininové receptory jsou lokalizovány na membránách endoteliálních buněk a buňkách hladkého svalstva. [5] [7] [24]

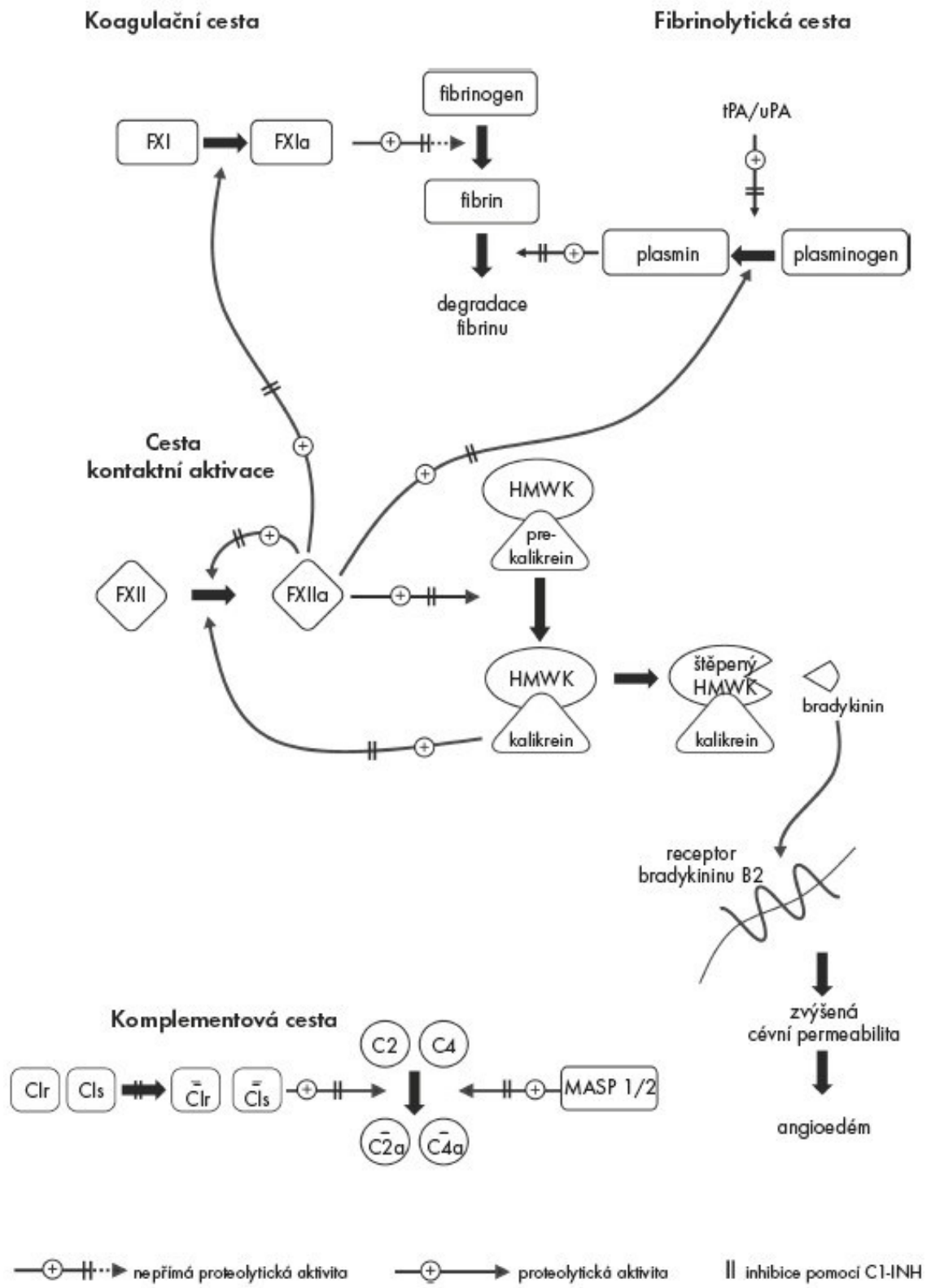
Vazba bradykininu na receptor ovlivní junkční oblast endotelu a rozvolní mezibuněčné prostory, což má za následek průnik tekutin do tkání. Na tomto základě došlo ke snahám o léčbu akutních atak pomocí ovlivňování receptorů B2R přes rekombinantní inhibitory. Významným selektivním blokátorem B2R používaném v dnešní době je icatibant acetát, který si mohou poučení pacienti sami aplikovat subkutánně pomocí injekčního pera. [5] [7] [24]

Dalším důležitým kininem je kallidin (lys-bradykinin), který se řadí mezi dekapeptidy, vzniklé odštěpením z nízkomolekulárního kininogenu (Low-Molecular-Weight Kininogen, LMWK) skrze působení tkáňového kalikreinu, a dále se metabolizují na Des-Arg-bradykinin a Des-Arg9-kallidin (Lys-Des-Arg9-bradykinin). [7]

Mechanismus patogenetického účinku:

„Plazmatický BK je rychle transformován působením 2-metalopeptidázy, kinázy I (karboxypeptidázy N, CPN) a kinázy II (angiotensin-konvertujícího enzymu, ACE). [6]“ Mezi další enzymy, které se významně podílejí na degradaci bradykininu, patří aminopeptidáza P (APP), neutrální endopeptidáza, dipeptidilpeptidáza 4 (DPP-4) a aminopeptidáza (APP). [7]

Cílem působení karboxypeptidázy je přeměna bradykininu na jeho aktivní metabolity Des-Arg bradykinin nebo bradykinin-(1-8). Oba metabolity se vyznačují nízkou afinitou k receptoru B2R, ale vysokou schopností vytvářet vazby s bradykininovými receptory B1 (B1R). Vlivem neutrální endopeptidázy (NEP) a kinázy II dochází k degradaci bradykininu na bradykinin-(1-7). Tento bradykinin-(1-7) a bradykinin-(1-8) jsou dále působením kinázy II degradovány na bradykinin-(1-5). Význam aminopeptidázy P spočívá v inaktivaci bradykininu skrze štěpení argininových zbytků. [7]



Obrázek 1 Působení C1-INH v kalikrein-kininovém a komplementovém systému, ve fibrinolýze a koagulaci HMWK [25]

4.5 Klasifikace HAE

„Dle anamnézy, klinického nálezu, patofyziologie a laboratorního vyšetření se rozlišují tři fenotypové varianty HAE. Všechny jsou bradykininem indukované (HAE typu I a HAE typu II s patologickou hladinou C1-INH nebo HAE typu III s normální hladinou C1-INH). [7]“

U většiny pacientů s hereditárním angioedémem se objevuje patologická hladina C1 inhibitoru nebo porucha jeho správné funkce v organismu. Příčinou vzniku nemoci je mutace v genu SERPING1 (gen pro C1 inhibitor) lokalizovaném na 11. chromosomu (11q12-q13.1). Doposud bylo objeveno více než 350 různých mutací, které vyvolávají manifestaci tohoto onemocnění. Ve většině případů se u pacientů setkáváme s rodinným výskytem již známé mutace (85%), ale u 25% případů jde o mutaci de novo. Hereditární angioedémy v této skupině můžeme rozdělit na typ I. a typ II, který je méně častý. Oba zmíněné typy mají shodný klinický průběh a postihují stejnou měrou muže i ženy. [7] [24] [26] [27]

HAE typ I (cca 85 % případů)

- Jedná se o nejčastější typ a jeho příčinou je mutace v genu SERPING1 způsobující snížení koncentrace i funkce plazmatického C1 inhibitoru pod 50% běžné hladiny v organismu (obvykle na 5 až 30%) a současné snížení koncentrace C4 složky komplementu. [7] [24] [28]

HAE typ II (cca 15 % případů)

- Příčinou tohoto typu je mutace v genu SERPING1 způsobující defekt C1 inhibitoru a snížení jeho funkce pod 50%. Koncentrace C1 inhibitoru mohou být mírně snížené, dosahovat normálních nebo i zvýšených hodnot. Hladina C4 složky komplementu bývá snížena. [7] [24] [28]

Existuje také deficit C1 inhibitoru bez mutace v genu SERPING1, kdy je příčinou poruchy jeho zvýšený katabolismus. V tomto případě se nejedná o hereditární angioedém a manifestace otoků bývá nejčastěji spojována s lymfoproliferativním nebo autoimunitním onemocněním. Nástup příznaků u tohoto typu nastává později, ve středním nebo vyšším věku. [26]

Vzácnou variantou je hereditární angioedém III. typu (estrogen dependentní). Příčinnou tohoto vzácného typu je u 20 % případů mutace v genu pro faktor XII lokalizovaný na 5. chromozomu (5q33-qter). Faktor XII, nazývaný též Hagemanův faktor nebo glass faktor, se po kontaktu s negativně nabitými povrchy (odumřelé tkáně, bakteriální povrchy atd.) aktivuje a změní na faktor XIIa, který patří do skupiny serinových proteáz. Jeho působení, podobně jako u C1 inhibitoru, ovlivňuje mechanismus koagulační reakce tím, že aktivuje faktor XI a prekalikrein. Následkem mutace genu pro faktor XII tedy může být porucha řetězové reakce a prudký nárůst koncentrace vazodilatačního bradykininu projevující se jako opakované ataky otoků. Doposud byly popsány dvě mutace způsobující hyperfunkci genu pro faktor XII lokalizované na exonu 9. [7] [28] [29]

Pacienti s hereditárním angioedémem III. typu jsou ve většině případů ženy, protože příchody atak otoků mají podle řady odborníků souvislost s vyšší hladinou estrogenů. Tyto pohlavní hormony působí na promotorovou část genu pro faktor XII a kontrolují koncentraci tohoto plazmatického proteinu. Zároveň mohou inhibovat angiotenzin konvertující enzym (ACE) a způsobit vyšší expresi receptoru pro bradykinin BR2. K manifestaci atak otoků dochází během těhotenství nebo jsou často spojené s perorální antikoncepcí či estrogení hormonální léčbou, které způsobují vyšší hladiny estrogenů v těle. [7] [24] [29] [30]

- Tento typ HAE je obtížný pro správnou diagnostiku, protože u něj nalzáme normální hladinu C4 složky komplementu i C1 inhibitoru a normální funkci C1 inhibitoru. V některých případech naměříme vyšší hodnoty faktoru XII a nižší funkci C1-INH, ale pro potvrzení diagnostiky je potřeba provést genetické vyšetření genu pro faktor XII. [7] [28]

Poslední skupinou jsou hereditární angioedémy z neznámé příčiny (unknown HAE), kterou v roce 2014 uvedl Konsensus o klasifikaci, diagnostice a léčbě HAE. U pacientů s tímto typem jsou během vyšetření naměřené běžné hodnoty C4 složky komplementu, C1 inhibitoru i faktoru XII, a také je zde normální funkce C1 inhibitoru. *„Diagnostika je v těchto případech velmi obtížně stanovitelná a lze ji předpokládat na základě klinického nálezu, vyloučení jiných příčin angioedému a dle pozitivního terapeutického testu po zahájení léčby HAE. Tento typ hereditárního angioedému by bylo možné nazvat idiopatický HAE. [7]“ [7] [24]*

4.6 Klinický obraz HAE

Hereditární angioedém patří mezi potenciálně smrtící onemocnění s rodinným výskytem. Mezi nejdůležitější symptomy tohoto onemocnění patří především epizodické cévní otoky, angioedémy, které se vyskytují pod sliznicemi nebo v podkoží. Tyto otoky bývají masivní, mají bledou barvu, jsou nesvědivé a bez lokálního zvýšení teploty. Mohou být silně bolestivé z důvodu nadměrného napětí v tkáních. Jednotlivé ataky se na postiženém místě většinou postupně vyvíjejí v průběhu 12 až 36 hodin a přetrvávají obvykle 2 až 5 dnů. Dalším rozpoznávacím znakem je, že ataky nijak nereagují na snahu o terapii pomocí antihistaminik nebo kortikosteroidů. [7] [31]

Manifestace symptomů je variabilní a zcela individuální, takže první ataka může u pacienta vypuknout v kterémkoli věku, nejčastěji mezi 8. až 12. rokem. Je zaznamenán případ chlapce, u kterého došlo k výskytu angioedémů v obličeji už po prvním roce života a byl hospitalizován ve Fakultní nemocnici v Plzni. U mladších jedinců je ovšem nemoc někdy asymptomatická a první příznaky se tak začínají vyskytovat kolem puberty, výjimečně dokonce až kolem 40. nebo 50. roku života. [7] [31]

Hlavní diagnostické znaky hereditárního angioedému: [7]

- *Rekurentní angioedémy (bez urtikárie)*
- *Rekurentní epizody abdominální bolesti a zvracení*
- *Laryngeální otok*
- *Pozitivní rodinná anamnéza*

Nejdůležitější složkou kterékoli diagnostiky je důkladná anamnéza, kterou můžeme pro lepší přehlednost rozdělit do několika specifitějších tříd podle konkrétní sledované oblasti. Pro správné vyšetření hereditárního angioedému je významná především osobní anamnéza, rodinná anamnéza a farmakologická anamnéza, ale své místo zde najdou i další, například negativní alergologická anamnéza. [7] [32]

4.6.1 Osobní anamnéza

Osobní anamnéza je zaměřená především na sledování výskytu charakteristických angioedémů, které se u pacientů mohou vyskytnout na jakékoli části těla. Nejčastějšími lokalitami jsou obličej (tváře a rty), končetiny, dýchací cesty, trávicí trakt (zejména tenké střevo) a někdy také močový nebo ženský pohlavní systém. Četnost atak je velmi rozmanitá a nepředvídatelná. Udává se, že výskyt angioedémů může být až dvakrát týdně, ale většinou jde o jednu až dvě ataky měsíčně. Někteří pacienti mohou mít známé „spouštěče (triggers)“ vyvolávající ataku, ale často je konkrétní spouštěcí faktor neznámý. [7] [33]

Mezi nejrizikovější lokality atak patří cesty dýchacího systému. Otok hrtanu nebo hlasivek je život ohrožující stav, který může u pacienta ztížit výměnu vzduchu a v nejhorším případě způsobit smrt zadušením. I v současné době jsou bohužel případy, kdy došlo k úmrtí vlivem ataky s otokem laryngu, protože se nepodařilo včas podat terapeutické přípravky. Zvláště nebezpečné je zejména období spánku, kdy pacienti po probuzení nestačí zareagovat na první příznaky. Těmito příznaky jsou chrapot, hvízdání při dýchání, změny hlasu, pocit cizího tělesa v krku, viditelný otok jazyka a zhoršené dýchání. [7] [21]

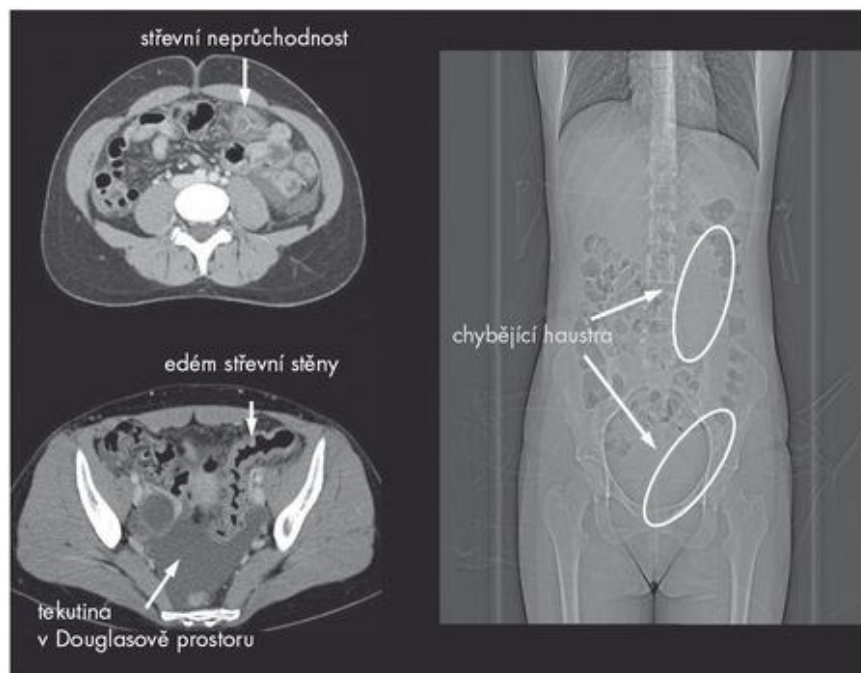


Obrázek 2 Vývoj angioedému na obličeji [34]

V některých případech jsou angioedémy lokalizované v submukóze střevní stěny a projevují se jako nejasné gastrointestinální (GI) potíže. Mezi příznaky takového otoku patří křeče, průjmy, bolesti břicha, nadýmání, zvracení a někdy i částečná střevní neprůchodnost. U oslabených pacientů mohou tyto symptomy v případě opakování vést až ke kardiologickým obtížím a u ataky, kterou doprovází průjmy, může vzniknout hypovolemický šok. [7] [31]

Právě tyto nespecifické příznaky, které připomínají náhlou příhodu břišní, jsou při nedostatečné informovanosti o tomto vzácném onemocnění mezi lékaři jedním z hlavních důvodů obtížné a zdlouhavé diagnostiky. U mnohých pacientů bez předchozího rodinného výskytu HAE došlo k potvrzení onemocnění HAE až v dospělém věku a byli před tím zatíženi řadou testů či zobrazovacích vyšetření s radiační zátěží. Navíc se udává, že až třetina pacientů s hereditárním angioedémem prodělala nepotřebnou operaci „z vitální indikace“, pokud byly bolestivé gastrointestinální obtíže jejich prvními příznaky. [7] [31] [32]

„Problémem může být samozřejmě stav, kdy původně vzniklá ataka hereditárního angioedému může následně akutní břišní symptomatologii vyvolat, nebo naopak náhlá příhoda břišní vyvolá ataku hereditárního angioedému. Terapeuticky je pak nutné řešit oboje – ataku hereditárního angioedému i náhlou příhodu břišní. [7]“



Obrázek 3 Abdominální CT snímek ženy s akutní atakou hereditárního angioedému vyvolaného deficitem inhibitoru C1 [26]

Mezi méně časté lokality atak patří urogenitální trakt. U ženského pohlavního systému můžeme najít otoky genitálu, vaginální sliznice nebo hráze mezi genitálem a konečníkem. Vzácně se může vyskytnout i otok děložní sliznice. V případě akutní ataky může chybně dojít k diagnostice náhlé gynekologické příhody způsobené těhotenstvím, rupturou cysty ovaria atd. Jedná se zde o stejný případ, jako u záměny gastrointestinálního otoku a náhlé příhody břišní. V případě vzniku angioedému v močovém systému může dojít k retenci moči a následně poškození močových cest, které je způsobeno dlouhodobějším uzavřením průtoku. [7]

Kromě viditelných otoků a nespecifických obtíží v dalších systémech se u některých osob může objevit erythema marginatum. Jedná se o kožní exantém charakterizovaný velkými zarudlými kruhy se světlejším středem. Nejčastěji se tato vyrážka vyskytuje na trupu, pažích nebo stehnech pacienta a od běžné urtikarie (kopřivky) se liší především tím, že není svědivá a její hranice nejsou na těle přesně ohraničené. [33] [35]



Obrázek 4 Tři dny staré dítě s erythema marginatum na trupu a končetinách [36]

4.6.2 Rodinná anamnéza

Znalost rodinné anamnézy je také velice důležitá, protože hereditární angioedém patří mezi geneticky determinované onemocnění s autosomálně dominantním typem dědičnosti. V případě dřívějšího pozitivního nálezu onemocnění u člena pacientovy rodiny je diagnostika významně usnadněna a také je důrazně doporučeno vyšetření ostatních příbuzných. [7]

Negativní rodinná anamnéza nevylučuje možnost hereditárního angioedému, protože až v 25% je příčinou mutace de novo. Dalším důvodem může být špatně určená příčina smrti u mladších příbuzných spojená s gastrointestinální příhodou nebo edémem laryngu. Diagnostiku může také znesnadnit fakt, že u 5% pacientů s hereditárním angioedémem se neprojevují žádné charakteristické symptomy. [7] [32]

2.6.3 Farmakologická anamnéza

U farmakologické anamnézy se zkoumá především to, zda pacient v minulosti nebo v současné době užívá léčiva ze skupiny inhibitoru ACE, které mohou svým působením v organismu zvýšit hladinu bradykininu a následně vyvolat ataku otoků i bez genetické příčiny. Nejčastěji byl výskyt angioedémů zaznamenán v souvislosti s kaptoprilem, enalaprilem a lisinoprilem. Dále je pro diagnostiku důležitou informací, že pacienti s hereditárním angioedémem nereagují na terapii pomocí antihistaminik a kortikoidů nebo pouze minimálně. Pozornost vyžadují také atopičtí pacienti, u kterých může dojít k vytvoření izolovaného periorbitálního angioedému jako důsledek intolernční reakce na kyselinu acetylsalicylovou. [7] [32]

Zvláštní péči je nutné věnovat především pacientům, kteří mají zaznamenán hereditární angioedém v rodinné anamnéze, neprodělávají žádnou další medikamentózní terapii a nevyskytuje se u nich urtikarie. V diagnostice tohoto vzácného onemocnění může pomáhat i to, že část pacientů před samotným nástupem otoků zaznamenává varovné prodromální příznaky. Tyto pocity jsou ve většině případů popisované jako mravenčení, napětí nebo plochá nesvědivá červená vyrážka na místě budoucího vzniku edému. Dalšími zmiňovanými příznaky jsou únava, nevolnost nebo symptomy připomínající chřipku (viz tabulka). [32] [33] [37]

Tabulka 1 Varovné příznaky signalizující příchod ataky [37]

Celé tělo	únava, nevolnost, příznaky podobné chřipce
Kůže	mravenčení, napnutí, plochá nesvědívá vyrážka s kruhovým zarudnutím
Krk	polykací obtíže, oteklý jazyk, chraptivý hlas, dušnost, dechové obtíže, kašel
Břicho	nevolnost, křeče, změny pohybu střev

4.6.4 Spouštěče atak u hereditárního angioedému

Manifestace ataky otoků může být způsobena vlivem velkého množství různých faktorů. Téměř u všech pacientů je jedním z hlavních známých spouštěčů mechanické trauma, přičemž otoky se na postižených částech těla často neobjeví hned, ale až o několik dní později. Mezi nejběžnější původce patří delší stání na úzkých plošinách (např. na žebříku), dále aktivní sporty (zejména údery od míče a bojová umění), některé zdravotnické zákroky (endoskopie, dentální procedury, operace atd.) nebo jakákoli namáhavá práce (nošení těžkých břemen, práce s lopatou, dlouhodobé psaní na počítači atd.). *„Podobně u fyzicky pracujících dochází po namáhání, úderu nebo útlaku často k atakám HAE a tito lidé mívají pak nejen zdravotní potíže, ale i problém najít nebo udržet si své zaměstnání.“* [7] [7]

Dalšími významnými spouštěči atak jsou některé infekce (infekce *Helicobacter pylori*, rýma, chřipka atd.), hormonální změny (puberta, menstruace, těhotenství, kojení, menopauza, estrogenová hormonální léčba atd.), úzkost, stres nebo léčba pomocí inhibitorů ACE. [7] [38]

4.7 Diagnostika HAE

4.7.1 Laboratorní diagnostika HAE

Základním screeningovým testem při podezření na hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru je vyšetření sérové koncentrace C4 složky komplementu ze vzorku krve, která je v případě positivity významně snížena. Byly však popsány i případy remise, kdy můžeme u C4 složky komplementu najít normální hladiny. Kromě suspekce na HAE jsou indikace k vyšetření tohoto parametru poruchy imunity spojené s nízkou hladinou složek komplementu, imunokomplexové choroby (systémový lupus

erythematodes nebo glomerulonefritida) a infekční onemocnění. Častými příznaky snížení C4 složky komplementu jsou Raynaudův fenomén a vaskulitické poruchy. [7] [24] [39]

Spolehlivé potvrzení klinického obrazu hereditárního angioedému prvního i druhého typu vyžaduje imunologické měření koncentrace a funkce C1-inhibitoru. HAE I. typu je charakterizován snížením koncentrace C1-INH pod 50% běžné hladiny, zatímco HAE II. typu se vyznačuje běžnou koncentrací, ale sníženou funkcí C1-INH pod 50% normální hodnoty. Tyto laboratorní metody mají pro diagnostiku HAE vysokou specifitu (98-100%) a vysokou negativní prediktivní hodnotu (96%). V případě pozitivního klinického obrazu, ale normálních výsledků, je potřeba vyšetření opakovat během ataky. Pro zamezení vzniku zkreslených hodnot je potřeba, aby pacient s naordinovanou terapií atenuovanými androgeny přerušil tuto léčbu dva týdny před vyšetřením. Pokud u pacienta proběhla terapie pomocí zmražené plazmy nebo koncentrátu C1 inhibitoru, je doporučeno, aby byly odběry k vyšetření provedeny až po třech dnech. [7] [24] [39]

Pro odlišení hereditárního (HAE) a získaného angioedému (AAE) má význam provést vyšetření C1q složky komplementu. U HAE I.-III. typu dosahuje tento glykoprotein normálních hodnot, zatímco u AAE je jeho koncentrace významně snižena. „C1q může být sníženo u některých případech HAE, ale i z jiných důvodů: jsou-li přítomny protilátky nebo probíhá-li virové onemocnění. [7]“ [7] [24] [40]

Další imunologické analýzy nejsou nezbytné pro potvrzení výskytu HAE a většinou se uplatňují pouze na vybrané případy, kam patří vyšetření C2, CH50 a dalších složek komplementu. Hodnota C2 složky komplementu je snižena v průběhu ataky, ale v mezidobí často dosahuje běžných hladin. Koncentrace CH50 může být normální nebo snižena. Ostatní složky komplementu dosahují normálních hodnot. [7] [24]

Hodnoty z C1 inhibitor funkčního testu se obvykle stanovují pomocí metody ELISA. C4 složka komplementu, kvantita inhibitoru C1 esterázy a C1q složky komplementu je možné stanovit pomocí radiální imunodifuze, ale na většině zdravotnických pracovišť se využívají nefelometrické analyzátory. V nemocnici Motol, kde je zřízena jedna ze čtyř stanic specializovaných pro pacienty s hereditárním angioedémem v České republice, jde o analyzátor Image od firmy Beckman Coulter. Principem metody je nefelometrie, tedy měření intenzity difúzně rozptýleného světla

na dispergovaných částicích. Světlo, vycházející z roztoku všemi směry, se měří pod odlišným úhlem, než je směr dopadajícího záření. Zdrojem záření u analyzátoru Image je helium – neonový laser. [41]

Nefelometrie a kompetitivní nefelometrie používají při měření vysoce citlivé NIPIA a kompetitivní NIPIA (Near Infrared Particle Immunoassay), které udržují konstantní intenzitu limitovaného světelného paprsku ve vlnové délce 940 nm, detekují přítomnost a hladinu specifických proteinů i u nízké molekulové hmotnosti. Pokud roztok obsahuje suspendované částice, a dojde tak ke tvorbě imunokomplexů vlivem reakce antigen-protilátka, naměří přístroj nárůst rozptýleného světla. [41]

Přístroje a pomůcky [41]

- nefelometr Image napojený na počítač s programem a připojený na laboratorní informační systém, tiskárna, automatická pipeta 20 – 200 µl, centrifuga

Spotřební materiál [41]

- mikrozkušavky eppendorf bez víčka, špičky k automatickým pipetám, kyvety, ředící segmenty, odpařovací víčka

Vyšetření C4 složky komplementu, hladiny C1 inhibitoru a C1q složky komplementu využívá jako primární vzorek krev. Odběr probíhá do zkumavek pro přípravu séra s aktivátorem srážení a separačním gelem, které jsou po vhodné úpravě vloženy do analyzátoru. [41] [42]

Referenční rozmezí: [41]

- pro C4: 0,14 – 0,35 g/l (pro všechny věkové kategorie)
- pro koncentraci C1-INH: 15 – 35 mg/dl (pro všechny věkové kategorie)
- pro C1q: 5 – 25 mg/dl (pro všechny věkové kategorie)

Tabulka 2 Přehled laboratorních metod pro vyšetření HAE/AAE [7]

Parametr	Metodika	Vzorek
C4	Nefelometrie, radiální imunodifuze	Sérum, plazma (natrium citrát, EDTA)
C1-INH (koncentrace)	Nefelometrie, ELISA, radiální imunodifuze	Sérum či plazma (natrium citrát, EDTA)
C1-INH (funkce)	ELISA, chromogenní assay	Sérum či plazma (natrium citrát, EDTA)
C1q	Nefelometrie, radiální imunodifuze	Sérum či plazma (natrium citrát, EDTA)

Tabulka 3 Přehled laboratorních vyšetření pro HAE/AAE [7] [43]

Komplement	C1-INH-HAE		FXII-HAE	U-HAE	AAE	
	Typ I	Typ II	Typ III		Typ I	Typ II
C4	↓↓	↓↓	N	N	↓↓	↓↓
C1-INH (koncentrace)	↓↓	N/↑	N	N	↓	N/↓
C1-INH (funkce)	↓↓	↓↓	N	N	↓	↓
C2	↓↓	↓↓	N	N	↓	↓↓
C1q	N	N	N	N	↓	↓
Genetické vyšetření	Mutace v genu SERPING1		Mutace v genu pro FXII		Negativní	Negativní

4.7.2 Genetické vyšetření HAE

Genetické vyšetření se většinou provádí kvůli odlišení dědičné a získané formy angioedému, u negativní rodinné anamnézy s možností výskytu mutace de novo, nebo u pacientů s klinickými příznaky, ale bez průkazných výsledků u ostatních laboratorních metod. Díky genetickému vyšetření genu SERPING1 je v současné době možné odhalit přítomnost onemocnění HAE u dětí mladších jednoho roku, u kterých nemusí být běžné laboratorní vyšetření C1 inhibitoru dostatečně spolehlivé. Zároveň se jedná o doposud jediný spolehlivý způsob diagnostiky hereditárního angioedému vyvolaného mutací v genu pro faktor XII. [24] [40] [44] [45]

4.8 Terapie HAE

Prvním krokem pro snížení frekvence přicházejících atak u hereditárního angioedému je zavedení preventivních opatření a pravidel. Jejich cílem je vyloučení podnětů, u kterých je danému pacientovi známo, že mají na výskyt angioedému evokující nebo podpůrný potenciál. Zánětlivá ložiska a infekce (orofaciální oblast, paranasální dutiny, respirační systém) vyžadují včasnou léčbu antibiotiky. U častých abdominálních obtíží je nutné provést diagnostiku a následnou terapii kvůli možné přítomnosti infekce *Helicobacter pylori* nebo jiných obtíží nesouvisejících s HAE. U mechanického traumatu způsobeného invazivním medicínským zákrokem musí být preventivně zajištěna odpovídající medikace a organizační opatření. Důkladnou edukaci pacienta a blízkých osob vyžaduje také zvýšená fyzická zátěž pracovního nebo sportovního charakteru. V případě mentálního stresu je vhodné vyhledat podporu psychologa nebo v indikovaných případech psychiatra. [46] [47] [48]

Indikace k zahájení léčby hereditárního angioedému je pevně dána mezinárodními konsenzí a její výběr závisí ve velké míře na velikosti a lokalitě ataky otoků (viz tabulka). *„Je nutná obezřetnost ve volbě medikace, která v sobě nese potenciál podpory patofyziologického procesu vedoucího k rozvoji příznaků HAE. Jedná se především o lékovou skupinu inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi), které je nutné nahradit při terapii hypertenze jinou lékovou skupinou, například blokátory receptoru pro angiotensin II (ARB). Není vhodné užívání orálních antikonceptiv s obsahem estrogenů nebo zavedení estrogenů či estrogeně aktivních léků v gynekologické terapii.* [46]“ [14] [46]

Možnosti současné terapie hereditárního angioedému je podle základní situace možné rozdělit na tři úrovně: [46]

- a) Léčba akutní ataky
- b) Dlouhodobá profylaxe atak (minimalizace frekvence atak)
- c) Krátkodobá profylaxe atak (prevence akutní ataky při konkrétních situacích)

Tabulka 4 Indikace léčebných postupů v případě různých úrovní HAE/AAE [7] [46]

Akutní terapie	Otok laryngu
	Otok jazyka
	Cervikofaciální edém
	Edém s abdominální symptomatologií
	Závažný otok podkoží
Dlouhodobá profylaxe atak	Otok laryngu a jazyka v anamnéze
	Frekvence otoků víckrát než 1x měsíčně
	Více než 1 těžká abdominální ataka
	Více než 1 těžká cervikofaciální ataka
	Výrazná alterace kvality života
Krátkodobá profylaxe atak	Stomatologické výkony
	ORL invazivní manipulace
	Endoskopické výkony
	Chirurgické zákroky a anestezie
	Porod

4.8.1 Terapie akutní ataky HAE

„Terapie ataky HAE je léčebným postupem z vitální indikace, takže je nutné bezodkladné zavedení léčby a s tím souvisejících organizačních opatření k optimálnímu zajištění urgentního stavu. [49]“ Mezi nejčastější případy vyžadující rychlý zásah patří otoky cervikofaciální oblasti s přítomným nebo potenciálním postižením laryngu či jazyka a následnou asfyxií, u které je bez terapie zaznamenávána až 30% mortalita. Dále do této skupiny patří edémy s abdominální symptomatologií, kdy použitá terapie může pomoci odhalit i jinou příčinou obtíží kromě hereditárního angioedému a následně indikovat chirurgické řešení. Otoky ovlivňující správnou funkci končetin jsou často brány jako méně závažné, ale stále významné indikace, protože jejich stav významně ovlivňuje kvalitu pacientova života. [24] [46]

Současná terapie akutních atak využívá především tyto přípravky: [24] [43] [46]

- Icatibant acetát – Firazyr (antagonista bradykininového receptoru B2)
- Conestat α – Ruconest (rekombinantní koncentráty C1 inhibitoru)
- Berinert P a Cinryze (plazmatické koncentráty C1 inhibitoru)
- Ecallantide – Kalbitor (specifický inhibitor lidského plazmatického kalikreinu)

Icatibant acetát (léčivý přípravek Firazyr)

Syntetický decapeptid icatibant acetát (Firazyr) se řadí mezi vysoce specifické blokující antagonisty B2 receptoru pro bradykinin (B2R). Mechanismem účinku tohoto léčiva je vytvoření silné vazby na B2R, která znemožní navázání okolního bradykininu a zabrání tak rozvoji vazodilataci a extravazaci tekutiny do intersticia, což jsou hlavní příčiny vzniku angioedémů u hereditárního angioedému. [7] [49]

Tento léčivý přípravek se podává pomocí předem naplněného injekčního pera o objemu 3 ml, což odpovídá 30 mg icatibantu, a optimální teplotě skladování 2-25°C. Aplikace probíhá podkožně, nejlépe do oblasti břicha, a jedno injekční pero je určeno k pouze jednomu použití. Velká výhoda tohoto léčivého přípravku spočívá v tom, že kromě přechodné lokální bolesti a zarudnutí nemá popsané žádné závažné vedlejší účinky a u řádně edukovaného pacienta umožňuje autoaplikaci jako první obranu v případě výskytu ataky. [7] [49] [50]

Hlavní indikací pro použití Firazyru jsou akutní ataky u dospělých, dospívajících i dětí nad 2 roky věku. Z toho důvodu je doporučeno, aby každý z těchto pacientů měl k osobní dispozici alespoň 2 balení Firazyru, které může obdržet v jednom ze čtyř specializovaných center pro léčbu HAE spolu s informacemi o charakteru nemoci a dostupných možnostech terapeutického zásahu. „*Jestliže se po aplikaci Firazyru nedostaví adekvátní příznivá odezva, je možné opakovat podání za 6 hodin po první aplikaci. Podání více než 3 dávek za 24 hodin se nedoporučuje. V případě dalšího rozvoje symptomatologie HAE je nutné přistoupit k podání koncentrátu C1-INH (Ruconest, Berinert P...).* [49]“ V průběhu těhotenství je možné Firazyl podávat pouze v odůvodněných případech, kdy by přínos převážil potenciální nebezpečí pro plod (například u život ohrožujících laryngeálních atak). [7] [46] [50]

„Česká společnost pro alergologii a klinickou imunologii souhlasila se založením databáze pacientů léčených icatibantem s cílem získat lokální údaje o účinnosti a snášenlivosti léčivého přípravku Firazyr. První pacienti byli do databáze zařazeni v březnu 2011. Za významný byl považován údaj, který sledoval počet hospitalizací pro dg. HAE – oproti retrospektivnímu období před léčbou icatibantem došlo k výrazné redukci hospitalizací – z 22,78 % na 5,63 % (redukce o 75 %). [24]“ [24]

Conestat α (léčivý přípravek Ruconest)

Conestat α je aktivní substance rekombinantního analogu lidského inhibitoru C1-esterázy (rhC1-INH), a jeho účinnost je srovnatelná s purifikovanými formami přirozeného lidského C1 inhibitoru. Pro výrobu této látky se používají transgenní králičí samice, do jejichž genomu byl uměle vznesen lidský gen pro C1 inhibitor. Vytvořený rhC1-INH je poté secernován do mléka a purifikován. Konečný léčivý přípravek označovaný jako Ruconest je skladován při teplotě 2-25°C a pacientům se aplikuje intravenózně v dávce 50 U/kg až 100 U/kg. [7] [46]

Použití Ruconestu je omezeno výhradně pro terapii akutní ataky u dospělých a dospívajících osob nad 12 let. Kvůli nedostatku údajů není tato látka doporučena pro těhotné ženy. Oproti Firazyru, který patří mezi bezpečná léčiva, u podání Ruconestu může hrozit imunogenní reakce s tvorbou IgE protilátek a následnou alergickou reakcí v podobě anafylaxe. Pro minimalizaci tohoto rizika bylo dříve nutné u pacientů s naordinovaným Ruconestem provést minimálně 1x ročně vyšetření specifických IgE proti králičímu antigenu. Dnes však stačí pouze anamnestická otázka alergické vazby na králičí alergen. V případě pozitivního průkazu specifického IgE je další podávání tohoto přípravku kontraindikováno. [7] [46]

„V rámci strategie terapie akutní ataky HAE mají pacienti nad 18 roků, u kterých je zavedena terapie Ruconestem, doma k dispozici nejméně 2 balení Ruconestu, který je pacientovi vydáván v 'centru pro terapii HAE' spolu s lékařskou zprávou obsahující informaci o charakteru nemoci a možnostech léčebného zásahu, protože aplikace tohoto preparátu je vymezena jen pro lékaře. [46]“ [46]

Plazmatické koncentráty C1-INH (léčivé přípravky Berinert P a Cinryze)

Hlavní účel plazmatických koncentrátů derivátu lidského inhibitoru C1 esterázy (pdhC1-INH) spočívá především v substituční terapii akutní ataky hereditárního angioedému. Účinnost byla ověřena pomocí nekontrolovaných studií u rozsáhlých souborů pacientů a také kontrolovaných randomizovaných studií používající místo léčiva placebo. [46] [51] [52] [53]

„Plazmatický derivát lidského C1-INH (pdhC1-INH), antiesteráza C1 pod názvem Berinert P, je purifikovaná pasterizovaná a koncentrovaná forma ve formě lyofilizátu 500 U. Představuje nejstarší léčebný přípravek určený k léčbě akutní ataky HAE s vysokou účinností a bezpečností. [6]“ Berinert P je určen pro pacienty všech věkových kategorií. Doporučené skladování přípravku probíhá za pokojové teploty (2-25°C) a pacientům se aplikuje intravenózně pomocí jehly. Doporučená dávka je 20 U/kg a její stratifikace je určena podle hmotnosti jedince. [7] [46]

- Pod 50 kg – 500 U
- 50 až 100 kg – 1000 U
- Nad 100 kg – 1500 U

V případě podání 200 U/kg byl zaznamenán prokoagulační efekt. Vzhledem k tomu, že se jedná o desetinásobek terapeutické dávky, tyto nežádoucí příznaky se dosud nevyskytly u pacientů s hereditárním nebo získaným angioedémem, u kterých nedošlo k překročení doporučené hladiny. K terapii akutních atak se Berinert P podává pouze ve speciálních případech, které závisí na schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny. Preparát je nutné kontrolovat kvůli možnému riziku přenosu virové infekce, třebaže doposud takový případ popsán nebyl. Očekávané účinky na průběh akutní ataky se obvykle projevují do 30 minut od podání a trvají 2 až 4 dny. V případě nedostatečného účinku je možné podání Berinertu P po jedné hodině od první aplikace opakovat. [7] [46] [53] [55]

Dalším plazmatickým derivátem lidského C1-INH je Cinryze. Proces přípravy zahrnuje dvojitou nanofiltraci kvůli snížení rizika přenosu virových infekcí na pacienta. Cinryze je určen k terapii akutních atak a krátkodobé profylaxi u pacientů starších 2 let věku, dospívajících i dospělých pacientů s HAE. Také má ovšem uplatnění pro rutinní prevenci u pacientů starších 6 let věku, u kterých se vyskytují závažné a rekurentní ataky angioedémů, není u nich možné aplikovat orální preventivní léčbu nebo na ně nemá

opakovaná terapie akutních atak požadovaný účinek. Stejně jako u Berinertu P podléhá užívání tohoto léčivého přípravku v ČR schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny. [7] [46]

Ecallantide (léčivý přípravek Kalbitor a Shire)

Escallantid se řadí mezi vysoce specifické inhibitory lidského plazmatického kalikreinu a jeho úspěšná registrace proběhla zatím pouze v USA. Jedná se o aminokyselinový rekombinantní protein produkovaný expresí v kvasinkách *Pichia pastoris* s plazmatickým poločasem rozpadu 2 hodiny. [7] [55] [56] [57]

Přípravek je určen pro terapii všech druhů akutních atak hereditárního angioedému I. nebo II. typu u pacientů starších dvanácti let a je vydáván pouze na vyžádání. Mechanismus působení spočívá v inhibici štěpení kininogenu s vysokou molekulovou hmotností (HMWK) na bradikinin, dále v aktivaci faktoru XII a zastavení mechanismu pozitivní zpětné vazby, která by jinak vedla k produkci kallikreinu. Mezi hlavní rizika u podání Ecallantide patří potenciální závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe, které byly hlášeny u 3% až 4% léčených pacientů. Z toho důvodu by měl být tento léčivý přípravek podáván pouze zdravotnickým pracovníkem s příslušnou lékařskou podporou k léčbě anafylaxe. [7] [55] [57]

4.8.2 Krátkodobá profylaxe atak HAE

Cílem této terapie je prevence výskytu ataky angioedému u pacienta před, v průběhu a krátce také po předem známé činnosti nebo situaci, která může angioedémy vyvolat. Téměř vždy se jedná o přípravu před invazivním zdravotnickým výkonem, kdy je lokální výskyt otoku nejen nežádoucí, ale může významně ovlivnit průběh a způsobit následný negativní dopad nebo smrt. Mezi typické příklady vyžadující profylaxi u pacientů s hereditárním angioedémem patří stomatologické zákroky, výkony v cervikokraniální oblasti, endoskopická vyšetření (gastroskopie, bronchoskopie), tracheální intubace a chirurgická intervence v kterékoli části těla s použitím celkové nebo lokální anestezie. Ke vzniku ataky může dojít i přes zavedenou profylaxi, proto je nutná neustálá dostupnost terapie „on-demand“. Podle Maura Canciana by mělo být

doporučeno provádět krátkodobou profylaxi také při zátěžových životních situacích nebo v případě cestování do oblastí s omezenou dostupností zdravotní péče. [7] [24] [26] [46]

Léčebný postup je stejný pro hereditární i získaný angioedém a projevuje se i podobná klinická odezva. Současná krátkodobá profylaxe atak využívá především tyto přípravky:

- Berinert P nebo Cinryze (plazmatické koncentráty C1 inhibitoru)
- Danazol (atenuované androgeny)
- Kyselina tranexamová – přípravek Exacyl (látky s antifibrinolytickým účinkem)
- Krevní plazma [7] [24] [46]

Plazmatické koncentráty C1-INH (léčivé přípravky Berinert P a Cinryze)

Lékem volby je Berinert P, plazmatický koncentrát derivátu lidského inhibitoru C1 esterázy (pdhC1-INH), popisovaný u terapie akutních atak. Velikost dávky přípravku se pohybuje mezi 500 až 1000 U a podává se jednu až čtyři hodiny před plánovaným invazivním výkonem. Účinky podání Berinertu P trvají 2 až 4 dny. Při použití přípravku Cinryze (další pdhC1-INH) se doporučuje aplikovat dávku o velikosti 1000 U během 24 hodin před plánovaným invazivním výkonem. [7] [24] [46]

Atenuované androgeny (léčivý přípravek Danazol)

Atenuované androgeny patří mezi 17- α -alkylované syntetické deriváty anabolického steroidu, které zvyšují expresi C1-INH mRNA v játrech a ve vyšších dávkách zvyšují hladinu plazmatického C1 inhibitoru. Mezi důležité přípravky patří Danazol a mimo ČR také Stanazol a Oxandrolon. „*Danazol je potentní gonadotropní inhibitor s částečným antigestagenním, anabolickým a androgenním působením.* [46]“ Obvyklá dávka přípravku se pohybuje v rozmezí 400 až 600 mg/den (u dospělých je maximální dávka 600 mg/den, u dětí je maximální dávka 300 mg/den). První aplikace Danazolu se provádí 5 až 7 dnů před plánovaným výkonem a je třeba v terapii pokračovat ještě 2 až 3 dny po provedení operace. [24] [26] [46]

Antifibrinolytika (léčivý přípravek kyselina tranexamová – Exacyl)

Kyselina tranexamová (léčivý přípravek Exacyl) je charakterizována jako cyklický derivát kyseliny ϵ -aminokapronové. Přípravek je registrován v ČR s možností aplikace v injekční nebo tabletové podobě. Velikost doporučené dávky pro krátkodobou profylaxi je 1 g čtyřikrát denně nebo 75 mg/kg/den rozdělených do tří porcí během dne. První podání probíhá 5 dnů před plánovaným invazivním výkonem a poslední aplikace dva dny po jeho provedení. [24] [26] [46]

Mražená plazma

Nouzovým řešením krátkodobé profylaxe u jedinců s hereditárním angioedémem je podání mražené plazmy za účelem substituce chybějícího C1 inhibitoru. Aplikace plazmy musí proběhnout nejpozději 1 hodinu před plánovaným invazivním výkonem a je vhodné, aby byl pacient preventivně očkován proti hepatitidě B kvůli riziku přenosu této nemoci. [24] [26] [46]

4.8.3 Dlouhodobá profylaxe atak HAE

Dlouhodobá profylaktická terapie se uplatňuje u jedinců postižených četnými atakami angioedémů anebo těžkým průběhem příznaků výrazně omezujících kvalitu pacientova života, případně zaměstnání. Hlavním cílem této léčby je snížení frekvence přicházejících atak na méně než dvě během jednoho roku a také snížení jejich klinické závažnosti. Jako primární prevence vzniku nových atak angioedémů je nutná důsledná minimalizace kontaktů se známými spouštěči, které jsou individuální pro každého pacienta. Mezi obvyklé faktory patří eradikace původců infekcí, omezení stresových situací a případné vysazení látek zvyšující hladinu bradykininu (inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, estrogeny podávané ve formě perorálních kontraceptiv a substituční hormonální terapie atd.). [7] [24] [26] [46]

Léčebný postup je stejný pro hereditární i získaný angioedém a projevuje se i podobná klinická odezva. Současná dlouhodobá profylaxe atak využívá především tyto přípravky:

- Danazol (atenuované androgeny)
- Kyselina tranexamová – přípravek Exacyl (látky s antifibrinolytickým účinkem)
- Cinryze a Haegarda (plazmatické koncentráty C1 inhibitoru)
- Takhzyro (inhibice plazmatického kalikreinu) [7] [24] [46]

Atenuované androgeny (Léčivý přípravek Danazol)

Lékem volby u dlouhodobé profylaxe atak hereditárního angioedému jsou atenuované androgeny. Tyto látky patří mezi 17- α -alkylované syntetické deriváty anabolického steroidu (léčivé přípravky Danazol, Stanazol) a svým působením zvyšují expresi C1-INH mRNA a hladinu plazmatického C1 inhibitoru. Také je snaha o minimalizaci jejich vedlejšího, virilizačního efektu. [7] [24] [46]

Doporučená iniciační dávka Danazolu se pohybuje v rozmezí 400 až 600 mg/den a její aplikace probíhá až do vymizení všech zaznamenaných příznaků HAE. Po vymizení projevů následuje snížení terapeutické dávky na 50 až 100 mg, která se pacientovi podává jednou denně nebo obden a jejím cílem je navození dlouhodobé remise HAE. „*Účelem je tedy kontrola klinické aktivity nemoci bez ohledu na parametry komplementu (složky C4 a aktivity C1-INH)*“. [7]“ Tyto přípravky nejsou vhodné pro pacienty pod 18 let. Mezi další kontraindikace terapie atenuovanými androgeny patří: těhotenství, laktace, karcinom prsu nebo prostaty, nefrotický syndrom a alterace jater. [7] [24] [46]

Po zahájení léčby je nutná pravidelná monitorace, která jednou za 6 měsíců zahrnuje jaterní testy, lipidový profil, kompletní krevní obraz a vyšetření moče. U pacientů s naordinovanou dávkou 200 mg/den nebo méně, je také doporučeno, aby vždy jednou ročně absolvovali ultrazvukové vyšetření jater. [7] [24] [46]

Léčivé přípravky Stanazol a Oxandrolon mají srovnatelné účinky s Danazolem, ale v ČR se prozatím k dlouhodobé profylaxi nevyužívají. Pro zavedení terapie atenuovanými androgeny je nutné schválení revizního lékaře zdravotní pojišťovny. [7] [24] [46]

Antifibrinolytika (léčivý přípravek kyselina tranexamová – Exacyl)

Další, ale již méně účinnou možností dlouhodobé profylaxe, je podávání kyseliny tranexamové (cyklický derivát kyseliny ϵ -aminokapronové, která již není součástí českého lékopisu). Mechanismus účinků antifibrinolytik spočívá v inhibici aktivace plazminogenu, čímž u pacientů snižují frekvenci a intenzitu atak angioedémů. Prokázaný účinek pro dlouhodobou prevenci atak angioedémů nastává u vysoké dávky, 1000 až 3000 mg/den s postupným snižováním, rozdělené na tři nebo čtyři samostatné díly během dne. Přípravek Exacyl se v ČR předepisuje v podobě injekcí nebo tablet a je využíván především k profylaxi u žen ve fertilním věku. Také mají lepší profil bezpečnosti léčby u dětí, než terapie atenuovanými androgeny. [24] [58] [59]

Terapie antifibrinolytiky může být doprovázena řadou nežádoucích příznaků, jako jsou svalové nekrózy, astenie, myalgie, křeče, zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK), svalové křeče, posturální hypotenze a závratě, nauzea, průjem, bolesti břicha, dysmenorea, pruritus, trombóza nebo rozvoj glaukomu. Proto je nutné zařadit mezi kontraindikace pacienty s tromboembolickou příhodou, hyperfibrinolýzou v důsledku diseminované intravaskulární koagulace nebo těžkou renální insuficiencí. Mezi doporučená vyšetření po zahájení léčby patří 1x za 6 měsíců stanovení kreatinkinázy, testy jaterní a renální funkce a rozbor moče. Dále je doporučeno každý rok absolvovat kontrolu u očního lékaře kvůli riziku rozvoje glaukomu. [7] [24] [46]

Koncentráty C1 inhibitoru (přípravky Cinryze a Haegarda)

Jedním z trendů současné doby pro prevenci atak angioedémů je substituční terapie pomocí přípravku Cinryze, který patří mezi plazmatické koncentráty C1 inhibitoru. Jeho užívání pro dlouhodobou profylaxi bylo povoleno v říjnu 2008 pro cílovou skupinu pacientů starších než 9 let a dospělých. Velikost účinné dávky je 1000 U, aplikované dvakrát týdně. U každého pacienta je však nutné stanovit individuální hladinu v rozmezí 500 až 1000 U podané jednou až třikrát během týdne. Indikací pro zahájení léčby pomocí koncentrátů C1 inhibitoru může být například výskyt vážných atak i přes dlouhodobé podávání vysokých dávek atenuovaných androgenů nebo jejich vysazení z důvodu negativních vedlejších účinků. [24] [46] [60]

V červnu 2017 byl americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) uvolněn nový plazmatický koncentrát C1 inhibitoru označený jako Haegarda. Jedná se o první terapeutický přípravek pro rutinní profylaxi atak hereditárního angioedému, který se podává subkutánně, čímž udržuje úroveň funkční aktivity C1-INH a zároveň umožňuje eliminaci potřeby žilního vstupu. Aplikace probíhá dvakrát týdně a může ji snadno provádět sám pacient. V rámci prováděných klinických studií byl zaznamenán pokles četnosti symptomů hereditárního angioedému o 95 % a potřeba takzvané záchranné léčby se snížila dokonce o 99 %. Přípravku byl přiznán status „orphan“ (léčivo určené pro terapii vzácné nemoci). [61]

Lanadelumab (léčivý přípravek Takhzyro)

Takhzyro je přípravek určený pro rutinní prevenci rekurentních atak hereditárního angioedému u adolescentů nad 12 let a dospělých, který má slibný léčivý účinek bez vážných vedlejších nebo abstinenčních příznaků. Doporučená iniciační dávka je 300 mg jednou za dva týdny, která se aplikuje v podobě injekce. U stabilních pacientů bez výskytu nových atak je možné dávku o 300 mg aplikovat pouze jednou za čtyři týdny. Mechanismem působení je inhibice proteolytické aktivity plazmatického kalikreinu, který má významnou úlohu pro regulaci krevního tlaku, trombózu a zánětů. Požadovaného efektu je dosaženo díky monoklonální protilátce lanadelumab, která je účinnou látkou léčiva. Přípravku byl přiznán status „orphan“ (léčivo určené pro terapii vzácné nemoci). [62] [63] [64]

Tabulka 5 Léčba HAE a její dostupnost v České republice [14]

Lék	Schválení v ČR	Indikace	Způsob podání	Věkové omezení	Možnost použití v těhotenství
Inhibitor C1-esterázy (Berinert)	Registrován, schválena úhrada	Akutní ataka, krátkodobá profylaxe před výkonem	i.v.	Bez omezení	Ano
Inhibitor C1-esterázy (Cinryze)	Registrován, úhrada nestanovena	Akutní ataka, krátkodobá i dlouhodobá profylaxe	i.v.	Bez omezení	Ano
Rekombinantní inhibitor C1-esterázy (conestat, Ruconest)	Registrován, schválena úhrada	Akutní ataka	i.v.	Dospělí	Ne
Icatibant (Firazyr)	Registrován, schválena úhrada	Akutní ataka	s.c., možná domácí léčba	Starší 18 let	Jen ve výjimečných případech
Ecallantide (Dyax, Kalbitor)	Není povolen	Akutní ataka	s.c.	Starší 16 let	Ne
Danazol (Danatrol)	Specifický léčebný program	Profylaxe	p.o.	Dospělí	Ne
Kyselina tranexamová (Exacyl)	Registrován, schválena úhrada	Profylaxe	p.o.	Nad 1 rok věku	Nedoporučuje se v 1. trimestru

Tabulka 6 Klinické a laboratorní sledování léčeného pacienta s HAE [46]

Typ léčby	Vyšetření u první návštěvy	Vyšetření po ½ roce	Vyšetření po 1 roce
Androgen	Sonografie břicha Krevní obraz Jaterní enzymy Lipidový profil Biochemie moče	Klinické vyšetření Sonografie břicha Krevní obraz Jaterní enzymy Lipidový profil Biochemie moče	A1-fetoprotein Sonografie břicha
Antifibrinolytika	Hemokoagulace	Svalové enzymy (aldoláza, kreatin- fosfokináza) Jaterní a renální fce. Biochemie moče	Oční vyšetření
pdh C1 inhibitor	Sérologie (HCV, HBV, HIV, parvovirus B19)		Sérologie (HCV, HBV, HIV, parvovirus B19)
rh C1 inhibitor	sp. IgE (králík)		sp. IgE (králík)

5. Cíl práce

Teoretická část této diplomové práce se věnuje základním informacím o hereditárním angioedému. Zahrnuje stručnou historii tohoto dědičného onemocnění, genetickou stránku, patofyziologii, rozdělení jednotlivých typů HAE, symptomy, laboratorní metody používané k diagnostice HAE a současné možnosti terapie.

Praktická část se věnuje popisu vzniku a vývoje sebesuzovacích metod pro pacienty s angioedémy a statistickému zpracování dotazníků od 66 pacientů s hereditárním angioedémem vyplněných na čtyřech ambulancích při fakultních nemocnicích, které se zaměřují na toto onemocnění.

Hlavním cílem práce je dozvědět se více o kvalitě života pacientů s HAE v dnešní době. V diskuzi jsou zpracované výsledky z vyplněných dotazníků pro pacienty s hereditárním angioedémem a tyto výsledky jsou dále porovnávány s údaji z jiných světových zdrojů.

6. Metodika

Literatura, kterou jsem použil pro sepsání a zpracování teoretické části práce, byla vyhledána z dostupných tištěných a internetových zdrojů. Dále byly použity informace získané z dokumentace a osobních konzultací na odborných pracovištích imunologie ve fakultních nemocnicích Hradec Králové a Motol, kde sídlí specializovaná centra pro pacienty s hereditárním angioedémem.

Pro zpracování praktické části této diplomové práce jsem použil údaje získané ze tří cizojazyčných dotazníků pro hodnocení kvality života pacientů s rekurentním angioedémem. Dotazníky jsem přeložil do českého jazyka a rozdál pacientům v období od 13. 9. 2018 do 20. 3. 2019.

Jedná se o dotazníky:

- Angioedém – kvalita života (Angioedema - Quality of Life; AE-QoL)
- Skóre aktivity angioedému (Angioedema Activity Score; AAS)
- Angioedém – kontrolní test (Angioedema Control Test; ACT)

Dotazníky vyplnilo 66 pacientů s HAE, kteří navštěvují jedno ze čtyř specializovaných pracovišť pro toto onemocnění v ČR. Věkové zařazení zúčastněných pacientů je dospělí a dospívající nad 12 let. Statistické výsledky uvedených odpovědí jsou zpracovány do přehledných grafů. Cílem je vyhodnotit současný stav frekvence i závažnosti atak angioedémů a názory pacientů na omezení kvality jejich života vlivem HAE a výsledky porovnat s provedenými statistikami v jiných zemích.

6.1 Vznik a vývoj dotazníků pro hodnocení kvality života s HAE

Hereditární angioedém je charakterizován opakovaným a nepředvídatelným výskytem kožních a slizničních otoků v kterékoli části těla. Tyto otoky se obvykle vyvíjí postupně během několika hodin, pomalu se zvyšují po dobu 12–36 hodin, a následně ustupují po 2-5 dnech, pokud nejsou léčeny nebo nevedou ke smrti. Mohou být bolestivé anebo deformující, a vyvolat závažná omezení u provádění běžných činností, problémy ve škole nebo vést k negativním dopadům v zaměstnání. Velkou zátěží pro pacienty ovšem mohou být také dlouhotrvající úzkost a obavy z náhlého nečekaného příchodu ataky, což ovlivňuje jejich kontakt s jinými lidmi. Z toho důvodu bylo nutné vytvořit symptomaticky specifické nástroje pro sledování aktivity angioedémů a posuzování úrovně poškození kvality života pacientů s tímto vzácným a potenciálně život ohrožujícím onemocněním. [65] [66] [67]

6.1.1 Angioedém – kvalita života (Angioedema - Quality of Life; AE-QoL)

Dotazník AE-QoL byl vytvořen v roce 2012 ve společnosti MOXIE Company v Německu díky práci Wellera K. a spol. Sběr dat probíhal na oddělení dermatologie a alergologie v Charité-Universitätsmedizin Berlin a na katedře dermatologie University Medical Center Mainz v období od dubna 2011 do ledna 2012. Vývoje dotazníku se účastnilo celkem 120 dospělých pacientů s rekurentními angioedémy. Jako intelektuální a strukturální model, ze kterého autoři při tvorbě AE-QoL vycházeli, sloužil dotazník kvality života pro pacienty s urtikarií (Urticaria Quality of Life; CU-Q2oL). [67]

Pro identifikaci generování a položek zahrnující důležité oblasti poškození kvality života vlivem výskytu angioedémů byly použity 3 strategie:

- Rozhovory s 10 pacienty s rekurentními angioedémy
- Systematický průzkum dostupné literatury zabývající se angioedémy
- Rozhovory se zdravotními odborníky na angioedémy v zapojených centrech

Všechny získané názory byly přeformulovány do otázek nabízejících 5 možných stupňovitých odpovědí, přičemž bylo možné zaškrtnout vždy pouze jednu. Odpovědi znějí: nikdy, zřídka, někdy, často a velmi často. Časový rámec jednotlivých otázek zahrnuje sledování posledních 4 týdnů. [67]

Na následné snaze o snížení počtu položek z původních 29 a validaci metody se podílelo 110 pacientů. Dotazovaní u každé položky vybrali, jestli se s ní během minulého roku setkali nebo ne. Pokud byla odpověď pozitivní, tak druhým krokem byl výběr jedné z pěti možností (od nedůležité až po velmi důležité) podle toho, kolikrát s ní daný pacient v posledním roce přišel do kontaktu a jak ovlivnily kvalitu jeho života. Výsledky byly vyjádřeny jako „četnost“ pacientů (poměr, který zaznamenal problém v příslušné položce během minulého roku) a „význam“ (průměrná významnost každé položky). „Dopad“ položek byl vypočítán jako součin „četnosti“ a „významu“ (analýza dopadu). Po analýze byly vyloučeny všechny položky, jejichž hodnota dopadu byla nižší než 1,5. Zároveň byly odstraněny také 4 položky týkající se lokality otoků, protože přímo nehodnotí kvalitu života. Celkový počet položek se ustálil na 17 otázkách. [67]

- 1 až 5 (omezení běžného života a činností vlivem atak angioedémů)
- 6 až 9 (negativní vliv atak angioedémů na spánek a koncentraci)
- 10 až 17 (strach, ostych a omezení výběru jídel/nápojů vlivem atak angioedémů)

Cílem validace metody bylo určit domény v dotazníku a hodnotit jejich platnost, vnitřní soudržnost (homogenita domén) a spolehlivost. Za tímto účelem vyplnilo všech 110 pacientů dotazníky o kvalitě jejich života a aktivitě angioedémů, vyžadující sociodemografická data (věk pohlaví atd.). Dále validace zahrnovala dermatologický index kvality života (DLQI), generický zdravotní průzkum pomocí dotazníku Short Form obsahující 36 otázek o kvalitě života související se zdravím (SF-36) a všechny vygenerované položky pro tvorbu AE-QoL. Citlivost na změnu AE-QoL byla určena korelací změn ve skóre v průběhu času se změnami aplikovaných kotev. Pro určení vhodných domén v dotazníku byla provedena analýza předběžných faktorů, která obsahovala složkovou analýzu s ortogonální rotací Varimax a Kaiserovou normalizací. Celkově byly u dotazníku AE-QoL určeny čtyři domény:

- omezení činnosti (zaměstnání, fyzické aktivity, volný čas, sociální vztahy)
- ovlivnění spánku, únava a změny nálady
- strach a ostych vyvolaný atakami nebo nepředvídatelností jejich příchodu
- omezení v oblasti výběru nebo samotné konzumace jídel a nápojů [68]

V rámci testování schopnosti poskytovat stabilní skóre v krátkém časovém období byl dotazník AE-QoL dvakrát rozdán stejnému vzorku obsahujícímu 46 pacientů s HAE. Časový interval mezi prvním a druhým rozdááním dotazníků byl tři týdny. Výsledná zpracování ukázala dobrou reprodukovatelnost. Kromě angioedémů je hodnocení kvality života zvláště důležité a užitečné také u přechodných záchvatů astmatu nebo epilepsie. U všech těchto onemocnění jsou totiž příznaky nejen nepředvídatelné, ale také viditelné a potenciálně nebezpečné až život ohrožující, a genericky používané nástroje jako SF-36 nejsou dostatečně specifické a citlivé. [67]

Dotazník AE-QoL se ukázal jako první funkční symptomaticky specifický nástroj pro posouzení různých aspektů života a změny jejich kvality u pacientů postižených rekurentními angioedémy nebo urtikárií v průběhu času, včetně změn způsobených terapií této nemoci. Jeho vyplnění trvá méně než 5 minut, nevyžaduje dohled odborného pracovníka a byl přeložen do 23 jazyků. Díky tomu může sloužit jako cenný nástroj v budoucích klinických studiích nebo při běžné péči o pacienta a sledování zátěže jeho onemocnění. Např. bylo na základě klinických zkušeností doporučeno zvážit podávání přípravků pro dlouhodobou profylaxi u pacientů, u kterých je zaznamenáno více než 12 středně závažných až těžkých atak nebo byli postiženi angioedémem více než 24 dní v rámci jednoho roku. Jiným klinickým využitím může být podpora výzkumu jednotlivých skupin recidivujících angioedémů nebo vyvíjení a ověřování nových přípravků pro jejich léčbu. [67]

Dotazníky AE-QoL byly využity například u studie HELP pro hodnocení kvality života pacientů léčených pomocí lanadelumabu, přípravku pro dlouhodobou profylaxi, jehož mechanismem účinku je inhibice proteolytické aktivity plazmatického kalikreinu. Studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a kontrolovaná pomocí placeba podávaného kontrolní skupině. Účastníci dostávali lanadelumab v koncentraci 150 mg každé 4 týdny, 300 mg každé 4 týdny, 300 mg každé 2 týdny nebo placebo po dobu 26 týdnů. Dotazníky AE-QoL byly rozdáány vždy s odstupem jednoho měsíce a počítaly se celkové i doménové hodnoty (funkčnost, únava/koncentrace, strach/hanba/výživa). Výsledky byly porovnávány mezi jednotlivými skupinami. U pacientů léčených lanadelumabem bylo prokázáno významné snížení celkového i doménového skóre AE-QoL ve srovnání se skupinou, kde se podávalo pouze placebo. [68]

6.1.2 Skóre aktivity angioedému (Angioedema Activity Score; AAS)

Dotazník AAS byl vytvořen v roce 2013 ve společnosti MOXIE Company v Německu díky práci Wellera K. a spol. Jedná se o první validovaný a spolehlivý nástroj pro měření a sledování aktivity onemocnění u pacientů s rekurentním angioedémem. Dotazník AAS doplňuje již zmiňovaný AE-QoL a pomáhá zvýšit kvalitu budoucích klinických výzkumů nebo rozhodovat ohledně léčby pacientů v běžné péči. [69]

Generování položek pro dotazník AAS bylo provedeno podle současných doporučení:

- komunikace s odborníky
- provedení literární rešerše ohledně již existujících nástrojů
- shromáždění publikovaných informací o aktivitě pacientů s angioedémem
- rozhovory s 10 pacienty trpícími HAE nebo se u nich projevila chronická spontánní urtikou (csU).

Ve fázi hodnocení a validace obsahoval tento dotazník 13 položek, z nichž každá se týkala předchozích 24 hodin. Úvodní otázkou bylo, jestli se u pacienta vyskytl během posledních 24 hodin angioedém. Další položky se vyplňovaly pouze v případě, že odpověď na první otázku byla pozitivní. Později byly z dotazníku odstraněny otázky týkající se lokality angioedémů, výskytu dyspnoe a aplikované léčby. Jedná se sice o užitečné údaje, které poskytují informace ohledně charakteristik jednotlivých otoků u sledované populace, ale nejsou vhodné pro měření aktivity nemoci, který je v tomto případě chápán jako kombinace závažnosti symptomů a frekvence jejich výskytu. [69]

Sběr dat probíhal na oddělení dermatologie a alergologie v Charity Universitätsmedizin Berlin a na katedře dermatologie University Medical Center Mainz v období od dubna 2011 do ledna 2012. Hodnocení dotazníku se účastnilo celkem 110 a následné validace 80 pacientů starších 18 let s rekurentním angioedémem (HAE I. či II. typu a csU), kteří před zahájením podepsali písemný informovaný souhlas. [69]

Pacienti, kteří se účastnili fáze hodnocení všech použitých položek, jednorázově vyplnili hodnotící formuláře. Nejprve zaškrtnli, jestli se s danou položkou setkali během minulého roku, a pokud ano, tak následně vybrali jednu z pěti možností určující její důležitost (od *'není důležité'* až po *'mimořádné důležité'*). Získané výsledky byly

vyjádřeny jako „četnost“ pacientů (poměr pacientů, kteří zaznamenali problém uvedený v příslušné položce) a „význam“ (význam každé posuzované položky). „Dopad“ každé položky byl vypočítán jako součin „četností“ a „významu“ (analýza dopadu). Cílem analýzy bylo vyloučit všechny položky s nízkým skóre dopadu. Pacienti byli navíc požádáni o zhodnocení srozumitelnosti a úplnosti uvedených položek. [69]

Účastníci fáze validace měli za úkol každodenní vyplnění všech předběžně vybraných položek po dobu 12 týdnů. Pacienti byli navíc požádáni, aby vždy jednou týdně zaznamenali aktivitu jejich atak angioedémů v posledních sedmi dnech na 10 centimetrové vizuální analogové stupnici a pětibodovém Linkertově testu (možnosti: žádný, mírný, přiměřený, těžký, velmi těžký). Pro určení vhodných domén a jejich rozměry v dotazníku byla provedena analýza předběžných faktorů, která obsahovala složkovou analýzu s ortogonální rotací Varimax a Kaiserovou normalizací. Pro redukci počtu položek byla provedena regresní analýza. Kromě toho ve 4. a 12. týdnu vyplňovali všichni zúčastnění pacienti dotazníky AE-QoL a SF36. Využití údajů z těchto již existujících obecných měřidel kvality života spočívalo v provedení testů konvergentní platnosti, aby se zjistilo, zda spolu položky, stupnice i celkové nástroje souvisí, přičemž byla prokázána dobrá korelace. [69]

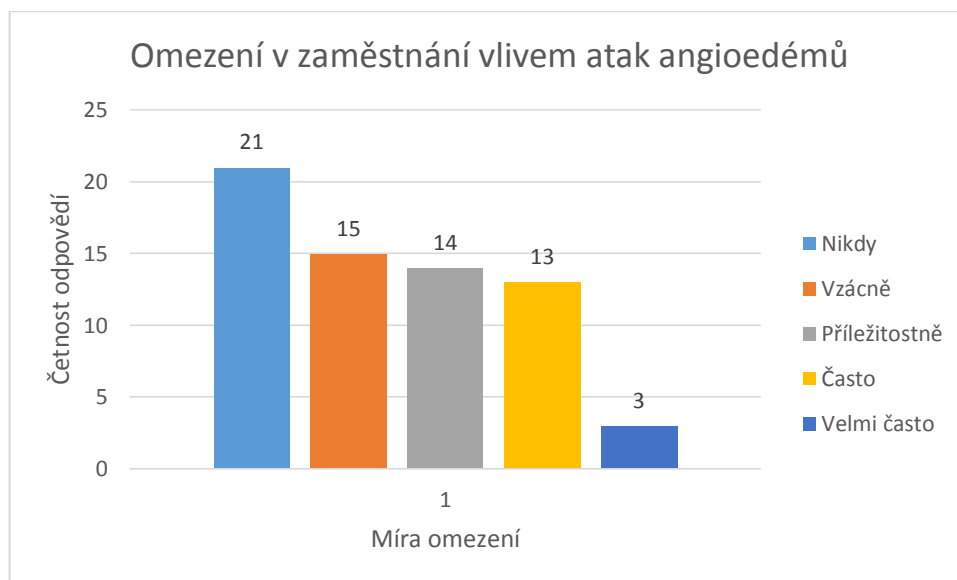
Dotazník AAS se ukázal jako první funkční jednorozměrný nástroj pro posouzení aktivity onemocnění u pacientů s rekurentním angioedémem. Obsahuje pouze 5 otázek se třemi nebo čtyřmi možnými odpověďmi, které se týkají denní doby výskytu angioedému a jejich závažnosti. Lze ho vyplnit za kratší dobu než 1 minuta a nevyžaduje dohled odborného pracovníka, takže si ho pacient může odnést a vyplnit doma. Hlavní uplatnění AAS spočívá především v monitorování reakcí u klinických studií nebo jako pomocný faktor pro rozhodování o léčbě během rutinní péče. Výhodou této studie je zahrnutí většiny věkových skupin (kromě nezletilých), různých stupňů vzdělání, pacientů obou pohlaví i typů rekurentních angioedémů. Dotazník AAS je tedy vhodný pro rutinní klinickou praxi na zdravotnických pracovištích a byl již přeložen do 21 jazyků. U pacientů s chronickou urtikárií může být AAS doplněn o dotazník „Urticaria Activity Score (UAS), ale tento nástroj se vztahuje pouze na podlitiny a svědění, nikoli na angioedém. [69]

7. Výsledky

Ke statistickému zpracování a vyhodnocení byly použity údaje z 3 dotazníků pro kvalitu života s hereditárním angioedémem vyplněných 66 pacienty. Dotazníky byly rozdány v období od 13. 9. 2018 do 20. 3. 2019 na čtyřech specializovaných pracovištích pro hereditární angioedém – ve fakultní nemocnici v Motole v Praze, ve fakultní nemocnici v Hradci Králové, ve fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně a ve fakultní nemocnici v Plzni. Věkové zařazení zúčastněných pacientů jsou dospělí a dospívající nad 12 let. Vzorek zahrnuje 24 mužů a 42 žen.

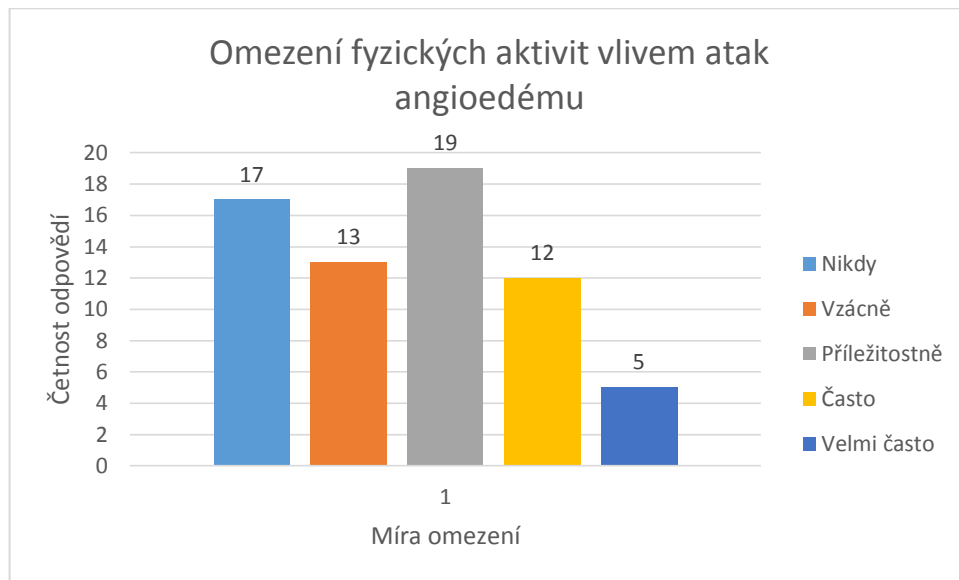
7.1 Angioedém - Kvalita života (AE-QoL)

1) Omezení ve vykonávání zaměstnání nebo školy vlivem atak angioedémů



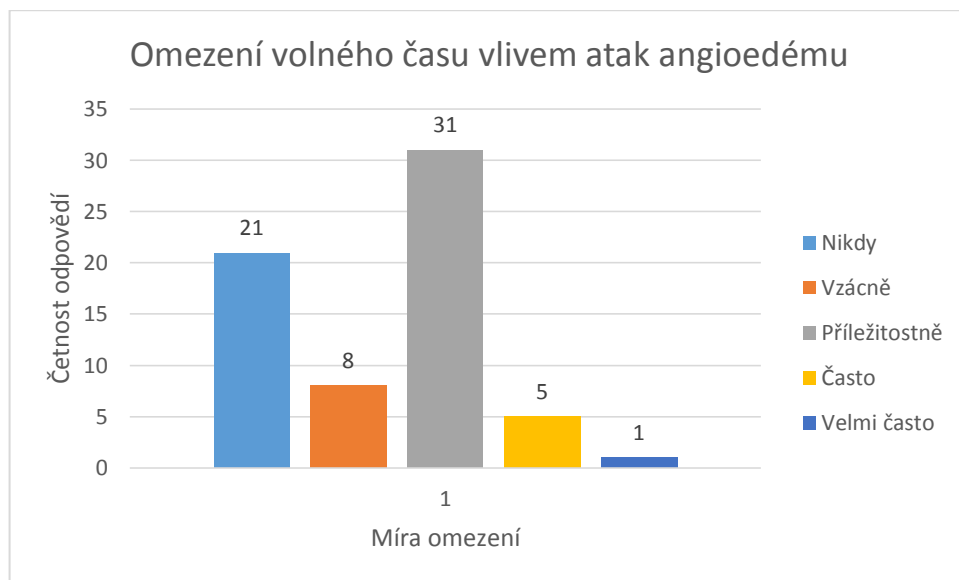
Graf 1 Četnost omezení ve vykonávání zaměstnání vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech

2) Omezení ve vykonávání fyzických aktivit vlivem atak angioedémů



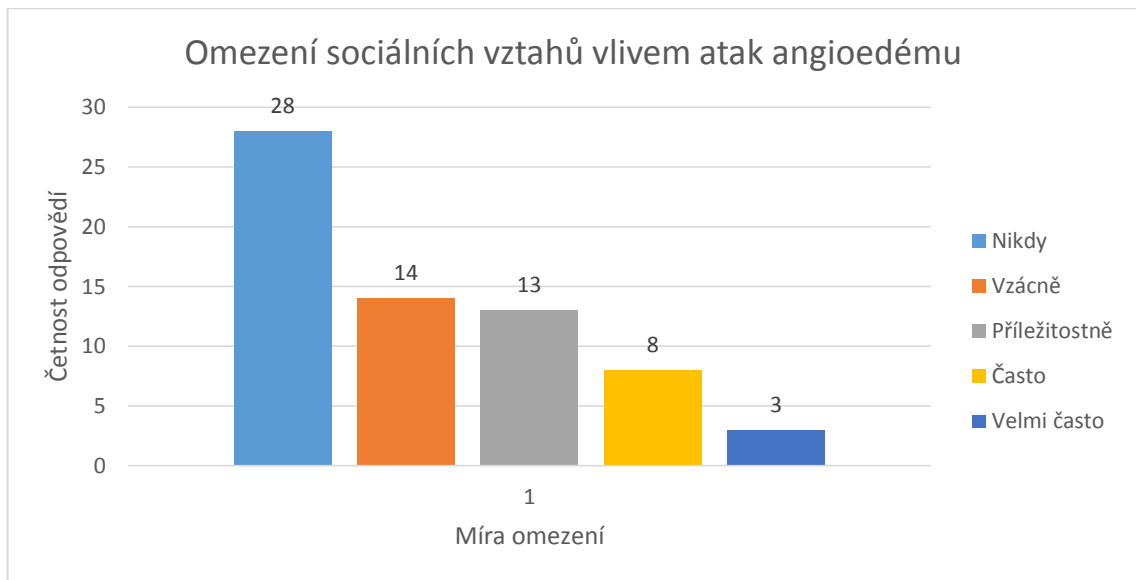
Graf 2 Četnost omezení ve vykonávání fyzických aktivit vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech

3) Omezení volného času vlivem atak angioedémů



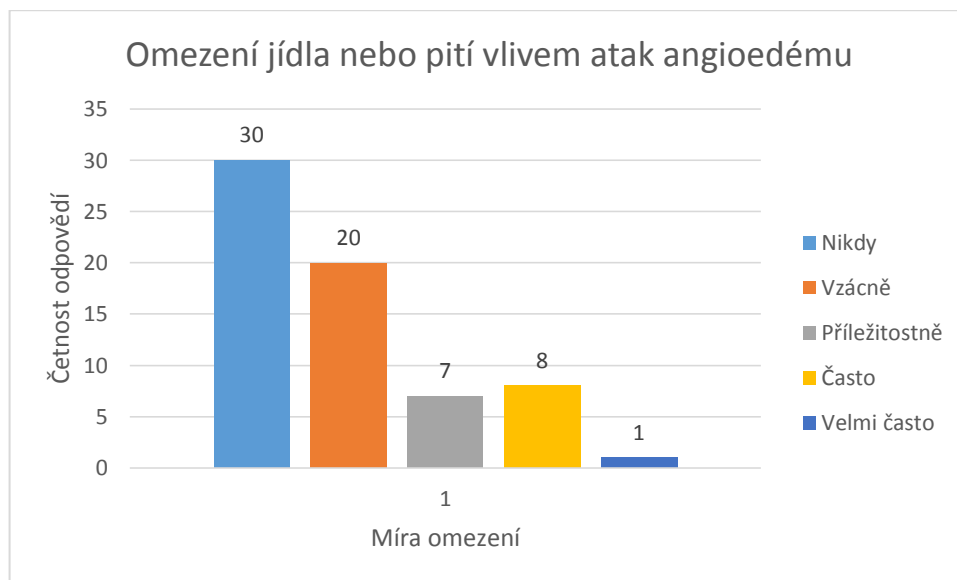
Graf 3 Četnost omezení ve volném čase vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech

4) Omezení sociálních vztahů vlivem atak angioedémů



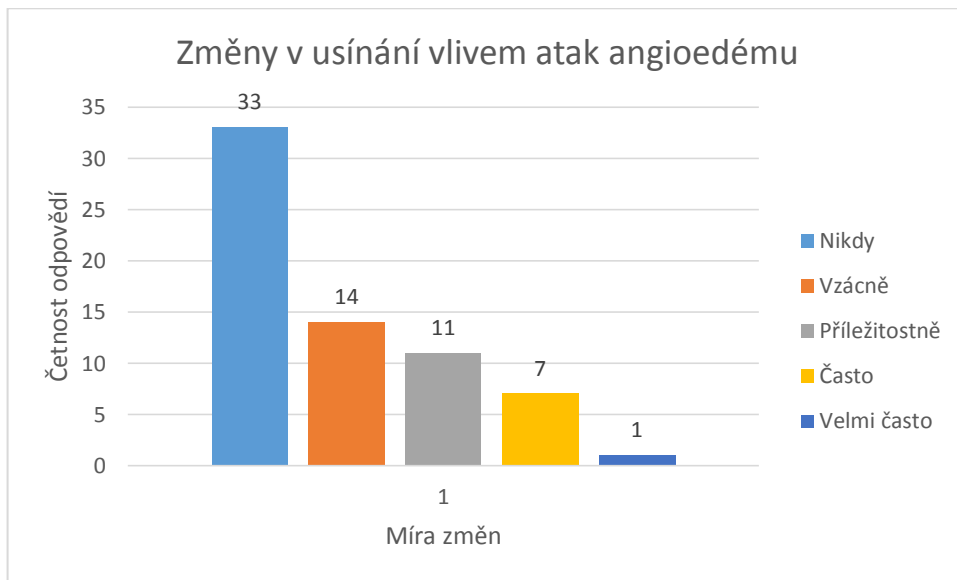
Graf 4 Četnost omezení v oblasti sociálních vztahů vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech

5) Omezení v přijímání jídla nebo nápojů vlivem atak angioedémů



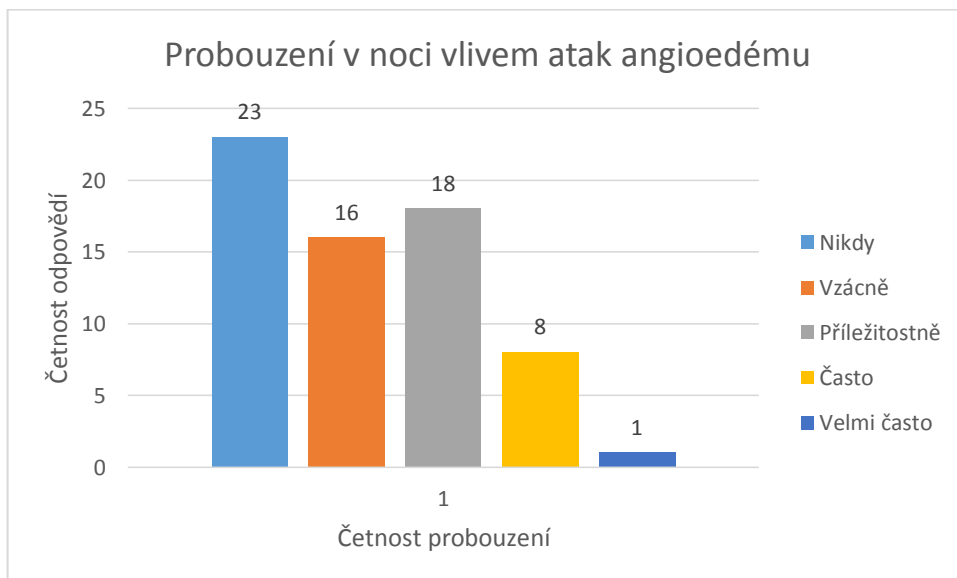
Graf 5 Četnost omezení spojených s konzumací jídel a nápojů v posledních 4 týdnech

6) Změny v usínání vlivem atak angioedémů



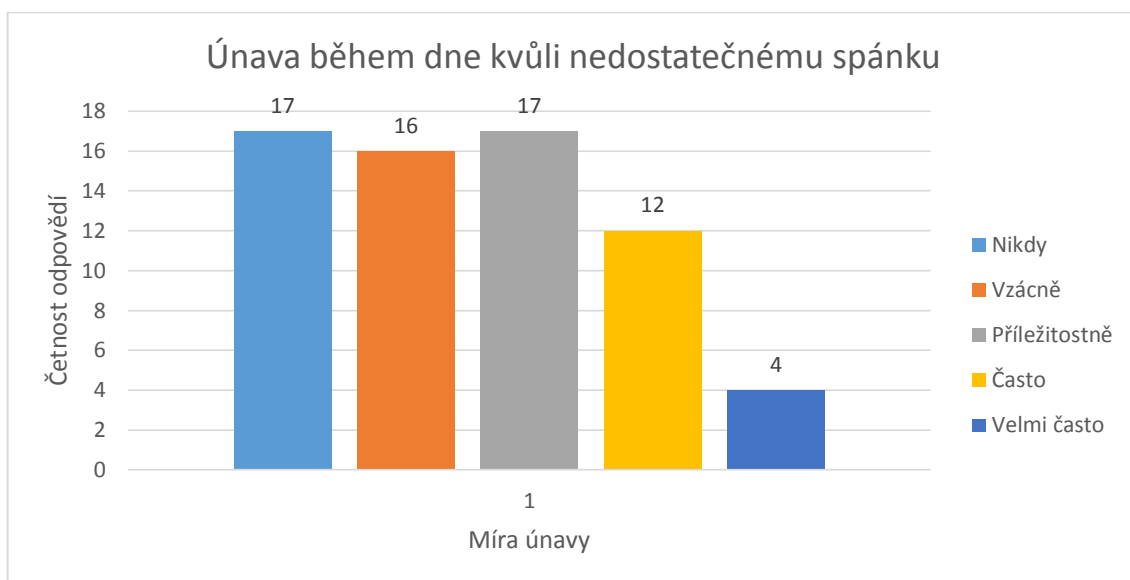
Graf 6 Četnost změn v usínání vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech

7) Probouzení během noci vlivem atak angioedémů



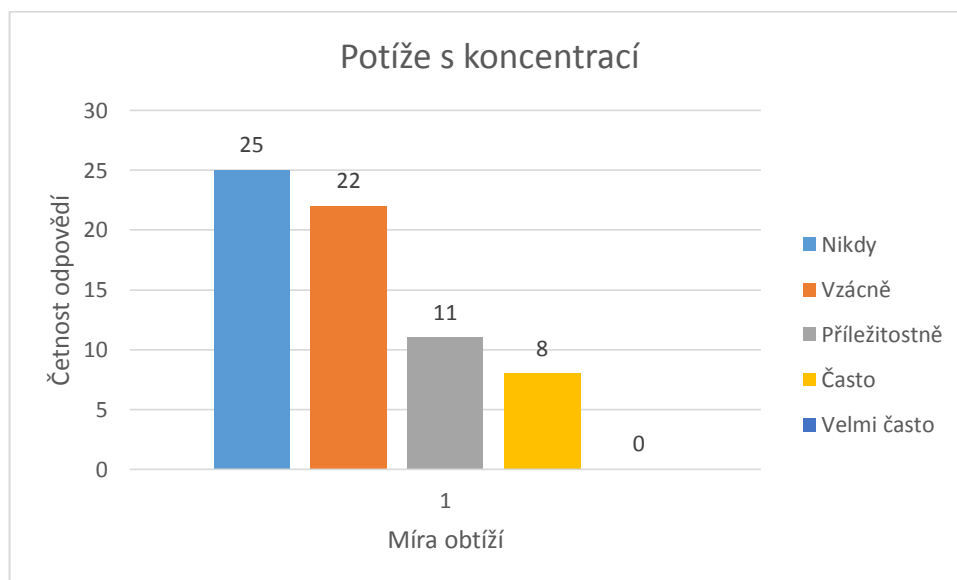
Graf 7 Četnost probouzení během noci vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech

8) Únava během dne z důvodu nedostatečného nočního spánku



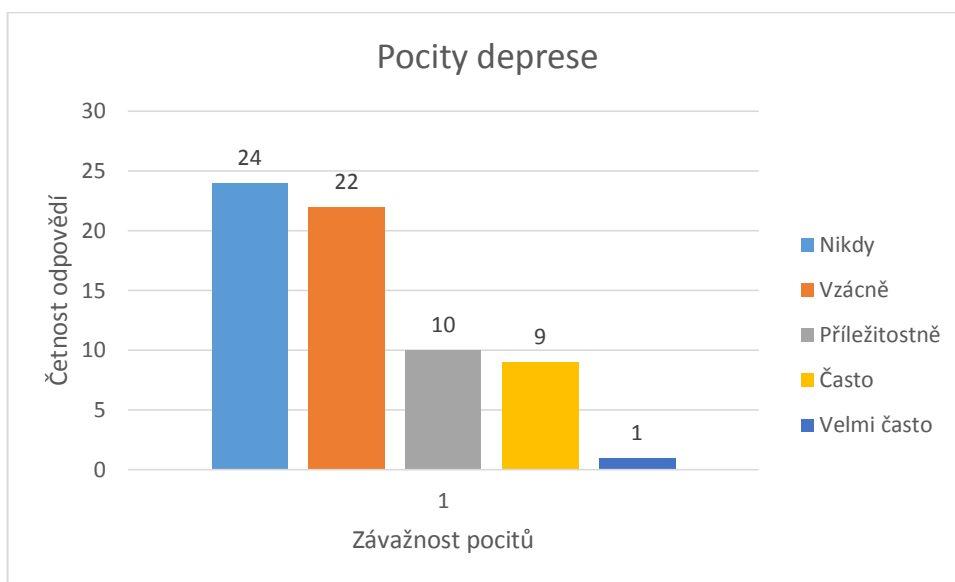
Graf 8 Četnost únavy během dne vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech

9) Potíže s koncentrací vlivem atak angioedémů



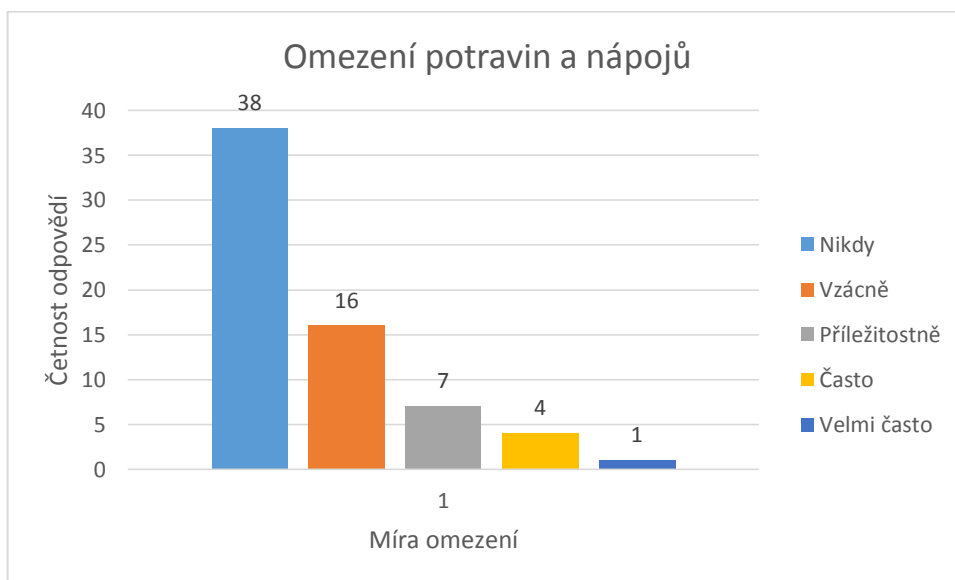
Graf 9 Četnost problémů s koncentrací vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech

10) Pocity deprese vlivem atak angioedémů



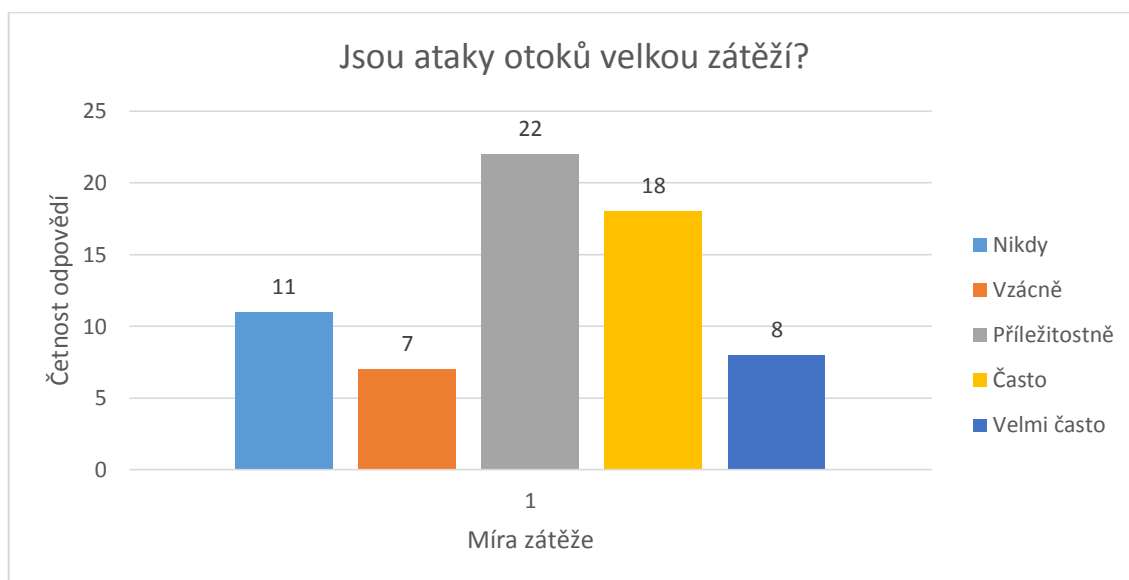
Graf 10 Četnost pocitů deprese vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech

11) Omezení ve výběru jídel nebo nápojů vlivem atak angioedémů



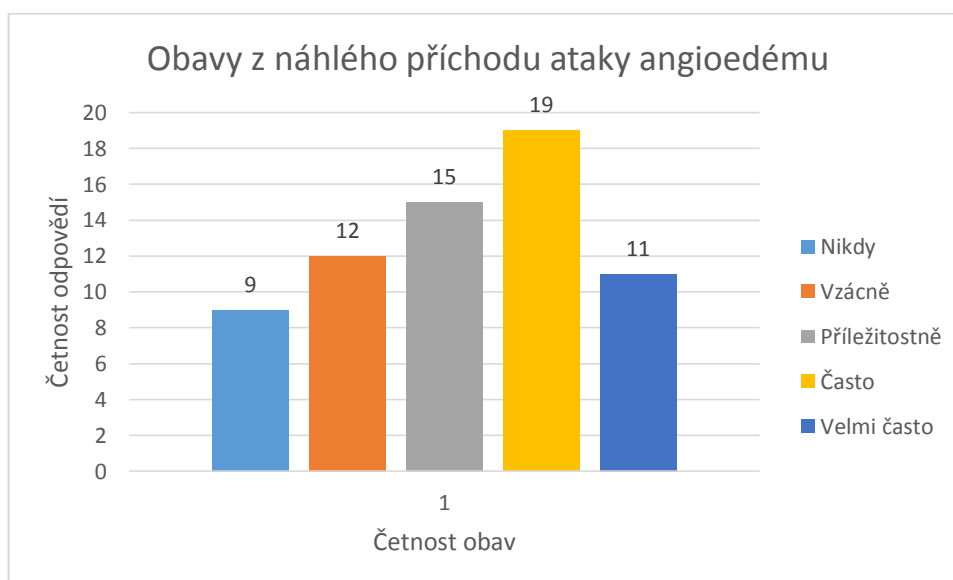
Graf 11 Omezení ve výběru jídel a nápojů vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech

12) Vnímání atak angioedémů jako velká zátěž



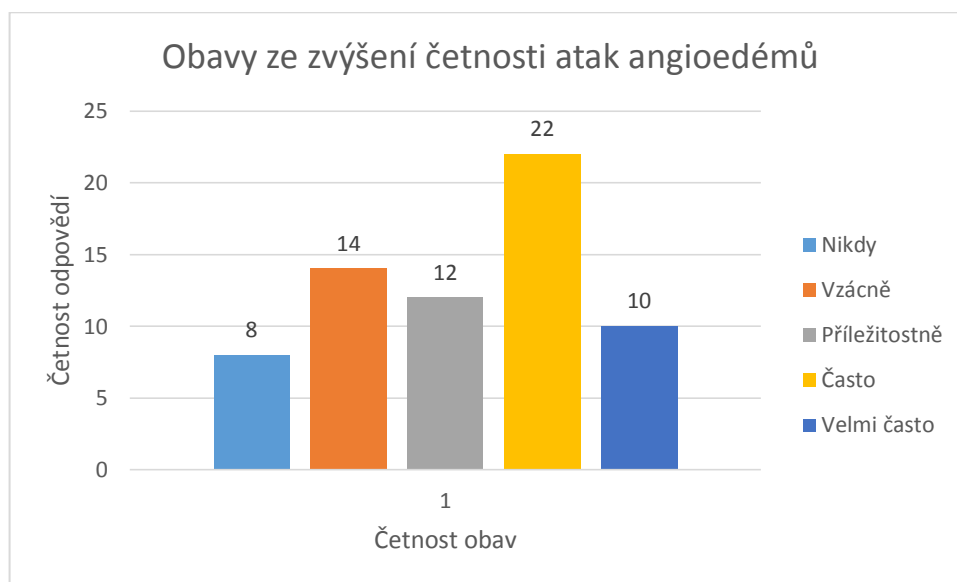
Graf 12 Četnost pocitů atak angioedémů jako velká zátěž v posledních 4 týdnech

13) Obavy z náhlého příchodu ataky angioedému



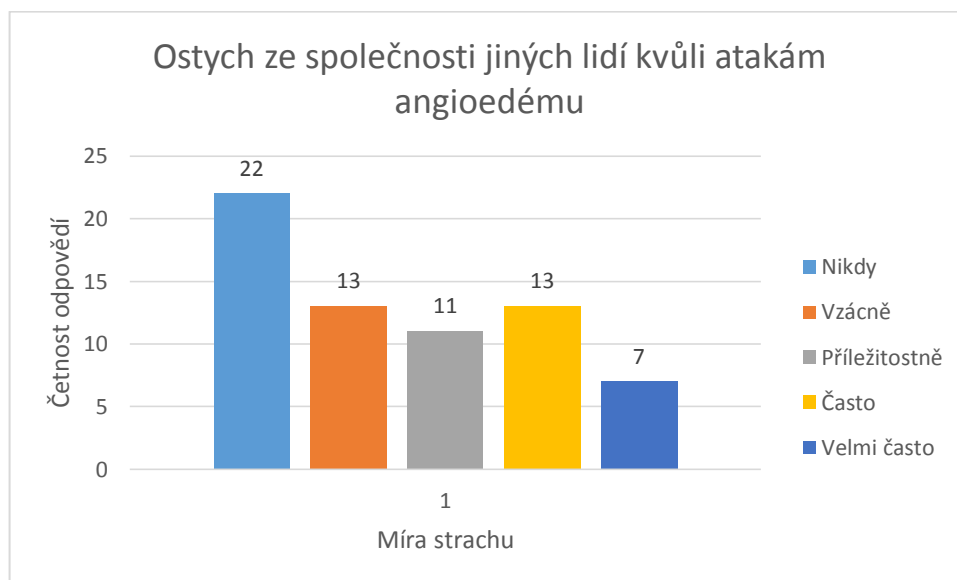
Graf 13 Četnost obav z náhlého příchodu atak angioedémů v posledních 4 týdnech

14) Obava ze zvýšení četnosti atak angioedémů



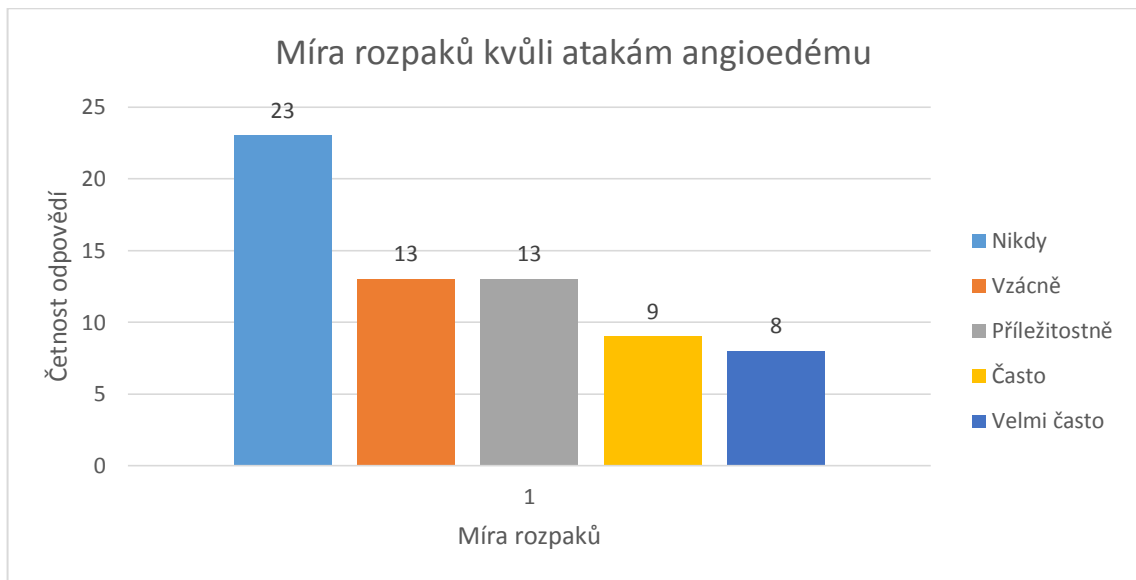
Graf 14 Četnost obav ze zvýšení četnosti atak angioedémů v posledních 4 týdnech

15) Ostych nebo strach ze zapojení do společnosti vlivem atak angioedémů



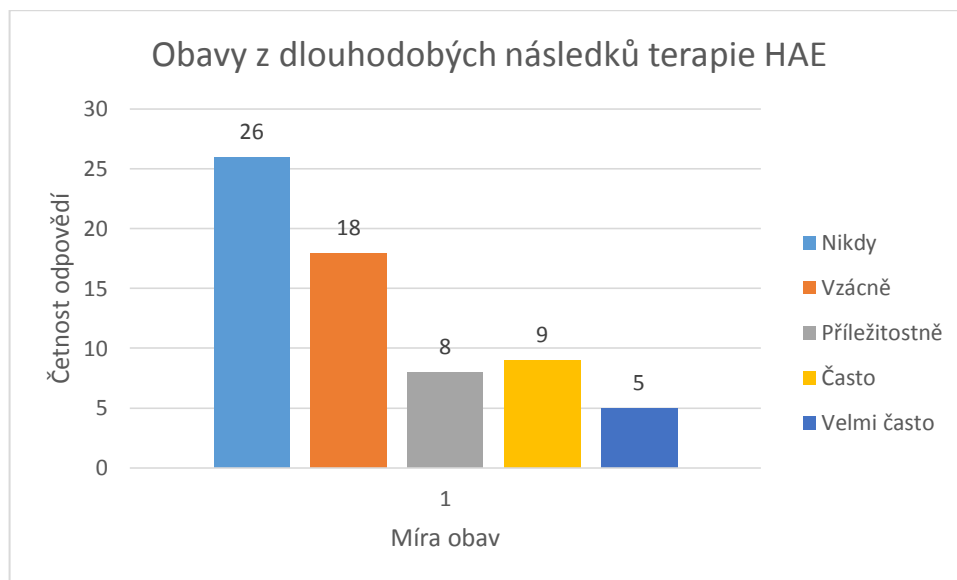
Graf 15 Četnost pocitů ostychu nebo strachu ze společnosti vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech

16) Vyvolávají otoky angioedémů nesmělost nebo rozpaky?



Graf 16 Četnost pocitů nesmělosti nebo rozpaků vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech

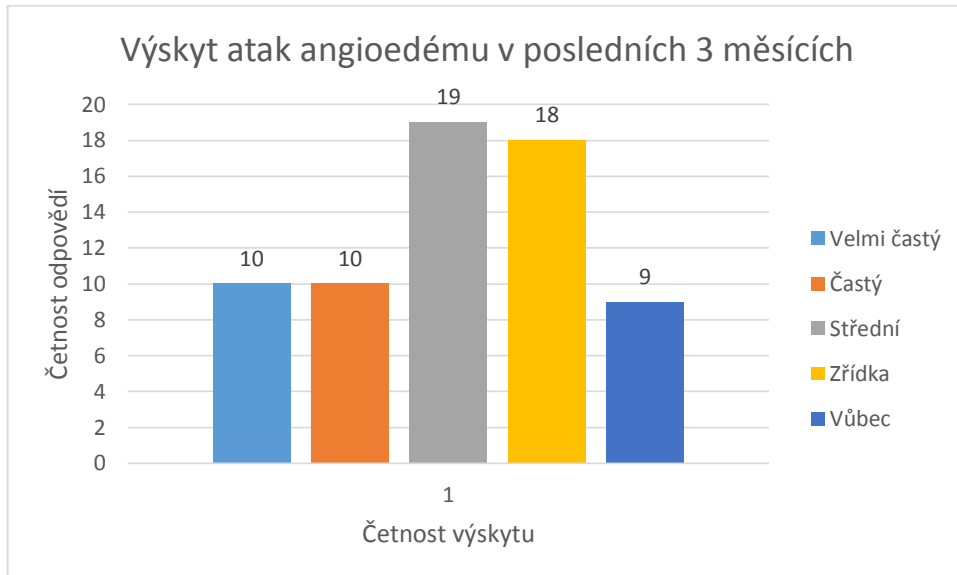
17) Obavy, že léčba atak angioedémů zanechá dlouhodobé následky



Graf 17 Četnost obav z dlouhodobých následků terapie HAE v posledních 4 týdnech

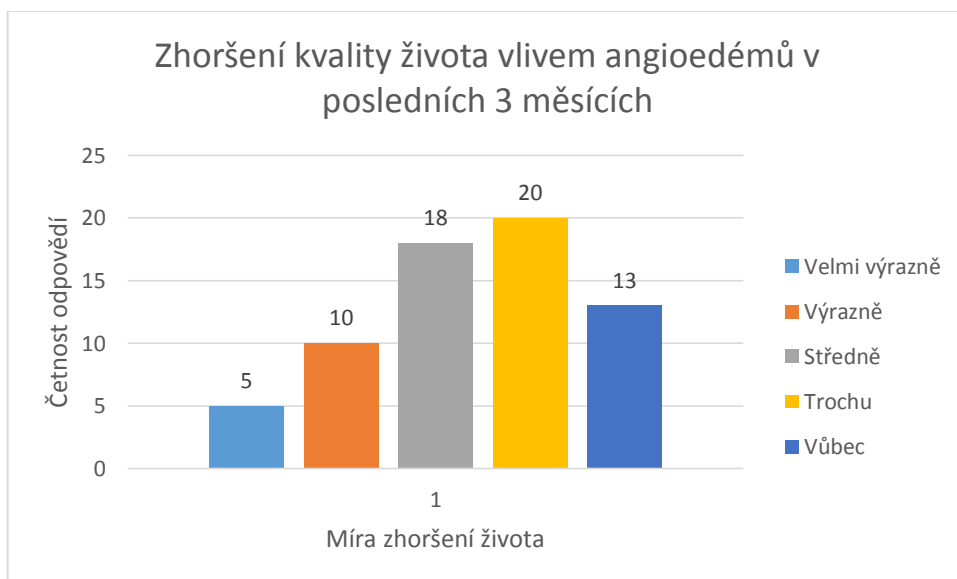
7.2 Angioedém kontrolní test (AECT)

1) Výskyt angioedému v posledních 3 měsících



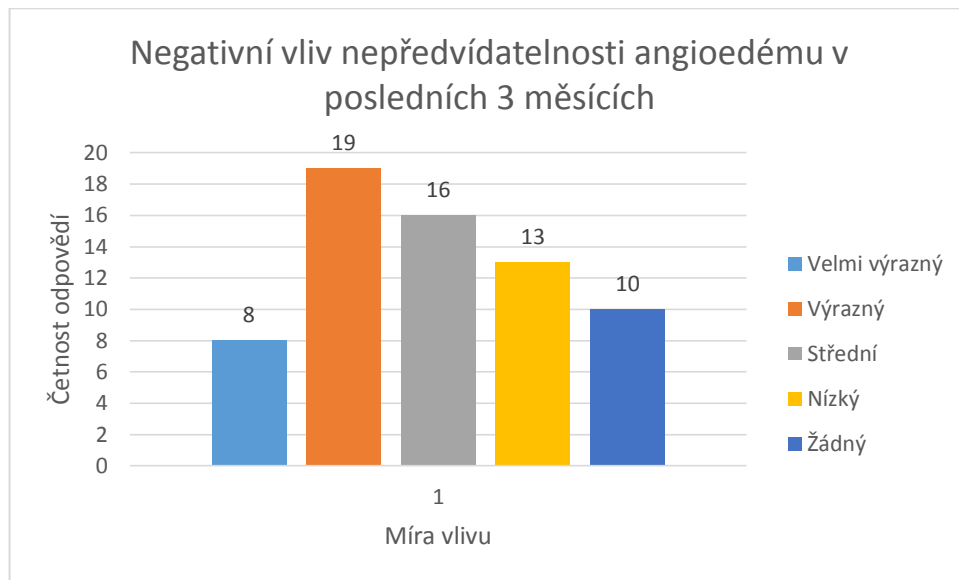
Graf 18 Četnost výskytu angioedémů v posledních 3 měsících

2) Zhoršení kvality života vlivem angioedému v posledních 3 měsících



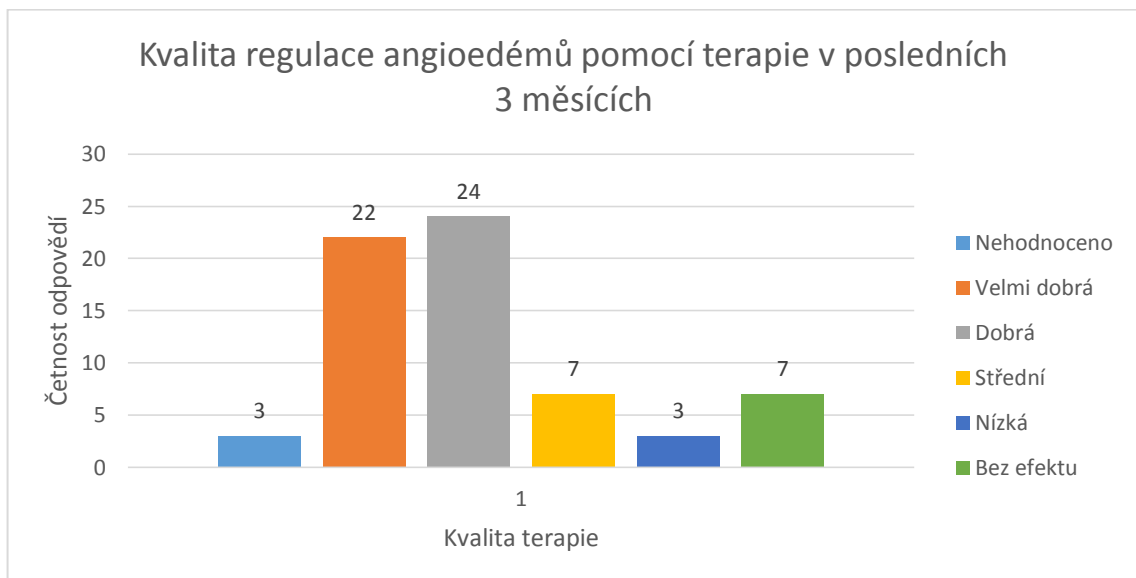
Graf 19 Míra zhoršení kvality života vlivem angioedémů v posledních 3 měsících

3) Negativní vliv nepředvídatelnosti angioedému v posledních 3 měsících



Graf 20 Míra negativního vlivu nepředvídatelnosti angioedémů v posledních 3 měsících

4) Kvalita regulace angioedémů pomocí terapie v posledních 3 měsících

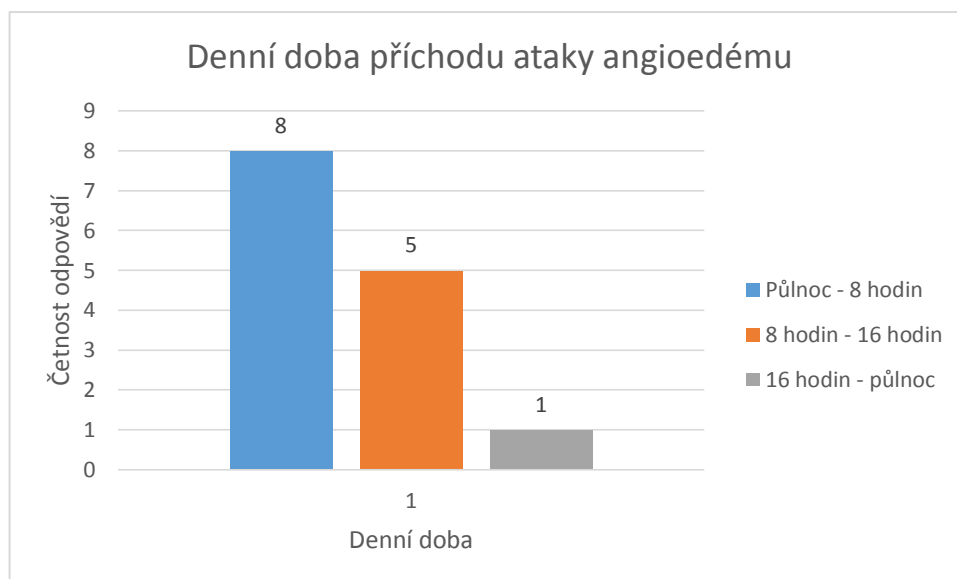


Graf 21 Míra regulace angioedémů vlivem terapie v posledních 3 měsících

7.3 Skóre aktivity angioedému (AAS)

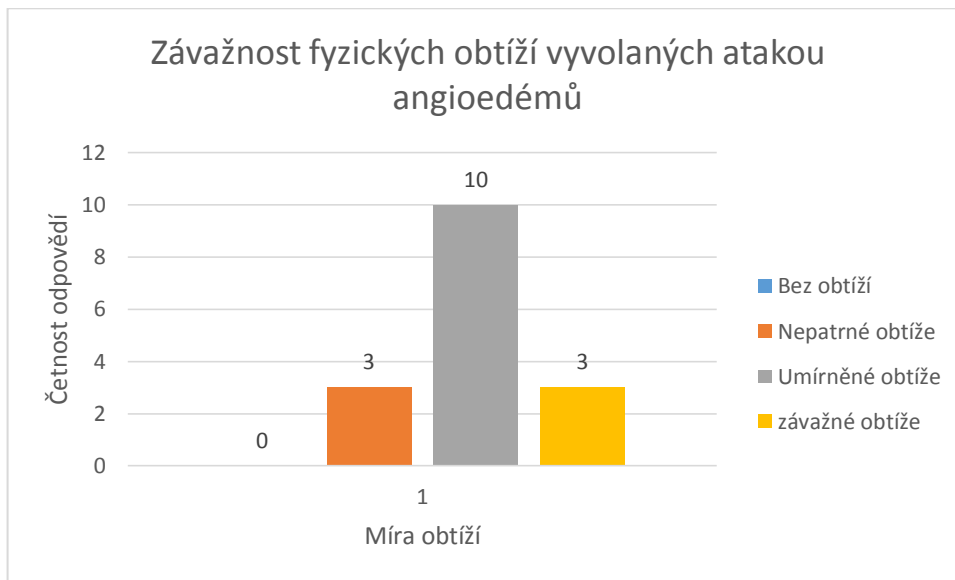
Na první otázku týkající se výskytu ataky angioedému v posledních 24 hodinách odpovědělo pozitivně pouze 14 pacientů z celkového počtu 66. Těchto 14 pacientů dále vyplňovalo 5 otázek hodnotících míru fyzických obtíží, schopnosti vykonávat běžné činnosti, ovlivnění vzhledu a hodnocení celkové závažnosti atak angioedémů. Oproti předchozím dvěma dotazníkům (AE-QoL a AECT) ovšem dotazovaní pacienti u některých otázek zvolit více než jednu odpověď.

1) Denní doba výskytu ataky angioedémů (zaškrtnout všechna období)



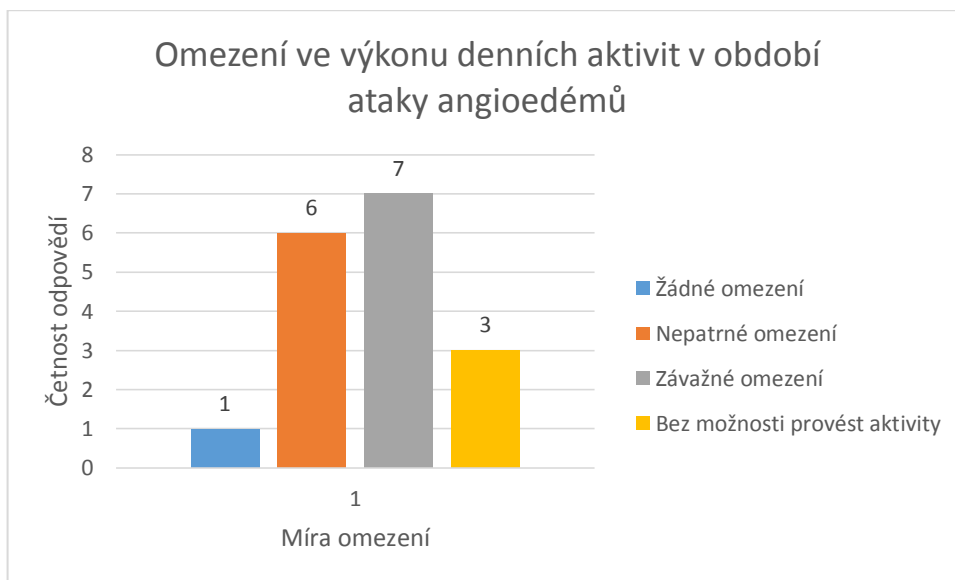
Graf 22 Vyjádření denní doby příchodu ataky angioedémů v posledních 24 hodinách

2) Závažnost fyzických obtíží vyvolaných atakou angioedémů



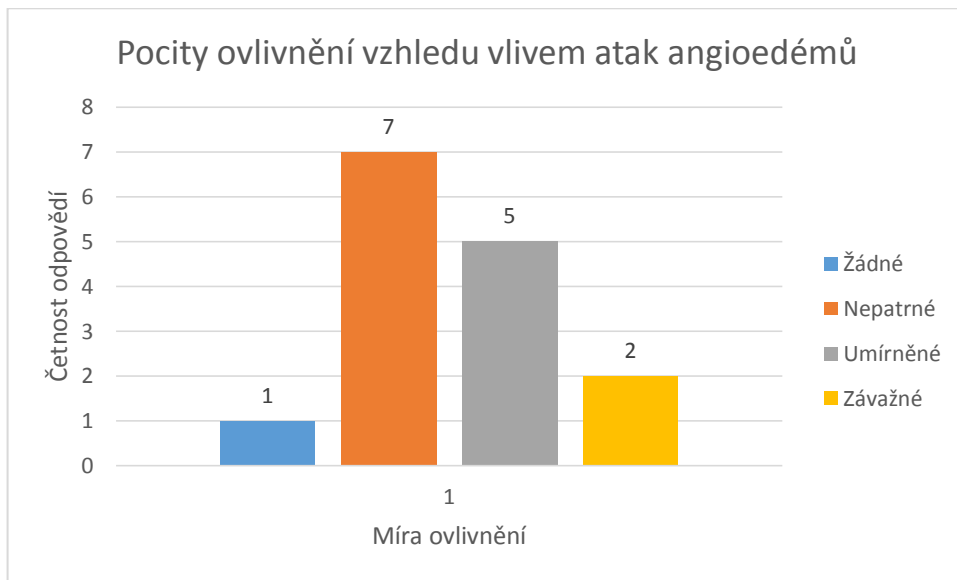
Graf 23 Míra závažnosti fyzických obtíží vyvolaných atakou angioedémů v posledních 24 hodinách

3) Omezení schopnosti vykonávat denní aktivity v období ataky angioedému



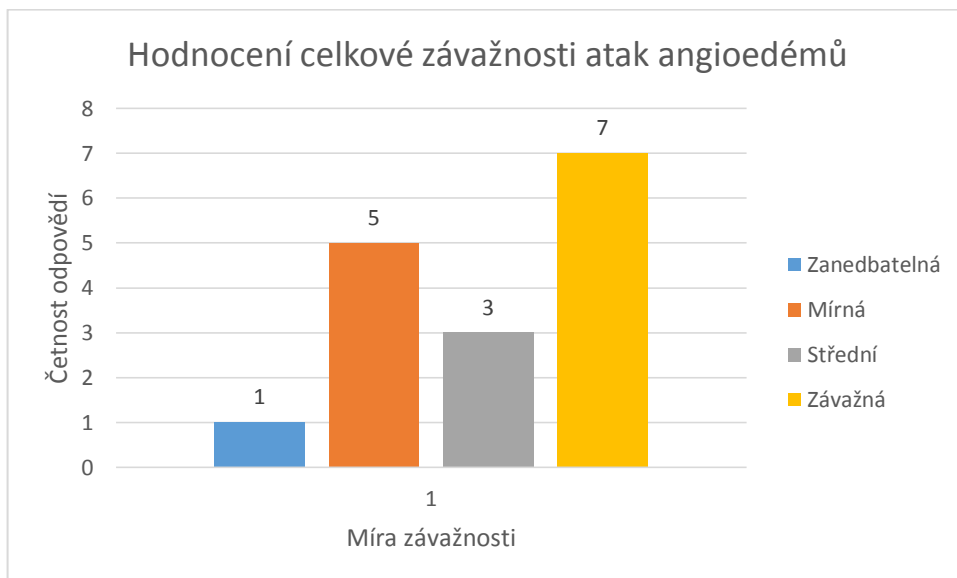
Graf 24 Míra omezení denních aktivit vlivem atak angioedémů v posledních 24 hodinách

4) Přítomnost pocitu, že ataka angioedémů ovlivnila Váš vzhled



Graf 25 Míra pocitů ovlivnění vzhledu vlivem atak angioedémů v posledních 24 hodinách

5) Celková závažnost atak angioedémů



Graf 26 Hodnocení celkové závažnosti atak angioedémů v posledních 24 hodinách

8. Diskuze

Výskyt jednotlivých forem hereditárního angioedému celosvětově pomalu narůstá, stále však patří mezi vzácná autosomálně dominantně dědičná onemocnění. Jeho frekvence se v současné době pohybuje kolem 1:50 000 až 1:10 000. Z toho plyne, že v ČR je možné očekávat přítomnost více než 300 pacientů, ale v registru jich bylo v polovině dubna 2019 zaznamenáno pouze 168. Samotný laboratorní průkaz není složitý, ale hlavním problémem je nízká informovanost o tomto onemocnění mezi pracovníky ve zdravotnictví, především praktickými lékaři, kteří se s těmito pacienty dostávají nejčastěji do kontaktu. Angioedémy nemusí být patrné pouhým pohledem a pokud se vyskytují v oblasti gastrointestinálního traktu, mohou být snadno zaměněny za náhlou příhodu břišní. To ve výsledku vede k nepotřebným operacím, které zatěžují pacienta i zdravotnický systém. Správná identifikace tohoto onemocnění je bez pozitivní rodinné anamnézy, která chybí až u 25 % pacientů, provedena mnohdy až v dospělosti po řadě různých vyšetření na jiná onemocnění. V Evropě je průměrná doba do stanovení diagnózy hereditárního angioedému 10 let. Ve Velké Británii (Anglie, Skotsko a Wales) bylo v roce 2014 průměrné trvání diagnózy HAE 10 let u I. typu, 18 let u II. typu a 5 let pro získaný angioedém. [7] [70] [71]

Pacienti trpí nepředvídatelným výskytem atak angioedémů s různou mírou závažností, který může významně komplikovat jejich běžný život a aktivity. Důležitá tedy není jenom správná diagnostika onemocnění, ale také snaha o zlepšení kvality jejich života, kterou je možné během sledování a terapie kontrolovat pomocí osobních konzultací na ambulanci jednoho ze specializovaných center. Mezi další vhodné nástroje patří různé dotazníky, protože jsou jednoduché na administraci a následné zpracování. Kromě toho většinou nevyžadují dohled lékaře, takže si je pacienti mohou odnést domů a po předem určeném čase (podle dotazníku) donést do nemocnice již vyplněné.

Použité dotazníky pro pacienty s hereditárním angioedémem slouží k vyhodnocování kvality života v období posledních čtyř týdnů (AE-QoL), zhodnocení aktuálního zdravotního stavu v období posledních tří měsíců (AECT), a vyhodnocení aktivity onemocnění z posledních 24 hodin a případně následných dnů (AAS). Někteří dotazovaní pacienti se ovšem po vyplnění domnívali, že pro získání plnohodnotných údajů sledují dotazníky příliš krátké časové období. Mezi uváděné důvody patřil především názor, že v delším období bude pravděpodobněji zachycen skutečný

dlouhodobý stav pacientů. Kromě toho v období čtyř týdnů nebo tří měsíců jsou údaje více zatížené nepředvídatelností příchodu jednotlivých atak angioedémů a může se stát, že jednorázový výskyt ovlivní výsledné hodnocení jedním nebo druhým směrem. Z toho důvodu lze usuzovat, že by mohlo být pro budoucí klinické studie a rutinní kontroly pacientů s HAE přínosné vytvořit nástroje, jejichž časové okno bude zjišťovat informace z posledních šesti měsíců nebo celého minulého roku.

Hereditární angioedém patří mezi onemocnění s autosomálně dominantní dědičností, což znamená, že přenos na potomky není ovlivněn pohlavím dítěte. Proto by se dalo usuzovat, že zastoupení mužských a ženských pacientů bude přibližně stejné. Výjimku tvoří HAE III. typu, který je vzácný a postihuje výhradně ženy, protože má souvislost s vyšší hladinou estrogenů. Fyzicky se tato forma HAE projevuje nejčastěji během těhotenství nebo v rámci užívání perorální antikoncepce či estrogenní hormonální léčby. Během sběru údajů jsem ovšem získal vyplněné dotazníky od 64 pacientů, mezi kterými bylo 23 mužů a 41 žen, což mezi zastoupením pohlaví vytváří znatelný nepoměr, který neodpovídá současným údajům o zaregistrovaných pacientech s HAE v ČR. U všech tří hlavních typů HAE je sice registrováno více postižených žen, než mužů, ale přesto se zastoupení pohlaví blíží rovnováze.[7]

Tabulka 7 Zastoupení pohlaví u jednotlivých forem HAE v ČR z dubna 2019 [71]

	Muži (47 %)	Ženy (53 %)
HAE I. Typu	70	76
HAE II. Typu	9	12
HAE III. Typu	0	1

Na základě těchto údajů nelze vyloučit, že ženy chodí na pravidelné kontroly nebo konzultace na specializovaná centra pro pacienty s HAE poctivěji než muži. Také je pravděpodobné, že se ochotněji účastní různých studií, protože u většiny průzkumů a studií věnovaných HAE převažují ženy nad zastoupením mužů. Všem pacientům s HAE je doporučeno, aby na kontroly chodili jednou za půl roku, dále při doplnění akutní léčby nebo při velmi nízkém výskytu symptomů alespoň jednou ročně. Kromě klinické prohlídky od lékaře zahrnují tyto návštěvy odběry krve pro krevní obraz, jaterní testy a další doprovodná laboratorní vyšetření napomáhající sledování zdravotního stavu pacientů.

8.1 Zhodnocení výsledků z vyplněných dotazníků AE-QoL

Dotazník AE-QoL slouží pro vyhodnocování kvality života pacientů s HAE, přičemž vyjadřuje četnost obtíží nebo negativních změn v časovém rozmezí posledních čtyř týdnů u 17 oblastí. U každé otázky je možnost výběru z pěti odpovědí, přičemž vždy je možné zvolit pouze jednu. Dotazník je rozdělen do tří částí, které zahrnují:

- 1. – 5. otázka (omezení u provádění běžných činností vlivem atak angioedémů)
- 6. – 9. otázka (změny v oblasti spánku a koncentrace vlivem atak angioedémů)
- 10. – 17. otázka (deprese, strach, ostych nebo omezení vyvolané atakami angioedémů)

Prvních pět otázek dotazníků se týká míry omezení v určitých oblastech aktivního života (zaměstnání, fyzické aktivity, volný čas, sociální vztahy, jídlo a nápoje). Ze zpracovaného vzorku vyplněných dotazníků vyšlo najevo, že u většiny pacientů dochází v různé míře k negativním omezením v průběhu jejich zaměstnání, fyzických aktivit i volného času vlivem příchodu ataky angioedémů. V oblasti zaměstnání a náplně volného času nebylo podle zvolených odpovědí nikdy omezeno pouze lehce přes jednu třetinu pacientů (36,4 %). Nejčastěji omezovanou oblastí jsou fyzické aktivity, což je logické, protože fyzická námaha patří mezi nejčastější spouštěče atak angioedémů a více než čtvrtina dotazovaných (25,8 %) je v této oblasti omezována často nebo dokonce velmi často. Nicméně 17 pacientů (25,8 %) uvedlo, že ataky angioedémů jejich činnost v této oblasti nikdy neomezovaly. Sociální vztahy a stravování patří mezi oblasti, které pacienty omezují méně. U většiny dotazovaných nedochází k žádnému negativnímu ovlivnění (přes 40 %) nebo se jedná pouze o vzácné případy. Příležitostné, časté nebo velmi časté omezení se v oblasti sociálních vztahů objevují pouze u 36,4 % a v oblasti konzumace jídla či pití u 24,2 % tázaných pacientů.

Šestá až devátá otázka se týká změn v oblasti spánku nebo koncentrace. Ukázalo se, že polovina dotazovaných pacientů (50 %) nezaznamenala i přes své onemocnění žádné změny v usínání a 14 pacientů (21,2 %) pouze vzácně. Na druhou stranu většina pacientů uvedla, že se vlivem příchodu ataky angioedému někdy v noci budí a téměř tři čtvrtiny (74,2 %) pociťuje přes den únavu způsobenou nedostatečným nočním spánkem. Převážně se jedná o vzácný (24,2 %) nebo příležitostný výskyt (25,8 %), ale 12 pacientů (18,2 %) zaznamenává únavu často a 4 (6,1 %) dokonce velmi často. Problémy

s koncentrací se mezi pacienty pravděpodobně příliš nevyskytují. U 25 dotazovaných (37,9 %) nebyly nezaznamenány žádné negativní změny v této oblasti a 22 (33,3 %) pacientů uvedlo, že potíže s koncentrací byly zaznamenány pouze vzácně. Kromě toho žádný z 64 pacientů nezvolil možnost, že by ho provázely problémy s koncentrací „velmi často“.

Desátá až sedmnáctá otázka se týká především negativního vlivu atak angioedémů na psychický stav pacientů (deprese, obavy, ostych, nesmělost a rozpaky). Více než polovina dotazovaných (63,6 %) zaznamenala v posledních čtyřech týdnech pocity deprese, třebaže většinou pouze vzácně (33,3 %). U 9 pacientů (13,6 %) se ovšem pocity deprese vyskytují často a 1 pacient zvolil u míry výskytu možnost „velmi často“. Další dvě otázky vyjadřují obavy z náhlého příchodu ataky angioedému a obavy ze zvýšení jejich četnosti. Po zpracování vyšlo najevo, že s těmito obavami se v různé míře potýká přes 85 % dotazovaných, přičemž zastoupení jednotlivých odpovědí byla mnohem vyrovnanější, než u jiných oblastí. Zároveň se jedná o oblasti, u kterých pacienti nejčastěji volili odpověď, že se s danými obtížemi setkávají často (kolem 30 %) a velmi často (přes 15 %). Podobně laděné jsou i oblasti věnující se vyjádření četnosti pocitů ostychu ze společnosti jiných lidí a rozpaků způsobených atakami. Přibližně třetina dotazovaných sice tyto pocity nezaznamenala, ale na druhou stranu více než 10 % pacientů se s ostychem a rozpaky setkává velmi často. S obavami z dlouhodobé terapie HAE přichází do kontaktu více než polovina dotazovaných (60,6 %), ale ve většině případů byla frekvence obav pouze vzácná (27,3 %). Předposlední oblast slouží k vyjádření pacientů ohledně toho, jak často považují ataky angioedémů za velkou zátěž. Pozitivní je, že 11 dotazovaných (16,7 %) nepovažovalo nikdy dosavadní ataky angioedémů za velkou zátěž. Nicméně 18 pacientů (27,3 %) ataky otoků často považuje za velkou zátěž a 8 (12,1 %) dokonce velmi často. Dále se také v této části dotazníku sleduje míra omezení ve výběru jídel nebo nápojů, která podobně jako u změn v usínání nebyla u pacientů vykazována jako častá obtíž. Více než polovina dotazovaných (57,6 %) uvedla, že nepotřebuje nijak omezovat svůj výběr potravin a 16 (24,2 %) pouze ve vzácných situacích.

8.2 Zhodnocení výsledků z vyplněných dotazníků AECT

AECT slouží jako kontrolní dotazník pro zhodnocení aktuálního zdravotního stavu pacientů s HAE v časovém rozmezí posledních tří měsíců. Dotazník obsahuje pouze 4 otázky s výběrem jedné z pěti možných odpovědí, proto je jeho vyplnění velmi jednoduché a rychlé.

Ze zpracovaného vzorku vyplněných dotazníků vyšlo najevo, že pouze u 9 dotazovaných (13,6 %) se během posledních tří měsíců nevyskytla ataka angioedémů a u 18 (27,3 %) pouze zřídka. Nicméně 10 pacientů (15,2 %) zvolilo možnost, že se s příchodem ataky setkávají často a dalších 10 pacientů (15,2 %) dokonce velmi často. U otázky hodnotící míru zhoršení kvality života vlivem angioedémů se ukázalo, že 13 dotazovaných (19,7 %) nezaznamenalo v této oblasti během posledních tří měsíců žádné negativní změny. Zbytek pacientů zaznamenal vlivem příchodu ataky mírné (30,3 %), střední (27,3 %), výrazné (15,2 %), méně často velmi výrazné (7,6 %) zhoršení kvality jejich běžného života. V oblasti negativního vlivu nepředvídatelnosti angioedémů volili dotazovaní nejčastěji (28,8 %) možnost, že se jedná o výrazný škodlivý dopad na jejich život. Dalšími častými odpověďmi byly střední (24,2 %) nebo nízký (19,7 %) vliv. 10 pacientů (15,2 %) ovšem žádný negativní dopad nepředvídatelnosti angioedémů nezaznamenalo. Poslední zkoumanou oblastí je kvalita regulace angioedémů pomocí terapie v posledních třech měsících. Většina dotazovaných (69,7 %) určila kvalitu jejich terapie jako dobrou nebo velmi dobrou. Na druhou stranu se objevili 3 pacienti (4,5 %) u kterých léčba příchodících otoků měla pouze nízký efekt a u 7 (10,6 %) dokonce žádný účinek. 3 pacienti (4,5 %) ze vzorku nevybrali žádnou možnost, z čehož se dá usuzovat, že během posledních tří měsíců nepoužili žádný terapeutický přípravek určený k léčbě atak. Je ovšem pravděpodobné, že podobně na tom jsou i někteří dotazovaní, kteří zvolili možnost, že kvalita regulace jejich terapie byla „velmi dobrá“.

8.3 Zhodnocení výsledků z vyplněných dotazníků AAS

Dotazník AAS byl vytvořen pro vyhodnocování aktivity onemocnění u pacientů s HAE v časovém rozmezí posledních 24 hodin. Obsahuje 6 otázek, přičemž první je údaj, zda se u dotazovaného v posledních 24 hodinách objevila ataka angioedémů. Pokud je odpověď pozitivní, pacienti vyplňují dalších 5 otázek z výběru několika možností. Oproti předchozím dvěma dotazníkům (AE-QoL a AECT) mohou dotazovaní pacienti u některých otázek zvolit více než jednu odpověď, pokud angioedémy přetrvávaly do dalších dnů a měnila se jejich závažnost.

Ze zpracovaného vzorku vyplněných dotazníků vyšlo najevo, že v posledních 24 hodinách od doby vyplnění dotazníku zaznamenalo ataku 14 dotazovaných (25 %), takže následující údaje se týkají pouze těchto pacientů. Většina atak angioedémů (57,1 %) se vyskytla mezi půlnocí a 8. hodinou ranní. Oproti tomu mezi 16. hodinou a půlnocí se v rámci vzorku objevila pouze jedna ataka (7,1 %). Tato skutečnost souhlasí s údaji z dotazníku AE-QoL, které odhalily, že téměř tři čtvrtiny všech dotazovaných pacientů (74,2 %) pocítují během dne únavu vyvolanou nedostatečným nočním spánkem, třebaže většina z nich nemá problémy s usínáním nebo pouze vzácně. V oblasti hodnotící závažnost fyzických obtíží vyvolaných atakou angioedémů se podle očekávání nevyskytl ani jeden pacient, který by nezaznamenal vůbec žádné negativní změny. Většina dotazovaných (71,4 %) pocítovala umírněné obtíže, nicméně u 3 pacientů (21,4 %) šlo o závažné negativní ovlivnění. U otázky vyjadřující míru omezení ve výkonu denních aktivit v období ataky angioedémů se objevil pouze 1 pacient (7,1 %), který nebyl nijak postížen a 3 (21,4 %), kteří naopak nebyli schopni dané činnosti provádět vůbec. Nejčastější volbou dotazovaných pacientů (50 %) bylo, že v období ataky pocítují ve svém výkonu aktivit závažné omezení. V další oblasti je sledován vliv ataky angioedému na vzhled pacienta. Podle volených odpovědí se ukazuje, že u většiny dotazovaných bylo ovlivnění vzhledu pouze nepatrné (50%) nebo umírněné (34,7 %). Poslední otázka slouží k hodnocení celkové závažnosti atak angioedémů. 5 dotazovaných (35,7 %) udává, že jejich ataky otoků jsou mírné, ale 7 pacientů (50 %) je hodnotí jako závažné.

8.4 Porovnání výsledků s údaji z jiných zdrojů

V lednu roku 2013 byla provedena studie za účasti pacientů s hereditárním angioedémem starších 15 let v Brazílii. Průzkumu se účastnilo 25 žen a 10 mužů, kteří vyplňovali klinický dotazník HRQoL (Health-Related Quality of Life) popisující jejich onemocnění v posledních šesti měsících a dále generický SF-36, který v Brazílii před použitím prošel kulturní adaptací a validací. Ze studie vyplývá, že nejvíce postižené jsou oblasti s vitálními a sociálními charakteristikami. Pacienti se cítí unavení a jejich fyzický i emocionální stav může negativně ovlivňovat sociální i profesionální aktivity. Podle získaných výsledků má sociální vliv HAE na pacienty větší dopad, než změny jejich fyzického stavu. [72]

V březnu 2016 byla provedena rozsáhlá mezinárodní psychometrická studie o kvalitě života dospělých pacientů s hereditárním angioedémem. V rámci průzkumu bylo vyhodnocováno 290 pacientů (200 žen a 90 mužů) z 11 zemí, kteří vyplňovali klinický dotazník HRQoL popisující jejich onemocnění v posledních šesti měsících a dále generický SF-36. Studie prokázala, že nejčastěji docházelo k negativnímu ovlivnění fyzických aktivit a psychického stavu pacientů, zahrnující emoce, sociální fungování a vnímání kontroly nad onemocněním. Kromě toho studie odhalila, že více než 10 % zapojených pacientů vyhledalo v posledních 6 měsících podporu psychologů nebo psychiatrů. [73]

Tyto závěry převážně souhlasí s údaji, které byly získány po statistickém zpracování a vyhodnocení specializovaných dotazníků pro pacienty s HAE v rámci této diplomové práce. Mezi nejčastější negativně ovlivněné oblasti běžného života patří fyzické aktivity. Dále se u pacientů vyskytuje únava během dne vyvolaná nedostatečným nočním spánkem, pocity deprese a obavy z příchodu nebo zvýšení četnosti příchozích atak angioedémů.

9. Závěr

V teoretické části byly shrnuty základní informace o hereditárním angioedému, které obsahují historii tohoto onemocnění, stav v ČR, genetiku, patofyziologii, klasifikaci HAE na jednotlivé typy, klinický obraz, laboratorní diagnostiku a současné možnosti terapie. Cílem praktické části této práce bylo popsat vznik a vývoj metod pro hodnocení pacientů s rekurentními angioedémy, statisticky zpracovat údaje z vyplněných dotazníků od 66 pacientů s hereditárním angioedémem a ze získaných výsledků se dozvědět více o současné kvalitě jejich života.

Na základě statistického zpracování odpovědí z dotazníků se potvrdilo, že v oblasti aktivního života se pacienti s HAE nejčastěji potýkají s omezením fyzických aktivit, které patří mezi hlavní spouštěče atak. Dále vyšlo najevo, že více než polovina dotazovaných nezaznamenala žádné změny v oblasti usínání a schopnosti koncentrace nebo pouze v ojedinělých případech. Nicméně u většiny pacientů alespoň jednou došlo k narušení nočního spánku vlivem příchodu ataky, což je spojováno s následnou únavou během dne. V oblasti psychického stavu pacientů s HAE se ukázalo, že více než polovina dotazovaných zaznamenala v minulých čtyřech týdnech pocity deprese a téměř třetina pacientů se potýkala častými obavami z příchodu ataky angioedémů nebo ze zvýšení jejich četnosti. Na tomto základě by bylo vhodné zvážit možnosti poskytování péče a podpory směřující ke zvýšení psychického komfortu pacientů.

Klíčovou oblastí pro zajištění kvalitního života je dobrá schopnost regulace angioedémů pomocí terapie. Z provedeného statistického vyhodnocení se ukázalo, že více než dvě třetiny dotazovaných pacientů vyhodnotilo kvalitu současné regulace angioedémů jako vyhovující až velmi dobrou.

Použité dotazníky AE-QoL, AAS a AECT se ukázaly jako vhodné nástroje pro získání zpětné vazby od pacientů s hereditárním angioedémem. Do budoucna se nabízí varianta vytvoření nebo úpravy již existujících nástrojů tak, aby bylo možné sledovat delší časové období, než jsou 3 měsíce.

10. Seznam použitých zkratek

Zkratka	Anglické znění	Český překlad
AAS	Angioedema activity score	Skóre aktivity angioedému
AAE	Acquired angioedema	Získaný angioedém
ACE	Angiotensin-converting enzyme	Angiotenzin konvertující enzym
AE	Angioedema	Angioedém
AE-QoL	Angioedema – Quality of Life	Angioedém – kvalita života
AECT	Angioedema control test	Angioedém kontrolní test
ARB	Angiotensin receptor blockers	Blokátory receptoru pro angiotensin
ARO		Anesteziologicko-resuscitační oddělení
B1R, B2R	B1, B2 bradykinin receptor	Receptory typu 1 a 2 pro bradykinin
BK	Bradykinin	
C1-INH	C1-inhibitor	C1 inhibitor
C4	Complement component 4	C4 složka komplementu
CH	Haemolytic complement	Hemolytická složka komplementu
CPK	Creatine phosphokinase	Kreatinfosfokináza
csU	Chronic spontaneous urtica	Chronická spontánní urtika
CT	Computed tomography	Počítačová tomografie
CU-Q ₂ oL	Urticaria – Quality of Life	Urtikarie – Kvalita života
Da	Dalton (jednotka molekulové hmotnosti)	
DLQI	Dermatology life Quality Index	Dermatologický index kvality života
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	Ethylendiamintetraoctová kyselina
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay	
FXII		Faktor XII (Hagemanův faktor)
FAMA	Fluorescence assisted mismatch analysis	
FDA	US Food and Drug Administration	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
GIT		Gastrointestinální trakt
HAE	Hereditary angioedema	Hereditární angioedém
HBV, HCV		Virus hepatitidy typu B a C
HELP		
HIV	Human Immunodeficiency virus	
HMKV	High-Molecular-Wight Kininogen	Vysokomolekulární kininogen

HRQoL	Health-Related Quality of Life	
i.v.	Intravenous	Intravenózní
Ig	Imunoglobulin	
IL	Interleukin	
KO		Krevní obraz
LMWK	Low-Molecular-Weight Kinninogen	Nízkomolekulární kininogen
mRNA	Messenger ribonucleic acid	Mediátorová ribonukleová kyselina
NEP	Neutral endopeptidase	Neutrální endopeptidáza
NIPIA	Near Infrared Particle Immunoassay	
ORL		Otorhinolaryngologie
PCR	Polymerase chain reaction	Polymerázová řetězová reakce
pdhC1-INH	Plasmatic derivative of human c1-esterase inhibitor	Plazmatický derivát lidského C1 inhibitoru
RFLP	Restriction fragment length polymorphism	Polymorfismus délky restrikčních fragmentů
rhC1-INH	Recombinant human C1-esterase inhibitor	Rekombinantní analog lidského C1 inhibitoru
s.c.	Subcutaneous	Subkutánní
SF	Short Form	
SSCP	Single strand conformation polymorphism	Jednořetězcový konformační polymorfismus
VE-cadherine	Vaskular endothelial cadherin	
TNF	Tumor necrosis factor	Tumor nekrotizující faktor
UAS	Urticaria activity score	Skóre aktivity urtikarie

11. Seznam tabulek

Tabulka 1 Varovné příznaky signalizující příchod ataky	25
Tabulka 2 Přehled laboratorních metod pro vyšetření HAE/AAE	28
Tabulka 3 Přehled laboratorních vyšetření pro HAE/AAE [7] [43]	28
Tabulka 4 Indikace léčebných postupů v případě různých úrovní HAE/AAE	30
Tabulka 5 Léčba HAE a její dostupnost v České republice	40
Tabulka 6 Klinické a laboratorní sledování léčeného pacienta s HAE.....	41
Tabulka 7 Zastoupení pohlaví u jednotlivých forem HAE v ČR z dubna 2019	64

12. Seznam obrázků

Obrázek 1 Působení C1-INH v kalikrein-kininovém a komplementovém systému, ve fibrinolýze a koagulaci HMWK [25]	17
Obrázek 2 Vývoj angioedému na obličeji [34]	21
Obrázek 3 Abdominální CT snímek ženy s akutní atakou hereditárního angioedému vyvolaného deficitem inhibitoru C1 [26].....	22
Obrázek 4 Tři dny staré dítě s erythema marginatum na trupu a končetinách [36].....	23

13. Seznam grafů

Graf 1 Četnost omezení ve vykonávání zaměstnání vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech	49
Graf 2 Četnost omezení ve vykonávání fyzických aktivit vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech	50
Graf 3 Četnost omezení ve volném čase vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech.....	50
Graf 4 Četnost omezení v oblasti sociálních vztahů vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech	51
Graf 5 Četnost omezení spojených s konzumací jídel a nápojů v posledních 4 týdnech	51
Graf 6 Četnost změn v usínání vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech	52
Graf 7 Četnost probouzení během noci vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech	52
Graf 8 Četnost únavy během dne vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech	53
Graf 9 Četnost problémů s koncentrací vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech	53
Graf 10 Četnost pocitů deprese vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech	54
Graf 11 Omezení ve výběru jídel a nápojů vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech.....	54
Graf 12 Četnost pocitů atak angioedémů jako velká zátěž v posledních 4 týdnech.....	55
Graf 13 Četnost obav z náhlého příchodu atak angioedémů v posledních 4 týdnech	55
Graf 14 Četnost obav ze zvýšení četnosti atak angioedémů v posledních 4 týdnech.....	56
Graf 15 Četnost pocitů ostychu nebo strachu ze společnosti vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech	56
Graf 16 Četnost pocitů neshodnosti nebo rozpaků vlivem atak angioedémů v posledních 4 týdnech.....	57
Graf 17 Četnost obav z dlouhodobých následků terapie HAE v posledních 4 týdnech .	57
Graf 18 Četnost výskytu angioedémů v posledních 3 měsících	58
Graf 19 Míra zhoršení kvality života vlivem angioedémů v posledních 3 měsících.....	58
Graf 20 Míra negativního vlivu nepředvídatelnosti angioedémů v posledních 3 měsících	59
Graf 21 Míra regulace angioedémů vlivem terapie v posledních 3 měsících.....	59
Graf 22 Vyjádření denní doby příchodu ataky angioedémů v posledních 24 hodinách .	60

Graf 23 Míra závažnosti fyzických obtíží vyvolaných atakou angioedémů v posledních 24 hodinách.....	61
Graf 24 Míra omezení denních aktivit vlivem atak angioedémů v posledních 24 hodinách.....	61
Graf 25 Míra pocitů ovlivnění vzhledu vlivem atak angioedémů v posledních 24 hodinách.....	62
Graf 26 Hodnocení celkové závažnosti atak angioedémů v posledních 24 hodinách	62

14. Seznam použité literatury

1. Hereditární angioedém – opomíjená diagnóza, u které lze pacientům výrazně pomoci. *Medical tribune*. 2016, **12**(23). ISSN 1214-8911. Dostupné také z: <http://www.tribune.cz/tituly/mtr>
2. ŠIMUNKOVÁ, Marta. Hereditární angioedém: vzácný, nepříjemný i nebezpečný. *Medical Tribune*[online]. 2015, 11. 05. 2015 [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/36013-hereditarni-angioedem-vzacny-neprijemny-i-nebezpecny>
3. GUTOVÁ, Václava. Současné možnosti léčby projevů hereditárního angioedému. *Remedia: Farmakoterapie* [online]. 2013, **2012**(6) [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Soucasne-moznosti-lecby-projevu-hereditarniho-angioedemu/6-L-1oM.magarticle.aspx>
4. BERNSTEIN, Jonathan A. (ed.). *Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review*. Arlington : American College of Allergy, Asthma, and Immunology, 2008. 48 s. : il., tab. ; 28 cm.
5. KRČMOVÁ, Irena a Pavlína KRÁLÍČKOVÁ. *Hereditární a získaný angioedém* [online]. 19.5.2015 [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/hereditarni-a-ziskany-angioedem-478813>
6. KUKLÍNEK, P., HANZLÍKOVÁ, J. Hereditární angioedém. *Medical Tribune*, 2013. 4.
7. KUKLÍNEK, Pavel a Jana HANZLÍKOVÁ. Hereditární angioedém. Praha: *Medical Tribune CZ*, 2013. ISBN 978-80-87135-55-6.
8. *Občanské sdružení na ochranu pacientů s hereditárním angioedémem – O sdružení* [online]. [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <http://www.hae-imuno.cz/o-sdruzeni/>
9. *Občanské sdružení na ochranu pacientů s hereditárním angioedémem - mezinárodní den HAE* [online]. [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <http://www.hae-imuno.cz/novinky/mezinarodni-den-hae-16-5/>
10. FREIBERGER, Tomáš. Molekulárně genetická analýza u pacientů s hereditárním angioedémem. Praha: Iga MZ ČR, 2002. Závěrečná zpráva o řešení grantu Interní grantové agentury MZ ČR. Dostupné také z: <http://kramerius.medvik.cz/search/handle/uuid:MED00114079>. Číslo zprávy: NI5558.

11. AGOSTONI A, CICARDI M: Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992; 71: 206-215
12. CIRCOLO A, STRUNK RC: Hereditary angioedema – understanding the basis of C1 inhibitor deficiency, *The Immunologist* 1997; 5 (5): 166-170.
13. KRAMER J, ROSEN FS, COLTEN HR, RAJEZY K, STRUNK RC: Transinhibition of C1 inhibitor synthesis in type I hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 1993;91:1258-1262
14. KRÁLÍČKOVÁ, Pavlína. Hereditární angioedém a jeho léčba. *Remedia* [online]. 2016, 26(4) [cit. 2019-03-20]. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Hematologie/Hereditarni-angioedem-a-jeho-lecba/8-15-27S.magarticle.aspx>
15. LUNG C-C, CHAN EKL, ZURAW BL: Analysis of an exon 1 polymorphism of the B2 bradykinin receptor gene and its transcript in normal subjects and patients with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 134-46.
16. McPhaden AR, Maniatis T, Birn GD, Whaley K: Restriction fragment length polymorphism analysis of the C1-inhibitor gene in hereditary C1-inhibitor deficiency. *Clinical Genetics* 1991; 39; 161-171
17. Stoppa-Lyonet D, Carter PE, Meo T and Tosi M: Clusters of intragenic Alu repeats predispose the human C1 inhibitor locus to deleterious rearrangements. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87; 1551-1555
18. Davis III AE, Bissler JJ, Aulak KS: Genetic defects in C1 inhibitor gene. *Complement Today* 1993; 91: 9622-9625
19. Bissler JJ, Aulak KS, Donaldson VH, Rosen FS, Cicardi M, Harrison RA and Davis III AE: MOlecular defect in hereditary angioneurotic edema. *Proc Assoc am Physicians* 1997; 109: 164 – 173
20. BERÁNEK, Martin. *Molekulární genetika pro bioanalytiku*. Praha: Karolinum, 2016. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 978-80-246-3224-7.
21. GUTOVÁ, Václava a Jana HANZLÍKOVÁ. Problematika hereditárního angioedému. *Remedia*. 2018, 28(3), 305-310. ISSN 0862-8947. Dostupné také z: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/e.folder.aspx>
22. Bova M, De Feo G, Parente R, et al. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 175: 126–135.

23. Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Sci* 2008; 121: 2115–2122
24. KRČMOVÁ, Irena. Hereditární angioedém – trendy v léčbě. *Interní medicína pro praxi*. 2017, 19(3), 131-137. ISSN 1212-7299. Dostupné také z: <http://www.internimedicina.cz/>
25. BORK, Konrad. Terapeutický přístup k hereditárnímu a získanému angioedému založený na důkazech. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2015, 12(1), 9-15. ISSN 1214-472X.
26. CANCIAN, Mauro. Diagnostický a terapeutický přístup k hereditárnímu angioedému vyvolanému deficitem inhibitoru C1 - italské zkušenosti. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2016, 13(1), 11-18. ISSN 1214-472X.
27. CUGNO, M. aj. *C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress*. *Trends Mol Med*. 2009, 15: 69-78
28. ŠIMŮNKOVÁ, Marta. Management hereditárního angioedému. *Medical tribune*. 2015, 11(5). ISSN 1214-8911. Dostupné také z: <http://www.tribune.cz/tituly/mtr>
29. 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, p. 1286–1289.
30. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 129–134
31. ŠIMŮNKOVÁ, Marta. Hereditární angioedém: vzácný, nepříjemný i nebezpečný. *Medical tribune*. 2015, 11(9). ISSN 1214-8911. Dostupné také z: <http://www.tribune.cz/tituly/mtr>
32. VIKTORINOVÁ, Marie. Algoritmus vyšetření a léčby kopřivky a angioedému. [S.l.: s.n., 2003?]. *Trendy v medicíně*.
33. *Ne každý angioedém je příznakem alergie*. [Praha: Shire, 2010]
34. *A Primer on Hereditary Angioedema* [online]. [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <https://www.tldrpharmacy.com/content/a-primer-on-hereditary-angioedema>
35. *Velký lékařský slovník - erythema marginatum* [online]. [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz/lexikon-pojem/erythema-marginatum-1>

36. Erythema Marginatum as an Early Symptom of Hereditary Angioedema: Case Report of 2 Newborns
37. *Občanské sdružení na ochranu pacientů s hereditárním angioedémem - diagnostika* [online]. [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <http://www.hae-imuno.cz/diagnostika/>
38. *US hereditary angioedema association - triggers* [online]. [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <https://www.haea.org/Triggers.php>
39. BOWEN, T., CICARDI, M., FARKAS, H., BORK, K., et al. 2010 International consensus algorithm for diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2010, 6, p. 24.
40. FARKAS, H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2010, 6, p. 18.
41. Standardní operační postupy z imunologické laboratoře v nemocnici Motol věnované metodám pro stanovení C4, kvantitativní stanovení C1-INH a C1q
42. *City lab - laboratorní testy* [online]. [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <http://www.citylab.cz/cz/>
43. SOBOTKOVÁ, Marta. *Hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru - Patogeneze, klinické projevy, léčba*. (Powerpointová prezentace – osobní předání autorkou 10. 4. 2019) [cit. 2019-04-25]
44. Gutová V. Současné možnosti léčby projevů hereditárního angioedému. *Remedie*, 2012; 6: 395–397.
45. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6(1): 18.
46. LANG, D. M. aj. *International consensus on hereditary and acquired angioedema*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012, 109: 395-402.
47. Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L, Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet*. 2001; 358: 713-714
48. Lumry WR, Castaldo A, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT, The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010; 31: 407-4014
49. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W, Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (icatibant). *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 1497-503

50. *Angioedém v neodkladné péči: diagnostika angioedému pro rychlou intervenci*. Praha : Shire, 2016. 10 nečíslovaných stran : ilustrace ; 30 x 21 cm + 1 karta.
51. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrási G, Visy B, Harmat G, Fust G, Széplaki G, Karádi I, Varga L, Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy- *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 941-7.
52. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Modovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HD, Bernstein JA. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 8001-8.
53. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein JA, Friedman RA, Wilkinson R, Tanner D, Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhaed J, Gruss D, Heyman E, Blomenstein BA, Kallus I, Frank MM. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Eng. J Med*. 2010; 363: 513-22.
54. Terpstra FG, Kleijn M, Koenderman AJ, Over J, van Engelenburg FA, Schuitemaker H, van'tWout AB. Viral safety of C1-inhibitor NF. *Biologicals*. 2007; 35: 173-81.
55. Longhurst, H.J., et al., *C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus 1018 document*. *Clin Exp Immunol*, 2015. **180**(3): p. 475-83.
56. Reshef, A., M. Kidon, and I. Leibovich, *The Story of Angioedema: from Quincke to 1020 Bradykinin*. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016. **51**(2): p. 121-39.
57. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 10: 1–22.
58. Cicardi M, Bork K, Caballero T, 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: 147–157.
59. Kuklínek P. Hereditární a získaný angioedém (defi cit C1-INH). In. Špičák V, Panzner P(eds). *Alergologie*. Praha: Galen 2004: 257–262.

60. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein JA, Friedman RA, Wilkinson R, Tanner D, Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhaed J, Gruss D, Heyman E, Blomenstein BA, Kallus I, Frank MM. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Eng. J Med.* 2010; 363: 513-22.
61. *FDA Orphan-Drug Exclusivity for HAEGARDA* [online]. [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <https://haei.org/fda-haegarda/>
62. *INTRODUCING TAKHZYRO: A FIRST-OF-ITS-KIND PREVENTIVE TREATMENT FOR HAE* [online]. [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <https://www.int.takhzyro.com/#about-takhzyro>
63. Nové léčivé přípravky a změny v indikaci léčivých přípravků podle EMA. *Medical Tribune*[online]. 11. 12. 2018 [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/44182-nove-lecive-pripravky-a-zmeny-v-indikaci-lecivych-pripravku-podle-ema>
64. LA, Hů. *Akcie Shire na premarketu stoupají v reakci na slibné výsledky studie možného přípravku pro léčbu hereditárního angioedému* [online]. 23. 02. 2017 [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <https://www.w4t.cz/akcie-shire-na-premarketu-stoupaji-v-reakci-na-slibne-vysledky-studie-mozneho-pripravku-pro-lecbu-hereditarniho-angioedemu-43597/>
65. Weller K, Groffik A, Magerl M *et al.* Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012; **67**: 1289–1298.
66. Bygum, A., Busse, P., Caballero, T., & Maurer, M. (2017). Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Frontiers in medicine*, 4, 212. doi:10.3389/fmed.2017.00212
67. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012; 67: 1289–1298
68. R. Lumry, William & Weller, Karsten & Magerl, Markus & Schranz, Jennifer & Jain, Gagan & Doll, Helen & Maurer, Marcus. (2018). Lanadelumab Markedly Improves Health-related Quality of Life in Hereditary Angioedema Patients in the HELP Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 141. AB47. 10.1016/j.jaci.2017.12.154.
69. Weller, Karsten & Groffik, A & Magerl, Markus & Tohme, N & Martus, P & Krause, Karoline & Metz, Martin & Staubach, Petra & Maurer, Marcus. (2013). Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 68. 10.1111/all.12209.

70. JOLLES, S. Hereditary angioedema - the UK experience. *Alergie. XXXI. sjezd českých a slovenských alergologů a klinických imunologů. XIV. kongres českých a slovenských imunologů. Ostrava, 15. - 18. 10. 2014.* 2014, **16**(2 Suppl.), 31. ISSN 1212-3536.
71. Informace z registru PID (vyžádáno MUDr. Martou Sobotkovou – e-mailová zpráva 17. 4. 2019)
72. Abadia Consuelo M S Gomide, Maria & Toledo, Eliana & Valle, Solange & Campos, Regis & França, Alfeu & Prior Gomez, Nieves & Andrade, Heitor & Caballero, Teresa & Grumach, Anete. (2013). Hereditary angioedema: Quality of life in Brazilian patients. *Clinics (São Paulo, Brazil)*. 68. 81-3. 10.6061/clinics/2013(01)OA13.
73. Prior, Nieves & Remor, Eduardo & Pérez Fernández, Elia & Caminoa, Magdalena & Gómez-Traseira, Carmen & Gayá Moreno, Francisco & Aabom, Anne & Aberer, Werner & Betschel, Stephen & Boccon-Gibod, Isabelle & Bouillet, Laurence & Bygum, Anette & Csuka, Dorottya & Farkas, Henriette & Gomide, Maria & Grumach, Anete & Leibovich, Iris & Malbrán, Alejandro & Moldovan, Dumitru & Caballero, Teresa. (2016). Psychometric Field Study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults: HAE-QoL. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 4. 10.1016/j.jaip.2015.12.010.

15. Přílohy – použité dotazníky

AE-QoL

Dotazník o kvalitě života pro pacienty s opakovanými záchvaty otékání

Datum vyplnění dotazníku (dd mmmm yyyy):

Instrukce: Tento dotazník obsahuje několik otázek. Přečtěte si, pečlivě všechny otázky a z pěti možných odpovědí vyberte pouze jednu, která podle nejlépe odpovídá Vaší situaci (zaškrtněte pouze jeden čtvereček u každé otázky). Nad odpověďmi, prosím, příliš dlouho nepřemýšlejte.

Označte, jak často jste byli během posledních 4 týdnů omezováni v níže vypsanych oblastech běžného života z důvodu ataky otoků (angioedému). (bez ohledu na to, zda jste měli v tomto období zkušenost s atakou otoků)	Nikdy	Vzácně	Příležitostně	Často	Velmi často
1. Práce					
2. Fyzické aktivity					
3. Volný čas					
4. Sociální vztahy					
5. Jídlo a pití					
V následujících otázkách bychom rádi získali více detailů o změnách/problémech, které mohou být spojeny s opakujícími se atakami otoků (angioedémy) během posledních 4 týdnů .	Nikdy	Vzácně	Příležitostně	Často	Velmi často
6. Došlo u Vás ke změnám spojených s usínáním?					
7. Probouzíte se během noci?					
8. Jste unavení během dne kvůli nedostatečnému nočnímu spánku?					
9. Máte potíže s koncentrací?					
	Nikdy	Vzácně	Příležitostně	Často	Velmi často
10. Cítíte se v depresi?					
11. Máte omezený výběr jídel a nápojů?					
12. Jsou pro Vás ataky otoků velkou zátěží?					
13. Máte obavy z náhlého příchodu ataky otoků?					
14. Máte obavy, že se četnost Vašich atak otoků může zvýšit?					
15. Ostýcháte se kvůli atakám otoků jít do společnosti jiných lidí?					
16. Vyvolávají ve Vás ataky otoků nesmělost či rozpaky?					
17. Máte obavy, že na Vás léčba atak otoků zanechá dlouhodobé negativní následky?					

AECT (angioedém – kontrolní test)

Datum (dd mm yyyy):

Instrukce: Objevují se u vás opakované ataky otoků označované jako angioedém. Angioedém je přechodný výskyt otoků na kůži nebo mukózních membránách. Mohou se objevit na kterékoli části těla, nejčastěji na rtech, očích, jazyku, rukou či chodidlech, a mohou přetrvávat od několika hodin po několik dnů. U některých pacientů se vyvinul abdominální angioedém, který není okem viditelný, ale vyvolává bolest. Některé formy otékání mohou být spojovány s kopřivkou, známou jako urticaria.

Následující čtyři otázky mají za úkol zhodnotit Váš aktuální zdravotní stav. Pro každou otázku prosím vyberte z pěti nabízených možností pouze jednu odpověď, která nejlépe odpovídá Vaší situaci.

1. Jak často se u Vás v posledních třech měsících projevil angioedém?
 - a. Velmi často
 - b. Často
 - c. Někdy
 - d. Zřídka
 - e. Nikdy

2. Jak moc byla v posledních třech měsících zhoršena kvalita Vašeho života vlivem angioedému?
 - a. Velmi výrazně
 - b. Výrazně
 - c. Středně
 - d. Trochu
 - e. Vůbec

3. Jak moc Vás v posledních třech měsících obtěžovala nepředvídatelnost angioedému?
 - a. Velmi výrazně
 - b. Výrazně
 - c. Středně
 - d. Trochu
 - e. Vůbec

4. Jak dobře byl Váš angioedém kontrolován a regulován terapií v posledních třech měsících?
 - a. Vůbec
 - b. Trochu
 - c. Středně
 - d. Dobře
 - e. Velmi dobře

AAS (skóre aktivity angioedému)

Datum vyplnění dotazníku:

Týden 1:

Instrukce: Zaznamenejte prosím Vaše symptomy zpětně v uplynulých sedmi dnech. Zaznamenejte minimálně posledních 24 hodin. Vyplňte prosím všechny otázky tak podrobně, jak to je možné.

		Den						
		1	2	3	4	5	6	7
Zaznamenal/a jste v posledních 24 hodinách ataku otoků?	Ano							
	Ne							

Zodpovězte prosím otázky ohledně výskytu otoků z posledních 24 hodin. Pokud jste neprodělali ataku otoků, nechte políčka prázdná.

Ve které části dne se u Vás projevila ataka otoků? (označte prosím všechna období)	Půlnoc – 8 hodin							
	8 hodin – 16 hodin							
	16 hodin - půlnoc							
Jak závažné jsou/byly fyzické obtíže vyvolané atakou otoků? (např. bolest, pálení, svědění)	Bez obtíží							
	Nepatrné obtíže							
	Umírněné obtíže							
	Závažné obtíže							
Jste/Byl jste schopen vykonávat vaše denní aktivity v období ataky otoků?	Žádné omezení							
	Nepatrné omezení							
	Závažné omezení							
	Bez možnosti provést aktivity							
Máte/Měl jste pocit, že byl Váš vzhled ovlivněn atakou otoků?	Ne							
	Nepatrně							
	Umírněné							
	Závažně							
Jak byste ohodnotil celkovou závažnost atak otoků?	Zanedbatelná							
	Mírná							
	Střední							
	Závažná							