

Lanadelumab v terapii hereditárního angioedému

Marta Sobotková

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Hereditární angioedém je vzácné onemocnění, jehož projevem jsou rekurentní angioedémy v různých lokalitách. Nejčastěji bývá podmíněn deficitem C1 inhibitoru. Za hlavní mediátor otoků považujeme u této diagnózy bradykinin. Lanadelumab je plně lidský monoklonální protilátka namířená proti plazmatickému kalikreinu, který z vysokomolekulárního kininogenu bradykinin vyštěpuje. Aktuálně je lanadelumab registrován pro dlouhodobou profylaktickou terapii hereditárního angioedému a představuje velmi účinnou a dobře tolerovanou léčebnou alternativu pro pacienty s častými a závažnými otoky.

Klíčová slova: angioedém, bradykinin, lanadelumab.

Lanadelumab in hereditary angioedema treatment

Hereditary angioedema is a rare disorder associated with recurrent episodes of swellings in different body areas. C1 inhibitor deficiency is the most common cause of this disease. Bradykinin is considered to be the main mediator responsible for angioedema formation. Fully human monoclonal antibody lanadelumab targets plasma kallikrein, which is responsible for bradykinin formation. It is currently registered for long term prophylaxis in hereditary angioedema and represents a highly effective and well tolerated treatment option in patients with frequent and severe swellings.

Key words: angioedema, bradykinin, lanadelumab.

Úvod

Hereditární angioedém (HAE) je vzácné dědičné onemocnění, které se projevuje epizodami otoků způsobenými přechodně zvýšenou vaskulární permeabilitou. V současné době již známe více typů tohoto onemocnění (viz schéma 1), nicméně nejčastější formou zůstává hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru (HAE C1-INH) (1, 2). Jeho prevalence v populaci se odhaduje na 1 : 50 000, zatímco v případě ostatních forem HAE se spíše jedná celosvětově o desítky až stovky dosud publikovaných případů (1). Z tohoto důvodu jsou léky registrované pro léčbu hereditárního angioedému i publikovaná mezinárodní a národní doporučení určená zejména pro terapii HAE C1-INH.

Klinicky se HAE manifestuje otoky kůže a sliznic, které jsou bledé a nesvědčivé, nejsou doprovázené kopřivkou a přetrvávají zprá-

dla 3–5 dní. Angioedémy mohou vznikat bez zjevné příčiny, ale někdy lze vyzorovat spouštěče, mezi které patří například mechanické dráždění, stres, infekce, hormonální změny a některé léky (1).

Za hlavní mediátor angioedému u HAE C1-INH považujeme bradykinin, což je také důvodem špatné odpovědi na léčbu antihistaminiky a kortikosteroidy. Bradykinin se u pacientů s touto diagnózou tvoří v systému kalikreinu-kininy v nadbytku z důvodu absence tlumivé funkce C1 inhibitoru (viz schéma 2). Genová mutace u této diagnózy vede buď k poruše produkce C1 inhibitoru (HAE-1), nebo se protein tvoří dysfunkční (HAE-2). Choroba se dědí autozomálně dominantně (1).

Pro diagnózu HAE C1-INH je zásadní průkaz deficitu C1 inhibitoru. K jeho stanovení slouží vyšetření plazmatické koncentrace a funkce C1 inhibitoru a koncentrace C4

složky komplementu. Funkce C1 inhibitoru je typicky snižena pod 50 % normy a C4 složka komplementu bývá nízká v důsledku konsumpce. Sérová koncentrace C1 inhibitoru je snižena u HAE-1, ale u HAE-2 bývá normální nebo dokonce zvýšená. Diagnózu lze potvrdit průkazem mutace v genu pro C1 inhibitor (SERPING1), ale pro její stanovení není genetické vyšetření bezpodmínečně nutné (2, 3, 4).

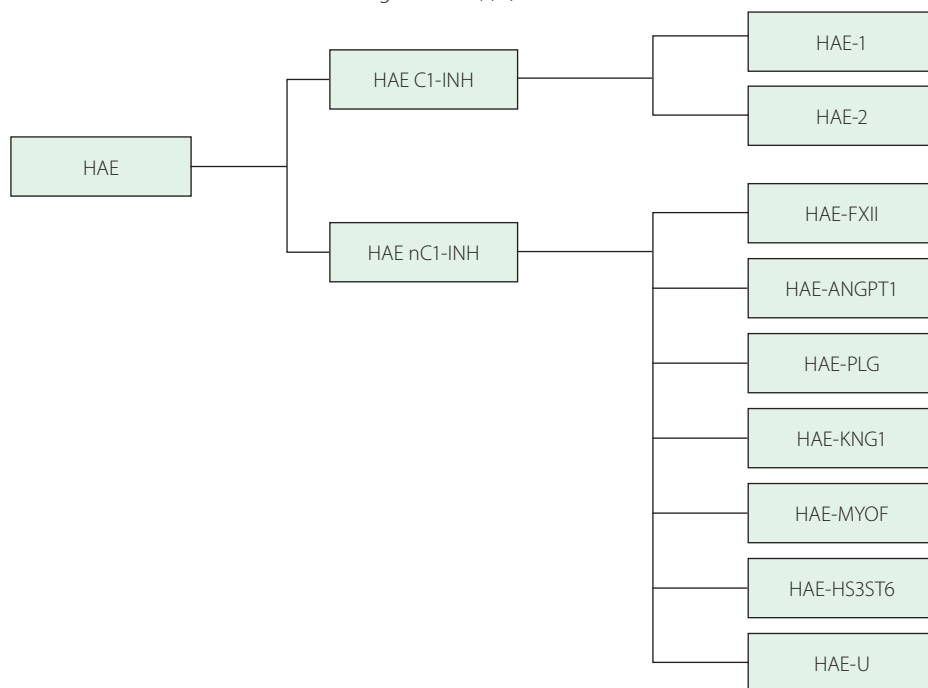
Zásady terapie HAE C1-INH

V České republice je léčba pacientů s hereditárním angioedémem soustředěna do čtyř center, která byla ustanovena v roce 2011. Působí ve Fakultních nemocnicích u Svaté Anny v Brně, v Praze-Motole, v Hradci Králové a v Plzni (1, 5). Zde je pacientům nejen poskytována léčba pro terapii akutních atak (otoků), pro kterou máme

v České republice registrován ikatibant a koncentráty C1 inhibitoru (plazmatický a rekombinantní), ale je zde vedena i léčba preventivní (profylaktická) (5). Profylaxi u pacientů s HAE rozlišujeme na krátkodobou a dlouhodobou. Krátkodobou profylaxi podáváme pacientům, kteří budou vystaveni možnému spouštěči otoků. Tím jsou zejména lékařské výkony, které mohou vyvolat vznik angioedému v místě zákroku. Lékem volby je v této indikaci plazmatický koncentrát C1 inhibitoru. Alternativou pak mohou být anabolické steroidy, podávané 5 dní před zákrokem a 2–3 dny po něm, nebo krevní plazma. Krevní plazmu lze v případě nouze použít i k léčbě akutního otoku (2, 3, 4, 5). Zavedení dlouhodobé profylaxe zvažujeme u všech pacientů s HAE na základě četnosti a závažnosti klinických projevů onemocnění a jejich dopadu na život pacienta (5). Ataky HAE jsou často spojené s významnou bolestí v oblasti otoků a s pocitem znetvoření. Mnoho pacientů žije v úzkosti a kvalita života je snížena i mezi atakami. Zátěž chorobou je vnímána individuálně. Rozhodnutí o zahájení dlouhodobé profylaxe je obrazem personalizovaného přístupu k nemocnému. V současnosti jsou dle českých i mezinárodních doporučení léky první linie v této indikaci lanadelumab a humánní plazmatický koncentrát C1 inhibitoru (2, 3, 4, 5). Novější mezinárodní doporučení již v rámci první linie léčby navrhuji i recentně registrovaný berotralstat, který však zatím není v ČR dostupný (2, 4). Jako druhá volba jsou doporučovány atenuované androgeny, jejichž použití je spojeno s četnými vedlejšími účinky. Mezi ně patří například dyslipidemie, rozvoj hepatopatie, hirsutismus nebo deprese. U žen navíc hrozí maskulinizace a poruchy menstruačního cyklu či virilizace plodu v graviditě. Od použití kyseliny tranexamové se stále více ustupuje pro nedostatek důkazů o její efektivitě (2, 3, 4, 5).

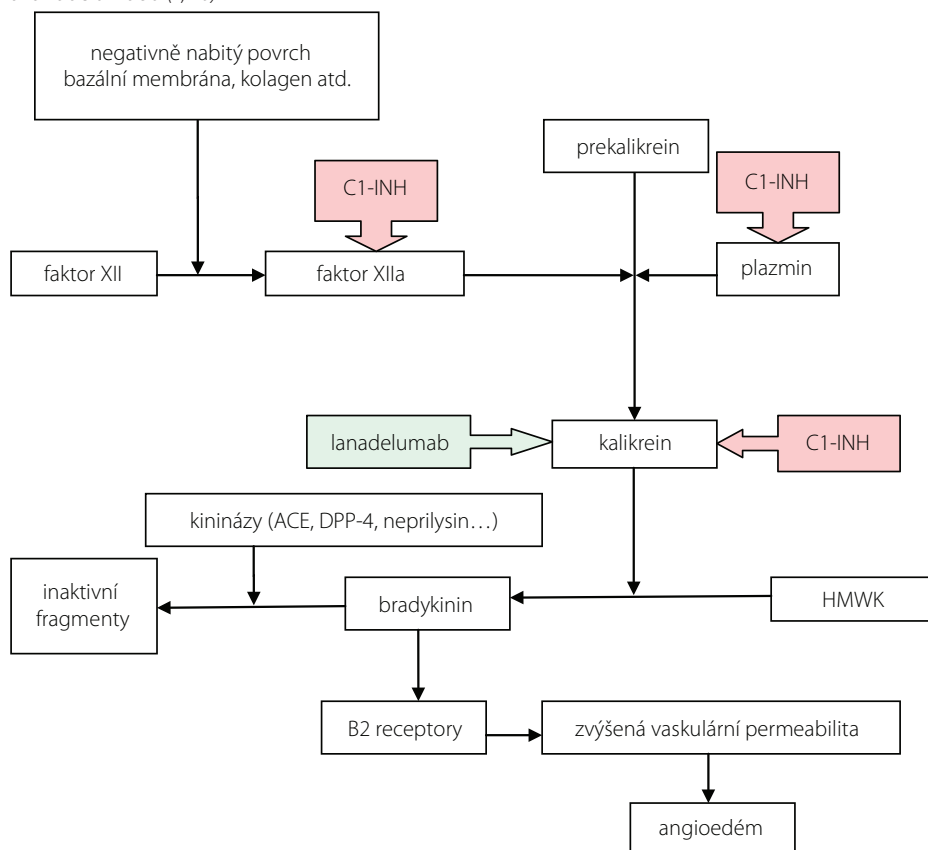
Kromě farmakoterapie by se pacienti měli vyvarovat možných spouštěčů včetně některých léků. Jedná se především o estrogeny a farmaka zasahující do metabolismu (odbourávání) bradykininu, jako jsou inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin, inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (gliptiny) a inhibitory neprilysinu (4).

Schéma 1. Klasifikace hereditárního angioedému (1, 2)



Zkratky: HAE – hereditární angioedém, HAE-1 – hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru, HAE-2 – hereditární angioedém s dysfunkcí C1 inhibitoru, HAE-ANGPT1 – hereditární angioedém s mutací v genu pro angiopoetin 1, HAE-C1-INH – hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru, HAE-nC1-INH – hereditární angioedém s normálním C1 inhibitorem, HAE-FXII – hereditární angioedém s mutací genu pro koagulační faktor XII, HAE-HS3ST6 – hereditární angioedém s mutací v genu pro heparansulfát 3-O-sulfotransferázu 6, HAE-KNG1 – hereditární angioedém s mutací genu pro kininogen 1, HAE-MYOF – hereditární angioedém s mutací genu pro myoferlin, HAE-PLG – hereditární angioedém s mutací genu pro plazminogen, HAE-U – hereditární angioedém s nejasnou příčinou (unknown)

Schéma 2. Mechanismus vzniku angioedému u HAE C1-INH a místa inhibičního působení C1 inhibitoru a lanadelumabu (1, 10)



Zkratky: ACE – enzym konvertující angiotensin, C1-INH – C1 inhibitor, DPP-4 – dipeptidylpeptidáza 4, HAE C1-INH – hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru, HMWK – vysokomolekulární kininogen

INZERCE

Lanadelumab – základní charakteristika, dávkování a způsob podání

Lanadelumab (Takhzyro®, Takeda) je plně humánní monoklonální protilátka IgG_k, která inhibuje proteolytickou aktivitu plazmatického kalikreinu (6). Kalikrein vyštěpuje bradykinin z vysokomolekulárního kininogenu (HMWK) a zablokováním jeho aktivity tedy dochází ke snížení tvorby mediátoru, jehož nadprodukce hraje hlavní roli v patogenezi angioedémů u pacientů s HAE (1).

Lanadelumab je v současnosti registrován pro preventivní léčbu rekurentních angioedémů u pacientů s hereditárním angioedémem od 12 let věku. Zpočátku je doporučeno aplikovat 300 mg (2 ml) léčiva každé 2 týdny, ale u asymptomatických pacientů lze zvážit prodloužení aplikačního intervalu na 4 týdny. Tato varianta se nabízí zejména u pacientů s nižší tělesnou hmotností. Při vynechání dávky má být další aplikována co nejdříve a aplikační interval se nemá zkracovat na méně než 10 dní (6). SPC určené pro Českou republiku přesně neurčuje, jakým způsobem dávkovací interval prodlužovat. Podle doporučení určených pro Spojené státy a Kanadu se může k prodloužení aplikačního intervalu na 4 týdny přistoupit, pokud je pacient 6 měsíců zcela bez projevů onemocnění (3, 4). Němečtí autoři nicméně publikovali své zkušenosti s postupným prodlužováním aplikačního intervalu vždy o 3 dny, jakmile je pacient bez atak. Tímto způsobem u většiny pacientů dosáhli prodloužení doby mezi podáními jednotlivých dávek minimálně na 30 dní (7).

Lék se podává do podkoží v abdominální oblasti, do stehna nebo zevní strany paže, přičemž zvolená lokalita neovlivňuje vstřebání léčiva. Aplikační místa je doporučeno měnit. SPC připouští možnost autoaplikace léku pacientem nebo jinou proškolenou osobou (6) a v praxi pacienti aplikaci lanadelumabu v domácím prostředí bez problémů zvládají. Jako u ostatních biologických léčiv je doporučeno vždy evidovat šarži podaného léčiva (6).

Lanadelumab – klinické zkušenosti

V preklinických studiích lanadelumab prokázal schopnost vázat se na aktivní místo

kalikreinu a inhibovat kalikrein in vitro. Na zvířecích modelech potom tlumil proteolýzu HMWK mediovanou kalikreinem a byl schopen redukovat tvorbu otoků indukovaných karagenanem (8). Následovaly první klinické studie na zdravých dobrovolnících a na pacientech s hereditárním angioedémem s deficitem C1 inhibitoru, nicméně hlavní prací, která ověřila účinnost lanadelumabu v klinické praxi, byla studie HELP (Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis). Jednalo se o dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou klinickou studii, která probíhala v letech 2016 a 2017. V roce 2018 byly publikovány její výsledky (9). Do studie bylo zařazeno celkem 125 pacientů s HAE C1-INH. Ve studii převažovaly ženy (70,4 %) a pacienti bílé rasy (90,4 %) a 113 (90,4 %) ze zařazených pacientů studii také dokončilo. Pacienti byli rozděleni do skupin s placebem a lanadelumabem v poměru 1 : 2. Ti, kteří dostávali lanadelumab, byli dále rozčleněni do tří větví – první dostávala 150 mg lanadelumabu každé 4 týdny, ve druhé dostávali 300 mg lanadelumabu každé 4 týdny a třetí, ve které pacienti dostávali 300 mg každé dva týdny. Ve všech třech větvích s lanadelumabem došlo k významné redukci počtu atak oproti placebu. Zatímco ve větvi s placebem měli pacienti v průměru 1,97 ataky za měsíc, ve větvi léčené lanadelumabem v dávce 150 mg každé 4 týdny to bylo 0,48 ataky, ve větvi s 300 mg lanadelumabu každé 4 týdny to bylo 0,53 ataky měsíčně a pacienti, kteří dostávali 300 mg lanadelumabu každé 2 týdny, prodělali v průměru 0,26 ataky za měsíc (9). Na základě těchto zkušeností byl již v roce 2018 lanadelumab registrován FDA (Food and Drug Administration) i EMA (European Medicines Agency) (10).

Na studii HELP navázala otevřená extenze (HELP OLE Study), do které přestoupilo 109 pacientů z původní studie HELP a 103 nových (212 pacientů celkem), a 173 z nich ve studii setrvalo 30 a více měsíců. Lanadelumab byl v této studii pacientům pravidelně podáván v dávce 300 mg každé dva týdny. Také zde prokázal lanadelumab vysokou účinnost a průměrné množství atak se u zařazených pacientů snížilo o 87,4 %. V průběhu studie byli pacienti 97,7 % dní zcela bez ataky (11).

Již také proběhla studie hodnotící bezpečnost, plazmatické koncentrace a efektivitu

lanadelumabu u dětí od 2 do 12 let (SPRING), jejíž výsledky zatím nebyly publikovány. Navíc je lanadelumab zkoušen i u hereditárního angioedému bez deficitu C1 inhibitoru, u jiných bradykinem mediovaných angioedémů a také u jiných diagnóz (12).

Nežádoucí účinky lanadelumabu, interakce a aplikace u zvláštních skupin pacientů

Lanadelumab je zpravidla velmi dobře snášen. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou reakce v místě vpichu charakteru bolesti, erytému, indurace nebo hematomu, které obvykle do jednoho dne vymizí. Pozorovány však byly i alergické reakce, závratě, bolesti svalů a elevace alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy. U pacientů léčených lanadelumabem také můžeme zaznamenat prodloužení aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas), vzhledem k jeho interakci s používanými reakčními činidly. V průběhu podávání lanadelumabu byla popsána tvorba neutralizačních protilátek, které však neměly vliv na klinickou odpověď na léčbu. Studie zaměřené na lékové interakce u lanadelumabu nebyly prováděny, ale vzhledem k mechanismu jeho účinku se ani nepředpokládají. Nepředpokládá se ani možnost předávkování (6).

Jedinou kontraindikací k léčbě lanadelumabem je známá precitlivlost na účinnou látku nebo látky pomocné. U osob starších 65 let ani u jedinců s poruchou funkce ledvin či jater není nutná úprava dávkování. Důležitým faktorem ovlivňujícím clearance je nicméně tělesná hmotnost. Dávka 300 mg 1× za 2 týdny by však měla být efektivní u všech pacientů. U dětí mladších 12 let zatím není použití lanadelumabu oficiálně schváleno (6).

Pro nedostatek zkušeností se nedoporučuje podávat lanadelumab těhotným, i když studie na zvířatech neprokázaly jeho vliv na vývoj plodu. Při kojení mohou v prvních dnech po porodu IgG protilátky přestupovat do mateřského mléka, a proto nelze vyloučit rizika pro kojené dítě. Později již lze použití lanadelumabu u kojících matek zvážit, pokud benefity převažují rizika (6).

Závěr

Podle platných národních i mezinárodních doporučení je aktuálně lanadelumab lékem

první volby v dlouhodobé profylaktické terapii pacientů s HAE C1-INH (2, 5, 4, 5). Použití lanadelumabu u pacientů s hereditárním angioedémem s normálním C1 inhibítorem zmiňují aktuálně pouze doporučení pro léčbu hereditárního angioedému určená pro Spojené státy americké, publikovaná v roce 2020. Zde je lanadelumab doporučován pro profylaktickou léčbu jako lék druhé linie po selhání léčby kyselinou tranexamovou a gestageny (4).

V České republice byl lanadelumab poprvé použit v roce 2019 (10) a od té doby byl nasazen u řady dalších pacientů. Jeho širší využití limituje zejména vysoká cena a chybějící úhrada. Preparát je v současnosti dostupný v režimu mimořádného schvalování dle paragrafu 16 (zákon 48/1997 Sb). Jedná se o předjednaný paragraf 16 na podkladě zvláštní smlouvy mezi plátcí péče a odbornou společností

ČSAKI. V současnosti probíhají jednání ke stanovení úhrady v ČR.

Registrace lanadelumabu pro profylaktickou léčbu hereditárního angioedému nicméně představuje zásadní zlom v preventivní terapii pacientů s HAE C1-INH. Do té doby byly lékem volby atenuované androgeny, jejichž použití je spojené s četnými vedlejšími nežádoucími účinky, a také jejich efektivita není v řadě případů dostatečná.

LITERATURA

1. Sobotková M, Králíčková P et al. Hereditární angioedém. Praha: Current media s.r.o. 2021.
2. 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;73(8):1575-1596.
3. Betschel S, Badiou J, Binkley K et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:72.
4. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):132-150.
5. Krčmová I. (ed.). Hereditární angioedém (HAE) D 84.1 – charakteristika péče v ČR, update 2020. 2020 [cited 2022-05-04]. Available from: https://www.csaki.cz/dokumenty/HAE_dopor_postup.pdf
6. Souhrn údajů o přípravku Takhzyro. [cited 2022-08-04]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_cs.pdf.
7. Buttgereit T, Vera C, Weller K et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3744-3751.
8. Kenniston JA, Faucette RR, Martik D et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody. *J Biol Chem*. 2014;289(34):23596-23608.
9. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA et al. HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121.
10. Sobotkova M. Lanadelumab. *Remedia* 2020;30:526-531.
11. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. 2022;77(3):979-990.
12. Databáze klinických studií ClinicalTrials.gov. [cited 2022-08-04]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>.