



# LANADELUMAB

## INOVATÍVNA DLHODOBÁ PROFYLAKTICKÁ LIEČBA HEREDITÁRNEHO ANGIOEDÉMU (HAE-C1-INH)

Liečivo lanadelumab sa používa na prevenciu záchvatov hereditárneho angioedému (HAE) u pacientov od veku 12 rokov. Ide o monoklonálnu protilátku inhibujúcu kalikreín a následne aj tvorbu bradykinínu, ktorú nedávno schválili v USA a aj v EÚ (16. 10. 2018) na ako dlhotrvajúcu profylaktickú liečbu hereditárneho angioedému prvého (HAE-1) alebo druhého typu (HAE-2).

### Hereditárny angioedém – klinický obraz

Hereditárny angioedém je zriedkavé dedičné ochorenie, ktoré sa radí k poruchám funkcie imunitného systému, avšak svojimi prejavmi z nich vybočuje. Toto ochorenie je spôsobené nedostatočnou funkciou inhibítora C1 – serínovej proteázy, ktorá inhibuje komplement, kontaktný systém a fybrinolytický systém.

Nedostatočná funkcia C1 inhibítora, spôsobená mutáciami v géne SERPING1, vedie k nekontrolovateľnému štiepeniu vysokomolekulového kininogénu a vzniku nadbytku bradykinínu. Ten sa viaže na bradykinínové receptory endotelových buniek, spôsobuje vazodilatáciu a zvýšenú cievnu permeabilitu, výsledkom ktorej je vznik opuchu – angioedému. U týchto pacientov sa vznik opuchu prejavuje predovšetkým pod kožou v oblastiach, ako je napríklad tvár, hrdlo, paže a nohy.

### HAE má familiárny výskyt

Avšak aj pri tomto ochorení rozlišujeme niekoľko rôznych typov, z ktorých najznámejšie sú hereditárny angioedém typu 1 a hereditárny angioedém typu 2. Oba typy HAE sa vyskytujú rovnako u mužov ako u žien. HAE typ 1 je rozšírenejšie ochorenie, ktoré sa vyskytuje až u 85 % pacientov na rozdiel od HAE typu 2, ktorý predstavuje len 15 % prípadov daného ochorenia. Obe typy tohto ochorenia sa všeobecne vyskytujú v detstve, ale s pribúdajúcim vekom sa príznaky zhoršujú.

HAE typ 1 sa prejavuje nízkou hladinou C1 inhibítora a nízkou funkciou. Naopak HAE typ 2 sa prejavuje normálnou až zvýšenou hladinou C1 inhibítora avšak jeho zníženou funkciou. Ich rozdiel spočíva v tom, že prvý typ je spôsobený chýbajúcou mutáciou v géne SERPING1 kódujúci inhibítora C1, zatiaľ čo druhý typ je spôsobený deléciami, posunom rámcu alebo mutáciou zostrihu v géne

SERPING1 kódujúci tento inhibítora. Liečivo lanadelumab je proteín, ktorý má za úlohu blokovat' aktivitu plazmatického kalikreínu, znižovať množstvo bradykinínu v krvnom obehú a tým zabráňovať príznakom hereditárneho angioedému.

Lanadelumab produkujú bunky vaječníc čínskeho škrečka prostredníctvom technológie rekombinantnej DNA. Je to plne ľudská monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje proteolytickú aktivitu plazmatického kalikreínu. Jeho zvýšená aktivita vedie u pacientov s hereditárnym angioedémom k vyvolaniu angioedémových záchvatov prostredníctvom proteolýzy kininogénu s vysokou molekulovou hmotnosťou, označované ako HMWK (high - molecular - weight - kininogen), ktorou vzniká štiepený HMWK a bradykinín. Lanadelumab zabezpečuje nepretržitú kontrolu aktivity plazmatického kalikreínu, a tým obmedzuje tvorbu

bradykinínu u pacientov s týmto zriedkavým ochorením. Toto liečivo sa môže používať rovnako pri oboch typoch tohto zriedkavého ochorenia.

### Terapeutická stratégia

Liečivo sa má začať podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s hereditárnym angioedémom. Odporúčaná začiatková dávka je 300 mg lanadelumabu každé 2 týždne. U pacientov, ktorí sú počas liečby stabilizovaní bez záchvatu, najmä u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou, sa môže zväziť zníženie dávky na 300 mg lanadelumabu každé 4 týždne. Neočakáva sa, že vek by mal nejaký vplyv na expozíciu lanadelumabu. Dokonca ani u pacientov starších ako 65 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

Lanadelumab je podávaný injekčne, subkutánne. Lanadelumab sa dodáva v jednorazových injekčných liekovkách a naplnených injekčných striekačkách. Injekcia sa má aplikovať len do odporúčaných miest injekcie ako je brucho, stehná alebo vonkajšia časť ramena. Odporúča sa obmieňať miesta injekcie. Čas po dosiahnutí maximálnej koncentrácie liečiva, je približne 5 dní a počas konečnej eliminácie je 14 dní.

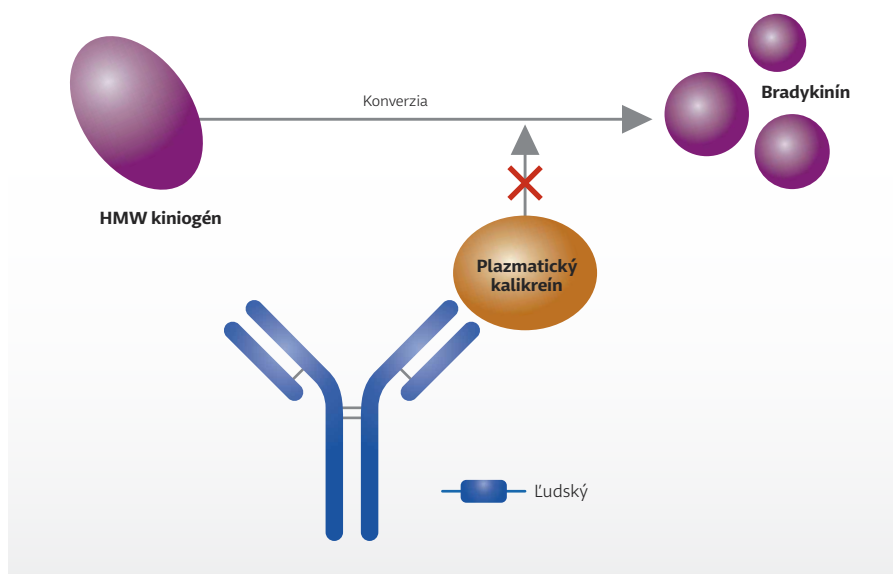
### Akú účinnosť má lanadelumab?

Klinickou štúdiou, ktorá sa zaoberala skúmaním lanadelumabu, bola štúdia HELP. Primárnym endpointom (primárny koncový ukazovateľ) štúdie HELP bolo dosiahnutie zníženia počtu záchvatov a zlepšenie kvality života spojených s hereditárnym angioedémom. Do tejto štúdie sa zapojilo 125 pacientov (115 dospelých a 10 detí) so symptomatickým hereditárnym angioedémom HAE-1 a HAE-2.

Pacienti boli náhodne zaradení do jednej zo štyroch paralelných liečebných ramien a stratifikovaní podľa východiskovej miery záchvatov v pomere 3:2:2:2 počas 26-týždňového liečebného obdobia. Tento pomer vyjadruje podávanie placeba a podávanie liečiva lanadelumab v dávkach 150 mg každé 4 týždne, lanadelumab 300 mg každé 4 týždne alebo podávanie lanadelumab 300 mg každé 2 týždne.

Vo svojej anamnéze malo 65 % pacientov zaznamenané záchvaty hereditárneho angioedému a 56 % pacientov sa predtým podrobilo dlhodobej profylaxii. Počas celého obdobia klinického skúšania bola priemerná miera záchvatov 3,7 záchvatov za mesiac, pričom u 52 % pacientov došlo k viac ako 3 záchvatom za

Obrázok 1 Mechanizmus účinku lanadelumabu



mesiac. Štatistická analýza preukázala, že vo všetkých liečebných ramenách došlo k zníženiu miery záchvatov hereditárneho angioedému v porovnaní s placebom.

Zároveň sa vo všetkých liečebných skupinách s aktívnym liečivom lanadelumab pozorovalo celkové zlepšenie skóre v dotazníku kvality života s angioedémom, ako aj zlepšenie v skóre jednotlivých domén (funkčná, únava/nálada, strach/zahanbenie a výživa) oproti skupine s placebom. Percento pacientov, ktorí dosiahli klinicky významné zlepšenie v celkovom skóre bolo 65 % v skupine s liečivom lanadelumab 150 mg každé 4 týždne, 63 % v skupine s 300 mg každé 4 týždne a 81 % v skupine s 300 mg každé 2 týždne oproti 37 % pacientov v skupine s placebom.

Čo sa týka možných liekových interakcií, tak sa neuskutočnili žiadne štúdie na túto problematiku. Pri gravidite je zaznamenaných veľmi málo údajov, ale štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne komplikácie spojené s graviditou a lanadelumabom. Nie je ani známe, či sa lanadelumab vylučuje do materského mlieka. Lanadelumab má zanedbateľný vplyv na vedenie motorového vozidla. Nikdy nebol hlásený žiadny prípad predávkovania liečivom lanadelumab.

Najčastejšími pozorovanými nežiaducimi reakciami boli hlavne reakcie v mieste injekcie vrátane bolesti, erytému v mieste injekcie a podliatiny v mieste injekcie. S miernou intenzitou bolo 97 % a 90 % nežiaducich účinkov do jedného dňa od nástupu vymizlo. Pozorovali sa aj reakcie z precitlivenosti, ktoré sa prejavovali hlavne brnením jazyka, miernym až stredne závažným pruritom a diskomfortom. Ďalšími nežiaducimi účinkami daného lieku boli poruchy nervového systému (závrata) a veľmi často sa vyskytovala na koži alebo v podkožnom tkanive makulopapulárna vyrážka. Výdaj lieku s obsahom liečiva lanadelumab je viazaný na lekársky predpis.



### Spájame teóriu s praxou

Príspevok vznikol v rámci predmetu Farmakológia zriedkavých chorôb na FaF UK. Projekt bol podporený grantom KEGA 089UK-4/2021.

Kristína Matfiaková  
Kludia Nedorosčíková  
študentky FaF UK v Bratislave  
PharmDr. Jana Schweigertová, PhD.  
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

#### Literatúra:

European Medicines Agency: EMA/MB/69923/2010 - Annual report of the European Medicines Agency 2009. Dostupné na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/annual-report-european-medicines-agency-2009\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/annual-report-european-medicines-agency-2009_en.pdf), May 2010  
BOUILLET L. Hereditary angioedema type 1. Orphanet Encyklopédia. Dostupné na: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=100050](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=100050), August, 2011  
BOUILLET L. Hereditary angioedema type 2. Orphanet Encyklopédia. Dostupné na: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=100051](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=100051), August, 2011  
Wedekind S. Tãkhzyro® — erster Antikörper zur Prophylaxe des hereditären Angioödems. Allergo J 28, 70 (2019). <https://doi.org/10.1007/s15007-019-1897-7>