

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