

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