

Potenzielle neue Prophylaxe beim hereditären Angioödem

Banerji A et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med* 2017; 376: 717 – 728

Ein hereditäres Angioödem (HAE) auf Basis eines C1-Esterasehemmer-Mangels führt zu wiederkehrenden, nicht vorhersagbaren Schwellungen, die durch eine unkontrollierte Plasma-Kallikrein-Bildung und eine exzessive Bradykininfreisetzung hervorgerufen werden. Eine Phase-Ib-Studie prüfte jetzt doppelblind und plazebokontrolliert die Machbarkeit, Pharmakodynamik, Sicherheit und Wirksamkeit der HAE-Prophylaxe mit dem Kallikrein-Antikörper Lanadelumab.

An der multizentrischen Studie nahmen erwachsene Patienten mit einem HAE mit C1-Esterasehemmer-Defizienz teil, die bislang mindestens zweimal pro Jahr ein Angioödem entwickelt hatten, davon das letzte in den vorausgegangenen 6 Monaten. Im Verhältnis 2:1 randomisiert erhielten sie den rekombinanten, vollhumanen monoklonalen Antikörper Lanadelumab (DX-2930, n=24) oder Placebo (n=13). In der Antikörpergrup-

pe erfolgte eine zweimalige Gabe im Abstand von 14 Tagen in sequenziellen Dosisgruppen: 4 Patienten erhielten Injektionen mit 30 mg, 4 Patienten mit 100 mg, 5 Patienten mit 300 mg und 11 Patienten mit 400 mg Lanadelumab.

Aleena Banerji von der Abteilung für Rheumatologie, Allergie und Immunologie des Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, und Kollegen berichteten über keinerlei Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (AE), schweren unerwünschten Ereignissen (SAE) oder Todesfällen im Zusammenhang mit dem Antikörper. Die häufigsten AE waren neben Angioödem-Attacken Schmerzen an der Einstichstelle und Kopfschmerzen.

Therapiekonzept bestätigt

Die pharmakodynamischen Untersuchungen zeigten einen linearen Anstieg der Plasmaspiegel von Kininogen mit steigender Dosis des Kallikrein-Antikörpers. Die mittlere Halbwertszeit lag bei etwa 2 Wochen. Es ließ sich eine dosis- und zeitabhängige Kallikreinhemmung im Plasma nachweisen.

In der Patientengruppe mit einer Dosierung von 300 oder 400 mg wurde auch die Wirksamkeit im Hinblick auf die Angioödemrate zwischen Tag 8 und Tag 50 im Vergleich zu Placebo untersucht. In

diesem Zeitraum reduzierte sich die Attackenrate in der 300-mg-Gruppe um 100%, in der 400-mg-Gruppe um 88%. Das entsprach einer Angioödemfreiheit über diesen Beobachtungszeitraum von 100% der 5 Patienten, die zweimal 300 mg Lanadelumab erhalten hatten und von 82% (9 von 11) der mit zweimal 400 mg behandelten Patienten gegenüber einer Attackenfreiheit von nur 27% (3 von 11) unter Placebo.

FAZIT

Auch wenn die Studie klein und die Beobachtungszeitraum kurz ist, stimmen die Ergebnisse die Autoren doch zuversichtlich, dass eine Kallikrein-Antikörpertherapie als Prophylaxe beim HAE mit C1-Inhibitormangel möglich, sicher und wirksam ist, weil die pharmakodynamischen wie die klinischen Ergebnisse dieses Therapieprinzips gleichermaßen bestätigen. Eine Phase-III-Studie, die Sicherheit und Wirksamkeit in einem größeren Maßstab prüfen soll, ist angelaufen.

Friederike Klein, München



► Eine aktuelle kleine Studie weist darauf hin, dass eine Kallikrein-Antikörpertherapie als Prophylaxe beim HAE mit C1-Inhibitormangel möglich, sicher und wirksam ist, weil die pharmakodynamischen wie die klinischen Ergebnisse dieses Therapieprinzips gleichermaßen bestätigen. Quelle: Bas J et al. Notfallsituation akutes Angioödem. *Dtsch med Wochenschr* 2010; 135: 1027 – 1031