

Neue Hoffnung für seltene Krankheit

Das Universitätsklinikum Frankfurt hat federführend an einer internationalen Studie zur medikamentösen Therapie des hereditären Angioödems, einer mitunter lebensbedrohlichen chronischen Krankheit, mitgewirkt. Die Ergebnisse wurden jetzt im renommierten New England Journal of Medicine veröffentlicht.

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene genetische Störung, die sich durch wiederkehrende schmerzhafte Schwellungen, sogenannte Angioödeme, der Haut oder der Schleimhäute auszeichnet. Die Lebensqualität der Patienten ist ohne Therapie deutlich beeinträchtigt: Ödeme können nicht nur entstellend wirken; am Magen-Darm-Trakt führen sie zu heftigen Bauchkoliken und im Bereich der oberen Atemwege unbehandelt sogar zum Tod. Die Häufigkeit der Attacken lässt sich nicht vorhersagen und variiert von Patient zu Patient; Schwellungen treten bis zu mehrmals wöchentlich auf. Betroffen sind etwa ein bis zwei von hunderttausend Menschen.

Ein neuer Wirkstoff soll die Attacken bei hereditärem Angioödem verhindern helfen und gleichzeitig für die Patienten deutlich leichter zu handhaben sein als bisherige Medikamente. Dieser wurde nun in einer internationalen Studie an über 26 universitären Einrichtungen in Europa, Kanada und Australien geprüft. Die Ergebnisse waren eindeutig: Das Medikament ist hochwirksam hinsichtlich der Prophylaxe von Angioödemata einerseits und der Lebensqualität der Patienten andererseits und bietet eine vorteilhafte orale Anwendung.

Leiterin der Studie war die Internistin Dr. Emel Ayyören-Pürsün vom Schwerpunkt Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt. „Das HAE ist eine Erkrankung, die ein ganzes Leben lang mit erheblichen Einschränkungen verbunden sein kann. Mit dieser grundlegenden Neuentwicklung können wir die HAE-Attacken reduzieren und Lebensqualität unserer Patienten nachhaltig steigern“, erläutert Dr. Emel Ayyören-Pürsün. Das HAE-Kompetenzzentrum des Universitätsklinikums Frankfurt ist einer der führenden deutschlandweiten Standorte zur Patientenversorgung und Entwicklung von Therapien des hereditären Angioödems. Der Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Prof. Thomas Klingebiel unterstreicht die Bedeutung der Ergebnisse: „Wegweisende Patientenbetreuung und klinische Spitzenforschung, dafür steht das Universitätsklinikum Frankfurt.“ Die Studienergebnisse wurden jetzt im weltweit führenden New England Journal of Medicine veröffentlicht.

Genetische Störung führt zu unkontrollierten Schwellungen

Die Ursache des hereditären Angioödems ist in den meisten Fällen ein angeborener Mangel oder eine Fehlfunktion des sogenannten C1-Inhibitors. Infolge eines C1-Inhibitor-Mangels ist unter anderem eine vermehrte Bildung von Bradykinin festzustellen, einem Peptid, das lokal die Durchlässigkeit der Kapillaren, also der kleinsten Blutgefäße, erhöht, etwa bei

Entzündungsreaktionen.

Bei Patienten mit einem hereditären Angioödem ist die zentrale Rolle des Bradykinins bei der Entstehung von Angioödemattacken gut belegt: Angioödemattacken bei Patienten mit hereditärem Angioödem sind im Wesentlichen auf Bradykinin zurückzuführen. Die Entstehung von Bradykinin ist wiederum eng an das Plasma-Kallikrein gekoppelt. Ist es zu aktiv, entsteht zu viel Bradykinin. Eine Hemmung des Kallikreins wäre also eine geeignete Maßnahme zur Therapie des hereditären Angioödems, insbesondere zur Prophylaxe von Angioödemattacken.

Therapiedurchbruch in Kapselform

Bisher war die Prophylaxe von Angioödemattacken bei hereditärem Angioödem an Medikamente gebunden, die Injektionen erfordern. Es gab zwar Medikamente in Tablettenform; diese waren jedoch entweder nicht effektiv oder in Deutschland und anderen Ländern nicht zugelassen. Zum Teil führten sie außerdem zu schweren Nebenwirkungen und konnten zum Beispiel Kindern oder Schwangeren nicht verabreicht werden.

Der neue, in der Studie geprüfte Wirkstoff BCX7353 ist ein synthetisch hergestelltes Molekül, das als spezifischer Kallikrein-Inhibitor wirkt, demnach also die Entstehung von Bradykinin hemmt und vorteilhafterweise sogar in Kapselform eingenommen werden kann. Ziel der Entwicklung war es, eine effektive Prophylaxe mit den klaren Vorteilen der oralen Verabreichung, aber ohne die Nebenwirkungen der bisherigen oralen Präparate zu erreichen.

Ablauf der Studie

Im Rahmen der Studie wurden über ein Jahr 77 Patienten randomisiert und auf vier verschiedene Dosierungsgruppen und Placebo aufgeteilt. Über 28 Tage nahmen sie jeweils einmal täglich die entsprechende Dosis des Medikaments zu sich. In Symptomkalendern hielten die Patienten unter anderem die Häufigkeit, Lokalisierung und Schwere von Attacken fest; zu Beginn und Ende der Studie wurde die Lebensqualität mit einem validierten Fragebogen erfasst. Geprüft wurden unter anderem die Veränderung der Attackenhäufigkeit, mögliche Nebenwirkungen der Therapie und die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten.

Ergebnisse überzeugen

Die Ergebnisse fielen positiv aus: Bei Dosierungen ab 125 mg täglich konnte eine signifikante Reduktion der Häufigkeit der Attacken erreicht werden. Patienten, die einmal täglich 125 mg BCX7353 zu sich nahmen, erlebten sogar einen Rückgang der Häufigkeit um fast 75 Prozent; mehr als 40 Prozent der Patienten blieben gänzlich anfallsfrei. Die Lebensqualität erhöhte sich ebenfalls bei der 125-mg-Dosierung am deutlichsten; außerdem konnte in dieser Gruppe nicht nur die Anzahl der peripheren Attacken reduziert werden, sondern auch der im Magen-Darm-Trakt.

Ebenfalls erfreulich: Diese Dosierung zeigte auch die beste Verträglichkeit; die Nebenwirkungen bewegten sich allenfalls im milden Bereich.

Insgesamt konnte die Studie die Wirksamkeit von BCX7353 somit deutlich belegen und gleichzeitig Informationen über die optimale Dosierung und die Sicherheit der Anwendung liefern. Weitere Studien werden nun notwendig sein, um die Effektivität und Sicherheit einer Langzeitdosierung zu überprüfen.

Eine kostenfreie Vorschau des Artikels sowie eine kurze Videozusammenfassung finden Sie unter:
www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1716995