

Icatibant – ein Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung des hereditären Angioödems

Prof. Dr. med. Konrad Bork,
Universitäts-Hautklinik
Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Icatibant ist ein Dekapeptid mit fünf nicht proteinogenen Aminosäuren, das eine ähnliche Struktur aufweist wie Bradykinin und ein hochspezifischer sowie potenter Antagonist des Bradykinin-B2-Rezeptors (BK2R) ist. Es weist für den BK2R die gleiche Affinität auf wie Bradykinin. Ein Mangel an C1-Inhibitor(C1-INH)-Aktivität ist die Ursache des hereditären Angioödems (HAE) vom Typ I oder II und führt zu erhöhten Plasma-Bradykininspiegeln. Bradykinin führt über die Aktivierung des BK2R zu einer erhöhten Vasopermeabilität mit nachfolgender Ödembildung. Es konnte gezeigt werden, dass Icatibant bei der C1-INH-Knockout-Maus zu einer Rückbildung der erhöhten Vasopermeabilität führt und eine Bradykinin-vermittelte Vasodilatation beim Menschen hemmt.

In einer Phase-II-Studie wurde Icatibant in verschiedenen Dosierungen 15 Patienten mit insgesamt 20 kutanen oder abdominalen HAE-Attacken entweder subkutan oder intravenös verabreicht. Der Schweregrad der Attacken wurde anhand einer standardisierten und validierten Visuellen Analogskala beurteilt. Die Intensität der Symptome ging nach Gabe von Icatibant innerhalb von 4 Stunden zurück. Die Behandlung führte im Vergleich zu unbehandelten Attacken bei den gleichen Patienten zu einer deutlichen Verkürzung der Zeit bis zum Beginn einer Symptombesserung um 97 %. Während bei intravenöser Verabreichung in Abhängigkeit von der jeweiligen Dosierung die mediane Zeit bis zur Symptombesserung 1,5, 1,42 und 1,13 Stunden betrug, belief sich die Zeit bei subkutaner Gabe auf 0,58 und 0,45 Stunden.

Die Wirksamkeit einer subkutanen Gabe von 30 mg Icatibant wurde in zwei Phase-III-Studien (FAST 1 & 2: *For Angioedema Subcutaneous Treatment*) geprüft. FAST 1, eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie schloss 56 Patienten mit mäßigen bis schweren kutanen oder abdominalen HAE-Attacken in Studienzentren in den USA, Kanada, Australien und Südamerika ein, während in der FAST-2-Studie ein Vergleich von Icatibant mit Tranexamsäure an 74 Patienten aus Europa und Israel vorgenommen wurde.

Patienten mit Larynxattacken erhielten eine offene Behandlung mit Icatibant. Nachfolgende HAE-Attacken konnten in einem offenen Studienarm mit Icatibant behandelt werden. In beiden Studien war der primäre Endpunkt die Zeit bis zum Eintritt einer klinisch signifikanten Symptombesserung (TOR30⁺). Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem den Zeitpunkt bis zur ersten Symptombesserung sowie die Zeit bis zum fast vollständigen Ende einer Attacke (TOR90⁺),



In FAST 1 betrug die mediane Zeit bis zur klinisch signifikanten Symptombesserung 2,5 Stunden für Icatibant und 4,6 Stunden für Placebo ($p = 0,142$), während sie in der FAST-2-Studie bei 2 Stunden für Icatibant und 12 Stunden für Tranexamsäure lag ($p < 0,001$). Die Nicht-Signifikanz in FAST 1 wurde auf eine unerwartet hohe Placebo-antwort bei Patienten mit abdominalen Schmerzen zurückgeführt.

Sekundäre Endpunkte, wie die von Patienten und Prüfern berichtete Zeit bis zur ersten Symptombesserung oder die Zeit bis zum fast vollständigen Ende einer Attacke, bestätigten die Wirksamkeit von Icatibant. Bei lebensbedrohlichen Larynxattacken führte die Gabe von Icatibant zu einer klinisch relevanten Verkürzung der Zeit bis zum Eintritt einer Symptombesserung. Unabhängig von der Art der Attacke war in dem offenen Studienarm die Verabreichung einer Injektion Icatibant in 90 % der Fälle von wiederholten Attacken für eine wirksame Behandlung ausreichend. Bis jetzt hat sich Icatibant in vorherigen und noch laufenden klinischen Studien als sicher und gut verträglich erwiesen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Erythembildung, Schwellungen, Juckreiz und Schmerzen am Injektionsort, jedoch bildeten sich diese Symptome spontan ohne zusätzliche Behandlung zurück. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet, die auf Icatibant zurückzuführen waren.

