

HAE-Prophylaxe mit Plasma-Kallikrein-Inhibitor

Das hereditäre Angioödem kann potenziell lebensbedrohlich sein, was eine Therapie umso notwendiger macht. Ein Plasma-Kallikrein-Inhibitor soll nun Abhilfe schaffen und die Attacken unterbinden.

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene, unter Umständen lebensbedrohliche Erbkrankheit, deren Inzidenz in Deutschland bei etwa 1/50.000 liegt. Ursache des HAE sind Mutationen im C1-Inhibitor-Gen, die zu einem C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)-Mangel führen. C1-INH spielt sowohl für die Blutgerinnung als auch im Komplementsystem der Immunabwehr eine entscheidende Rolle und führt bei HAE zu einer Überaktivierung der Kallikrein-Bradykinin-Kaskade. Bei einer akuten HAE-Attacke wird Kallikrein nicht ausreichend inhibiert, sodass am Ende der Kaskade lokal vermehrt Brady-

kinin entsteht, was letztlich zur Ödembildung führt.

In einer internationalen randomisierten placebokontrollierten Studie wurde nun der niedermolekulare Plasma-Kallikrein-Inhibitor BCX7353 zur Prävention von HAE-Attacken untersucht. Hierzu wurden vier Dosen BCX7353 (62,5 mg, 125 mg, 250 mg und 350 mg) oder Placebo einmal täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen insgesamt 77 Patienten mit HAE Typ I oder Typ II – mit mindestens zwei Attacken pro Monat – verabreicht. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Anzahl der HAE-Attacken gewertet, als sekundäre Endpunkte die Loka-

lisation der Ödeme sowie die allgemeine Lebensqualität der Patienten.

Die HAE-Anfallrate konnte unter 125 mg BCX7353 um 73,8 % gesenkt werden im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten ($p < 0,001$). Ebenfalls wurden eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in den Dosisgruppen 125 mg und 250 mg beobachtet ($p < 0,05$). Es traten einige gastrointestinale unerwünschte Ereignisse, vorwiegend ersten Grades, insbesondere bei den beiden höchsten BCX7353-Dosisgruppen auf.

Fazit: Eine einmal tägliche orale Gabe des Plasma-Kallikrein-Inhibitors BCX7353 in einer Dosis von ≥ 125 mg führt zu einer signifikant geringeren Häufigkeit von HAE-Attacken. *Marie Fahrenhold*

Aygören-Pürsün E et al. Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2018;379:352–62

Cerdioxid-Nanopartikel induzieren Typ-II-Entzündungsreaktion der Atemwege

Nanopartikel mit seltenen Erden wie Cerdioxid werden industriell genutzt, interagieren allerdings unter anderem aufgrund ihrer hohen Redoxkapazität auch mit lebendem Gewebe. Im Mausmodell wurden jetzt Entzündungsreaktionen der Atemwege nach Cerdioxid-Exposition überprüft.

Cer ist ein Element aus der Gruppe der seltenen Erden und wird in Form von Cerdioxid-Nanopartikeln (CeO_2NP) unter anderem in Präzisionspoliermaterial und Autokatalysatoren eingesetzt. Wie bei anderen chemisch reaktiven Nanopartikeln muss auch bei CeO_2NP von potenziell lungenschädlichen Eigenschaften ausgegangen werden. Eine toxikologische Untersuchung aus dem Jahr 2013 zeigte bei Ratten entzündliche Reaktionen unter anderem in Form einer Neutrophilenanreicherung im Lungengewebe nach CeO_2NP -Exposition. Eine neue Studie untersuchte die Auswirkungen einer CeO_2NP -Exposition speziell in einem hausstaubmilbeninduzierten Asthma-Mausmodell.

Auch in Anwesenheit von Hausstaubmilbenallergen löste die CeO_2NP -Exposition eine Atemwegsentzündung aus,

diesmal charakterisiert durch eine erhöhte Zahl von Eosinophilen in der bronchoalveolären Lavage, erhöhtem Plasma-IgE und einer Becherzell-Metaplasie. Zusätzlich wurde die Expression von verschiedenen Immungenen wie zum Beispiel des Interleukins IL-4, des Chemokins CCL11 und der Mastzellprotease MCPT1 sowie einiger Schleim- und Entzündungsmodulatoren hochreguliert. Dieses Aktivierungsmuster entspricht insgesamt dem Bild einer Typ-II-Entzündung, so die Autoren. Die Lymphozytenzahl in der bronchoalveolären Lavage erhöhte sich unter Hausstaubmilbenexposition, nicht aber unter CeO_2NP . Zusätzlich zeigten sich nach Hausstaubmilbenexposition eine ausgeprägte Typ-1-Interferon und IRF3-abhängige Genexpression, die unter einer Ko-Exposition von CeO_2NP inhibiert

wurde. Die Veränderungen in der Genexpression von Zytokinen wie CCL20, CXCL10, sowie weiterer Immunregulatoren wie NLR5, IRF7 und CLEC10A sind Indikatoren für eine CeO_2NP -gesteuerte Einwirkung auf dendritische Zellen und Makrophagen hin zu einer pulmonalen Typ-II-Entzündungsreaktion gegen Hausstaubmilbenallergen. Inwieweit die Reaktionen auf die hohe Redoxkapazität von Cerdioxid zurückzuführen ist, bleibt in dieser Studie offen.

Fazit: Die wiederholte nasale CeO_2NP -Exposition löst im Mausmodell in Gegenwart von Hausstaubmilbenallergenen eine Typ-II-Entzündungsreaktion aus. Das zelluläre beziehungsweise biochemische Muster dieser Entzündungsreaktion findet sich auch bei atopischem und nicht atopischem Asthma. Bei Cerdioxid-Nanopartikel-Exposition beispielsweise im Gewerbebereich ist daher bei entsprechend veranlagten Personen Vorsicht geboten, so das Fazit der Autoren.

Dr. Barbara Kreutzkamp

Meldrum K et al. Cerium dioxide nanoparticles exacerbate house dust mite induced type II airway inflammation. *Part Fibre Toxicol* 2018; 15:24