

// Forschungsprojekt zu Arzneimittel-assoziierten Bradykinin-vermittelten Angioödemem //

B. SACHS

M. STEFFENS

J. STINGL

(BfArM)

M. NÖTHEN

C. STIEBER

(Institut für Human-
genetik, Universität
Bonn)

Die Entwicklung eines Angioödems unter Anwendung von Arzneimitteln, die den Abbau von Bradykinin beeinflussen, wie z. B. der in Deutschland vielfach verschriebenen ACE-Hemmer, ist ein bekanntes Risiko. Insofern besteht ein regulatorisches Interesse, die Thematik Risikofaktoren für Bradykinin-vermittelte Angioödeme, hier primär am Beispiel der durch ACE-Hemmer induzierten Angioödeme, weiter zu untersuchen. Da die Entwicklung dieser Angioödeme von den individuellen Eigenschaften des Patienten abhängt und nicht vorhersehbar ist, setzt ein gemeinsames Forschungsprojekt des BfArM mit dem Institut für Humangenetik der Universität Bonn nicht bei den Risiken des Arzneimittels, sondern bei den Risikofaktoren der Patienten an. In dem Projekt sollen pharmakogenetische im Zusammenspiel mit anamnestisch erhobenen Daten, u. a. zu Grunderkrankungen, Begleitmedikation und Lebensstilfaktoren (z. B. Rauchen), bei Patienten mit durch ACE-Hemmer induzierten Angioödemem untersucht werden. Das übergeordnete Ziel ist dabei zu prüfen, ob Patientenpopulationen mit einem eindeutig höheren und regulatorisch adressierbaren Risiko identifiziert werden können. Das BfArM möchte mit diesem Artikel auch auf die geplante Untersuchung und die Möglichkeit zur Teilnahme durch die Rekrutierung von Patienten mit stattgehabten ACE-Hemmer- oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker(ARB)-induziertem Angioödem aufmerksam machen.

Im Folgenden wird dargelegt, wie in dem o.g. Forschungsansatz das Risiko von Angioödemem bei Anwendung von Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmern aufgegriffen wird. In dem Beitrag „Arzneimittel-assoziierte Angioödeme: Bradykinin im Fokus“ auf den Seiten 13–22 in dieser Ausgabe ist der fachliche Hintergrund ausführlich dargestellt.

REGULATORISCHES INTERESSE UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE FALLSAMMLUNG

Eine Hemmung des Bradykininabbaus wird als ursächlich für das erhöhte Angioödemrisiko bei Anwendung von ACE-Hemmern angesehen.^{1–3} Da ACE-Hemmer in Deutschland sehr häufig verschrieben werden (rund 5.700 Millionen DDD-Verschreibungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen 2015)⁴, ist bei einer vermuteten Inzidenz ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme bei Europäern von 0,1 bis 0,7 Prozent mit einer nicht geringen Anzahl ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme zu rechnen.³ So wurde für Deutschland eine Inzidenz von 20.000 bis 35.000 Fällen von ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem pro Jahr geschätzt.³ In der Literatur wurden bereits Hinweise auf Assoziationen der ACE-Hemmer-induzierten Angioödeme mit pharmakogenetischen und anamnestisch erhobenen Daten, z. B. zu Grunderkrankungen und Lebensstil (Rauchen), beschrieben.^{5–8} Darüber hinaus wurde auch für andere Arzneimittel ein erhöhtes Risiko für Angioödeme bei alleiniger Anwendung oder in Kombination mit ACE-Hemmern berichtet und gleichzeitig ein Zusammenhang mit dem Bradykininabbau vermutet.^{2, 9–11} Daher könnten die in diesem Projekt exemplarisch für ACE-Hemmer- und ARB-induzierte Angioödeme gewonnenen Erkenntnisse auch von größerer Bedeutung z. B. für andere Arzneimittel sein, die ebenfalls mit dem Bradykininabbau interagieren.

ARB werden neben den ACE-Hemmern mit in das Forschungsprojekt aufgenommen, da auch unter

ARB Angioödeme beobachtet wurden. Zwar soll die Inzidenz von Angioödemem bei Anwendung von ARB etwas weniger als halb so hoch wie bei der Anwendung von ACE-Hemmern sein,^{3,8} in Bezug auf die Pathophysiologie der Angioödeme wurde aber ebenfalls eine Rolle für Bradykinin postuliert.² Die Verordnung von ARB zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ist mit rund 2.800 Millionen DDD im Jahr 2015 ebenfalls relevant.⁴ Daher werden darüber hinaus wie bei den ACE-Hemmern die Rekrutierungschancen günstiger eingeschätzt als bei seltener verordneten Arzneimitteln, die ebenfalls mit der Auslösung von Angioödemem assoziiert sind.

INDIVIDUELLE RISIKOFAKTOREN

Die Entwicklung eines Angioödems unter Behandlung mit einem ACE-Hemmer ist im Einzelfall nicht vorhersehbar und von individuellen Eigenschaften des Patienten abhängig. In der Literatur wird spekuliert, dass es gar nicht eine homogene Gruppe von Patienten mit ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem gibt, sondern verschiedene Untergruppen, bei denen verschiedene, kompensatorisch in die Degradierung von Bradykinin involvierte Enzyme unterschiedlich aktiv sein könnten. Diese Variabilität im Bradykininabbau könnte entweder genetisch bedingt sein oder durch äußere Faktoren, beispielsweise eine Komedikation, entstehen, die andere kompensatorisch tätige Enzyme hemmt.⁷ Das BfArM greift diese Thematik daher in dem Forschungsprojekt nicht von der Seite der bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkung, sondern von der Seite individueller Patientenrisikofaktoren auf.

Prinzipiell kommt der Untersuchung möglicher Risikofaktoren auf Seiten des Patienten in der Arzneimittelsicherheit eine besondere Bedeutung zu, da es ein übergeordnetes regulatorisches Ziel ist, Risikopopulationen zu identifizieren, um geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung einleiten zu können. Insofern ist dieses Forschungsprojekt auch exemplarisch für die am BfArM durchgeführte eigene Forschung, die nicht Arzneimittel-zentriert ist, sondern auf individuelle Risikoprofile auf Seiten der Patienten fokussiert.

Um Assoziationen mit möglichen pharmakogenetischen Varianten systematisch erfassen zu können, sollen in dem Forschungsprojekt umfangreiche genomische Daten von Patienten mit stattgehabten Arzneimittel-induzierten Angioödemem erhoben werden. Auch losgelöst von diesem Forschungsprojekt könnte die Berücksichtigung pharmakogenetischer Informationen, entsprechend der personalisierten Medizin, zukünftig für die Arzneimittelsicherheit eine größere Bedeutung erlangen.

ANSATZPUNKTE DES FORSCHUNGSPROJEKTES

Für die ACE-Hemmer-induzierten Angioödeme sind in Kandidatengenuntersuchungen schon einzelne pharmakogenetische Assoziationen beschrieben worden,^{5,6} allerdings erklären diese Assoziationen bestenfalls einen kleinen Teil des genetischen Beitrags. In der einzigen bisher veröffentlichten genomweiten Assoziationsuntersuchung konnte in einer begrenzt großen Stichprobe kein genomweit signifikanter Befund erhoben werden, unterhalb der Schwelle genomweiter Signifikanz gab es allerdings Hinweise auf Gene, die an der Immunregulation beteiligt sind.¹² Aus den wenigen bisher vorliegenden genetischen Befunden können keine relevanten prädiktiven Aussagen abgeleitet werden. Dies gilt auch für anamnestisch erhobene Daten: Hier wurde beispielsweise Rauchen mit einem leicht erhöhten Risiko assoziiert,¹³ während für Diabetiker ein niedrigeres Risiko als für Nichtdiabetiker beschrieben wurde.^{7,8,14,15} An diesen beiden Stellen setzt das gemeinsame Forschungsprojekt des BfArM mit dem Institut für Humangenetik der Universität Bonn an. Das primäre Studienziel ist die Charakterisierung pharmakogenetischer Einflussfaktoren bei Bradykinin-vermittelten Angioödemem bei Patienten mit durch ACE-Hemmer oder ARB induzierten Angioödemem. Die sekundären Studienziele umfassen die Untersuchung

anamnestisch erhobener Daten, u. a. zu Grunderkrankungen, Begleitmedikation und Lebensstilfaktoren (z. B. Rauchen). Die Daten werden bei Vorliegen der entsprechenden Zustimmung der Patienten in einem Krankheitsregister (Angioödemregister) zusammengetragen.

GENETISCHE UND EPIGENETISCHE UNTERSUCHUNGEN

Auf der genomischen Ebene sollen sowohl explorative als auch fokussierte Untersuchungen durchgeführt werden. Bei den explorativen Untersuchungen werden zunächst Array-basierte Charakterisierungen der häufigen DNA-Sequenzvarianten (sog. SNP-Arrays) und deren Auswertung in genomweiten Assoziationsstudien von durch ACE-Hemmer oder ARB induzierten Angioödem (GWAS) im Vordergrund stehen. In späteren Untersuchungen sollen auch die selteneren DNA-Sequenzvarianten gezielt untersucht werden. Dazu ist die Durchführung von Exom (Gesamtheit der kodierenden Sequenzen)- oder Genom-Sequenzierungen geplant. In fokussierten Untersuchungen wird man sich auf die hochauflösende Untersuchung von pharmakogenetischen Kandidatengen konzentrieren.

Für die Charakterisierung epigenetischer Faktoren sind zunächst Untersuchungen des DNA-Methylierungsstatus und im Weiteren auch Untersuchungen anderer epigenetischer DNA-Modifikationen geplant.

Das Ziel der biostatistischen und bioinformatischen Datenauswertung ist die Identifizierung von genetischen/epigenetischen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Angioödems. Für eine Prädiktion wird es wahrscheinlich notwendig sein, die Information einer größeren Zahl genetischer Risikovarianten zusammenzufassen (sog. polygene Risikoscores) bzw. verschiedene Datenebenen (genetische und epigenetische Daten) zu integrieren.

FRAGEBOGEN

Die sekundären Zielgrößen werden deskriptiv in den Fällen ausgewertet. Im Fragebogen werden diesbezüglich unter anderem folgende Aspekte adressiert: familiäre Belastungen in Bezug auf Angioödem, Ko-Medikationen, Grund- und Begleiterkrankungen, basisepidemiologische Parameter, Raucherstatus, Assoziationsfaktoren (Operationen, Stress) sowie Angaben zu dem mutmaßlich auslösenden Arzneimittel.

PRAKTISCHE DURCHFÜHRUNG DES FORSCHUNGSPROJEKTES

In der praktischen Durchführung sollen Ärzte durch geeignete Informationsmaßnahmen über das geplante Projekt informiert und gebeten werden, Patienten mit bereits stattgehabtem durch ACE-Hemmer oder ARB induziertem Angioödem für die Studie zu gewinnen. Die Studienzentrale sendet den Ärzten dann die entsprechenden Unterlagen (u. a. Patienteninformation, Einverständniserklärung, Fragebogen) und Materialien (für die Blutabnahme, ggf. Wangenabstrich, wenn Blutabnahme nicht möglich) zu, um einen Einschluss der Patienten zu ermöglichen, soweit die Ein- bzw. Ausschlusskriterien berücksichtigt wurden. Die ausgefüllten Unterlagen sowie die Blutprobe werden in einem voradressierten und frankierten Briefumschlag per Post an die Studienzentrale im BfArM zurückgesendet. Die Blutproben werden an das Institut für Humangenetik zur DNA-Extraktion und Analyse sowie zum Biobanking weitergeleitet; die ausgefüllten Fragebögen verbleiben im BfArM. Es ist geplant, den teilnehmenden Ärzten eine Aufwandsentschädigung nach Zusendung der vollständigen Unterlagen zu zahlen. Die im Fragebogen erhobenen Daten und die Daten zum biologischen Material sollen in einer Datenbank (Angioödemregister) ohne Bezug zu Personendaten, zunächst begrenzt für 20 Jahre, aufgenommen werden. Dann erfolgt eine erneute Vorlage des Forschungsvorhabens bei der Ethikkommission, die über die Speicherdauer der Daten entscheidet.

Es ist geplant, dass die Studie noch 2017 beginnt. Die vorgesehene Studiendauer liegt zwischen drei und fünf Jahren und hängt auch von der Rekrutierungsrate ab. Diesbezüglich ist der Einschluss von mindestens 300 Patienten, darunter mindestens 200 unter Therapie mit ACE-Hemmern, geplant.

Das BfArM möchte mit diesem Artikel auch auf die Möglichkeit aufmerksam machen, durch die Rekrutierung von Patienten mit stattgehabtem ACE-Hemmer- oder ARB-induziertem Angioödem an der Studie teilzunehmen.

REFERENZEN

1. Hudey SN et al.: Cardiovascular and Diabetic Medications That Cause Bradykinin-Mediated Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:610-615
2. Bas M et al.: Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy.* 2015;70:1196-1200
3. Bas M: The Angiotensin-Converting-Enzyme-Induced Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37:183-200
4. Anlauf M et al.: Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg 2016
5. Duan QL et al.: A variant in XPN-PEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet.* 2005;77:617-626
6. Cilia La Corte AL et al.: A functional XPNPEP2 promoter haplotype leads to reduced plasma aminopeptidase P and increased risk of ACE inhibitor-induced angioedema. *Hum Mutat.* 2011;32:1326-1331
7. Hoover T et al.: Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:50-61
8. Bezael S et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Am J Med.* 2015;128:120-125
9. Duerr M et al.: Increased Incidence of Angioedema with ACE Inhibitors in Combination with mTOR Inhibitors in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:703-708
10. Byrd JB et al.: Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema with transplant and immunosuppressant use. *Allergy.* 2010;65:1381-1387
11. Hurford R et al.: Incidence, predictors and clinical characteristics of orolingual angio-oedema complicating thrombolysis with tissue plasminogen activator for ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:520-523
12. Pare G et al.: Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23:470-478
13. Morimoto T et al.: An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract.* 2004;10:499-509
14. Miller DR et al.: Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension.* 2008;51:1624-1630
15. Kaplan AP: Drug-induced angioedema. *Journal of Angioedema.* 2011;1:1422