

# Thromboembolierisiko bei hereditärem Angioödem unter Therapie mit plasmatischem C1-Esterase-Inhibitor

H. Farkas<sup>1</sup>, K. V. Köhalmi<sup>1</sup>, N. Veszeli<sup>1</sup>, Z. Zotter<sup>1,2</sup>, K. Várnai<sup>3</sup>, L. Varga<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hungarian Angioedema Center, <sup>3rd</sup> Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Ungarn

<sup>2</sup> Urology Department, Medical Center, Hungarian Defence Forces, Budapest, Ungarn

<sup>3</sup> Department of Laboratory Medicine, Semmelweis University, Budapest, Ungarn

## ▲ Hintergrund

Plasmatische C1-Inhibitor (C1-INH)-Konzentrate (pdC1-INH) werden seit 30 Jahren als sichere und wirksame Medikamente gegen das hereditäre Angioödem mit C1-INH-Mangel (C1-INH-HAE) eingesetzt. Dennoch führten sporadische Berichte sowie eine Studie mit hohen Dosen C1-INH-Konzentrat bei Neugeborenen, appliziert bei einer Off-Label-Indikation, zu Bedenken, dass diese Wirkstoffe das Thromboembolierisiko erhöhen könnten.

## Ziel und Methoden

Mit einer retrospektiven Kohortenstudie an 144 C1-INH-HAE-Patienten (79 Frauen, 65 Männer, mittleres Alter 38,82 Jahre (Range: 2–84 Jahre)) untersuchten wir die Thromboembolie (TE)-Inzidenz und die TE-Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Behandlung mit pdC1-INH. Die Patienten wurden vom Ungarischen Angioödem-Zentrum zwischen 1986 und 2015 betreut. Die Thromboembolie-Inzidenz und die TE-Risikofaktoren bei Patienten, die pdC1-INH erhielten, wurden verglichen mit denjenigen von Patienten, die kein pdC1-INH bekamen oder die mit Danazol oder Tranexamsäure behandelt wurden.

Referat zu: Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-inhibitor. Allergy Asthma Proc. 2016 Jan 21. [Epub ahead of print].

Folgende arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse wurden festgestellt: tiefe Venenthrombose (TVT), Lungenembolie (LE), Schlaganfall und Herzinfarkt. Prädispositionelle Faktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Hypercholesterinämie, Rauchen, Hypertonie, Diabetes und Übergewicht, wurden ausgewertet. Große orthopädische oder Krebsoperationen, die Verwendung oraler Kontrazeptiva, Schwangerschaft, Patientenalter (in 2015) und frühere venöse Thromboembolien, die in der Anamnese der Patienten dokumentiert waren, wurden als Risikofaktoren für TVT und LE gewertet. Vererbte und erworbene Gerinnungsrisiken wurden durch adäquate Labormethoden identifiziert.

Diabetes und Übergewicht, wurden ausgewertet. Große orthopädische oder Krebsoperationen, die Verwendung oraler Kontrazeptiva, Schwangerschaft, Patientenalter (in 2015) und frühere venöse Thromboembolien, die in der Anamnese der Patienten dokumentiert waren, wurden als Risikofaktoren für TVT und LE gewertet. Vererbte und erworbene Gerinnungsrisiken wurden durch adäquate Labormethoden identifiziert.

## Ergebnis

Während des Beobachtungszeitraumes von 29 Jahren erhielten 104 von 144 Patienten pdC1-INH (Berinert®, CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland) zur intravenösen Akuttherapie von Angioödemattacken sowie zur Kurzzeit- oder Langzeitprophylaxe. Pro Behandlung wurden 500 IU–1000 IU pdC1-INH verabreicht. 2011 änderte sich das Therapieregime von fixer Dosis zur körperrgewichtsb-



Abb. 1: Patientin mit Angioödem.

hängigen mit 20 IU pdC1-INH/kg. Die durchschnittliche Dosis pro Therapie betrug 573,59 IU. Die mittlere pdC1-INH-Exposition war 10,5 Jahre (5,0 bis 14 Jahre), und die kumulative Anzahl von Jahren belief sich auf 1031 in der Expositionsgruppe (365 Jahre in der Nicht-Expositionsgruppe). Kein Patient nutzte einen zentralvenösen Verweilkatheter. Mehrere Thromboembolie-Risikofaktoren wurden bei 93 der 104 Patienten identifiziert, die mit pdC1-INH behandelt wurden. Thromboembolische Ereignisse wurden bei fünf Patienten beobachtet: Zwei von ihnen (mit Schlaganfall bzw. VTE in der linken Vena liliaca externa) erhielten pdC1-INH viele Monate vor der Thromboembolie. Beide Patienten wiesen mehrere TE-Risikofaktoren auf. Die TE-Inzidenzrate betrug 0,0019/100 Personenjahre bei Patienten, die mit pdC1-INH behandelt wurden, in der nichtbehandelten Gruppe belief sie sich auf 0,0211/100 Personenjahre.

## Schlussfolgerung

In der Kohortenstudie konnte keinerlei Evidenz gefunden werden, dass die Verabreichung von pdC1-INH in therapeutischen Dosen zur Therapie

von C1-INH-HAE mit einer erhöhten Rate an thromboembolischen Ereignissen assoziiert ist im Vergleich zu der Rate, die bei Patienten gefunden wurde, die nicht mit pdC1-INH behandelt wurden – selbst bei denjenigen Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren.

**Interessenkonflikte:** Die Studie wurde vom Hungarian Scientific Research Fund grant OTKA 100886 (H. Farkas) finanziert. H. Farkas erhielt Beratungs- und Vortragshonorar von Shire Human Genetic Therapies Inc., Swedish Orphan Biovitrum und CSL Behring. Die anderen Autoren erklären, keine Interessenkonflikte diesen Artikel betreffend zu haben.

Korrespondenzadresse  
Henriette Farkas, M.D., Ph.D, D.Sc.  
Hungarian Angioedema Center  
3<sup>rd</sup> Department of Internal Medicine  
Semmelweis University  
H-1125 Budapest, Kútvolgyi ut 4, Ungarn  
E-Mail: farkas.henriette@med.semmelweis-univ.hu



**Lympha Press®**  
**Lympha Wave®**  
12-Kammer-System

OPTIMALE INTERMITTIERENDE KOMPRESSION FÜR LYMPH- UND LIPÖDEME

- Behandlungszyklus 30 Sekunden für die schonende Therapie
- 48 Manschettensvarianten, jeweils 3-fach größenverstellbar
- einteilige, größenverstellbare Jackenmanschette
- einteilige, größenverstellbare Hosenmanschette



**Phlebo PRESS®**  
4-Kammer-System

OPTIMALE INTERMITTIERENDE KOMPRESSION FÜR VENÖSE ÖDEME

- Beinmanschetten mit vier einzeln druckkontrollierten Kammern

OPTIMALE KONZEPTE FÜR DIE ENTSTAUNGS- THERAPIE

Wenn Preis, Leistung und Service die Therapie-Entscheidung bestimmen:



Villa Sana GmbH & Co. medizinische Produkte KG  
Hauptstraße 10  
91798 Weiboldshausen  
Tel.: 0 91 41 / 85 46-0  
Fax: 0 91 41 / 85 46-26  
www.villa-sana.com  
Email: kontakt@villa-sana.com

Demographie	Therapie mit pdC1-INH (104 Patienten)	Keine Therapie mit pdC1-INH (40 Patienten)
Alter, Jahre	38,1	36,6
Geschlecht, Anzahl Frauen/Männer	62/42	17/23
Anzahl an HAE-Typ I/II	95/9	38/2
pdC1-INH-Exposition, Median (Q1, Q3), Jahre	10,5 (5,0; 14)	–
Beobachtungsdauer, Median (Q1, Q3), Jahre	–	8,5 (4,0; 13,5)
Anzahl (%) an Patienten mit Thromboembolie-Risikofaktoren	93 (89)	27 (68)

pdC1-INH = plasmatisches C1-Inhibitor-Konzentrat; HAE = hereditäres Angioödem

Tab. 1: Baseline-Charakteristika, Expositionszeit (Zeit beim Risiko) und Thromboembolie-Inzidenz von mit pdC1-INH behandelten Patientengruppen gegen unbehandelte.