

Häufigen Attacken eines hereditären Angioödems vorbeugen

Riedl MA et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2017; 390: 1595 – 1602

Der rekombinante humane C1-Inhibitor (rhC1-I) Conestat alfa ist zur intravenösen Behandlung von Schüben eines hereditären Angioödems (HAE) zugelassen. Marc A. Riedl von der University of California in San Diego (USA) und Kollegen berichten jetzt über Ergebnisse einer randomisiert-kontrollierten, doppelt verblindeten Crossover-Studie der Phase 2, die Wirksamkeit und Sicherheit des rhC1-Inhibitors auch zur Prophylaxe von HAE-Attacken untersuchte.

An der Studie nahmen Patienten im Alter > 13 Jahren teil, die eine um mindestens 50% reduzierte Konzentration des funktionellen C1-Inhibitors und vier oder mehr HAE-Attacken pro Monat seit mindestens 3 Monaten vor Rekrutierung aufwiesen. Randomisiert erhielten sie eine von 6 Sequenzen mit 3 vierwöchigen Therapiephasen. In den Therapiephasen erhielten die Patienten nacheinander in unterschiedlicher Reihenfolge entweder den rhC1-I (50IU/kg i. v.; maximal 4200IU) zweimal wöchentlich oder den rhC1-I einmal wöchentlich plus einmal wöchentlich Placebo oder zweimal wöchentlich Placebo. Dazwischen erfolgte eine einwöchige Auswaschphase. Die HAE-Symptome wurden täglich abgefragt. Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als Attackenzahl in der jeweiligen 4-wöchigen Behandlungsperiode in der Intention-to-Treat-Kohorte.

Ergebnisse

Von 35 rekrutierten Patienten konnten 32 (91%) randomisiert werden (Intention-to-Treat-Kohorte), 26 (81%) schlossen die Studie wie geplant ab (Per-Protocol-Population). Die mittlere Zahl von HAE-Attacken über 4 Wochen lag bei zweimal wöchentlicher rhC1-I -Gabe bei $2,7 \pm 2,4$ Attacken ($p < 0,0001$ gegenüber

Placebo), bei einmal wöchentlicher rhC1-I-Gabe bei $4,4 \pm 3,2$ Attacken ($p = 0,0004$ gegenüber Placebo) und in der Placebogruppe bei $7,2 \pm 3,6$ Attacken.

Nebenwirkungen wurden bei 10 von 29 Patienten (34%) bei zweimal wöchentlicher Gabe des rhC1-I dokumentiert, bei einmal wöchentlicher Gabe bei 13 von 29 Patienten (45%) und bei Placebogabe bei 8 von 28 Patienten (29%). Die häufigsten Nebenwirkungen waren bei zweimal wöchentlicher Gabe Kopfschmerz und bei einmal wöchentlicher Gabe Nasopharyngitis. Kopfschmerz und Fatigue wurden als möglicherweise mit dem rhC1-I in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen eingestuft, verschwanden aber ohne zusätzliche Therapie wieder. Thrombotische oder thromboembolische Ereignisse, systemische allergische Reaktionen oder das Auftreten neutralisierender Antikörper wurden nicht berichtet.

FAZIT

Die Prophylaxe mit dem rhC1-I führte bei fast allen der schwer betroffenen Patienten (96% der Per-Protocol-Population) zu einer mehr als 50%igen Reduktion der Attackenfrequenz und wurde dabei gut toleriert. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Wirksamkeit des rhC1-I nicht alleine eine Funktion des Plasmatalspiegels des C1-Inhibitors war, sondern auch noch Effekte auf andere Faktoren wie Faktor XII, Kallikrein und Selektin eine Rolle zu spielen scheinen.

Friederike Klein, München