

# Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel

S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angioödeme (DGA), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (DGHNO), der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), des Deutschen Berufsverbands der Hals-Nasen-Ohren-Ärzte (BVHNO) und der HAE-Vereinigung (HAE-SHG)

KONRAD BORK<sup>1</sup>, EMEL AYGÖREN-PÜRSÜN<sup>2</sup>, MURAT BAS<sup>3</sup>, TILO BIEDERMANN<sup>4</sup>, JENS GREVE<sup>5</sup>, KARIN HARTMANN<sup>6</sup>, MARKUS MAGERL<sup>7</sup>, INMACULADA MARTINEZ-SAGUER<sup>8</sup>, MARCUS MAURER<sup>7</sup>, HAGEN OTT<sup>9</sup>, LUCIA SCHAUF<sup>10</sup>, PETRA STAUBACH<sup>1</sup>, BETTINA WEDI<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Hautklinik, Universitätsmedizin Mainz, Deutschland; <sup>2</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Deutschland; <sup>3</sup>Facharzt für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Ottobrunn, Deutschland; <sup>4</sup>Hautklinik Campus Biederstein, Technische Universität München, Deutschland; <sup>5</sup>Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland; <sup>6</sup>Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland; <sup>7</sup>Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland; <sup>8</sup>Hämophilie-Zentrum Rhein-Main, Mörfelden-Walldorf, Deutschland; <sup>9</sup>Auf der Bult, Fachbereich Pädiatrische Dermatologie und Allergologie, Hannover, Deutschland; <sup>10</sup>HAE-Vereinigung, Selbsthilfegruppe, Aldenhoven, Deutschland; <sup>11</sup>Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

## Schlüsselwörter

Hereditäres Angioödem – C1-Inhibitor-Mangel – Akuttherapie – Prophylaxe – praktische Maßnahmen

## Ziel der Leitlinie

Diese Leitlinie beruht auf dem informellen Konsensus von Experten, die sich in Deutschland seit langer Zeit mit Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) aufgrund eines genetischen C1-Inhibitor(C1-INH)-Mangels (HAE-C1-INH) befassen, und einer nicht systematischen Literaturrecherche. Die Leitlinie ist ein Update der bisherigen AWMF-Leitlinie „Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel“ aus dem Jahr 2012. Aufgenommen wurden neue Entwicklungen auf diesem Gebiet unter Berücksichtigung der zwischen 2012 und 2018 erschienenen Publikationen, sofern sie für die Leitlinie relevant waren. Weiterhin wurden verschiedene Konsensarbeiten und Leitlinien berücksichtigt, darunter auch das Update von 2017 der WAO/EAACI-Leitlinie (World Allergy Organization/The European Academy of Allergy and Clinical Immunology) zur Behandlung des HAE [1, 2, 3, 4].

Die Leitlinie richtet sich in erster Linie an Ärzte, die Patienten mit HAE-C1-INH behandeln. Dies sind in Deutschland meist Dermatologen, Internisten, Pädiater und HNO-Ärzte. Die Leitlinie richtet sich aber auch an Ärzte, die seltener Kontakt mit

HAE-C1-INH haben. Dies betrifft viele Ärzte aus den genannten Fachgebieten sowie Allgemeinärzte, Internisten einschließlich Gastroenterologen, Notfallmediziner, Anästhesisten, Zahnärzte sowie Ärzte, die sich speziell mit seltenen Krankheiten befassen.

**Zitierweise:** Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, Magerl M, Martinez-Saguer I, Maurer M, Ott H, Schauf L, Staubach P, Wedi B. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. S1-Guideline of the German Society for Angioedema (DGA), German Society for Internal Medicine (DGIM), German Society for Otorhinolaryngology (DGHNO), German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), German Society for Child and Adolescent Medicine (DGKJ), German Dermatological Society (DDG), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), German Association of ENT Surgeons (BVHNO) and the German HAE Patient Association (HAE-SHG). Allergo J Int 2019;28:16–29 <https://doi.org/10.1007/s40629-018-0088-5>

## Entwicklungsstufe

S1

## AWMF-Leitlinien-Register-Nummer

061-029

## Erstellungsdatum

10. September 2018

## Gültigkeit

bis 2023

## Überprüfung

Januar 2023

## ICD-10-Nummern

D 84.1

**I. Allgemeines**

Angioödem, früher oft als Quincke-Ödeme bezeichnet, sind ein bis drei (maximal sieben) Tage dauernde lokalisierte Ödeme, die in unregelmäßigen Abständen rezidivieren. Manifestationsorgane sind Haut, Magen-Darm-Trakt, seltener auch Zunge, Larynx und Pharynx sowie andere Weichteilorgane. Das gleiche klinische Symptom „Angioödem“ gehört zu mehreren Krankheitsentitäten [5] unterschiedlicher Pathogenese, die teilweise deutlich häufiger auftreten als das HAE-C1-INH. Unter diesen ist das HAE-C1-INH besonders bedeutsam, da Todesfälle durch Erstickung vorkommen können, und bei einem Teil der Patienten die Lebensqualität durch häufige und schwere Ödemattacken wesentlich eingeschränkt ist. Deshalb fokussiert sich die vorliegende Leitlinie auf das HAE-C1-INH.

**1. Epidemiologie**

Die genaue Inzidenz des HAE-C1-INH ist nicht bekannt. Sie dürfte bei etwa 1,5 : 100.000 liegen [6]. Gesicherte Unterschiede in verschiedenen Ethnien sind nicht bekannt. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

**2. Pathogenese**

**a) Genetik**

Das HAE-C1-INH wird autosomal dominant vererbt, der Anteil der Spontanmutationen (Neumutationen) ist mit circa 20 % allerdings recht hoch. Das Gen, das den C1-INH kodiert, ist auf dem langen Arm des Chromosoms 11 in der Subregion q11.2–q13 lokalisiert und besteht aus acht Exons und sieben Introns. Durch neue Techniken zur Erkennung von Mutationen sind inzwischen zahlreiche Mutationen bekannt geworden, bis heute sind es mehr als 450 [7, 8, 9]. Jeder Patient ist für den C1-INH-Defekt heterozygot. Bei Patienten mit HAE-C1-INH Typ I ist das abnormale oder deletierte Gen nicht exprimiert. Bei Patienten mit einem HAE-C1-INH Typ II wird das abnormale Gen exprimiert und führt zur

Synthese eines dysfunktionellen C1-INH. Das heterozygote Vorliegen einer dieser Mutationen führt zur Ausbildung eines von zwei möglichen C1-INH-Mangelzuständen: Der HAE-C1-INH Typ I kommt bei etwa 85 % der Patienten vor. Es kommt zu einem Synthesedefekt des C1-INH, der im Plasma quantitativ und funktionell stark vermindert vorliegt. Die zweite Form, HAE-C1-INH Typ II, kommt bei etwa 15 % der Patienten vor und beruht auf einer funktionellen Insuffizienz des C1-INH, der aber im Plasma in normaler oder sogar erhöhter Konzentration vorhanden ist.

**b) Funktioneller Mangel des C1-INH und seine Auswirkungen**

Der C1-INH ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 105.000 Dalton. Es handelt sich um ein einkettiges Protein, das aus 478 Aminosäuren besteht und überwiegend in Hepatozyten gebildet wird, in geringen Mengen auch in Blut-Monozyten, Hautfibroblasten und endothelialen Zellen der Nabelschnur. Namensgebend für den C1-INH ist die Kontrolle der spontanen Autoaktivierung der ersten Komplementkomponente (C1) und des aktivierte C1. Ein Mangel an funktionellem C1-INH führt deshalb zu einer Aktivierung der ersten Schritte der Komplementkaskade, weshalb der Komplementfaktor C4 bei C1-INH-Mangel fast immer permanent erniedrigt ist.

Weiterhin kontrolliert der C1-INH das Kallikrein-Kinin-System (KKS) oder Kontaktsystem. Der C1-INH ist für die Inhibition des größten Teils von Plasma-Kallikrein und Faktor XIIa verantwortlich und ist hierdurch der wichtigste Regulator der Aktivierung des KKS. Bei akuten Attacken eines HAE-C1-INH wird Kallikrein durch den genetisch bedingten Mangel an C1-INH nicht ausreichend inhibiert und es entsteht am Ende der KKS-Kaskade vermehrt Bradykinin, welches die Schwellungen bewirkt. Die exakte Pathogenese des HAE-C1-INH ist dennoch bislang nicht restlos aufgeklärt. Dass Bradykinin wesentlich bei der Ödementstehung des HAE durch C1-INH-Mangel beteiligt ist, gründet sich auf eine Reihe von Hinweisen:

- Bradykinin ist während der akuten Attacke des HAE-C1-INH vermehrt im Plasma vorhanden [10].
- Die Bradykininkonzentration im Plasma liegt höher im Abflussgebiet des Angioödems verglichen mit der systemischen Zirkulation [11].
- In einem Knock-out-Mausmodell zeigte sich bei Mäusen, die defizient für C1-INH und den Bradykinin-B2-Rezeptor waren, eine verminderte Gefäßpermeabilität im Vergleich zu solchen, die nur C1-INH-defizient waren [12], was nahe legt, dass das Zusammenwirken von Bradykinin und

Abkürzungen	
ACE	Angiotensin converting enzyme
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
EACA	Epsilonaminocapronsäure
GFP	gefrorenes Frischplasma
HAE	Hereditäres Angioödem
IE	Internationale Einheit
IgE	Immunglobulin E
KKS	Kallikrein-Kinin-System
rh	rekombinant human

Bradykinin-B2-Rezeptor die Angioödementstehung vermittelt.

- Icatibant, ein Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist, ist therapeutisch bei akuten Attacken eines HAE durch C1-INH-Mangel wirksam [13].

### 3. Klinische Symptome

Klinisch ist das HAE-C1-INH durch episodische Ödeme (Ödemattacken, Attacken) gekennzeichnet, die sich spontan zurückbilden. Diese Attacken betreffen die Haut, den Magen-Darm-Trakt und – seltener – die Luftwege. HAE-C1-INH Typ I und Typ II unterscheiden sich hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik nicht.

**Prodromi:** Müdigkeit, Abgeschlagenheit, verstärktes Durstgefühl, Aggressivität, depressive Verstimmung und ein Erythema marginatum können den Symptomen vorausgehen.

**Hautschwellungen:** Diese treten im Gesicht, an den Extremitäten sowie im Genitalbereich auf. Hautschwellungen des HAE sind fast nie mit Juckreiz, sondern meist mit mehr oder minder ausgeprägtem Spannungsgefühl, in fortgeschrittenem Stadium gelegentlich auch mit Schmerzen und Brennen verbunden. Ausgeprägte Hautschwellungen können sehr schmerzhaft sein. Die Schwellungen bestehen durchschnittlich ein bis drei Tage, können sich jedoch auch nach einigen Stunden oder aber erst nach sieben Tagen zurückbilden. Das Auftreten von Quaddeln einer Urtikaria gehört nicht zu diesem Krankheitsbild, schließt ein HAE aber nicht aus.

**Magen-Darm-Attacken:** Außer den Hautsymptomen treten bei den meisten Patienten unregelmäßig alternierend gastrointestinale Symptome auf [14, 15], wobei krampfartige massive Abdominalschmerzen und Übelkeit am häufigsten sind, oft begleitet von Brechreiz und Erbrechen. Im Verlauf einer solchen Episode, die zumeist zwei bis sieben Tage dauert, kommt es nicht selten zu einem begleitenden Aszites, der sich wenige Tage später wieder vollkommen zurückbildet. Wässrige Diarrhöen durch Flüssigkeitsansammlung im Lumen des ödematösen Darmes sind ebenfalls häufig. Zusammen mit dem begleitenden Aszites können sie zu einem erheblichen Flüssigkeitsverlust und damit einer Hämokonzentration und dementsprechend klinisch zu Kreislaufsymptomen bis hin zum Schock führen [15].

Bei einigen Patienten treten die abdominalen Symptome auch isoliert auf, also ohne Hautsymptome, was aufgrund der heftigen Schmerzen und der Akuität bisher gelegentlich dazu führte, dass unnötige explorative Laparotomien aufgrund eines vermuteten „akuten Abdomens“ beziehungsweise einer Appendizitis vorgenommen wurden.

**Larynxödeme:** Ein Teil der Patienten berichtet über eine Beteiligung der oberen Luftwege, ein Larynxödem (genauer: ein supraglottisches Ödem) [16, 17]. Die häufigste Todesursache ist die Erstickung durch ein Larynxödem [18], das nicht selten einer Traumatisierung der Mundhöhle beziehungsweise des Pharynx folgt, insbesondere nach Zahnoperationen/ -extraktionen oder einer Tonsillektomie [19]. Ein Larynxödem kann auch noch bis zu 24 Stunden nach der Intervention auftreten.

**Erstickung durch Larynxödem:** Todesfälle durch Erstickung kommen immer wieder vor [18, 19, 20]. Oft betreffen sie Patienten, deren Krankheitsbild vor der Erstickung nicht diagnostiziert worden war. In anderen Fällen war zwar die Diagnose und die notwendige Therapie bekannt, aus verschiedenen Gründen kam es trotzdem zu einer Erstickung [18, 20].

**Weitere Organe:** In selteneren Fällen können weitere Organe von den Ödemattacken betroffen sein, unter anderem der Hypopharynx, der Oropharynx mit dem weichen Gaumen und Uvula, sowie die Zunge und andere Organe [21]. Schwellungen der ableitenden Harnwege können eine Infektion imitieren.

### 4. Verlauf

Das HAE-C1-INH manifestiert sich erstmals im ersten oder zweiten Lebensjahrzehnt, bei wenigen Patienten auch später; im Durchschnitt um das 11. Lebensjahr. Im weiteren Verlauf kommt es zu rezidivierenden Ödemattacken, meistens Hautschwellungen und schmerzhaften Magen-Darm-Attacken. Die Frequenz und Intensität der Ödemattacken variiert beträchtlich von Patient zu Patient und kann sich im Laufe des Lebens ändern. Sie reicht von keinen Attacken bis zu Attacken im Abstand von wenigen Tagen. Auch innerhalb derselben Familie sind Patienten oft sehr unterschiedlich stark betroffen. Frauen sind im Durchschnitt stärker betroffen als Männer [21]. In Schwangerschaften können die Attacken häufiger, seltener oder in unveränderter Zahl auftreten [22, 23]. Während und kurz vor der Geburt sind Schwellungen selten. Die Laborwerte für C1-INH lassen keinen Rückschluss auf Häufigkeit oder Schwere der Attacken zu.

Im höheren Lebensalter verlaufen die Krankheitsschübe beim HAE-C1-INH bei einem Teil der Patienten mit allgemein etwas abgeschwächter Symptomatik; selten sistieren die Ödemattacken vollkommen.

### 5. Auslöser der Ödemattacken/Triggerfaktoren

Die meisten Ödemattacken entstehen spontan, ohne dass ein Auslöser erkennbar wäre. Zu den Faktoren, die eine Attacke auslösen können, gehö-

ren in erster Linie Traumen wie Stöße oder Druck, psychische Stresssituationen und Infektionskrankheiten wie grippale Infekte oder Erkältungskrankheiten. Auch iatrogene Traumen wie Operationen im Kopfbereich (Zahnoperationen, Tonsillektomie) und Intubation können Angioödeme verursachen [24, 25]. Wichtig ist, dass die Ödemattacken dann meist nicht bereits während des operativen Eingriffs, sondern verzögert, vier bis 36 (durchschnittlich 14) Stunden nach dem Eingriff, auftreten [24]. Bei einem Teil der Patientinnen lösen Menstruation oder der Zeitraum der Ovulation Ödemattacken aus.

Die Neigung zu Ödemattacken kann massiv durch die Einnahme von ACE („angiotensin converting enzyme“)-Inhibitoren verstärkt werden, daher sind ACE-Inhibitoren beim HAE kontraindiziert. Auch die Einnahme von Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (Sartane) kann offenbar die Neigung zu Ödemattacken verstärken. Östrogenhaltige hormonale Kontrazeptiva oder Östrogene als hormonale Substitutionstherapie können die Krankheit verstärken [26, 27].

## II. Diagnostik

### 1. Biochemische Diagnostik

Die biochemische Diagnostik (Laboratoriumsdiagnostik im Plasma) umfasst bei klinischem Verdacht auf ein HAE-C1-INH folgende Parameter:

- C1-INH-Aktivität
- C1-INH-Konzentration
- C4-Konzentration

Bei Patienten mit HAE-C1-INH Typ I sind diese Werte im Plasma in einer Attacke und im symptomfreien Intervall erniedrigt. Beweisend für einen C1-INH-Mangel sind Werte von weniger als 50 % der C1-INH-Aktivität und weniger als 50 % der C1-INH-Konzentration des Normalen. In wenigen Einzelfällen kann C4 im Plasma normal sein. Beim HAE-C1-INH Typ II sind die C1-INH-Aktivität und C4 permanent erniedrigt, die C1-INH-Konzentration ist normal oder sogar erhöht.

Durch einen „Suchtest“ mit nur einem dieser Parameter lässt sich ein HAE-C1-INH weder beweisen noch ausschließen. Die Diagnose HAE-C1-INH Typ I oder II ergibt sich aus:

- den rezidivierenden peripheren Schwellungen der Haut und/ oder den abdominellen Schmerzattacken und eventuell dem Larynxödem,
- den zugehörigen Laborbefunden, also der verminderten C1-INH-Aktivität mit oder ohne Verminderung der C1-INH-Konzentration im Plasma
- und gegebenenfalls der positiven Familienanamnese (negativ bei Neumutationen, siehe oben).

### Empfehlung zur Diagnostik

Bei jedem Verdacht auf ein HAE-C1-INH sollen laborchemisch C1-INH-Aktivität, C1-INH-Konzentration und C4 bestimmt werden. Keine „Suchtests“ mit nur einem dieser Parameter durchführen. Bei pathologischen Werten soll eine Kontrolluntersuchung erfolgen, vorzugsweise an einem Zentrum mit erfahrener Labor.

### 2. Genetische Diagnostik

Bei eindeutigen, klinischen und laborchemischen Befunden sind genetische Untersuchungen bei HAE-C1-INH unnötig. Die heute angewandten molekulargenetischen Untersuchungen haben eine Detektionsrate von 90 bis 95 %, falsch negative Befunde sind also nicht ganz selten. Damit sind sie weniger zuverlässig als die laborchemischen Befunde. Bei Patienten, bei denen – trotz Kontrolle – aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse der Plasmauntersuchungen keine exakte Diagnose möglich ist, (z. B. C1-INH-Aktivität zwischen 50 und 70 % bei passender Klinik) sind sie jedoch zu empfehlen. Es ist sinnvoll, bei solchen Patienten ein Behandlungszentrum (siehe unten) zu kontaktieren und die Indikation für eine genetische Untersuchung dem Behandlungszentrum zu überlassen. Mutationssuche im C1-INH-Gen wird kommerziell in verschiedenen genetischen Labors in Deutschland durchgeführt.

### 3. Pränatale Diagnostik

Grundsätzlich ist eine pränatale Diagnose durch genetische Untersuchung von Chorionzotten oder Amnionflüssigkeit möglich. Voraussetzung ist, dass eine ursächliche Mutation im C1-INH-Gen in der Familie mit HAE-C1-INH bekannt ist. Eine solche Untersuchung sollte nur bei strenger Indikationsstellung durchgeführt werden.

### 4. Postnatale Diagnostik bei Kindern

Aufgrund schwankender Komplementwerte im ersten Lebensjahr sind die oben genannten drei diagnostischen Plasmaparameter frühestens nach Beendigung des ersten Lebensjahres verlässlich [4]. Trotz eingeschränkter Zuverlässigkeit kann eine Diagnostik vor dem Erreichen des ersten Lebensjahres Hinweise auf das Vorliegen eines HAE geben.

### 5. Familienuntersuchungen

Familienuntersuchungen, das heißt Untersuchung der Blutsverwandten auf die drei genannten Parameter hin, sind erforderlich. Besondere Bedeutung erhalten sie, weil auf diese Weise Erststufungsfälle bei Nicht-Diagnostizierten vermieden werden können. Neumutationen (siehe oben) sind möglich,



hierbei zeigen dann Eltern und Geschwister Normalbefunde bei den Plasmaparametern.

#### Empfehlung zu Familienuntersuchung

Bei nachgewiesenem C1-INH-Mangel sollen alle blutsverwandten Familienmitglieder auf einen C1-INH-Mangel untersucht werden.

### 6. Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose umfasst das erworbene Angioödem durch C1-INH-Mangel (AAE-C1-INH; keine Familiarität, mögliche lymphoproliferative Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen als Grundkrankheiten, C1q oft vermindert im Plasma, teilweise Auto-Antikörper gegen C1-INH vorhanden) sowie die Formen des hereditären Angioödems mit normalem C1-INH (HAEnCI, HAE Typ III; Normalwerte für C1-INH-Aktivität, C1-INH-Konzentration und C4 im Plasma; Diagnose bislang nur durch genetische Untersuchungen möglich [28, 29, 30]) sowie weitere erworbene Formen der Angioödeme [5], die nicht auf einem C1-INH-Mangel beruhen. Hierbei gelten die chronische Urtikaria (mit oder ohne Quaddeln) sowie die durch ACE-Inhibitoren getriggerten Angioödeme als häufigste Differenzialdiagnosen. Bauchattacken eines HAE-C1-INH können als Appendizitis fehldiagnostiziert werden.

### III. Therapie

#### 1. Therapieziele

Therapieziele sind Vermeidung einer Erstickung, Vermeidung von Attacken oder Verminderung der Krankheitsaktivität (Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken) und, damit verbunden, die Normalisierung der Lebensqualität.

#### 2. Allgemeine Maßnahmen

##### 2.1. Aufklärung

Aufgrund der schwerwiegenden Symptomatik (Magen-Darm-Attacken, Erstickungsgefahr) ist die Übernahme der Führung und Behandlung eines Patienten mit einem HAE-C1-INH hochgradig verantwortungsvoll. Eine umfangreiche, detaillierte Aufklärung des Patienten über die Symptome, insbesondere auch die Anfangssymptome eines Larynxödems, sowie Triggerfaktoren ist obligat. Die Aufklärung sollte dokumentiert werden. Der Patient muss über einen individuellen Plan verfügen, was bei diesen Symptomen zu erfolgen hat. In gleicher Weise sind Familienangehörige über die Erkrankung und die erforderlichen Maßnahmen zu informieren. Betroffene Patienten werden mit einem Notfallausweis aus-

gestattet (siehe unten). Da all dies von hoher Bedeutung und auch zeitaufwendig ist, ist es ratsam, die langjährigen Erfahrungen eines HAE-Behandlungszentrums zu nutzen und den Patienten dort vorzustellen. In Deutschland gibt es mehrere solcher Behandlungszentren mit erfahrenen Behandlern, die zahlreiche Patienten mit HAE-C1-INH betreuen. Solche Angioödem-Sprechstunden befinden sich unter anderem in folgenden Einrichtungen: Universitäts-Hautklinik Mainz, Hämphilie-Zentrum Rhein Main Mörfelden, Universitäts-Kinderklinik in Frankfurt, Hautklinik der Charité in Berlin, HNO-Klinik der TU in München, HNO-Klinik der Universitätsklinik in Ulm und Hautklinik der MH in Hannover (Adressen siehe unten).

Im Idealfall erfolgt die Betreuung eines Patienten wohnortnah durch den Hausarzt beziehungsweise behandelnden Arzt in enger Zusammenarbeit mit einem HAE-Behandlungszentrum.

#### Empfehlung zur Patientenaufklärung

Nach gesicherter Diagnose „HAE-C1-INH“ soll eine eingehende Information des Patienten und seiner Familie über die Krankheit erfolgen. Dazu gehört auch die Erörterung möglicher Konsequenzen eines Larynxödems (Tod durch Ersticken, permanente Behinderung).

#### 2.2. Absetzen von Medikamenten, die die Krankheitsaktivität verstärken

Östrogene (orale Antikonzeptiva, hormonale Ersatztherapie) sowie ACE-Inhibitoren können bei HAE-C1-INH-Patienten die Häufigkeit und Schwere der Attacken deutlich steigern. Sie sind abzusetzen und müssen zukünftig gemieden werden. Für Sartane sind die Angaben diesbezüglich in der Literatur widersprüchlich. Sicherheitshalber sind sie ebenfalls zu meiden.

#### 3. Medikamentöse Therapie

Grundsätzlich kommen zwei verschiedene therapeutische Strategien zur Anwendung: Entweder werden die Attacken behandelt, sobald sie für den Patienten erkennbar sind (On-demand-Therapie, Bedarfstherapie) oder es wird eine Dauertherapie durchgeführt, deren Ziel die Vermeidung der Attacken ist (Prophylaxe). Alle Patienten sollen mit Medikamenten zur Bedarfsbehandlung ausgestattet sein und sie idealerweise selbst anwenden können. Die frühzeitige Gabe der Bedarfsmedikation begünstigt, dass die Schwellung sich in einem frühen Stadium zurückbildet. Eine Prophylaxe hat den Vorteil, dass die meisten Attacken vermieden werden können, im Idealfall sogar alle Attacken. Da auch unter Prophylaxe Attacken auftreten können,

müssen alle Patienten über eine Bedarfsmedikation verfügen.

#### Empfehlung zur Therapie

Unter Berücksichtigung der individuellen Patientensituation soll in regelmäßigen Abständen entschieden werden, ob eine On-demand-Therapie oder eine Prophylaxe erfolgen soll. Auf die Möglichkeit, die Vorteile und die Risiken einer Selbstadministration soll hingewiesen werden.

Eine Bedarfstherapie bei akuten Attacken kommt vor allem für Patienten mit seltenen Attacken in Betracht. Sie hat den Vorteil, dass der Patient mit einer geringeren Menge an Medikament auskommt als bei einer prophylaktischen Dauerbehandlung.

### 4. Therapie der akuten Ödemattacken

#### 4.1. Allgemeines

Die Schwere der Attacken reicht von minimal bis lebensbedrohlich. Wie schwer eine Attacke werden wird, kann nicht immer aus den Anfangssymptomen vorausgesagt werden. Geringfügige Schwellungen der Hände und Füße sind nicht zwingend behandlungsbedürftig, beispielsweise, wenn sie nur einen Finger oder den Handrücken betreffen. Schwellungen der Hände und Füße können grundsätzlich je nach Art der Tätigkeit zu massiven Einschränkungen und Behinderungen im Berufsleben führen. Dies ist bei der Therapieindikation zu berücksichtigen. Unabhängig von der gewählten Bedarfsbehandlung hat sich gezeigt, dass mit einer frühzeitigen Gabe der Bedarfsmedikation die Schwere und Dauer der Attacke effektiver reduziert wird als bei der Gabe der Bedarfsmedikation zu einem späteren Zeitpunkt [31, 32, 33]. Sinnvoll ist es, ausgedehnte oder funktionell einschränkende Schwellungen, zum Beispiel einer gesamten Extremität, oder solche, die regelmäßig von Schwellungen anderer Körperpartien gefolgt sind, durch eine rechtzeitige Behandlung zu vermeiden. Gesichtsschwellungen des HAE-C1-INH sollten immer behandelt werden, da ein Larynxödem danach auftreten kann. In einer Untersuchungsserie war dies bei 28,5% der Fall [21]. Die meisten abdominalen Attacken entwickeln sich so schmerzhaft, dass eine medikamentöse Behandlung mit Bedarfsmedikation erforderlich ist. Patienten mit einem Angioödem des Pharynx oder Larynx sind wegen der drohenden Erstickengefahr immer ein Notfall und müssen unverzüglich im nächstgelegenen Krankenhaus behandelt und überwacht werden. Siehe hierzu auch die von der Deutschen Gesellschaft für Angioödeme geführte deutschsprachige Webseite – [www.hae-notfall.de](http://www.hae-notfall.de) – mit Hinweisen über das Verhalten in solcher Situation.

#### Empfehlung zur Behandlung von Attacken

Patienten sollen über die Vorteile einer bedarfsweisen Behandlung von Attacken sowie über potenzielle Risiken aufgeklärt werden. Eine geeignete Medikation soll empfohlen werden. Dies soll eine gemeinsame Entscheidung von Arzt und Patient sein.

Die Therapie bei einem Larynxödem im Rahmen eines HAE-C1-INH richtet sich danach, wie weit das Larynxödem fortgeschritten ist. Besteht eine vital bedrohliche Atemnot, so müssen sofort eine Intubation, auch unter Benutzung einer Fiberoptik, andere Maßnahmen zum Offenhalten der Luftwege oder im äußersten Notfall eine Koniotomie oder Tracheotomie erfolgen. In jedem Falle ist die medikamentöse Therapie der Wahl die sofortige Behandlung mit C1-INH-Konzentrat oder Icatibant.

#### Empfehlung zur Therapie

Eine eindringliche Patientenaufklärung zum Verhalten und zur Therapie bei Larynxödem soll durchgeführt werden.

### 4.2. Medikamentöse Therapie von akuten Attacken

#### 4.2.1. C1-INH-Konzentrat

**a) Wirksamkeit:** Die Gabe von C1-INH-Konzentrat, also die Substitution des mangelnden oder dysfunktionalen Proteins während der Attacke, führt zur Wiederherstellung der inhibitorischen Kontrolle der Kallikrein-Kinin-Kaskade (siehe oben).

Humanes C1-INH-Konzentrat hat sich in der Behandlung akuter Attacken als hoch wirksam erwiesen. Ein solches Konzentrat wurde 1979 in Deutschland als C1-Inaktivator Behringwerke, 1985 in pasteurisierter, virusinaktivierter Form als C1-Inaktivator Behring, 2001 als Berinert® P und 2011 als zusätzlich nanofiltriertes Berinert® (CSL Behring GmbH, Marburg) für die intravenöse Injektion zugelassen. In Deutschland besteht damit eine mehr als 30-jährige Erfahrung in der Behandlung akuter Attacken des HAE-C1-INH mit diesem Konzentrat [34]. In einer Reihe von nicht placebokontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit bei Larynxödem [16, 35], Bauchattacken [31] und Hautschwellungen [36] des HAE-C1-INH nachgewiesen. Im Rahmen der Zulassung von Berinert® in den USA wurde 2005 bis 2007 eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT-Studie) an 125 Patienten mit HAE-C1-INH Typ I oder Typ II durchgeführt, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Berinert® (20 IE pro kg Körpergewicht [KG]) gegenüber Placebo ergab [37]. Bei dieser Dosierung trat im Durchschnitt nach

30 min eine Symptomlinderung ein, unabhängig vom Schweregrad des Ödems im Gesichts- oder Abdominalbereich. Im Juni 2011 wurde auch das C1-INH-Konzentrat Cinryze® (Shire, UK) zur Behandlung von HAE-Attacken in Europa zugelassen.

Eine Behandlung möglichst frühzeitig, im frühen Verlauf der Attacke, ist anzustreben [31, 38]. Ein sogenanntes Rebound-Phänomen, das heißt das kurzfristige Wiederauftreten von Schwellungen nach einer Injektion, kommt bei einer Therapie mit C1-INH-Konzentrat praktisch nicht vor.

**b) Dosierung:** Berinert® 500 und Berinert® 1500 sind für die Therapie von Attacken einer HAE-C1-INH Typ I und II bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zugelassen. In der oben erwähnten RCT-Studie [37] mit Berinert® war eine Therapie von akuten Attacken im Gesicht und abdominal mit 20 IE pro kg KG statistisch signifikant einer Placebobehandlung überlegen. Eine Behandlung mit 10 IE pro kg KG war zwar wirksam im Vergleich zu Placebo, der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis der Studie steht im Gegensatz zu den bisherigen praktischen und publizierten Erfahrungen mit C1-INH-Konzentrat an zahlreichen Patienten mit Tausenden von Attacken. Nach diesen Studien waren bei den weitaus meisten Patienten 500 IE sehr gut wirksam. Bei einem Teil der Attacken und Patienten waren 1.000 IE erforderlich, jedoch fast nie mehr. In einer Beobachtungsstudie an 61 Patienten waren bei 468 Attacken 500 IE Berinert® P erforderlich und nur bei neun Attacken (2 %) 1.000 IE [39]. In anderen Studien waren 500 IE bei 68,6 % der 4.834 Abdominalattacken bei 75 Patienten [31], bei 81 % der 2.104 Hautschwellungen von 47 Patienten [36] und bei 24,9 % von 193 Larynxödemen bei 18 Patienten [35] zu einer wirksamen Behandlung ausreichend. Warum die Ergebnisse der RCT-Studie allem Bisherigen widersprechen, ist letztlich unklar. Die Resultate der 2009 publizierten RCT-Studie führten in vielen Ländern zur Zulassung einer Dosierung von 20 IE pro kg KG (das heißt 1.400 IE, also fast drei Ampullen Berinert® (à 500 IE) oder eine Ampulle Berinert® 1500 zur Behandlung einer akuten Attacke bei einem 70-kg-Patienten).

Bei der Behandlung von Angioödemen im Kopf- oder Halsbereich sollte stets die in der Fachinformation empfohlene Berinert®-Dosis von 20 IE pro kg KG gewählt werden, da Larynxödem per se lebensbedrohlich sind. Bei den nicht lebensbedrohlichen Schwellungen, also Hand-, Fuß- oder Genitalschwellungen sowie Abdominalattacken, die zusammen etwa 99 % der Attacken ausmachen, ist es durchaus auch berechtigt, sich am individuellen Bedarf des Patienten zu orientieren, und gegebenen-

falls eine geringere Initialdosis von 500 IE oder 1.000 IE zu wählen.

Für Cinryze® wird vom Hersteller eine gewichtsunabhängige Dosis von 1.000 IE zur Behandlung einer Attacke bei Erwachsenen und Jugendlichen empfohlen.

**c) Sicherheit:** Das Sicherheitsprofil von C1-INH-Konzentrat (Berinert®) ist außerordentlich günstig. In extrem seltenen Fällen wurden anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Berichtet wurde, dass es nach häufigen Anwendungen von C1-INH-Konzentrat bei Langzeitbehandlung bei wenigen Patienten unerwartet zu einer Zunahme der Krankheitsaktivität kam [40, 41]. Virusübertragungen wurden nicht beobachtet. Das Sicherheitsprofil von Cinryze® ist ähnlich günstig. Berinert® und Cinryze® unterliegen bei der Herstellung einer Pasteurisierung und Nanofiltration. Wie bei allen Patienten, die Plasma-derivate erhalten oder erhalten könnten, ist eine Hepatitis-B-Immunsierung (aktive Immunsierung) angeraten.

**d) Zeitpunkt der Injektion:** Bei akuten Attacken ist eine frühzeitige Injektion empfehlenswert. Die erste Besserung beginnt im Durchschnitt innerhalb von 30 bis 60 min nach der intravenösen Injektion.

**e) Selbstdadministration, Heimselbstbehandlung:** Berinert®, Cinryze® und Ruconest® (siehe unten) sind in Deutschland für die Heimselbstbehandlung zugelassen, bisher nur für die intravenöse Zufuhr. Ein Teil der Patienten in Deutschland (und in vielen anderen Ländern) injiziert sich eines der C1-INH-Präparate mittlerweile selbst oder lässt es sich von nahen Angehörigen oder durch Mitarbeiter von kommerziellen Heimtherapie-Firmen injizieren. Die Vorteile einer Heimselbstbehandlung sind für Patienten enorm, vor allem für Patienten mit häufigen Attacken. Die Heimselbstbehandlung ermöglicht eine frühzeitige Injektion, also bereits zu Attackenbeginn, und dadurch eine Abkürzung der Attacke und damit Vermeidung einer voll ausgeprägten Attacke mit all ihren Belastungen.

Die Auswahl von Patienten für eine Heimselbstbehandlung mit intravenösen Injektionen umfasst die folgenden Kriterien: nachgewiesener C1-INH-Mangel, Motivation und Compliance bezüglich einer Heimselbstbehandlung, schriftliche Einverständniserklärung, Zugang zu einem Telefon bei der Selbstbehandlung, geeigneter venöser Zugang, Anwesenheit eines Partners bei der Heimselbstbehandlung.

Eine entsprechende vorherige Schulung des Patienten für die Selbstdadministration ist erforderlich – gegebenenfalls in Anwesenheit von Familienmitgliedern. Die Schulung ist umfangreich und um-

fasst Informationen über anatomische Grundlagen, die Einhaltung hygienischer Maßnahmen, Zubereitung der Injektionslösung, intravenöse Injektionstechnik, Verhalten bei Komplikationen oder mangelnder Wirksamkeit, Dokumentation gemäß Transfusionsgesetz und vieles mehr. Entsprechendes Online-Material ist über die Webseiten der anbietenden pharmazeutischen Firmen zu erhalten.

Eine solche Schulung kann durch Ärzte oder ärztlich überwachtes Hilfspersonal oder einen kommerziellen Heimservice durchgeführt werden. Der Erfolg muss ärztlich festgestellt und regelmäßig überprüft werden [42]. Die Verantwortung für eine Heimselbstbehandlung kann vom behandelnden Arzt nicht delegiert werden.

#### 4.2.2. Icatibant

**a) Wirksamkeit:** Icatibant ist ein synthetisches Dekapeptid mit einer dem Bradykinin ähnlichen Struktur. Icatibant, enthält jedoch fünf nicht proteinogene Aminosäuren (D-Arg, L-Hyp, L-Thi, D-Tic und L-Oic). Durch eine Antagonisierung der Bindung von Bradykinin an den Bradykinin-B2-Rezeptor kann eine Attacke eines HAE-C1-INH behandelt werden. Icatibant wird subkutan injiziert. In einer Phase-II-Studie konnte gezeigt werden, dass Icatibant bei akuten Attacken eines HAE-C1-INH gut wirksam war [13]. In drei umfangreichen multizentrischen RCT-Studien (FAST-1, FAST-2 und FAST 3) erwies sich Icatibant verglichen mit Placebo oder Tranexamsäure ebenfalls als gut wirksam und sicher bei Hautschwellungen und Abdominalattacken des HAE [43, 44]. In der FAST-1-Studie wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht, die Signifikanz war bei Bauchattacken nicht ausreichend. Auch bei Larynxödemen hat sich Icatibant als gut wirksam erwiesen. Bei etwa 10 % der behandelten Attacken kam es den Ergebnissen der FAST-1- und FAST-2-Studien zufolge sechs oder mehr Stunden nach der Injektion zu einem Wiederauftreten der Schwellung (Rebound-Phänomen), und eine zweite, sehr selten dritte Icatibant-Injektion war erforderlich. Seit Juli 2008 ist Icatibant für die symptomatische Behandlung akuter Attacken eines HAE-C1-INH bei Erwachsenen zugelassen. Der Handelsname ist Firazyr® (Shire, UK).

**b) Dosierung:** Firazyr® ist für die Behandlung akuter Attacken eines HAE-C1-INH bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zugelassen. Firazyr® wird subkutan injiziert. Eine Fertigspritze mit 3 ml enthält 30 mg Icatibant, die für Erwachsene zugelassene Dosierung. Meistens ist eine Fertigspritze Firazyr® ausreichend. Bei unzureichender Linderung oder Wiederauftreten der Symptome (siehe oben) kann sechs Stunden später eine zweite Injek-

tion erfolgen. Bei nicht ausreichender Symptomlinderung beziehungsweise Wiederauftreten der Symptome nach der zweiten Injektion ist nach weiteren sechs Stunden die Verabreichung einer dritten Injektion möglich. Die maximale Dosis innerhalb von 24 Stunden beträgt drei subkutane Injektionen von je 30 mg Icatibant. Bei Kindern erfolgt die Dosierung gewichtsadaptiert.

**c) Sicherheit:** Das Sicherheitsprofil von Icatibant ist nach den bisherigen Erfahrungen sehr günstig. Häufig kommt es kurzzeitig zu Rötung, Quaddelbildung und brennendem Schmerz an der Injektionsstelle. Systemische Nebenwirkungen umfassen unter anderem Abgeschlagenheit und Schwächegefühl.

**d) Zeitpunkt der Injektion:** Bei akuten Attacken ist eine frühzeitige Injektion empfehlenswert. Die erste Besserung beginnt im Durchschnitt 30 bis 60 min nach der Injektion. Die Attackendauer ist signifikant kürzer und milder bei frühzeitiger Injektion, verglichen mit späterer Injektion von Icatibant [33].

**e) Selbstadministration:** Icatibant ist seit März 2011 für die Selbstinjektion durch den Patienten zugelassen. Die Verantwortung für die Selbstadministration durch den Patienten kann dem behandelnden Arzt nicht abgenommen werden.

#### 4.2.3. Conestat alfa

**a) Wirksamkeit:** Conestat alfa (Ruconest®, Pharming Group, Niederlande) ist ein rekombinanter humaner (rh) C1-Inhibitor, der zur Behandlung von HAE-C1-INH-Attacken entwickelt wurde. Ruconest® wird durch eine rekombinante DNA-Technologie in den Milchdrüsen transgener Kaninchen produziert. In drei RCT-Studien und einer Open-Label-Extension-Studie erwies sich Ruconest® als hoch wirksam [45, 46, 47, 48]. Unterschiede in der posttranslationalen Glykosylierung resultieren in einer deutlich kürzeren Halbwertszeit, verglichen mit C1-INH aus menschlichem Plasma. Im Oktober 2010 wurde Ruconest® zur Behandlung von Attacken des HAE-C1-INH in Europa zugelassen.

**b) Dosierung:** Ruconest® ist in Europa für die Anwendung bei Jugendlichen und Erwachsenen und seit 2017 auch für die Selbstadministration zugelassen. Es wird intravenös injiziert. Nach Herstellerangaben erhalten Patienten bis 84 kg KG 50 Einheiten pro kg KG, bei höherem KG 4.200 Einheiten (zwei Ampullen, gelöst in je 14 ml Lösungsmittel).

**c) Sicherheit:** Das Sicherheitsprofil von Ruconest® ist nach den bisherigen Erfahrungen sehr günstig. Die häufigste unerwünschte Wirkung von Ruconest®



ist Kopfschmerz. Weil ein gesunder Freiwilliger mit einer nicht angegebenen Kaninchenallergie eine anaphylaktische Reaktion nach Gabe von rh-C1-INH entwickelte, entschied die European Medicines Agency (EMA), dass Ruconest® bei Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Kaninchenallergie oder mit positivem IgE gegen Kaninchenallergene aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen kontraindiziert ist.

#### 4.2.4. Gefrorenes Frischplasma

Gefrorenes Frischplasma (GFP; „fresh frozen plasma“, FFP) ist durch seinen Gehalt an C1-INH ebenfalls bei akuten Attacken eines HAE-C1-INH wirksam. Kontrollierte Studien hierzu gibt es nicht, lediglich eine Reihe von Einzelbeobachtungen der Wirksamkeit von 500 ml GFP. GFP enthält allerdings neben Gerinnungsfaktoren auch Proteine des Kallikrein-Kinin-Systems, sodass durch diese vermehrt Bradykinin entstehen könnte, was potenziell zu einer Verschlechterung der akuten Attacke führen könnte [49]. GFP ist nicht virusinaktiviert. Die Anwendung von GFP bei Attacken eines HAE-C1-INH sollte nur dann erwogen werden, wenn keines der oben genannten zugelassenen Arzneimittel verfügbar ist.

#### 4.2.5. Unwirksame Medikamente

Kortikosteroide, Antihistaminika, Adrenalin beziehungsweise Adrenalin derivative sind bei Angioödem eines HAE-C1-INH nicht wirksam.

#### 4.2.6. Welches Medikament für Attacken?

In Deutschland stehen derzeit fünf Medikamente zur Behandlung akuter Attacken im Erwachsenenalter zur Verfügung: Berinert® (C1-INH-Konzentrat), Firazyr® (Icatibant), Cinryze® (C1-INH-Konzentrat), Ruconest® (rh C1-INH) und gefrorenes Frischplasma. Alle sind hoch wirksam. Head-to-head-Vergleichsstudien sind bisher nicht verfügbar. Die Stärken und Schwächen der Medikamente sind oben ausgeführt. Gefrorenes Frischplasma sollte nur im Notfall verwendet werden, wenn Berinert®, Firazyr®, Cinryze® oder Ruconest® nicht verfügbar sind. Androgene und Tranexamsäure (siehe unten) sind für die Behandlung von Attacken aufgrund ihres verzögerten Wirkungseintritts nicht geeignet.

#### 4.2.7. Medikamentöse Behandlung bei Attacken in der Schwangerschaft und Stillzeit

Berinert® ist gut geeignet zur Therapie aller Attacken in Schwangerschaft und Stillzeit, wie durch mehrere Beobachtungsstudien belegt [22, 23]. Auch Cinryze® wurde in der Schwangerschaft erfolgreich eingesetzt. Eine Behandlung mit Firazyr® in der Schwangerschaft wird bisher nicht empfohlen. Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim

Menschen liegen bisher nicht vor, trotz mehrerer Fallbeobachtungen [50, 51, 52]. Es ist nicht bekannt, ob Firazyr® in die menschliche Muttermilch übergeht. Zu Ruconest® liegen bisher keine Erfahrungen mit der Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen vor. Die Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit wird nicht empfohlen, es sei denn, der behandelnde Arzt schätzt den Nutzen höher ein als die möglichen Risiken.

#### 4.2.8. Medikamentöse Behandlung von Attacken im Kindesalter

Berinert® ist für die Behandlung von akuten Attacken im Kindesalter zugelassen. Kinder erhalten die gleiche gewichtsadaptierte Dosierung wie Erwachsene. Cinryze® ist für Kinder ab zwei Jahren zugelassen. Kinder zwischen zwei und elf Jahren und einem KG zwischen 10 und 25 kg erhalten bei Bedarf eine Dosis von 500 IE, bei einem KG von über 25 kg 1.000 IE intravenös. Seit 2017 ist Firazyr® für Kinder und Jugendliche (zwei bis 17 Jahre alt) gewichtsadaptiert für die subkutane Behandlung von Attacken zugelassen. In einer unkontrollierten Studie mit 32 Patienten im Alter von zwei bis 17 Jahren zeigte sich bei mehr als 90 % der Patienten eine Besserung zwei Stunden nach der Firazyr®-Injektion [53]. Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen liegt gewichtsadaptiert zwischen 1 und 3 ml. Ruconest® ist für Kinder ab zwölf Jahren und Jugendliche zugelassen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ruconest® bei Kindern im Alter von null bis zwölf Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.

### 5. Medikamentöse Langzeitprophylaxe

Alle Patienten mit einem HAE-C1-INH sollten zunächst eine bedarfsweise Behandlung einzelner Attacken erhalten. Wenn sich trotz angemessener Bedarfstherapie keine hinreichende Symptomkontrolle erreichen lässt, sollte eine Langzeitprophylaxe in Erwägung gezogen werden. Dies wäre beispielsweise der Fall, wenn trotz einer optimalen Bedarfsbehandlung immer noch mehr als zwölf schwere Attacken pro Jahr oder mehr als 24 Tage mit entsprechenden HAE-Symptomen auftreten.

#### Empfehlungen zur Prophylaxe

Patienten sollen über die Möglichkeit einer Prophylaxe aufgeklärt werden. Eine Prophylaxe sollte erst dann begonnen werden, wenn eine bedarfsweise Therapie von Attacken nicht ausreichend erfolgreich ist.

#### 5.1. C1-INH-Konzentrat

C1-INH-Konzentrat lässt sich nicht nur zur Akuttherapie, sondern auch zur Langzeitprophylaxe ein-

setzen. 1989 wurde der erste HAE-C1-INH-Patient auf diese Weise behandelt, mit deutlichem Erfolg [54]. Weitere Studien zeigten dabei gute Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit [41, 55, 56]. Die Wochen-Dosis beträgt  $2 \times 500$  IE C1-INH-Konzentrat oder mehr. In einer randomisierten und kontrollierten Cross-over-Studie (22 Patienten in zwei Zwölf-Wochen-Perioden) reduzierte das nanofiltrierte C1-INH-Konzentrat Cinryze® in einer Dosierung von 1.000 IE zweimal wöchentlich die HAE-Attackenzahl von 12,7 auf 6,3. Die Schwere und Dauer der verbliebenen Attacken war signifikant geringer [57]. Cinryze® wurde im Oktober 2008 für die Langzeitprophylaxe in den USA zugelassen und im Juni 2011 auch in Europa (Shire, UK). Seit 2017 ist Cinryze® auch für Kinder – ab dem sechsten Lebensjahr – für die Prophylaxe des HAE-C1-INH in der EU zugelassen.

Trotz langjähriger Erfahrung mit einer intravenösen Langzeitprophylaxe mit Berinert® in Deutschland ist Berinert® in Europa für diese Indikation derzeit nicht zugelassen. Die hohe Wirksamkeit ist in Fallberichten und Patientenserien dokumentiert [58]. In einer unkontrollierten Studie wurden 14 Patienten durchschnittlich neun Jahre lang mit einer oder mehreren Berinert®-Injektionen pro Woche behandelt. Vor der Behandlung waren 93,3 % der Attacken schwer, unter der Prophylaxe nur 3,8 % [41].

Bei einem Teil der Patienten mit häufigen Injektionen von C1-INH-Konzentrat, auch unter Langzeitprophylaxe, kommt es zu einer Aktivitätszunahme der Krankheit, erkennbar an einer Zunahme der Attackenzahl, Mehrbedarf an C1-INH-Konzentrat und/oder dem Auftreten sich rasch entwickelnder, multilokulärer Attacken [41].

Die meisten Patienten, die eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH-Konzentrat durchführen, injizieren sich das Medikament selbst oder erhalten es durch Angehörige beziehungsweise durch Heimtherapie-Firmen (siehe oben unter Heimselbstbehandlung). Patienten müssen für solch eine Therapie mit häufigen intravenösen Injektionen geeignet sein und geschult werden (siehe oben unter Heimselbstbehandlung). Auch sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich, zumindest einmal jährlich. Hierbei wird zum einen die Effektivität überprüft. Auf der anderen Seite wird geprüft, ob es notwendig ist, die Langzeitprophylaxe fortzuführen oder die Umstellung auf eine On-demand-Therapie erfolgen kann.

Eine Dokumentation der Behandlung sowie eventueller Durchbruchsattacken in einem Schwellungskalender ist erforderlich. Nach dem Transfusionsgesetz besteht eine Dokumentationspflicht für Plasmaprodukte, dementsprechend auch für C1-INH-Konzentrate aus humanem Plasma.

## 5.2. Attenuierte Androgene

Seit 1976 werden abgeschwächte Androgenderivate für eine Langzeitprophylaxe eingesetzt, dementsprechend gibt es genügend Erfahrungen über Wirksamkeit und Sicherheit. Verwendet werden Danazol und Oxandrolon. Stanozolol ist nicht mehr verfügbar. Die Wirksamkeit der Androgene ist hoch. In einer doppelblinden, randomisierten Cross-over-Studie mit Danazol (600 mg pro Tag) versus Placebo an insgesamt neun Patienten senkte Danazol die Attackenzahl signifikant (2,2 % versus 93,6 %) [59]. Obwohl in dieser Studie alle Patienten an Gewicht zunahmten und alle fünf Frauen Menstruationsstörungen bis hin zur Amenorrhö (4 von 5) beschrieben, wurden die Nebenwirkungen als „minimal“ beschrieben. Allerdings wird eine so hohe Dosis Danazol heute nicht mehr empfohlen, verwendet werden maximal 200 mg pro Tag. In einer 2008 publizierten Studie waren 46 % der Patienten unter Danazol vollkommen erscheinungsfrei oder hatten ein oder weniger Attacken pro Jahr [60]. Die Attacken während einer Danazol-Behandlung waren wesentlich milder als vor oder nach der Behandlung. Nicht alle Patienten sprechen auf eine Androgenbehandlung an. Bei einem Teil der Patienten kann die Wirksamkeit nach einigen Jahren nachlassen [61]. Die möglichen Nebenwirkungen umfassen unter anderem Gewichtszunahme, Menstruationsstörungen und Virilisierung bei weiblichen Patienten sowie Hepatotoxizität, Depression, arterielle Hypertonie und hämorrhagische Zystitis bei langdauernder Anwendung [60, 62, 63]. Vereinzelt sind Leberzelladenome aufgetreten [64, 65], bei einigen wenigen Patienten auch Leberzellkarzinome. In einer Langzeitbeobachtungsstudie waren nur 21 % der Danazol-Patienten frei von Nebenwirkungen und 30 von 118 Patienten beendeten die Danazol-Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen [60].

Die Überwachung umfasst:

- Vor Therapie und im Sechs-Monatsabstand Blutdruckkontrolle sowie Laborkontrollen mit Blutbild mit Hämoglobin, Leberenzymen, Lipidwerten, Glukose, Creatininkinase und Schilddrüsen-tests sowie
- alle zwölf Monate: Alpha-Fetoprotein und Ultraschall-Untersuchungen der Leber [60].

Attenuierte Androgene sind in Deutschland nicht zugelassen, sie müssen über die internationale Apotheke bezogen werden. Wer eine Androgenbehandlung bei einem Patienten mit HAE-C1-INH durchführt, hat auch für die erforderliche Überwachung hinsichtlich unerwünschter Wirkungen Sorge zu tragen.

Aus all diesen Gründen und da in der Vergangenheit oft Androgene in fehlerhafter Indikation und in zu hoher Dosis mit entsprechenden Folgeerscheinungen eingesetzt wurden, ist die Anwendung von Androgenen zur Prophylaxe des HAE-C1-INH nicht zu empfehlen.

nungen eingesetzt wurden, ist es empfehlenswert, eine solche Behandlung – wenn überhaupt erwogen – in einem HAE-Behandlungszentrum (siehe unten) durchführen zu lassen. Die Indikation für eine medikamentöse Langzeitprophylaxe muss die zugelassenen Therapiealternativen, die Risiken der Androgene und die persönliche Situation der Patienten berücksichtigen. Die Anzahl der mit Danazol behandelten Patienten ist in Deutschland wesentlich zurückgegangen.

**Dosierung Danazol:** 200 mg oder weniger pro Tag. Individuelle Dosisanpassung bis zur niedrigstmöglichen Dosis, die zur Unterdrückung der Symptomatik ausreicht.

**Kontraindikationen:** Schwangerschaft (Virilisierung weiblicher Feten möglich), Stillzeit, Kindesalter, Prostatakarzinom, Porphyrie, schwere Herz-, Leber- und Niereninsuffizienz, aktive Thrombose oder thromboembolische Ereignisse, auch in der Anamnese, androgenabhängiger Tumor. Die Wechselwirkungen sind zahlreich und müssen vor Verordnung berücksichtigt werden (Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate, orale Antikoagulantien, Sexualhormone, Antihypertensiva, Antidiabetika, Ciclosporin, Tacrolimus, Ethylalkohol, Alpha-Calcidol, Statine).

### 5.3. Tranexamsäure

Zwei antifibrinolytische Agenzien haben sich beim HAE-C1-INH als wirksam erwiesen, Epsilonaminocapronsäure (EACA) und Tranexamsäure. In einer doppelblinden placebokontrollierten Cross-over-Studie mit 16 g EACA täglich versus Placebo zeigte sich bei vier Patienten eine signifikante Wirksamkeit der EACA [66]. In einer weiteren placebokontrollierten Cross-over-Studie mit Tranexamsäure zeigte sich bei den meisten Patienten eine deutliche Besserung des HAE-C1-INH durch Tranexamsäure [67]. Seit 1972 wird Tranexamsäure zur Langzeitbehandlung des HAE-C1-INH eingesetzt [68], es ist besser verträglich als EACA. Die Wirksamkeit von Tranexamsäure (Cyklokapron®) ist bei Erwachsenen im Allgemeinen deutlich geringer als die von attenuierten Androgenen. Aufgrund geringerer unerwünschter Wirkungen wird es auch bei Kindern mit HAE-C1-INH eingesetzt.

**Dosierung:** Beginn mit 20 bis 50 mg pro kg KG bis zu einem Maximum von 3 g bei Erwachsenen. Die Tagesdosis sollte dann auf die niedrigste wirksame Dosis heruntertitriert werden.

**Kontraindikationen:** Schwangerschaft, Niereninsuffizienz, akute Thrombose oder thromboembolische Geschehen. Stark limitierter Einsatz bei positiver Familienanamnese bezüglich Thrombophilie oder aktive thromboembolische Geschehen. Laut Fachinformation dürfen Patienten, die throm-

boembolische Erkrankungen in der Anamnese aufweisen oder bei denen in der Familienanamnese eine auffällige Häufung für thromboembolische Erkrankungen besteht (thrombophile Risikopatienten), Cyklokapron®-Filmtabletten nur bei strenger Indikationsstellung nach Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Arzt und unter sorgfältiger medizinischer Überwachung angewendet werden.

**Mögliche Nebenwirkungen:** Mögliche Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden, Myalgien mit Creatininkinase-Erhöhung sowie (jedenfalls aufgrund theoretischer Erwägungen) Thrombosen. Patienten mit einer Thromboseneigung sollten nicht mit Tranexamsäure behandelt werden. Auch können Störungen des Farbsinns entstehen, regelmäßige Kontrollen des Augenhintergrundes sind daher bei Langzeitbehandlung erforderlich.

### 5.4. Gestagene

Gestagene können bei der Behandlung von Frauen mit einem HAE-C1-INH hilfreich sein. Eine Zulassung oder RCT-Studien hierzu gibt es nicht, jedoch Berichte über Therapieerfolge in Fallserien [69, 70]. Desogestrel ist eine „progesteron-only-pill“ (POP). Etwa zwei Drittel der Frauen berichteten unter Gestagen über eine Symptomverbesserung. Bei sieben von 31 Frauen kam es dagegen zu einer Verstärkung der HAE-C1-INH-Symptomatik [70, 71]. Die Dosierung entspricht derjenigen, wie sie bei Antikonzeption empfohlen wird. An Nebenwirkungen sind unter anderem Gewichtszunahme und Zwischenblutungen möglich. Eine Progesterontherapie sollte nicht mit einer Androgentherapie oder Tranexamsäure-Behandlung kombiniert werden. Der günstige Effekt einer Progesterontherapie ist allgemein deutlich geringer als der einer Prophylaxe mit C1-INH-Konzentrat oder abgeschwächten Androgenen.

### 6. Medikamentöse Kurzzeitprophylaxe

Patienten mit HAE-C1-INH sollten möglichst eine Stunde vor allen Interventionen in Verbindung mit mechanischen Einwirkungen auf die oberen Luft- und Speisewege – zum Beispiel zahnärztliche Operationen, Zahnextraktionen, andere Operationen im Mund-Rachen-Bereich, Intubation – C1-INH-Konzentrat zur Kurzzeitprophylaxe erhalten [24]. (Für Berinert® wird vom Hersteller die Gabe von 1.000 IE für Erwachsene und 15 bis 30 IE/kg KG für Kinder und Jugendliche innerhalb von sechs Stunden vor dem Eingriff und für Cinryze® vom Hersteller eine Kurzzeitprophylaxe mit 1.000 IE innerhalb von 24 Stunden vor einem Eingriff empfohlen.) Trotz einer solchen Kurzzeitprophylaxe können nicht alle Attacken vermieden werden, sodass in den nachfolgenden 24 Stunden weitere

Medikation zur Schwellungsbehandlung bereitstehen sollte [24].

### 7. Zukünftige Entwicklungen

Um das Ziel zu erreichen, dass Patienten mit einem HAE-C1-INH ein möglichst normales Leben führen können, wird an der Entwicklung neuer Therapieoptionen gearbeitet. Überwiegend sind die potenziellen Neuentwicklungen Medikamente, die für eine Langzeitprophylaxe vorgesehen sind. Die Entwicklungen befinden sich in verschiedenen Stadien. Zwei Entwicklungen sind bereits weit fortgeschritten:

- die subkutane Applikation von C1-INH-Konzentrat [72]. Die in den USA seit 2017 zugelassene subkutane Behandlung mit dem Berinert-Derivat Haegarda® zur Langzeitprophylaxe hat sich als hoch effektiv erwiesen. In Analogie werden „Berinert 2000 IE“ und „Berinert 3000 IE“ für die subkutane Anwendung in Europa verfügbar sein.
- die subkutane oder orale Behandlung mit neuartigen Kallikrein-Inhibitoren [73, 74].

Gerade bei der Langzeitprophylaxe des hereditären Angioödems, also der regelmäßigen Exposition des Patienten mit dem Medikament über Jahre oder Jahrzehnte hinweg, ist neben der Effektivität der Aspekt der Langzeitsicherheit besonders wichtig.

### IV. Prognose

Die Letalität des HAE-C1-INH hat sich in den letzten Jahren verringert – nicht zuletzt aufgrund zahlreicher Aufklärungskampagnen, transparenter Kommunikationsmöglichkeiten und weltweiter Aktivität der Patientenorganisationen. Zuvor war sie besonders hoch, weil geeignete diagnostische und therapeutische Möglichkeiten fehlten. In einzelnen Familien erreichte die Letalität 25 bis 50 %. Todesursache war praktisch immer die Erstickung durch ein Larynxödem. Auch heute noch kommt es, wenn auch sehr selten, zu Todesfällen durch diese Krankheit [18, 20]. Am meisten gefährdet sind nicht diagnostizierte Patienten, bei denen das Ödem der oberen Luftwege für sie selbst und ihre Umgebung unerwartet auftritt. Ist die Diagnose und damit das Risiko der Krankheit bekannt, lassen sich geeignete Vorsorgemaßnahmen treffen, insbesondere eine eingehende Information über die Krankheit und vor allem über die Anfangssymptome der Ödeme, die auslösenden Faktoren und Notfallmaßnahmen.

Unabhängig von der Letalität sind die Patienten mit HAE-C1-INH oft auch von starken Einschränkungen im Alltags- und Berufsleben betroffen [75, 76, 77]. Diese können durch eine adäquate und effektive Therapie der Symptome oder eine prophylaktische Behandlung deutlich verbessert werden.

### V. Praxisnahe Empfehlungen

Jeder Patient mit einem HAE-C1-INH sollte mit einem Notfallausweis ausgestattet sein. Ein solcher Notfallausweis (mehrsprachig) lässt sich bei den unten aufgeführten Behandlungszentren und der deutschen Selbsthilfegruppe beziehen.

Patienten mit einem HAE-C1-INH sollten als Notfallmedikament Berinert®, Firazyr®, Cinryze® oder Ruconest® ausreichend für die Behandlung von zwei Attacken zu Hause vorrätig halten und bei Reisen mit sich führen. Im nächstgelegenen Krankenhaus sollten der Patient und die Krankheit bekannt sein.

#### Empfehlung zur Bevorratung von Medikation zur Notfalltherapie

Jeder Patient soll zuhause die Therapie für mindestens zwei Attacken vorrätig haben und auf Reisen mit sich führen.

Bei Schulkindern sollten die Lehrer darüber informiert sein, dass Attacken auftreten können, wie sich diese äußern und welche Maßnahmen getroffen werden müssen. Diese Information sollte schriftlich vorliegen.

### VI. Adressen von Behandlungszentren, Fachgesellschaft und Patientenselbsthilfegruppen

Behandlungszentren, die eine besondere Erfahrung auf diesem Gebiet besitzen, und die von Kollegen konsultiert werden können, sind:

- Angioödem-Sprechstunde der Universitäts-Hautklinik Mainz  
Tel.: (0 61 31) 17 72 90  
E-Mail: konrad.bork@unimedizin-mainz.de, petra.staubach@unimedizin-mainz.de
- Angioödem-Sprechstunde, Hämophilie-Zentrum Rhein Main  
Tel.: (0 61 05) 9 63 89 00  
E-Mail: inmaculada.martinez@hzrm.de, info@hzrm.de
- Comprehensive-Care-Zentrum für hereditäres Angioödem der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt  
Tel.: (0 69) 6 301 64 32, -63 12  
E-Mail: aygoeren@em.uni-frankfurt.de
- Angioödem-Sprechstunde, Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Tel.: (0 30) 4 50 51 80 43  
E-Mail: marcus.maurer@charite.de, markus.magerl@charite.de
- Angioödem-Sprechstunde der HNO-Klinik der Technischen Universität München  
Tel.: (0 89) 41 40 53 80



E-Mail: u.strassen@tum.de  
m.bas.hno@gmail.com

— Angioödem-Sprechstunde der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm  
Tel.: (0731) 50 05 95 01

E-Mail: jens.greve@uniklinik-ulm.de

— Angioödemsprechstunde der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Comprehensive Allergy Center, Medizinische Hochschule Hannover  
Tel.: (05 11) 5 32 76 50

E-Mail: wedi.bettina@mh-hannover.de

In Deutschland gibt es eine ärztliche Fachgesellschaft, die sich speziell mit hereditären und erworbenen Angioödemem befasst:

— Deutsche Gesellschaft für Angioödeme (DGA)  
Vorsitzender: Prof. Dr. Konrad Bork, Hautklinik, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Deutschland  
E-Mail: konrad.bork@unimedizin-mainz.de  
Web: www.angioedema.de

Für Patienten mit einem hereditären Angioödem gibt es eine deutsche Selbsthilfegruppe:

— HAE-Vereinigung e.V.  
Vorsitzende: Lucia Schauf  
Mühlenstraße 42 c, 52457 Aldenhoven, Deutschland  
Web: www.hae-online.de

Nachfolgend die Angaben für die internationale Patientenselbsthilfeorganisation:

— HAEi – International Patient Organization for C1 Inhibitor Deficiencies, Kirstinelundsvej 7, 8660 Skanderborg, Dänemark  
E-Mail: info@haei.org  
Web: www.haei.org

#### Beteiligte Gesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Angioödeme (DGA) e. V. (Prof. Dr. Konrad Bork, federführend; Prof. Dr. Petra Staubach)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) e. V. (Dr. Emel Aygören-Pürsün)
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (DGHNO) e. V. (Prof. Dr. Murat Bas)
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) e. V. (Prof. Dr. Tilo Biedermann, Prof. Dr. Karin Hartmann, Prof. Dr. Bettina Wedi)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) e. V. (Prof. Dr. Markus Magerl, Prof. Dr. Marcus Maurer)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e. V. (Dr. Inmaculada Martinez-Saguer)
- Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) e. V. (PD Dr. Hagen Ott)
- Deutscher Berufsverband der HNO-Ärzte e. V. (PD Dr. Jens Greve)
- HAE-Vereinigung e. V. (Lucia Schauf)

#### Verfahren zur Leitlinien-Entwicklung

Nicht systematische/orientierende Literaturrecherche, nicht formalisierter Konsensus von Experten.

#### Koordinator

Prof. Dr. Konrad Bork

#### Prof. Dr. Konrad Bork

Hautklinik  
Universitätsmedizin Mainz  
Langenbeckstraße 1  
55131 Mainz  
Deutschland  
E-Mail: konrad.bork@unimedizin-mainz.de

#### Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikterklärungen sind tabellarisch – neben dem Leitlinienreport – auf der entsprechenden Internetseite der AWMF zur S1-Leitlinie zum „Hereditären Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel“ hinterlegt und dort abrufbar ([www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-029.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-029.html))

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

#### Zitierweise

Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, Magerl M, Martinez-Saguer I, Maurer M, Ott H, Schauf L, Staubach P, Wedi B. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. S1-Guideline of the German Society for Angioedema (DGA), German Society for Internal Medicine (DGIM), German Society for Otorhinolaryngology (DGHNO), German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), German Society for Child and Adolescent Medicine (DGKJ), German Dermatological Society (DDG), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), German Association of ENT Surgeons (BVHNO) and the German HAE Patient Association (HAE-SHG). Allergo J Int 2019;28:16–29

<https://doi.org/10.1007/s40629-018-0088-5>

#### Literatur

1. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P et al. Canadian hereditary angioedema guideline. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10:50
2. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. Allergy 2012;67:147–57
3. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören Pürsün E, Betschel S, Bork K et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. Allergy 2018;73:1575–96
4. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. Allergy 2017;72:300–13
5. Bork K. Angioedema. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34:23–31
6. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. Orphanet J Rare Dis 2018;13:73

7. Gösswein T, Kocot A, Emmert G, Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E et al. Mutational spectrum of the C1INH (SERPING1) gene in patients with hereditary angioedema. *Cytogenet Genome Res* 2008;121:181–8
8. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. *Mol Immunol* 2008;45:3536–44
9. Germenis AE, Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:170–82
10. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998;351:1693–7
11. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1321–2
12. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE 3rd. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002;109:1057–63
13. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497–503
14. Göring HD, Bork K, Späth PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H et al. Untersuchungen zum hereditären Angioödem im deutschsprachigen Raum. *Hautarzt* 1998;49:114–22
15. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006;101:619–27
16. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003;163:1229–35
17. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003;29:235–8
18. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;75:349–54
19. Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 2003;134:1088–94
20. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:692–7
21. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119:267–74
22. Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:44–9
23. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:131.e1–7
24. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:58–64
25. Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II – the natural history. *Allergy* 2013;68:1034–9
26. Böckers M, Bork K. Kontrazeption und Schwangerschaft beim hereditären Angioödem. *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112:507–9
27. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114:294–8
28. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018;73:442–50
29. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:129–34
30. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1009–17
31. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion* 2005;45:1774–84
32. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:211–5
33. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One* 2013;8:e53773
34. Bork K. Pasteurized C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema: pharmacology, safety, efficacy and future directions. *Expert Rev Clin Immunol* 2008;4:13–20
35. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001;161:714–8
36. Bork K, Staubach P, Hardt J. Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. *Allergy* 2008;63:751–7
37. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:801–8
38. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion* 2009;49:1987–95
39. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:941–7
40. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. *Am J Med* 2009;122:780–3
41. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: long-term treatment with one or more injections of C1 inhibitor concentrate per week. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:81–8
42. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006;67:654–7
43. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:532–41
44. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B<sub>2</sub> receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the

- FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:529–37
45. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:821–7.e14
  46. Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A, Lumry W, Moldovan D et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:163–9.e1
  47. Reshef A, Moldovan D, Obtulowicz K, Leibovich I, Mihaly E, Visscher S et al. Recombinant human C1 inhibitor for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks: a pilot study. *Allergy* 2013;68:118–24
  48. Moldovan D, Reshef A, Fabiani J, Kivity S, Toubi E, Shlesinger M et al. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. *Clin Exp Allergy* 2012;42:929–35
  49. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98: 383–8
  50. Kaminsky LW, Kelbel T, Ansary F, Craig T. Multiple doses of icatibant used during pregnancy. *Allergy Rhinol (Providence)* 2017;8:178–81
  51. Farkas H, Köhalmi KV, Veszeli N, Tóth F, Varga L. First report of icatibant treatment in a pregnant patient with hereditary angioedema. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42:1026–8
  52. Zanichelli A, Mansi M, Periti G. Icatibant Exposure During Pregnancy in a Patient With Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:447–9
  53. Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J et al. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1671–8.e2
  54. Bork K, Witzke G. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:677–82
  55. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996;334:1630–4
  56. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:904–8
  57. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:513–22
  58. Bork K. A Decade of Change: Recent Developments in Pharmacotherapy of Hereditary Angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:183–92
  59. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976;295:1444–8
  60. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:153–61
  61. Füst G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest* 2011;41:256–62
  62. Zurlo JJ, Frank MM. The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril* 1990;54:64–72
  63. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:194–6
  64. Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol* 2002;36:707–9
  65. Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angio-oedema. *Lancet* 1999;353:1066–7
  66. Frank MM, Sergeant JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. *N Engl J Med* 1972;286:808–12
  67. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972;287:452–4
  68. Blohmé G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind crossover study. *Acta Med Scand* 1972;192:293–8
  69. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199: 484.e1–4
  70. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, Kanny G, Plu-Bureau G, Martin L et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy* 2013;43:475–82
  71. Longhurst HJ. Hereditary and other orphan angioedemas: a new prophylactic option at last? *Clin Exp Allergy* 2013;43:380–2
  72. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376: 1131–40
  73. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med* 2017;376:717–28
  74. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, Magerl M, Graff J, Steiner UC et al. Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2018;379:352–62
  75. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisis Z, Wait S et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:99
  76. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisis Z et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc* 2014;35: 47–53
  77. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:407–14