

Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angioödeme (DGA), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

KONRAD BORK¹, MARCUS MAURER², MURAT BAS³, KARIN HARTMANN⁴, TILO BIEDERMANN⁵, WOLFHART KREUZ⁶, EMEL AYGÖREN-PÜRSÜN⁶, INMACULADA MARTINEZ-SAGUER⁶, HAGEN OTT⁷, BETTINA WEDI⁸

¹Hautklinik, Universitätsmedizin Mainz; ²Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin; ³Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Technische Universität München; ⁴Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Köln; ⁵Universitäts-Hautklinik Tübingen; ⁶Universitäts-Kinderklinik Frankfurt; ⁷Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg; ⁸Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover

1. Allgemeines

Angioödeme, früher auch als angioneurotische Ödeme oder Quincke-Ödeme bezeichnet, sind einen bis sieben Tage dauernde, umschriebene Ödeme, die in unregelmäßigen Abständen rezidivieren. Manifestationsorgane sind Haut, seltener auch Zunge, Glottis bzw. Larynx, Magen-Darm-Trakt und sehr selten andere Weichteilorgane. Das gleiche klinische Symptom „Angioödem“ gehört zu verschiedenen Krankheitsentitäten. Am weitest häufigsten finden sich Angioödeme als Teilbild oder Äquivalent einer Urtikaria, wobei die Angioödeme als Ödeme der Subkutis und Quaddeln als Ödeme des Coriums als unterschiedlich lokalisierte Manifestationsarten eines gemeinsamen Grundpathomechanismus anzusehen sind (histaminvermittelte Angioödeme). Eine vollkommen andere Krankheit, auch hinsichtlich Patho-

genese, klinischem Bild und Therapie, sind rezidivierende Angioödeme, bei deren Entstehung wahrscheinlich Kinine und dabei überwiegend Bradykinin wesentlich beteiligt sind (kininvermittelte Angioödeme). Ein Teil dieser Angioödemformen beruht auf einem ererbten oder erworbenen C1-Inhibitor-Mangel des Komplementsystems. Bei anderen Formen ist die Pathogenese nicht hinreichend geklärt; da aber Antihistaminika bei ihnen nicht wirksam sind, werden sie den kininvermittelten Angioödem zugerechnet. Dies betrifft Angioödeme durch „Angiotensin-converting-enzyme“(ACE)-Hemmer, einen Teil der idiopathischen Angioödeme und das hereditäre Angioödem mit normalem C1-INH (HAE Typ III).

Besonders bedeutsam ist das hereditäre Angioödem (HAE) durch C1-Esterase-Inhibitor-(C1-INH)-Mangel. Denn bei dieser Krankheit sind zahlreiche Erstickungsfälle beschrieben worden und bei einem Teil der Patienten ist durch die häufigen Ödematacken die Lebensqualität wesentlich eingeschränkt. Deshalb fokussiert sich die vorliegende Leitlinie auf das HAE durch C1-INH-Mangel.

1.1. Epidemiologie

Die genaue Inzidenz des HAE durch C1-INH-Mangel ist nicht bekannt. Sie dürfte bei etwa 1:50.000 liegen. Unterschiede in verschiedenen Ethnien sind nicht bekannt. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

Verwendete Abkürzungen

ACE	Angiotensin-converting enzyme
ATII	Angiotensin II
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
EACA	Epsilonaminocapronsäure
HAE	Hereditäres Angioödem
IgE	Immunglobulin E
KG	Körpergewicht
rh	Rekombinant human

Entwicklungsstufe
S1

AWMF-Leitlinien-Register-Nummer
061-029

Erstellungsdatum
9. Juli 2011

Gültigkeit
Bis 2016

Überprüfung
Februar 2016

ICD-10-Nummern
D 84.1

Guideline

1.2. Pathogenese

Das HAE durch C1-INH-Mangel tritt in zwei Formen auf. Bei der ersten und häufigsten Form, dem HAE Typ I (85% der Patienten), handelt es sich um einen Synthesedefekt des C1-INH, der quantitativ stark vermindert vorliegt. Die zweite Form, HAE Typ II (15% der Patienten), beruht auf einer funktionellen Insuffizienz des C1-INH, der aber im Plasma in normaler oder sogar erhöhter Konzentration vorhanden ist.

Der C1-INH ist ein Glykoprotein von 105.000 Dalton Molekulargewicht. Es handelt sich um ein einkettiges Protein, das aus 478 Aminosäuren besteht und überwiegend in Hepatozyten gebildet wird, geringfügig auch in Blutmonozyten, Hautfibroblasten und endothelialen Zellen der Nabelschnur. Der C1-INH kontrolliert die spontane Autoaktivierung der ersten Komplementkomponente (C1) ebenso wie aktiviertes C1. Ein Mangel an funktionellem C1-INH führt zu einer Komplementaktivierung. 1963 identifizierten Donaldson und Evans den C1-INH-Mangel als Ursache des HAE [27]. Durch die Aktivierung der Anfangsphase des Komplementsystems kommt es als Folge zu einer permanenten Verminderung von C4 im Plasma.

Als Hauptmediator der Permeabilitätserhöhung und damit der Ödeme des HAE wird heute Bradykinin angesehen. Es kommt beim HAE durch C1-INH-Mangel zu einer Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems, das auch als Kontaktsystem bezeichnet wird. Der C1-INH ist für die Inhibition des größten Teils von Plasmakallikrein und Faktor XIIa verantwortlich und ist hierdurch der wichtigste Regulator der Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems. Bei akuten Attacken eines HAE wird Kallikrein durch den Mangel an C1-INH nicht ausreichend inhibiert und es entsteht am Ende der Kallikrein-Kinin-Kaskade vermehrt lokal Bradykinin, das letztlich die Schwellungen bewirkt. Die exakte Pathogenese des HAE 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 in der akuten Attacke des HAE vermehrt im Plasma vorhanden [39].
- Die Bradykininkonzentration im Plasma liegt höher im Abflussgebiet des Angioödems verglichen mit der systemischen Zirkulation [40].
- In einem Knock-out-Mausmodell zeigte sich bei Mäusen, die defizient für C1-INH und den Bradykinin-B2-Rezeptor waren, eine verminderte Gefäßpermeabilität [34], was nahelegt, dass das Zusammenwirken von Bradykinin und Bradykinin-B2-Rezeptor die Angioödementstehung vermittelt.
- Icatibant, ein Bradykinin-B2-Rezeptorantagonist, ist therapeutisch bei akuten Attacken eines HAE durch C1-INH-Mangel wirksam [19] (s. unten).

1.3. Genetik

Das HAE Typ I und II wird autosomal dominant vererbt. 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 Mutanten bekannt geworden, bis heute sind es mehr als 200 [33, 41]. Jeder Patient ist für den C1-INH-Defekt heterozygot und hat ein normales und ein defektes Gen. Patienten mit HAE Typ I besitzen ein normal exprimiertes C1-INH-Gen und ein abnormales oder deletiertes Gen, das nicht exprimiert wird. Patienten mit einem HAE Typ II besitzen ebenfalls ein normales Gen, das andere Gen ist abnormal und wird exprimiert. Es führt zur Synthese eines dysfunktionellen C1-INH. Das HAE Typ II entsteht durch Punktmutationen im C1-INH-Gen. Bei etwa 20% der Patienten liegen Neumutationen vor.

1.4. Klinische Symptome

Klinisch sind Angioödeme durch C1-INH-Mangel durch episodische Ödeme bzw. Schwellungen der Haut, des Magen-Darm-Trakts und – seltener – der Luftwege gekennzeichnet. Die beiden Typen des HAE, 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: Die zumeist prallen, seltener auch weichen, nicht erythematösen, sondern hautfarbenen oder blassen Schwellungen der Haut treten meist im Gesicht, an den Händen und Füßen sowie im Genitalbereich auf. Die Schwellungen der Haut sind fast nie mit Juckreiz, sondern lediglich mit einem Spannungsgefühl, seltener auch mit Schmerzen verbunden. Im ausgeprägten Stadium können sie sehr schmerzhaft sein. Sie bestehen durchschnittlich einen bis drei Tage, können sich jedoch bereits nach einigen Stunden oder erst nach sieben Tagen zurückbilden. Gesichtsschwellungen bestehen meist länger als Schwellungen der Extremitäten.

Das Auftreten von Quaddeln, eine Urtikaria, gehört nicht zu diesem Krankheitsbild!

Magen-Darm-Attacken: Die meisten Patienten weisen außer den Hautschwellungen eine gastrointestinale Symptomatik auf [18, 32], wobei krampfartige Abdominalschmerzen und Übelkeit am häufigsten sind, Brechreiz und Erbrechen jedoch nicht selten gleichfalls beobachtet werden. Im Verlauf eines solchen Anfalls, der 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 Darms sind möglich. Zusammen mit dem begleitenden Aszites können sie zu

einem erheblichen Flüssigkeitsverlust und damit einer Hämokonzentration bis hin zum Schock führen [18]. Bei einigen Patienten treten die abdominellen Symptome auch isoliert auf, also ohne Hautsymptome, oder gehen dem Beginn der Hautsymptome um Jahre voraus, was aufgrund der heftigen Schmerzen gelegentlich dazu führte, dass unnötige explorative Laparotomien aufgrund eines vermuteten „akuten Abdomens“ bzw. einer Appendizitis vorgenommen wurden. **Larynxödeme:** Ein Teil der Patienten berichtet über eine Beteiligung der oberen Luftwege, ein Larynx- oder supraglottisches Ödem [9, 15]. Die häufigste Todesursache ist die Erstickung durch ein Larynxödem [13], das nicht ganz selten einer Traumatisierung der Mundhöhle bzw. des Pharynx folgt, insbesondere nach Zahnoperationen/-extraktionen oder einer Tonsillektomie [8].

Erstickung durch Larynxödem: Todesfälle durch Erstickung kommen immer wieder vor [8, 13]. Oft betreffen sie Patienten, deren Krankheitsbild 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 [13].

Weitere Organe: Viele weitere Organe können in selteneren Fällen von Ödemattacken betroffen sein, u. a. der Hypopharynx, der Oropharynx mit dem weichen Gaumen und Uvula sowie die Zunge [17]. Schwellungen der ableitenden Harnwege können eine Infektion imitieren.

1.5. Verlauf

Das HAE manifestiert sich am häufigsten in der ersten, häufig aber auch in der zweiten Lebensdekade, bei wenigen Patienten auch später. Im weiteren Verlauf kommt es zu rezidivierenden Ödemattacken, meistens Hautschwellungen und schmerzhaften Magen-Darm-Attacken. Die Frequenz der Ödemattacken variiert beträchtlich von Patient zu Patient, 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 [17]. In Schwangerschaften können die Attacken häufiger, seltener oder in unveränderter Zahl auftreten [26, 38]. Während und kurz vor der Geburt sind Schwellungen selten. Die Laborwerte für C1-INH lassen keinen Rückschluss auf die Häufigkeit der Attacken zu.

Im höheren Lebensalter verlaufen die Krankheitschübe beim HAE bei einem Teil der Patienten mit allgemein etwas abgeschwächter Symptomatik oder die Ödemattacken hören vollkommen auf.

1.6. Auslöser der Ödemattacken

Die meisten Ödemattacken entstehen spontan, ohne dass ein Auslöser erkennbar wäre. Zu den Faktoren, die eine Attacke auslösen, gehören in erster Linie Trau-

men wie Zahnoperationen, Tonsillektomien, Intubation sowie weiterhin Druck. Außerdem werden von Patienten psychische Stresssituationen und Infektionskrankheiten wie grippale Infekte oder Erkältungskrankheiten als Auslöser angegeben. Menstruation und Ovulation können ebenfalls bei einem Teil der Patientinnen die Ödeme auslösen.

Die Neigung zu Ödemattacken kann massiv durch die Einnahme von ACE-Hemmern verstärkt werden. ACE-Hemmer sind beim HAE kontraindiziert. Auch die Einnahme von Angiotensin (ATII)-Rezeptorblockern kann manchmal die Neigung zu Ödemattacken verstärken.

In gleicher Weise können sich die Anfälle bei Frauen, die östrogenhaltige hormonale Antikonzektiva einnehmen oder Östrogene als hormonale Substitutionstherapie erhalten, häufen [2, 14].

2. Diagnostik

Die Laboratoriumsdiagnostik sollte bei klinischem Verdacht auf ein HAE durch C1-INH-Mangel folgende Parameter umfassen:

- C1-INH-Konzentration,
- C1-INH-Aktivität,
- C4-Konzentration.

Bei Patienten mit HAE Typ 1 sind diese Werte im Plasma stets 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 Einzelfällen kann C4 im Plasma normal sein. Beim HAE Typ II ist die C1-INH-Aktivität und C4 erniedrigt, die C1-INH-Konzentration ist jedoch normal oder sogar erhöht.

Durch einen „Suchtest“ mit nur einem dieser Parameter lässt sich ein HAE durch C1-INH-Mangel weder beweisen noch ausschließen.

Die Diagnose HAE Typ I oder Typ II ergibt sich aus:

- den rezidivierenden peripheren Schwellungen der Haut und/oder den abdominellen Schmerzattacken und evtl. dem Larynxödem,
- ggf. der positiven Familienanamnese (negativ bei Neumutationen, s. oben),
- den zugehörigen Laborbefunden, also der verminderten C1-INH-Aktivität und/oder -Konzentration im Plasma.

Genetische Untersuchungen (Mutationssuche im C1-INH-Gen) werden kommerziell in verschiedenen genetischen Labors durchgeführt. Sie haben eine Detektionsrate von 90 bis 95 %. Bei eindeutigen klinischen und laborchemischen Befunden sind sie unnötig. Bei Patienten, bei denen aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse der Plasmauntersuchungen keine exakte Diagnose möglich ist, sind sie dringend zu empfehlen.

Aufgrund schwankender Komplementwerte im ersten Lebensjahr sind die drei Plasmaparameter frühestens nach Beendigung des ersten Lebensjahres verlässlich.

Guideline

Familienuntersuchungen, d. h. Untersuchung der Blutsverwandten auf die genannten drei Parameter hin, sind erforderlich. Neumutationen (s. oben) sind möglich. Hierbei zeigen dann Eltern und Geschwister Normalbefunde bei den Plasmaparametern.

Die Differenzialdiagnose umfasst das erworbene Angioödem durch C1-INH-Mangel (keine Familiariät, C1q oft vermindert im Plasma, teilweise Autoantikörper gegen C1-INH vorhanden) sowie das HAE mit normalem C1-INH (entspricht HAE Typ III; sehr selten, fast nur Frauen betroffen, Normalwerte für C1-INH-Konzentration, C1-INH-Aktivität und C4 im Plasma) sowie weitere erworbene Formen der Angioödeme [4], die nicht auf einem C1-INH-Mangel beruhen und bei denen dementsprechend eine Bestimmung von C1-INH-Konzentration, C1-INH-Aktivität und C4 nicht sinnvoll ist.

3. Therapie

Aufgrund der möglichen Erstickenungsgefahr ist die Übernahme der Behandlung eines Patienten mit einem HAE durch C1-INH-Mangel hochgradig verantwortungsvoll. Eine umfangreiche, detaillierte Aufklärung des Patienten über die Symptome – insbesondere Anfangssymptome – eines Larynxödems ist obligat. Ebenso muss der Patient über einen 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 sollten mit einem Notfallausweis ausgestattet werden (s. 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. Üblicherweise erfolgt die Betreuung eines HAE-Patienten wohnortnah durch den Hausarzt bzw. niedergelassenen Facharzt, meistens in Zusammenarbeit mit einem HAE-Behandlungszentrum.

3.1. Therapie der akuten Ödemattacken

3.1.1. Indikation

In der Therapie der akuten Schwellungen sind geringfügige Schwellungen der Hände und Füße nicht unbedingt behandlungsbedürftig, beispielsweise, wenn sie nur den Handrücken betreffen. Sinnvoll ist es, ausgedehnte oder funktionell einschränkende Schwellungen, z. B. einer gesamten Extremität, oder solche, die regelmäßig von Schwellungen anderer Körperteile gefolgt sind, zu behandeln. Gesichtsschwellungen des HAE sollten behandelt werden, da relativ häufig ein Larynxödem danach auftritt. Bei milden Abdominalattacken kann die Behandlung mit krampflösenden Suppositorien (Butylscopolaminiumbromid-haltigen Zäpfchen) ausreichen. Die meisten abdominalen Attacken sind jedoch so schmerzhaft, dass eine Behandlung mit C1-INH-Konzentrat oder Icatibant erforderlich wird. Patienten mit einem HAE im Kopfbereich mit Ödem des Pharynx oder Larynx sind wegen der

drohenden Erstickenungsgefahr ein Notfall und sollten unverzüglich stationär behandelt und überwacht werden. Die Therapie bei einem Larynxödem im Rahmen eines HAE richtet sich danach, wie weit das Larynxödem fortgeschritten ist. Besteht eine vital bedrohliche Atemnot, so sollte unverzüglich eine Intubation, auch unter Benutzung einer Fiberoptik, oder im äußersten Notfall eine Koniotomie oder Tracheotomie erfolgen. In jedem Fall ist die medikamentöse Therapie der Wahl die sofortige Behandlung mit einem C1-INH-Konzentrat oder mit Icatibant.

3.1.2. Absetzen von Medikamenten, die die Krankheit verstärken

Östrogene (orale Antikonzeptiva, hormonale Ersatztherapie) sowie ACE-Hemmer und manchmal auch Sartane können die Häufigkeit und Schwere der HAE-Attacken deutlich steigern. Sie sollten abgesetzt und zukünftig gemieden werden.

3.1.3. Medikamentöse Therapie der akuten Attacken

3.1.3.1. C1-Inhibitor-Konzentrat

Wirksamkeit: Die Gabe von C1-INH-Konzentrat, also des Proteins, das dem Patienten genetisch fehlt oder funktionsmäßig nicht voll zur Verfügung steht, führt bei der akuten Attacke zu einer Hemmung der überschießend ablaufenden Kallikrein-Kinin-Kaskade (s. oben).

Humanes C1-INH-Konzentrat hat sich in der Behandlung akuter Attacken als hoch wirksam erwiesen. Ein solches Konzentrat wurde bereits 1979 in Deutschland als C1-Inaktivator Behringwerke und seit 1985 in pasteurisierter, virusinaktivierter Form als C1-Inaktivator Behring und später seit 2001 als Berinert® P (CSL Behring GmbH, Marburg) für die intravenöse Injektion zugelassen, sodass in Deutschland eine mehr als 30-jährige Erfahrung in der Behandlung akuter HAE-Attacken mit diesem Konzentrat besteht [3]. In einer Reihe nicht placebokontrollierter Studien wurde die Wirksamkeit bei Larynxödemen [6, 15], Bauchschmerzattacken [16] und Hautschwellungen [21] des HAE durch C1-INH-Mangel nachgewiesen. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde 1996 publiziert, in der die Wirksamkeit eines dampferhitzten C1-INH-Konzentrats der Fa. Baxter/Immuno geprüft wurde [44]. Die Zeit bis zur ersten Besserung betrug 55 Minuten bei 22 Patienten mit akuten HAE-Attacken in allen Lokalisationen gegenüber 563 Minuten bei denjenigen Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit wurde das C1-INH-Konzentrat von der Fa. Baxter/Immuno 2003 vom Markt genommen. Im Rahmen der Zulassung von Berinert® in den USA, wurde 2005 bis 2007 eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie an 125 Patienten mit HAE Typ I oder

Typ II durchgeführt, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Berinert® (20 U/kgKG) gegenüber Placebo ergab [25]. Bei dieser Dosierung trat nach 30 Minuten eine Symptomlinderung ein, unabhängig vom Schweregrad des Ödems im Gesichts- oder Abdominalbereich. Eine Behandlung möglichst frühzeitig in der Attacke ist anzustreben [16, 35].

Ein sogenanntes Rebound-Phänomen, d. h. das kurzfristige Wiederauftreten von Schwellungen nach einer Injektion, ist bei einer Therapie mit C1-INH-Konzentrat nicht zu beobachten.

Im Juni 2011 wurde auch das C1-INH-Konzentrat Cinryze® (ViroPharma Inc., USA) zur Behandlung akuter Attacken in Europa zugelassen.

Dosierung: In der oben erwähnten Doppelblindstudie [25] mit Berinert® war eine Therapie von akuten Attacken im Gesicht und abdominal mit 20 U/kgKG statistisch signifikant einer Placebobehandlung überlegen. Eine Behandlung mit 10 U/kgKG war zwar wirksam im Vergleich zu Placebo, der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. In dieser Beziehung steht das Ergebnis dieser Studie im Gegensatz zu den bisherigen praktischen und publizierten Erfahrungen mit C1-INH-Konzentrat an Tausenden von Patienten, einschließlich der Patienten der randomisierten Doppelblindstudie in den USA von 1996 [44]. Nach diesen Studien waren bei den weitaus meisten Patienten 500 U d. h. 7,1 mg/kgKG bei einem Patienten mit 70 kgKG, sehr gut wirksam. Bei einem Teil der Attacken und Patienten waren 1.000 U (14,2 mg/kgKG) erforderlich, fast nie jedoch mehr. In einer Beobachtungsstudie an 61 Patienten waren bei 468 Attacken 500 U Berinert® P erforderlich und nur bei neun Attacken (2%) 1.000 U [28]. In anderen Studien waren 500 U bei 68,6% der 4.834 Abdominalattacken bei 75 Patienten [16], bei 81% der 2104 Hautschwellungen von 47 Patienten [21] und bei 24,9% von 193 Larynxödemen bei 18 Patienten [6] zu einer wirksamen Behandlung ausreichend.

Warum die Ergebnisse der neuen Berinert®-Studie allem Bisherigen widersprechen, ist unklar. Der hohe Placeboeffekt bei nicht mit Berinert® behandelten HAE-Attacken, wie er auch aus anderen Studien bekannt ist, mag ein Grund sein. Die Patienten mit Bauchattacken wurden hospitalisiert und die Studienbedingungen entsprachen nicht denen des „täglichen Lebens“. Die Studie wurde teilweise in den USA durchgeführt, also in einem Land, in dem bis zu dieser Zeit keine Erfahrung mit einer Therapie der akuten Attacken bestand (außer mit frischem Gefrierplasma). Die Ergebnisse doppelblinder, placebokontrollierter, randomisierter Studien besitzen den höchsten Evidenzgrad. Die Resultate der 2009 publizierten randomisierten Doppelblindstudie führten in Australien, Kanada, USA und vielen europäischen Ländern zur Zulassung der Dosierung 20 U/kgKG, d. h. 1.400 U (fast drei Ampullen Berinert® P) zur

Behandlung der akuten Attacke bei einem 70-kg-Patienten.

Eine Berinert®-P-Dosis von 20 U/kgKG sollte auf jeden Fall bei der Behandlung eines Larynxödems gewählt werden, da Larynxödeme per se potenziell lebensbedrohlich sind. Bei den nichtlebensbedrohlichen Schwellungen, also Hautschwellungen und Abdominalattacken, die zusammen etwa 99% der akuten Attacken ausmachen, ist es durchaus auch berechtigt, sich am Bedarf des Patienten zu orientieren und dementsprechend eine Dosis von 500 U oder, wenn diese nicht ausreicht, 1.000 U pro Attacke zu wählen.

Für Cinryze® wird vom Hersteller eine Dosis von 1.000 U zur Behandlung einer akuten Attacke empfohlen.

Sicherheit: Das Sicherheitsprofil von C1-INH-Konzentrat (Berinert® P) 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 einigen Patienten unerwartet zu einer Zunahme der Krankheitsaktivität kam [10, 11]. Virusübertragungen wurden nicht beobachtet.

Wie bei allen Patienten, die Plasmaderivate erhalten, ist eine Hepatitis-B-Immunisierung (aktive Immunisierung) angeraten, vor allem bei vielfachen Gaben von C1-INH-Konzentrat.

Zeitpunkt der Injektion: Bei akuten Attacken ist eine frühzeitige Injektion empfehlenswert. Die erste Besserung beginnt meist innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach der intravenösen Injektion.

Selbstadministration und Heimselbstbehandlung: Ein Teil der Patienten injiziert sich Berinert® P inzwischen selbst oder lässt es sich von nahen Angehörigen injizieren, nach entsprechender vorheriger Schulung über intravenöse Injektionstechnik (Heimselbstbehandlung) [37]. Berinert® P ist vom Paul-Ehrlich-Institut für die Heimselbstbehandlung zugelassen. Im Juni 2011 ist auch das C1-INH-Konzentrat Cinryze® für die Selbstverabreichung in Europa zugelassen worden. Eine Verantwortung für eine Heimselbstbehandlung kann dem behandelnden Arzt nicht abgenommen werden.

3.1.3.2. Icatibant

Wirksamkeit: Icatibant, früher auch als HOE140 bezeichnet, wurde 1991 synthetisiert. Es handelt sich um 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). Es ist stabil und wird nicht von denjenigen Enzymen abgebaut, die für den Abbau des Bradykinins zuständig sind, wie die Carboxypeptidase N (Kininase I) und das „angiotensin-converting enzyme“ (ACE oder Kininase II). Durch eine Antagonisierung der Bindung von Bradykinin an den Bradykinin-B2-Rezeptor kann eine akute Attacke

Guideline

eines HAE durch C1-INH-Mangel behandelt werden. Die Bradykininantagonisierung stellt ein neuartiges Therapieprinzip dar. In einer Phase-II-Studie konnte gezeigt werden, dass Icatibant bei akuten Attacken eines HAE gut wirksam war [19]. In zwei umfangreichen multizentrischen randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien (FAST-1 und FAST-2) erwies sich Icatibant verglichen mit Placebo oder Tranexamsäure ebenfalls als gut wirksam und sicher bei Hautschwellungen und Abdominalattacken des HAE [24]. 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 nach den Ergebnissen der FAST-1- und FAST-2-Studien nach sechs oder mehr Stunden nach der Injektion zu einem Wiederauftreten der Schwellung (Rebound-Phänomen) und eine zweite oder dritte Icatibant-Injektion war erforderlich. Seit Juli 2008 ist Icatibant für die symptomatische Behandlung akuter Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen (mit C1-INH-Mangel) in Deutschland zugelassen, der Handelsname ist Firazyr® (Shire, UK).

Dosierung: Icatibant wird subkutan injiziert. Eine Ampulle mit 3 ml enthält 30 mg Icatibant. Meistens ist eine Ampulle Firazyr® ausreichend. Bei unzureichender Linderung oder Wiederauftreten der Symptome (s. oben) kann sechs Stunden später eine zweite Injektion erfolgen. Bei nicht ausreichender Symptomlinderung bzw. 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.

Sicherheit: Das Sicherheitsprofil von Icatibant ist nach den bisherigen Erfahrungen günstig. Sehr häufig kommt es kurzzeitig zu Rötung, Quaddelbildung und brennendem Schmerz an der Injektionsstelle. Systemische Nebenwirkungen umfassen u. a. Abgeschlagenheit und Schwächegefühl. In den Zulassungsstudien wurde bei 10 % der behandelten Attacken ein Rebound-Phänomen beobachtet (s. oben).

Zeitpunkt der Injektion: Bei akuten Attacken ist eine frühzeitige Injektion empfehlenswert. Die erste Besserung beginnt meist innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach der Injektion.

Selbstadministration und Heimselbstbehandlung: Firazyr® ist seit März 2011 für die Selbstinjektion durch den Patienten zugelassen. Eine Verantwortung für die Heimselbstbehandlung kann dem behandelnden Arzt jedoch nicht abgenommen werden.

3.1.3.3. Conestat alfa

Wirksamkeit: Conestat alfa ist ein rekombinanter humaner (rh) C1-Inhibitor (Ruconest™/Rhucin®, Phar-

ming Group NV, Niederlande), der zur Behandlung von HAE-Attacken entwickelt wurde. Der rhC1-INH wird durch eine rekombinante DNA-Technologie in den Milchdrüsen transgener Kaninchen produziert. In klinischen Studien erwies sich der rhC1-INH als hoch wirksam in der Behandlung akuter HAE-Attacken [46]. Unterschiede in der posttranslationalen Glykosylierung resultieren in einer deutlich kürzeren Halbwertszeit, verglichen mit dem C1-INH im menschlichen Plasma. Im Oktober 2010 ist Ruconest™ zur Behandlung von HAE-Attacken bei Erwachsenen in Europa zugelassen worden.

Dosierung: Ruconest™ wird intravenös injiziert. Nach Herstellerangaben erhalten Erwachsene bis 84 kg Körpergewicht 50 Einheiten/kgKG, Erwachsene mit höherem Körpergewicht 4200 Einheiten (zwei Ampullen).

Sicherheit: Die häufigste unerwünschte Wirkung von Ruconest ist Kopfschmerz. Weil ein gesunder Freiwilliger mit einer nicht angegebenen Kaninchenallergie eine anaphylaktische Reaktion nach Gabe von rhC1-INH entwickelte, entschied die European Medicines Agency, dass Ruconest™ bei Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Kaninchenallergie oder mit positivem Immunglobulin-E(IgE)-Wert gegen Kaninchenallergene aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen kontraindiziert ist. Der IgE-Antikörpertest sollte nach zehn Behandlungen, mindestens aber einmal jährlich wiederholt werden.

3.1.3.4. Frisches Gefrierplasma

Frisches Gefrierplasma ist durch seinen Gehalt an C1-INH ebenfalls bei akuten Attacken eines HAE durch C1-INH-Mangel wirksam. Kontrollierte Studien hierzu gibt es nicht, jedoch eine Reihe von Einzelbeobachtungen. Frisches Gefrierplasma enthält allerdings neben Gerinnungsfaktoren auch Proteine des Kallikrein-Kinin-Systems, sodass durch diese vermehrt Bradykinin entstehen könnte, was bei einigen Patienten zu einer Verschlechterung der akuten Attacke führen könnte [42]. Frisches Gefrierplasma ist nicht virusinaktiviert, es stehen jedoch auch virusinaktivierte Präparate zur Verfügung.

3.1.3.5. Unwirksame Medikamente

Kortikosteroide, Antihistaminika, Adrenalin bzw. Adrenalininderivate sind beim HAE durch C1-INH-Mangel nicht wirksam!

3.1.4. Welches Medikament für akute Attacken?

In Deutschland stehen jetzt fünf Medikamente, Beriner® P (C1-INH-Konzentrat), Firazyr® (Icatibant), Ruconest™ (rekombinanter humaner C1-INH), Cinryze® (C1-INH-Konzentrat) und frisches Gefrierplasma zur Verfügung. Alle sind geeignet zur Behandlung akuter Attacken im Erwachsenenalter. Die Stärken und Schwächen der Medikamente sind oben ausgeführt. Bisher gibt es noch keine Publikationen über Erfah-

rungen mit Firazyr®, Ruconest™ und Cinryze® in der täglichen Praxis an großen Patientenzahlen. Eine Gewichtung ist insofern aufgrund der bisherigen Datenlage nicht möglich. Frisches Gefrierplasma sollte nur verwendet werden, wenn im Notfall Berinert® P, Firazyr®, Ruconest™ oder Cinryze® nicht erreichbar sind. Androgene und Tranexamsäure sind für die Behandlung akuter Attacken aufgrund ihres verzögerten Wirkungseintritts nicht geeignet. Bei der Wahl der entsprechenden Therapie muss die Wirtschaftlichkeit geprüft werden.

3.1.5. Behandlung akuter Attacken in der Schwangerschaft und Stillzeit

Berinert® P ist gut geeignet zur Therapie akuter Attacken in Schwangerschaft und Stillzeit, belegt durch mehrere Beobachtungsstudien [26, 38].

Eine Behandlung akuter Attacken in der Schwangerschaft mit Firazyr® wird bisher nicht empfohlen, ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen noch nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Firazyr® in die Muttermilch übergeht.

3.1.6. Behandlung akuter Attacken im Kindesalter

Berinert® P ist für die Behandlung von akuten Attacken im Kindesalter zugelassen. Kinder erhalten die gleiche Dosierung wie Erwachsene. Cinryze® ist für Jugendliche und Erwachsene zugelassen. Kinder und Jugendliche fallen bei Firazyr® unter die Anwendungsbeschränkungen, es liegen hierzu noch keine Erfahrungen vor.

3.2. Medikamentöse Langzeitprophylaxe

Eine Behandlung der akuten Attacken ist gegenüber einer Langzeitprophylaxe vorzuziehen. Eine Langzeitprophylaxe ist bei häufigen Attacken zu erwägen, etwa wenn trotz einer optimalen Therapie akuter Attacken immer noch > 12 schwere Attacken pro Jahr oder > 24 Tage mit entsprechenden HAE-Symptomen auftreten.

3.2.1. Attenuierte Androgene

Für eine Langzeitprophylaxe lassen sich mit gutem Erfolg Androgen derivative einsetzen, insbesondere Danazol, Stanozolol und Oxandrolon. Die Indikation für eine medikamentöse Langzeitprophylaxe muss die Risiken der Androgene und die persönliche Situation der Patienten berücksichtigen. Die Wirksamkeit der Androgene ist hoch. In einer doppelblinden, randomisierten Cross-over-Studie mit Danazol (600 mg/Tag) vs. Placebo senkte Danazol die Attackenanzahl signifikant (2,2 % vs. 93,6 %) [31]. Eine so hohe Dosis Danazol wird heute allerdings nicht mehr empfohlen. In einer 2008 publizierten Studie waren 46 % der Patienten unter Danazol vollkommen ereignisfrei oder hatten eine oder weniger Attacken pro Jahr [20]. Die Attacken während einer Danazolbehandlung 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 [30].

Attenuierte Androgene besitzen jedoch nicht zu unterschätzende unerwünschte Wirkungen, sodass Nutzen und Risiko abgewogen werden müssen. Die unerwünschten Wirkungen umfassen unter vielen anderen besonders häufig Gewichtszunahme, Menstruationsstörungen und Virilisierung bei weiblichen Patienten sowie Hepatotoxizität, Depression und arterielle Hypertonie bei langdauernder Anwendung [47, 20, 23]. Leberzelladenome sind beobachtet worden [7, 12], bei zwei Patienten auch Leberzellkarzinome. Regelmäßige Kontrollen der Leberwerte sowie Ultraschalluntersuchungen der Leber sind erforderlich, ebenso auch Kontrollen hinsichtlich der übrigen möglichen unerwünschten Wirkungen [20].

Die genannten Androgene sind in Deutschland nicht zugelassen für das HAE, sie müssen über die internationale Apotheke bezogen werden. Wer eine Androgenbehandlung bei einem HAE-Patienten durchführt, hat auch für die erforderliche Überwachung hinsichtlich unerwünschter Wirkungen zu sorgen.

Mögliche Indikationen für attenuierte Androgene sind besonders häufige Attacken (mehr als eine bis zwei pro Monat) oder mehrfache Larynxödeme.

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 es empfehlenswert, eine solche Behandlung in einem HAE-Behandlungszentrum einleiten zu lassen.

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

Kontraindikationen: Schwangerschaft, Stillzeit, Kindesalter, Prostatakarzinom.

3.2.2. Tranexamsäure

Zwei antifibrinolytische Agentien haben sich beim HAE als wirksam erwiesen, Epsilonaminocapronsäure (EACA) und Tranexamsäure. In einer doppelblinden placebokontrollierten Cross-over-Studie mit 16 g EACA tgl. vs. Placebo zeigte sich bei vier Patienten eine signifikante Wirksamkeit der EACA [29]. In einer weiteren placebokontrollierten Cross-over-Studie mit Tranexamsäure zeigte sich bei den meisten Patienten eine deutliche Besserung des HAE durch Tranexamsäure [43]. Seit 1972 wird Tranexamsäure zur Langzeitbehandlung des HAE eingesetzt [1], es ist besser verträglich als EACA. Die Wirksamkeit von Tranexamsäure ist bei Erwachsenen im Allgemeinen deutlich geringer als die von attenuierten Androgenen. Aufgrund geringerer unerwünschter Wirkungen wird es öfters bei Kindern mit HAE eingesetzt. Da es sich um ein Antifibrinolytikum handelt, können als unerwünschte Wir-

Guideline

kungen thrombotisch-embolische Ereignisse auftreten. 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.

Dosierung: Beginn mit 20–50 mg/kgKG 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 aktivem thromboembolischem Geschehen.

3.2.3. C1-INH-Konzentrat

C1-INH-Konzentrat lässt sich auch zur Langzeitprophylaxe einsetzen. 1989 wurde der erste HAE-Patient in dieser Weise behandelt, mit deutlichem Erfolg [5]. Weitere Studien zeigten dabei gute Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit [11, 36, 44]. Die Wochen-Dosis beträgt zweimal 500 U C1-INH-Konzentrat oder mehr. In einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Cross-over-Studie (22 Patienten in zwei Zwölfwochenperioden) reduzierte das nanofiltrierte C1-INH-Konzentrat Cinryze® in einer Dosierung von zweimal 1.000 U/Woche die HAE-Attackenzahl von 12,7 auf 6,3 [45]. Cinryze® wurde im Oktober 2008 für die Langzeitprophylaxe in den USA zugelassen und im Juni 2011 auch in Europa.

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, multi-lokulärer Attacken [11].

4. Prognose

Die Letalität des HAE lag hoch, bevor geeignete diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bestanden, in einzelnen Familien erreichte sie 25 bis 50 %. Die Todesursache ist praktisch immer die Erstickung durch ein Larynxödem. Auch heute noch kommt es, wenn auch sehr selten, zu Todesfällen durch diese Krankheit [13]. Am meisten gefährdet sind Patienten, bei denen das Ödem der oberen Luftwege für sie 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 oft auch von starken Einschränkungen im Alltags- und Berufsleben betroffen. Diese können

durch eine adäquate und effektive Therapie der Symptome deutlich verbessert werden.

5. Praxisnahe Empfehlungen

Jeder Patient mit einem HAE durch C1-INH-Mangel sollte mit einem Notfallausweis ausgestattet sein. Ein solcher Notfallausweis (mehrsprachig) ist beispielsweise bei der Fa. CSL Behring GmbH, Philipp-Reis-Str. 2, 65795 Hattersheim, zu erhalten.

Patienten mit einem HAE durch C1-INH-Mangel sollten als Notfallmedikament Berinert® P oder Firazyr® ausreichend für zwei Dosierungen zu Hause vorrätig halten und bei Reisen mit sich führen. Im nächstgelegenen Krankenhaus sollten der Patient und die Krankheit bekannt sein.

Bei Schulkindern sollten die Lehrer darüber informiert sein, dass akute Attacken auftreten können.

Vor zahnärztlichen Operationen, auch Zahnextraktionen, sowie anderen Operationen im Mund-Rachen-Bereich sollten Patienten mit HAE durch C1-INH-Mangel eine Stunde vor dem Eingriff 500–1.000 U Berinert® P erhalten [22]. Seit Juni 2011 ist ebenfalls Cinryze® für die Kurzzeitprophylaxe zugelassen.

6. Patientenselbsthilfegruppe

Für Patienten mit einem hereditären Angioödem gibt es eine Selbsthilfegruppe:

HAE-Vereinigung e.V.

Lucia Schauf

Mühlenstraße 42 c, 52457 Aldenhoven

www.hae-online.de

Beteiligte Gesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Angioödem (DGA) e.V. (Prof. Dr. Konrad Bork, federführend)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) e.V. (Dr. Emel Aygören-Pürsün)
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde e.V. (PD Dr. Murat Bas)
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) e.V. (Prof. Dr. Tilo Biedermann, PD Dr. Karin Hartmann, Prof. Dr. Bettina Wedi)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V. (PD Dr. Wolfhart Kreuz, Dr. Inmaculada Martinez-Saguer)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) e.V. (Prof. Dr. Marcus Maurer)
- Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) e.V. (PD Dr. Hagen Ott)

Verfahren zur Leitlinien-Entwicklung

Nichtsystematische/orientierende Literaturrecherche, nicht-formalisierter Konsensus von Experten.

Koordinator

Prof. Dr. Konrad Bork

Prof. Dr. Konrad Bork

Universitäts-Hautklinik Mainz

Langenbeckstraße 1

55131 Mainz

E-mail: bork@hautklinik.klinik.uni-mainz.de

Erklärung zum Interessenkonflikt

Die Autoren legen folgende potenzielle Interessenkonflikte offen: Konrad Bork hat von CSL Behring, Shire und ViroPharma Honorare für Vortragstätigkeiten erhalten. Marcus Maurer hat von Jerini und Shire Honorare für Vortragstätigkeiten erhalten. Murat Bas ist für Shire beratend tätig und hat von Shire Honorare für Vortragstätigkeiten erhalten. Karin Hartmann hat von Shire Honorare für Vortragstätigkeiten erhalten. Emel Aygören-Pürsün war für CSL, Behring, Shire und ViroPharma beratend tätig und hat Honorare für Vortragstätigkeiten erhalten. Inmaculada Martinez-Saguer war für CSL Behring und Shire beratend tätig, hat Honorare für Vortragstätigkeiten und Drittmittel für Forschungsvorhaben erhalten. Bei Tilo Biedermann, Wolfhart Kreuz, Hagen Ott und Bettina Wedi bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur

1. Blohmé G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand* 1972; 192: 293–8
2. Böckers M, Bork K. Kontrazeption und Schwangerschaft beim hereditären Angioödem. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 507–9
3. Bork K. Pasteurized C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema: pharmacology, safety, efficacy and future directions. *Expert Review of Clinical Immunology* 2008; 4: 13–20
4. Bork K. Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 408–14
5. 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
6. 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
7. Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol* 2002; 36: 707–9
8. 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
9. Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 29: 235–8
10. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. *Am J Med* 2009; 122: 780–3
11. 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(1): 81–8
12. Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angioedema. *Lancet* 1999; 353: 1066–7
13. Bork K, Siedlecki 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, Bork K, Lumry W, Aberer W, Bier H, Bas M, Greve J, Hoffmann TK, Farkas H, Reshef A, Ritchie B, Yang W, Grabbe J, Kivity S, Kreuz W, Levy RJ, Luger T, Obtulowicz K, Schmid-Grendelmeier P, Bull C, Sitkauskienė B, Smith WB, Toubi E, Werner S, Anné S, Björkander J, Bouillet L, Cillari E, Hurewitz D, Jacobson KW, Katelaris CH, Maurer M, Merk H, Bernstein JA, Feighery C, Floccard B, Gleich G, Hébert J, Kaatz M, Keith P, Kirkpatrick CH, Langton D, Martin L, Pichler C, Resnick D, Wombolt D, Fernández Romero DS, Zanichelli A, Arcoleo F, Knolle J, Kravec I, Dong L, Zimmermann J, Rosen K, Fan WT. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363: 532–41
25. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 801–8
26. 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
27. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med* 1963; 35: 37–44
28. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrási G, Visy B, Harmat G, Füst G, Széplaki G, Fekete B, Karádi I, Varga L. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 941–7
29. Frank MM, Sergent 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
30. Fust 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
31. 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
32. Göring HD, Bork K, Späth PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, Wüthrich B. Untersuchungen zum hereditären Angioödem im deutschsprachigen Raum. *Hautarzt* 1998; 49: 114–22
33. Gösswein T, Kocot A, Emmert G, Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Bork K, Oldenburg J, Müller CR. Mutational spectrum of the C1INH (SERPING1) gene in

Guideline

- patients with hereditary angioedema. *Cytogenet Genome Res* 2008; 121: 181–8
34. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scaffidi 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
 35. 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
 36. 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
 37. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006; 67: 654–7
 38. 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
 39. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998; 351: 1693–7
 40. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1321–2
 41. 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
 42. 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(4): 383–8
 43. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972; 287: 452–4
 44. 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
 45. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein JA, Friedman RA, Wilkinson R, Tanner D, Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhead J, Guss D, Heyman E, Blumenstein BA, Kalfus I, Frank MM. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010a; 363: 513–22
 46. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, Haase G, Kaufman L, Hack CE. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010b; 126: 821–7.e14
 47. Zurlo JJ, Frank MM. The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril* 1990; 54: 64–72

Sammeln Sie CME-Punkte ...

... mit unserer von der Bayerischen Landesärztekammer anerkannten zertifizierten Fortbildung. Wenn Sie sieben oder mehr der Fragen korrekt beantworten, erhalten Sie **2 CME-Punkte**. Beantworten Sie sogar alle Fragen richtig, dann werden **3 CME-Punkte** vergeben. Weitere Informationen finden Sie unter www.cme-punkt.de/faq.html.

Bitte beachten Sie, dass jeweils die für Sie zuständige Landesärztekammer über die volle Anerkennung der im Rahmen dieses Fortbildungsmoduls erworbenen CME-Punkte entscheidet. Nähere Informationen dazu finden Sie unter www.cme-punkt.de/kammern.html.

So nehmen Sie teil

Füllen Sie unter www.cme-punkt.de den Online-Fragebogen aus. Unmittelbar nach der Teilnahme erfahren Sie, ob Sie bestanden haben, und können die Bescheinigung für Ihre Ärztekammer sofort ausdrucken. Zudem finden Sie hier sämtliche CME-Module des Verlags Urban & Vogel.

Die Fragen beziehen sich auf den Fortbildungsbeitrag auf den vorangegangenen Seiten. Die Antworten ergeben sich zum Teil aus dem Text, zum Teil beruhen sie auf medizinischem Basiswissen.

CME-Fragebogen

Hereditäres Angioödem durch C1-INH-Mangel

Es ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit (Richtig- oder Falschaussage) zutreffend.

1. Welche der folgenden Aussagen zur Erbllichkeit des Hereditären Angioödems (HAE) ist falsch?

- A Alle Kinder können das HAE erben.
- B Die Genveränderung wird von Generation zu Generation vererbt.
- C Das HAE durch C1-INH-Mangel wird autosomal-dominant vererbt.
- D Neumutationen im C1-INH-Gen, die zu einem C1-INH-Mangel führen, kommen vor.
- E Neu-Mutationen im C1-INH-Gen, die zu einem C1-INH-Mangel führen, werden nicht vererbt.

2. Der Hauptmediator des HAE durch C1-INH-Mangel ist

- A Histamin
- B Kallikrein
- C C1-Esterase-Inhibitor
- D Icatibant
- E Bradykinin

3. Bei den ausgeprägten Bauchschmerzattacken des HAE durch C1-INH-Mangel kann folgendes Begleitsymptom auftreten:

- A hochgradige Dauerschmerzen
- B starke Kreislaufsymptomatik
- C Depression

- D Auslösung eines Status asthmaticus
- E Urtikaria

4. Welches der nachfolgenden Symptome gehört nicht zu den Symptomen, die bei HAE durch C1-INH-Mangel vorkommen?

- A Darmkoliken
- B Fußschwellungen
- C Beinschwellungen
- D Gallenkoliken
- E Larynxödeme

5. Welche der folgenden labordiagnostischen Untersuchungen ist die wichtigste bei Verdacht auf HAE durch einen C1-INH-Mangel?

- A C4
- B CH50
- C Funktion (Aktivität) des C1-INH
- D C1
- E Proteinkonzentration des C1-INH

6. Welche Therapie ist für akute Attacken eines HAE durch C1-INH-Mangel nicht wirksam?

- A Danazol
- B Icatibant



- C rekombinanter C1-Inhibitor
- D frisches Gefrierplasma
- E C1-Inhibitor aus humanem Plasma

7. Icatibant ist ein ...

- A ... Adrenalin-Abkömmling.
- B ... β 2-Adrenergikum
- C ... Antihistaminikum
- D ... Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist
- E ... Kallikrein-Inhibitor

8. Folgende Symptome gehören nicht zu den möglichen unerwünschten Wirkungen des Danazols:

- A Gewichtszunahme
- B Hypertonie
- C Menstruationsstörungen bei weiblichen Patienten
- D chronische Diarrhöen
- E depressive Verstimmung

9. Welche Medikamente sind zur Dauerprophylaxe von HAE durch C1-INH-Mangel nicht geeignet?

- A Tranexamsäure
- B Icatibant
- C Stanozolol
- D Danazol
- E C1-INH-Konzentrat

10. Welche Medikamente dürfen Patienten mit einem HAE durch C1-INH-Mangel nicht einnehmen?

- A Antirheumatika
- B Antidiabetika
- C Schmerzmittel
- D ACE-Hemmer
- E Betablocker

Prof. Dr. Konrad Bork
 Universitäts-Hautklinik Mainz
 Langenbeckstraße 1
 55131 Mainz
 E-Mail: bork@hautklinik.klinik.uni-mainz.de

Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung der CME-Fragen zur Leitlinie von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ und dass keine potenziellen Interessenkonflikte vorliegen. Die Erklärung zu den Interessenkonflikten der Leitlinienautoren finden Sie auf 116 in diesem Heft.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität der CME-Fragen von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie 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.



Teilnahme nur im Internet
 unter www.cme-punkt.de