

Leitlinie „Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel“

(AWMF-Register-Nr. 061-029)

Bork K, Maurer M, Bas M, Hartmann K, Biedermann T, Kreuz W, Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Ott H, Wedi B

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. K. Bork
Universitäts-Hautklinik
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Tel.: 06131 17 7290
Fax: 06131 17 6614
e-mail: bork@hautklinik.klinik.uni-mainz.de

Federführender Autor:

DG für Angioödeme: Prof. Dr. K. Bork, Hautklinik, Universitätsmedizin, Mainz

Weitere Autoren:

DG für Innere Medizin: Dr. E. Aygören-Pürsün, Univ.-Kinderklinik Frankfurt
DG für HNO-Heilkunde: Priv.-Doz. Dr. M. Bas, Univ.-HNO-Klinik, TU München
DGAKI: Prof. Dr. T. Biedermann, Univ.-Hautklinik, Tübingen
DGAKI: Priv.-Doz. Dr. K. Hartmann, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Köln
DGKJ: Priv.-Doz. Dr. W. Kreuz, Univ.-Kinderklinik Frankfurt
DDG: Prof. Dr. M. Maurer, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité - Universitätsmedizin, Berlin
DGKJ: Dr. I. Martinez-Saguer, Univ.-Kinderklinik Frankfurt
GPA: Priv.-Doz. Dr. H. Ott, Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg
DGAKI: Prof. Dr. B. Wedi, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Gültigkeit: bis 2016

Nächste Überprüfung geplant: Februar 2016

Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel

I. Allgemeines

Angioödeme, früher auch als angioneurotische Ödeme oder Quincke-Ödeme bezeichnet, sind 1 bis 7 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 lokalisatorisch unterschiedliche Manifestationsarten eines gemeinsamen Grundpathomechanismus anzusehen sind („Histamin-vermittelte Angioödeme“). Eine vollkommen andere Krankheit, auch hinsichtlich Pathogenese, klinischem Bild und Therapie, sind rezidivierende Angioödeme, bei deren Entstehung wahrscheinlich Kinine und dabei überwiegend Bradykinin wesentlich beteiligt sind („Kinin-vermittelte 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 Kinin-vermittelten Angioödemem zugerechnet. Dies betrifft Angioödeme durch 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 Ödemattacken die Lebensqualität wesentlich eingeschränkt. Deshalb fokussiert sich die vorliegende Leitlinie auf das hereditäre Angioödem durch C1-INH-Mangel.

a) 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.

b) Pathogenese

Das hereditäre Angioödem (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 Blut-Monozyten, Hautfibroblasten und endothelialen Zellen der Nabelschnur. Der C1-INH kontrolliert die spontane Autoaktivierung der ersten Komplement-Komponente (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 (Donaldson und Evans 1963). 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: (1) Bradykinin ist in der akuten Attacke des HAE vermehrt im Plasma vorhanden (Nussberger, Cugno et al. 1998). (2) Die Bradykininkonzentration im Plasma liegt höher im Abflussgebiet des Angioödems verglichen mit der systemischen Zirkulation (Nussberger, Cugno et al. 1999). (3) In einem Knock-out-Mausmodell zeigte sich bei Mäusen, die defizient für C1-INH und den Bradykinin-B2-Rezeptor waren, eine verminderte Gefäßpermeabilität (Han, MacFarlane et al. 2002), was nahe legt, dass das Zusammenwirken von Bradykinin und Bradykinin-B2-Rezeptor die Angioödementstehung vermittelt. (4) Icatibant, ein Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist, ist therapeutisch bei

akuten Attacken eines HAE durch C1-INH-Mangel wirksam (Bork, Frank et al. 2007) (siehe unten).

c) 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 8 Exons und 7 Introns. Durch neue Techniken zur Erkennung von Mutationen sind inzwischen zahlreiche Mutanten bekannt geworden, bis heute sind es mehr als 200 (Gösswein, Kocot et al. 2008; Pappalardo, Caccia et al. 2008). 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.

d) 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. In ausgeprägtem Stadium können sie sehr schmerzhaft sein. Sie bestehen durchschnittlich ein 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 (Göring, Bork et al. 1998; Bork, Staubach et al. 2006),

wobei krampfartige Abdominalschmerzen und Übelkeit am häufigsten sind, Brechreiz und Erbrechen jedoch nicht selten gleichfalls beobachtet werden. Im Verlauf eines solchen Anfalls, der zumeist 2-7 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 möglich. Zusammen mit dem begleitenden Aszites können sie zu einem erheblichen Flüssigkeitsverlust und damit einer Hämokonzentration bis hin zum Schock führen (Bork, Staubach et al. 2006). 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.

Larynxödem: Ein Teil der Patienten berichtet über eine Beteiligung der oberen Luftwege, ein Larynx- oder supraglottisches Ödem (Bork, Hardt et al. 2003; Bork und Ressel 2003). Die häufigste Todesursache ist die Erstickung durch ein Larynxödem (Bork, Siedlecki et al. 2000), das nicht ganz selten einer Traumatisierung der Mundhöhle bzw. des Pharynx folgt, insbesondere nach Zahnoperationen/-extraktionen oder einer Tonsillektomie (Bork und Barnstedt 2003).

Erstickung durch Larynxödem: Todesfälle durch Erstickung kommen immer wieder vor (Bork, Siedlecki et al. 2000; Bork und Barnstedt 2003). 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 (Bork, Siedlecki et al. 2000).

Weitere Organe: Zahlreiche weitere Organe können in selteneren Fällen von den Ödemattacken betroffen sein, unter anderem der Hypopharynx, der Oropharynx mit dem weichen Gaumen und Uvula, sowie die Zunge (Bork, Meng et al. 2006). Schwellungen der ableitenden Harnwege können eine Infektion imitieren.

e) 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 (Bork, Meng et al. 2006). In Schwangerschaften können die Attacken häufiger, seltener oder in unveränderter Zahl auftreten (Czaller, Visy et al. 2010; Martinez-Saguer, Rusicke et al. 2010). 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 Krankheitsschübe beim HAE bei einem Teil der Patienten mit allgemein etwas abgeschwächter Symptomatik; oder die Ödemattacken hören vollkommen auf.

f) 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 Traumen 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 ATII-Rezeptor-Blockern kann manchmal die Neigung zu Ödemattacken verstärken. In gleicher Weise können sich die Anfälle bei Frauen, die östrogenhaltige hormonale Antikonzeptiva einnehmen oder Östrogene als hormonale Substitutionstherapie erhalten, häufen (Böckers und Bork 1987; Bork, Fischer et al. 2003).

II. 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 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, siehe 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 3

Plasmaparameter frühestens nach Beendigung des ersten Lebensjahres verlässlich.

Familienuntersuchungen, d.h. Untersuchung der Blutsverwandten auf die genannten 3 Parameter hin, sind erforderlich. Neumutationen (siehe oben) sind möglich, hierbei zeigen dann Eltern und Geschwister Normalbefunde bei den Plasmaparametern.

Die Differentialdiagnose umfasst das erworbene Angioödem durch C1-INH-Mangel (keine Familiarität, C1q oft vermindert im Plasma, teilweise Auto-Antikörper gegen C1-INH vorhanden) sowie das hereditäre Angioödem mit normalem C1-INH (=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 (Bork 2010), 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.

III. Therapie

Aufgrund der möglichen Erstickungsgefahr 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 (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. Üblicherweise erfolgt die Betreuung eines HAE-Patienten wohnortnah durch den Hausarzt bzw. niedergelassenen Facharzt, meistens in Zusammenarbeit mit einem HAE-Behandlungszentrum.

Therapie der akuten Ödemattacken:

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 Körperpartien 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 abdominellen Attacken sind jedoch so schmerzhaft, dass eine Behandlung mit C1-INH-Konzentrat oder Icatibant erforderlich wird. Patienten mit einem hereditären Angioödem im Kopfbereich mit Ödem des Pharynx oder Larynx sind wegen der drohenden Erstickungsgefahr 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 Falle ist die medikamentöse Therapie der Wahl die sofortige Behandlung mit einem C1-INH-Konzentrat oder mit Icatibant.

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 werden und zukünftig gemieden werden.

Medikamentöse Therapie der akuten Attacken:

1. C1-Inhibitor-Konzentrat:

a.) 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 (siehe 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, so dass in Deutschland eine mehr als 30jährige Erfahrung in der Behandlung akuter HAE-Attacken mit diesem Konzentrat besteht (Bork 2008). In einer Reihe von nicht Plazebo-kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit bei Larynxödemen (Bork und Barnstedt 2001; Bork, Hardt et al. 2003), Bauchschmerzattacken (Bork, Meng et al. 2005) und Hautschwellungen (Bork, Staubach et al. 2008) des HAE durch C1-INH-Mangel nachgewiesen. Eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie wurde 1996 publiziert, in der die Wirksamkeit eines dampferhitzten C1-INH-Konzentrates der Fa. Baxter/Immuno geprüft wurde (Waytes, Rosen et al. 1996). Die Zeit bis zur ersten Besserung betrug 55 min bei 22 Patienten mit akuten HAE-Attacken in allen Lokalisationen gegenüber 563 min bei denjenigen Patienten, die mit Plazebo 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, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie an 125 Patienten mit HAE Typ I oder Typ II durchgeführt, die eine statistisch signifikante Überlegenheit von Berinert (20 U pro kg KG) gegenüber Plazebo ergab (Craig, Levy et al. 2009). Bei dieser Dosierung trat nach 30 min eine Symptomlinderung ein, unabhängig vom Schweregrad des Ödems im Gesichts- oder Abdominalbereich. Eine Behandlung möglichst frühzeitig in der Attacke ist anzustreben (Bork, Meng et al. 2005; Kreuz, Martinez-Saguer et al. 2009)

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.

b.) Dosierung

In der oben erwähnte Doppelblindstudie (Craig, Levy et al. 2009) mit Berinert war eine Therapie von akuten Attacken im Gesicht und abdominal mit 20 U pro kg KG statistisch signifikant einer Plazebo-Behandlung überlegen. Eine Behandlung mit 10 U pro kg KG war zwar wirksam im Vergleich zu Plazebo, 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 (Waytes, Rosen et al. 1996). Nach diesen Studien waren bei den weitaus meisten Patienten 500 U d.h. 7,1 mg pro kg KG bei einem Patienten mit 70 kg KG, sehr gut wirksam. Bei einem Teil der Attacken und Patienten waren 1000 U (14,2 mg pro kg KG) erforderlich, fast nie jedoch mehr. In einer Beobachtungsstudie an 61 Patienten waren bei 468 Attacken 500 U Berinert P erforderlich und nur bei 9 Attacken (2%) 1000 U (Farkas, Jakab et al. 2007). In anderen Studien waren 500 U bei 68,6% der 4834 Abdominalattacken bei 75 Patienten (Bork, Meng et al. 2005), bei 81 % der 2104 Hautschwellungen von 47 Patienten (Bork, Staubach et al. 2008) und bei 24,9% von 193 Larynxödemen bei 18 Patienten (Bork und Barnstedt 2001) zu einer wirksamen Behandlung ausreichend.

Warum die Ergebnisse der neuen Berinert-Studie allem Bisherigen widersprechen, ist unklar. Der hohe Plazebo-Effekt 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, Plazebo-kontrollierter, 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 pro kg KG, d.h. 1400 U (fast 3 Ampullen Berinert) zur Behandlung der akuten Attacke bei einem 70-kg-Patienten.

Eine Berinert-Dosis von 20 U pro kg KG sollte auf jeden Fall bei der Behandlung eines Larynxödems gewählt werden, da Larynxödeme per se potentiell lebensbedrohlich sind. Bei den nicht-lebensbedrohlichen 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, 1000 U Berinert pro Attacke zu wählen.

Für Cinryze wird vom Hersteller eine Dosis von 1000 U zur Behandlung einer akuten Attacke 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 einigen Patienten unerwartet zu einer Zunahme der Krankheitsaktivität kam (Bork und Hardt 2011; Bork und Hardt 2009). 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.

d) Zeitpunkt der Injektion

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

e) Selbstadministration, Heimselbstbehandlung

Ein Teil der Patienten injiziert sich Berinert inzwischen selbst oder lässt es sich von nahen Angehörigen injizieren, nach entsprechender vorheriger Schulung über intravenöse Injektionstechnik (Heimselbstbehandlung) (Longhurst und Bork 2006). Berinert 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.

2.) Icatibant

a.) 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 5 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 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 (Bork, Frank et al. 2007). In 2 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 (Cicardi, Banerji et al. 2010). 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 6 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).

b.) Dosierung

Icatibant wird subkutan injiziert. Eine Ampulle mit 3 ml enthält 30 mg Icatibant. Meistens ist 1 Ampulle Firazyr ausreichend. Bei unzureichender Linderung oder Wiederauftreten der Symptome (siehe oben) kann 6 Std. später eine 2. Injektion erfolgen. Bei nicht ausreichender Symptomlinderung bzw. Wiederauftreten der Symptome nach der 2. Injektion ist nach weiteren 6 Stunden die Verabreichung einer 3. Injektion möglich. Die maximale Dosis innerhalb von 24 Stunden beträgt 3 subkutane Injektionen von je 30 mg Icatibant.

c) 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 (siehe oben).

d) Zeitpunkt der Injektion

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

e) Selbstadministration, 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.) Conestat alfa

a) Wirksamkeit

Conestat alfa ist ein rekombinanter humaner (rh) C1-Inhibitor (Ruconest/Rhucin, Pharming 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 (Zuraw, Cicardi et al. 2010).

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.

b) Dosierung

Ruconest wird intravenös injiziert. Nach Herstellerangaben erhalten Erwachsene bis 84 kg KG 50 Einheiten pro kg KG, Erwachsene mit höherem KG 4200 Einheiten (2 Ampullen).

b) Sicherheit

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, dass Ruconest bei Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Kaninchenallergie oder mit positivem IgE gegen Kaninchenallergene aufgrund des Risikos allergischer Reaktionen kontraindiziert ist. Der IgE-Antikörpertest sollte nach 10 Behandlungen, mindestens aber einmal jährlich, wiederholt werden.

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, allerdings eine Reihe von Einzelbeobachtungen. Frisches Gefrierplasma enthält allerdings neben Gerinnungsfaktoren auch Proteine des Kallikrein-Kinin-Systems, so dass durch diese vermehrt Bradykinin entstehen könnte, was bei einigen Patienten zu einer Verschlechterung der akuten Attacke führen könnte (Prematta, Gibbs et al. 2007). Frisches Gefrierplasma ist nicht virusinaktiviert, es stehen jedoch auch virusinaktivierte Präparate zur Verfügung.

.

Unwirksame Medikamente:

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

Welches Medikament für akute Attacken?

In Deutschland stehen jetzt 5 Medikamente, Berinert (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 Erfahrungen 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, 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.

Behandlung akuter Attacken in der Schwangerschaft und Stillzeit

Berinert ist gut geeignet zur Therapie akuter Attacken in Schwangerschaft und Stillzeit, belegt durch mehrere Beobachtungsstudien (Czaller, Visy et al. 2010; Martinez-Saguer, Rusicke et al. 2010).

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

Behandlung akuter Attacken im Kindesalter

Berinert 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.

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.

1.) Attenuierte Androgene: Für eine Langzeitprophylaxe lassen sich mit gutem Erfolg Androgenderivate 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 pro Tag) versus Plazebo senkte Danazol die Attackenanzahl signifikant (2,2% versus 93,6%) (Gelfand, Sherins et al. 1976). Eine so hohe Dosis Danazol wird heute allerdings nicht mehr empfohlen. In einer 2008 publizierten Studie waren 46% der Patienten unter Danazol vollkommen erscheinungsfrei oder hatten 1 oder weniger Attacken pro Jahr (Bork, Bygum et al. 2008). Die Attacken während einer Danazolbehandlung waren wesentlich milder als vor oder nach der Behandlung. Nicht alle Patienten sprechen auf eine Androgen-Behandlung an. Bei einem Teil der Patienten kann die Wirksamkeit nach einigen Jahren nachlassen (Fust, Farkas et al. 2010). Attenuierte Androgene besitzen jedoch nicht zu unterschätzende unerwünschte Wirkungen, so dass 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 (Zurlo und Frank 1990; Cicardi, Castelli et al. 1997; Bork, Bygum et al. 2008). Leberzelladenome sind beobachtet worden (Bork, Pitton et al. 1999; Bork und Schneiders 2002), bei 2 Patienten auch Leberzellkarzinome. Regelmäßige Kontrollen der Leberwerte sowie Ultraschall-Untersuchungen der Leber sind erforderlich, ebenso auch Kontrollen hinsichtlich der übrigen möglichen unerwünschten Wirkungen (Bork, Bygum et al. 2008).

Die genannten Androgene sind in Deutschland nicht zugelassen für das HAE, sie müssen über die internationale Apotheke bezogen werden. Wer eine Androgen-Behandlung 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 1 bis 2 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

2.) Tranexamsäure: Zwei antifibrinolytische Agentien haben sich beim HAE als wirksam erwiesen, Epsilonaminocapronsäure (EACA) und Tranexamsäure. In einer doppelblinden Plazebo-kontrollierten Cross-over-Studie mit 16 g EACA täglich versus Plazebo zeigte sich bei 4 Patienten eine signifikante Wirksamkeit der EACA (Frank, Sergent et al. 1972). In einer weiteren Plazebo-kontrollierten Cross-over-Studie mit Tranexamsäure zeigte sich bei den meisten Patienten eine deutliche Besserung des HAE durch Tranexamsäure (Sheffer, Austen et al. 1972). Seit 1972 wird Tranexamsäure zur Langzeitbehandlung des HAE eingesetzt (Blohme 1972), 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 Wirkungen 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 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 thrombo-embolische Geschehen. Stark limitierter Einsatz bei positiver Familienanamnese bezüglich Thrombophilie oder aktive thrombo-embolische Geschehen.

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 (Bork und Witzke 1989). Weitere Studien zeigten dabei gute Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit (Bork und Hardt 2011; Waytes, Rosen et al. 1996; Levi, Choi et al. 2006). Die Wochen-Dosis beträgt 2 x 500 U C1-INH-Konzentrat oder mehr. In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Cross-over-Studie (22 Patienten in 2 12-Wochen-Perioden) reduzierte das nanofiltrierte C1-INH-Konzentrat Cinryze (ViroPharma Inc., USA) in einer Dosierung von 2x1000 U pro Woche die HAE-Attackenzahl von 12,7 auf 6,3 (Zuraw, Busse et al. 2010). 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 u einer Aktivitätszunahme der Krankheit, erkennbar an einer Zunahme der Attackenzahl, Mehrbedarf an C1-INH-Konzentrat und/oder dem Auftreten sich rasch entwickelnder, multilokulärer Attacken (Bork und Hardt 2011).

IV. Prognose

Die Letalität des HAE lag hoch, bevor geeignete diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bestanden, in einzelnen Familien erreichte sie 25-50%. Die Todesursache ist praktisch immer die Erstickung durch ein Larynxödem. Auch heute noch kommt es, wenn auch sehr selten, zu Todesfällen durch diese Krankheit (Bork, Siedlecki et al. 2000). 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.

V. Praxisnahe Empfehlungen

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

Patienten mit einem HAE durch C1-INH-Mangel sollten als Notfallmedikament Berinert oder Firazyr ausreichend für 2 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 500-1000 U Berinert erhalten (Bork, Hardt et al. 2011). Seit Juni 2011 ist ebenfalls Cinryze für die Kurzzeitprophylaxe zugelassen.

Patientenselbsthilfe-Gruppe

Für Patienten mit einem hereditären Angioödem gibt es eine Selbsthilfe-Gruppe:

HAE-Vereinigung e.V.

Lucia Schauf

Mühlenstr. 42 c

52457 Aldenhoven

www.hae-online.de

Literatur

- Blohme, G. (1972). "Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study." Acta Med Scand **192**(4): 293-8.
- Böckers, M. und K. Bork (1987). "Kontrazeption und Schwangerschaft beim hereditären Angioödem." Dtsch Med Wochenschr **112**(13): 507-9.
- Bork, K. (2008). "Pasteurized C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema: pharmacology, safety, efficacy and future directions." Expert Review of Clinical Immunology **4**(1; 4): 13-20.
- Bork, K. (2010). "Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation." Dtsch Arztebl Int **107**(23): 408-14.
- Bork, K. und S. E. Barnstedt (2001). "Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema." Arch Intern Med **161**(5): 714-8.
- Bork, K. und S. E. Barnstedt (2003). "Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema." J Am Dent Assoc **134**(8): 1088-94.
- Bork, K., A. Bygum, et al. (2008). "Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients." Ann Allergy Asthma Immunol **100**(2): 153-61.
- Bork, K., B. Fischer, et al. (2003). "Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy." Am J Med **114**(4): 294-8.
- Bork, K., J. Frank, et al. (2007). "Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant)." J Allergy Clin Immunol **119**(6): 1497-503.
- Bork, K. und J. Hardt (2011). "Hereditary Angioedema: Long-Term Treatment with One or More Injections of C1 Inhibitor Concentrate per Week." Int Arch Allergy Immunol **154**(1): 81-88.
- Bork, K. und J. Hardt (2009). "Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate." Am J Med **122**(8): 780-3.
- Bork, K., J. Hardt, et al. (2003). "Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to c1 esterase inhibitor deficiency." Arch Intern Med **163**(10): 1229-35.
- Bork, K., J. Hardt, et al. "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 **112**(1): 58-64.
- Bork, K., G. Meng, et al. (2005). "Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema." Transfusion **45**(11): 1774-84.
- Bork, K., G. Meng, et al. (2006). "Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course." Am J Med **119**(3): 267-74.

- Bork, K., M. Pitton, et al. (1999). "Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angio-oedema." Lancet **353**(9158): 1066-7.
- Bork, K. und N. Ressel (2003). "Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema." Transfus Apheresis Sci **29**(3): 235-8.
- Bork, K. and V. Schneiders (2002). "Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema." J Hepatol **36**(5): 707-9.
- Bork, K., K. Siedlecki, et al. (2000). "Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema." Mayo Clin Proc **75**(4): 349-54.
- Bork, K., P. Staubach, et al. (2006). "Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency." Am J Gastroenterol **101**(3): 619-27.
- Bork, K., P. Staubach, et al. (2008). "Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema." Allergy **63**(6): 751-7.
- Bork, K. and G. Witzke (1989). "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 **83**(3): 677-82.
- Cicardi, M., A. Banerji, et al. "Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema." N Engl J Med **363**(6): 532-41.
- Cicardi, M., R. Castelli, et al. (1997). "Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients." J Allergy Clin Immunol **99**(2): 194-6.
- Craig, T. J., R. J. Levy, et al. (2009). "Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks." J Allergy Clin Immunol **124**(4): 801-8.
- Czaller, I., B. Visy, et al. (2010). "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 **152**(1): 44-9.
- Donaldson, V. H. und R. R. Evans (1963). "A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase." Am J Med **35**: 37-44.
- Farkas, H., L. Jakab, et al. (2007). "Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy." J Allergy Clin Immunol **120**(4): 941-7.
- Frank, M. M., J. S. Sergent, et al. (1972). "Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study." N Engl J Med **286**(15): 808-12.
- Fust, G., H. Farkas, et al. (2011). "Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema." Eur J Clin Invest. **41**(3): 256-62.
- Gelfand, J. A., R. J. Sherins, et al. (1976). "Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities." N Engl J Med **295**(26): 1444-8.

- Göring, H. D., K. Bork, et al. (1998). "Untersuchungen zum hereditären Angioödem im deutschsprachigen Raum." Hautarzt **49**(2): 114-22.
- Gösswein, T., A. Kocot, et al. (2008). "Mutational spectrum of the C1INH (SERPING1) gene in patients with hereditary angioedema." Cytogenet Genome Res **121**(3-4): 181-8.
- Han, E. D., R. C. MacFarlane, et al. (2002). "Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor." J Clin Invest **109**(8): 1057-63.
- Kreuz, W., I. Martinez-Saguer, et al. (2009). "C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis." Transfusion **49**(9): 1987-95.
- Levi, M., G. Choi, et al. (2006). "Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency." J Allergy Clin Immunol **117**(4): 904-8.
- Longhurst, H. J. and K. Bork (2006). "Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment." Br J Hosp Med (Lond) **67**(12): 654-7.
- Martinez-Saguer, I., E. Rusicke, et al. (2010). "Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate." Am J Obstet Gynecol **203**(2): 131 e1-7.
- Nussberger, J., M. Cugno, et al. (1998). "Plasma bradykinin in angio-oedema." Lancet **351**(9117): 1693-7.
- Nussberger, J., M. Cugno, et al. (1999). "Local bradykinin generation in hereditary angioedema." J Allergy Clin Immunol **104**(6): 1321-2.
- Pappalardo, E., S. Caccia, et al. (2008). "Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates." Mol Immunol **45**(13): 3536-44.
- Prematta, M., J. G. Gibbs, et al. (2007). "Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema." Ann Allergy Asthma Immunol **98**(4): 383-8.
- Sheffer, A. L., K. F. Austen, et al. (1972). "Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema." N Engl J Med **287**(9): 452-4.
- Waytes, A. T., F. S. Rosen, et al. (1996). "Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate." N Engl J Med **334**(25): 1630-4.
- Zuraw, B., M. Cicardi, et al. (2010). "Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema." J Allergy Clin Immunol **126**(4): 821-827 e14.
- Zuraw, B. L., P. J. Busse, et al. (2010). "Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema." N Engl J Med **363**(6): 513-22.
- Zurlo, J. J. and M. M. Frank (1990). "The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema." Fertil Steril **54**(1): 64-72.