

Angioödeme: selten allergisch bedingt

Zweiter Teil: Therapie¹

Brunello Wüthrich

FMH Dermatologie, FMH Allergologie und klinische Immunologie, Zollikerberg

Quintessenz

- Histaminerge Angioödeme aufgrund allergischer, IgE-abhängiger oder pseudoallergischer Mechanismen sprechen auf eine Therapie mit Antihistaminika und Kortikosteroiden an.
- Bradykininvermittelte Angioödeme aufgrund eines genetisch bedingten oder erworbenen Defekts im Komplementsystem (C1-Inhibitor-Mangel) oder verursacht durch ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten (Sartane) sprechen schlecht auf Antihistaminika, Kortikosteroide und Adrenalin an.
- Bei jedem akuten Ödem im Mund-Rachen-Bereich muss an die Nebenwirkung von ACE-Hemmern bzw. von Sartanen gedacht werden.
- Beim erworbenen Angioödem (AAE) liegt kein verändertes Gen vor, sondern das C1-INH wird verbraucht, entweder durch übermässige Aktivierung des klassischen Weges des Komplementsystems bei vielen verschiedenen neoplastischen oder nichtneoplastischen Grunderkrankungen oder wegen der Bindung eines autoaggressiven Antikörpers an das C1-INH-Molekül.
- Therapie der Wahl im Notfall bei HAE und AAE ist die C1-INH-Konzentrat-Substitution (i.v.) oder die Applikation von Icatibant (s.c.). Diese Medikamente eignen sich auch für die Kurzzeitprophylaxe.
- Für eine Dauerprophylaxe bei HAE hat sich die Gabe von Androgenen (z.B. Danazol, Stanozolol) als wirksam erwiesen.
- Patienten mit HAE oder AAE sollten einen Ausweis auf sich tragen, in dem die Diagnose und die entsprechenden Notfallmassnahmen aufgelistet sind. Patienten mit histaminergen Angioödem sollen ein Notfallset mit Antihistaminika und Kortikosteroiden, gegebenenfalls mit einem Adrenalin-Autoinjektor, mit sich führen.

entspricht in etwa der Notfallbehandlung beim allergischen Schock [40]. Der Verlauf ist im Einzelfall nicht vorhersehbar: Bei einer grotesk geschwollenen Zunge oder bei Uvulaödem kann ein Larynxödem drohen mit Gefahr einer akuten Erstickung. Bei dieser Symptomatik ist wegen akuter Lebensgefahr eine stationäre Behandlung unbedingt ratsam. Auf dem Weg zur Klinik sollte ein Arzt in Intubations- bzw. Tracheotomiebereitschaft den Transport begleiten. Der Patient soll, je nach Ansprechen auf die Therapie, 2–6 Stunden oder über Nacht überwacht werden. Ein mastzellvermitteltes Angioödem sollte auf diese Therapie rasch ansprechen. Ergänzend werden *per os* noch ein nichtsedierendes, langwirkendes Antihistaminikum und Prednison/Prednisolon (50 mg) gegeben. Allfällig verdächtige Medikamente (ASS, NSAR, ACE-Hemmer, Sartane usw.) oder Nahrungsmittel sollen bis zur endgültigen Abklärung weggelassen bzw. substituiert werden. Jeder Patient mit (histaminergem) Angioödem soll nach der Akutbehandlung über Notfallmedikamente verfügen, die in einem Wiederholungsfall sofort eingenommen werden können. Das Notfallset setzt sich aus einem Antihistaminikum (z.B. 2 Tabl. Levocetiricin, Cetirizin, Fexofenadin), kombiniert mit einem Kortikosteroidpräparat (z.B. Prednisolon 2 Tabl. à 50 mg), zusammen.

Sollten idiopathische histaminerge Angioödeme immer wieder auftreten, kann zur Rezidivprophylaxe eine kontinuierliche Intervalltherapie über etwa 3–6 Monate mit einem Antihistaminikum, z.B. 180 mg Terfenadin, oder 5–10 mg Levocetirizin (bzw. 10–20 mg eines Cetirizin-Generikums) bzw. Desloratadin 5–10 mg rezeptiert werden. In dieser Zeit ist zu beobachten, ob die Anfälle ausbleiben oder ihre Intensität abgeschwächt wird. Im positiven Fall kann die Medikation über eine längere Zeitperiode fortgesetzt werden.

Anders sieht die Situation bei bradykininvermittelten Angioödem aus, die auf Antihistaminika und Steroide nicht oder schlecht angesprochen haben und erstmals aufgetreten sind. Hier muss der Arzt den Verdacht auf ein HAE oder AAE schöpfen, die entsprechende Labor Diagnostik im Schub (und anschliessend im Intervall) in die Wege leiten und die Akutbehandlung wie bei einem bekannten HAE oder AAE durchführen, notfalls mit Notintubation oder Tracheotomie.



Brunello Wüthrich

Therapie

Die Pathogenese des Angioödems ist entscheidend für die Therapiewahl: Man sollte so früh wie möglich eine mastzellassozierte von anderen Formen unterscheiden, da die Therapie unterschiedlich ist.

Bei akut aufgetretenem Angioödem (häufig in Assoziation mit Urtikaria) sollen ein Antihistaminikum (z.B. Clemastin: 1–2 Ampullen à 2 ml = 2–4 mg, mit Kochsalzlösung verdünnt) langsam intravenös injiziert sowie ein wasserlösliches Kortikosteroid (z.B. 125–250 mg Methylprednisolon oder 80–160 mg Triamcinolonacetonid) i.v. verabreicht werden. Bei Zungen-/Rachenschwellung und Dyspnoe soll Adrenalin sofort und als erstes Medikament intramuskulär – wenn möglich im anterolateralen Bereich des Oberschenkels (M. vastus lateralis) – in einer Dosis von 0,3 bis 0,5 mg injiziert werden. Das Prozedere

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

¹ Der erste Teil dieses Artikels erschien in Heft 7/2012. Schauen Sie auch unter www.medicalforum.ch/d/set_archiv.html.

Therapie der Wahl im Notfall bei HAE: C1-INH-Substitution oder Icatibant

Bei einem behandlungsbedürftigen akuten Angioödem – Glottis-, Hals-, Zungen- und Gesichtsoedem, in schweren Fällen auch abdominale Attacken, nicht jedoch Hautschwellungen an Extremitäten – ist die Therapie der Wahl seit vielen Jahren eine intravenöse Substitution von C1-Esterase-Inhibitor aus Humanplasma [10]. Als C1-INH-Konzentrat steht das Präparat Berinerit® P zur Verfügung, welches 500 Einheiten C1-Esterase-Inhibitor pro Injektionsflasche (Preis CHF 841.55) enthält. Appliziert werden 20 Einheiten pro kg Körpergewicht (20 E/kg KG), eine Unterdosierung ist zu vermeiden. Erwachsene und Kinder erhalten die gleiche Dosis. Die Symptomatik bildet sich in der Regel innerhalb von 2 bis 3 Stunden zurück, allenfalls kann die Injektion in Abhängigkeit vom klinischen Bild wiederholt werden. Ist das Medikament im Notfall nicht greifbar, muss man sich mit Frischplasmainfusionen (FFP) behelfen [41, 42].

Alternativ steht seit Sommer 2009 mit Icatibant (Firazyr®) das erste Medikament für die subkutane Anwendung – vorzugsweise im Abdominalbereich – zur Akutbehandlung des HAE zur Verfügung. Icatibant ist ein hochspezifischer Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist und hemmt die pathophysiologischen Wirkungen von Bradykinin, dem Hauptmediator der HAE-Symptome. Im Rahmen einer in Deutschland durchgeführten Pilotstudie erhielten acht Angioödempatienten mit akuten Anfällen eine einmalige Kurzinfusion von Icatibant. Alle Patienten zeigten eine rasche Besserung der Symptomatik, vertrugen Icatibant sehr gut und entwickelten keine substanzbedingten Nebenwirkungen [43]. Nachdem diese Studie positiv verlief, wurde vom Hersteller (Jerini AG) eine subkutane Anwendungsform von Icatibant entwickelt und das Präparat in zwei internationalen Phase-III-Studien, FAST-1 und FAST-2 (*For Angioedema Subcutaneous Treatment*), geprüft [44]. In der FAST-2-Studie erhielten 74 HAE-Patienten entweder eine subkutane Einzelinjektion Icatibant 30 mg oder oral Tranexamsäure 3 g täglich für zwei Tage. In der FAST-1-Studie wurden 56 Patienten entweder mit einer subkutanen Einzelinjektion Icatibant 30 mg oder mit Placebo behandelt. Primärer Endpunkt beider Studien war die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer klinisch signifikanten Symptombesserung.

In der FAST-2-Studie wurde gezeigt, dass Icatibant gut verträglich ist und im Vergleich zu Tranexamsäure einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Einsetzen einer klinisch signifikanten Symptombesserung bei abdominalen Schmerzen, Schmerzen der Haut oder Hautschwellungen aufweist (2,0 Stunden vs. 12,0 Stunden [$P < 0,001$]). Die Ergebnisse der plazebokontrollierten FAST-1-Studie zeigten ebenfalls eine gute Verträglichkeit des Präparats sowie einen numerisch ähnlichen, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil für Icatibant beim primären Endpunkt. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer klinisch signifikanten Symptombesserung betrug 2,5 Stunden bei den mit Icatibant behandelten Patienten und 4,6 Stunden bei den mit Placebo behandelten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($P =$

0,14). [44]. Die mediane Zeit bis zur ersten Symptombesserung von abdominalen Schmerzen, Schmerzen der Haut oder Hautschwellungen war jedoch mit Icatibant signifikant kürzer als unter Tranexamsäure – sowohl nach Meinung der Patienten (0,8 Stunden vs. 16,9 Stunden, $P < 0,001$) als auch nach Einschätzung der Prüfarzte (1,0 vs. 5,7 Stunden, $P < 0,001$). Die fehlende Signifikanz für den primären Endpunkt in der FAST-1-Studie lässt sich möglicherweise mit der strengen Definition dieses Endpunkts erklären [45]. In die Analyse eingeschlossen waren einerseits Patienten, die eine zusätzliche Notfallmedikation erhalten hatten; zudem galt die Vorgabe, dass für die Definition einer Symptombesserung nur ein Symptom (Indexsymptom) beurteilt werden durfte [45].

Icatibant wird gewichtsunabhängig dosiert, die empfohlene Dosierung ist 30 mg. Die Injektionslösung steht in einer Fertigspritze à 3 ml (10 mg/ml) zur Verfügung (Preis CHF 2696.15). Die Lösung sollte aufgrund des zu verabreichenden Volumens (3 ml) langsam injiziert werden. In den meisten Fällen ist eine einzelne Injektion von Firazyr® ausreichend, um eine Attacke zu behandeln. Bei unzureichender Linderung oder Wiederauftreten der Symptome kann sechs Stunden später eine zweite Injektion erfolgen. Wenn auch die zweite Injektion keine ausreichende Symptomlinderung bewirkt bzw. ein Wiederauftreten der Symptome festgestellt wird, kann nach weiteren sechs Stunden eine dritte verabreicht werden. Innerhalb von 24 Stunden dürfen maximal drei Injektionen von Icatibant gegeben werden. Fast alle Studienteilnehmer, die in klinischen Studien mit Icatibant subkutan behandelt wurden, entwickelten Reaktionen an der Injektionsstelle, einschliesslich Erythem, Schwellung, Wärmegefühl, Brennen, Jucken und/oder Hautschmerzen. Diese Reaktionen waren im Allgemeinen leicht, vorübergehend und klangen ohne weitere Massnahmen ab. Einzelheiten wie weitere mögliche Nebenwirkungen und allfällige Kontraindikationen sind im Packungsprospekt nachzulesen.

Icatibant (Firazyr®) ist das erste subkutan applizierte Medikament zur Akutbehandlung des HAE

Vorbeugen von HAE-Attacken in Risikosituationen

In gewissen Situationen (z.B. bei operativen Eingriffen, insbesondere im Mund- und Rachenbereich, Zahnarztbehandlungen, endoskopischen Untersuchungen, endotrachealer Intubation), welche mit einem erhöhten Risiko der Auslösung einer Attacke insbesondere im Larynxbereich einhergehen, sollte der Patient durch prophylaktische Massnahmen geschützt werden. Sowohl das C1-INH-Konzentrat als auch Icatibant sind dazu geeignet [10, 46]. Auch kann eine kurzfristige orale Prophylaxe mit dem abgeschwächten Androgen Danazol (Danatrol®, 5 Tage vor Eingriff bis 2 Tage danach in einer Dosierung von 2,5 bis 10 mg/kg KG täglich, entsprechend 100–600 mg) durchgeführt werden (siehe

unten) [47]. Eine Prophylaxe mit C1-Inhibitor-Konzentrat und einem Androgen kann kombiniert werden. Die Wahl der Prophylaxe hängt auch vom Schweregrad des Eingriffes ab.

Dauerprophylaxe beim HAE

Bei Patienten mit schwer verlaufendem HAE, insbesondere bei häufig auftretenden Attacken ($>1 \times$ /Monat), ist eine Dauerprophylaxe zu erwägen. Am wirksamsten hat sich die Gabe von Androgenen (z.B. Danazol, Stanozolol) erwiesen [10, 47–49]. Danazol ist ein synthetisches Ethisteronderivat, das für die Behandlung der Endometriose eingesetzt wird und auch für die Behandlung des HAE und AAE zugelassen ist. Bei Patienten ab zwölf Jahren soll mit 400 bis 600 mg Danazol täglich, verteilt auf 2 oder 3 Gaben, begonnen werden. Bleibt der Patient zwei Monate anfallsfrei, kann die Tagesdosis um 100 mg reduziert werden, bis die kleinste wirksame Dosis ermittelt ist. Für die weitere prophylaktische Behandlung soll diese kleinste wirksame Dosis beibehalten werden. Bei erneuten Anfällen ist die Dosis um 100 mg pro Tag zu steigern. Die Patienten bleiben während der Verabreichung von Danazol weitgehend anfallsfrei, und es lässt sich ein signifikanter Anstieg des C1-Esterase-Inhibitor-Spiegels feststellen [66]. Obwohl zahlreiche Nebenwirkungen (Gewichtszunahmen, Libidoverlust, Virilisierung oder Leberschäden) von Danazol

Bei schwer verlaufendem HAE ist eine Dauerprophylaxe zu erwägen

bekannt sind, hat es sich in unserer langjährigen Erfahrung als sehr gut verträglich erwiesen [48]. Es geht darum, die minimale Einstellung (meist zwischen 100 und 200 mg pro Tag) zu ermitteln.

Dazu eignet sich die Kontrolle des C4-Spiegels [50]. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sind antikonceptive Massnahmen während der Behandlung unbedingt notwendig, da eine Danazolanzwendung fetale Schädigungen verursachen kann. Orale Antikonceptiva führen allerdings bei den meisten Patientinnen zu einer Verstärkung der Symptomatik, weshalb ein mechanischer Schutz, z.B. die Spirale, vorzuziehen ist. Beim Mann wurde eine mässige Reduktion der Spermato-genese beobachtet. Bei Kindern und Frauen mit Kinderwunsch sind Androgen-derivate kontraindiziert. Bei älteren Personen und Kindern unter zwölf Jahren wird die Anwendung von Danazol nicht empfohlen.

Auch Stanozolol, ein Dihydrotestosteronderivat, welches wegen Dopingskandalen in der Schweiz und in anderen europäischen Ländern nicht mehr zugelassen ist (aber immer noch im Internet angeboten wird), hat sich in einer Dosierung von 0,5 bis 2,0 mg zur Langzeitprophylaxe des HAE über 20 Jahre bei einer Studie von 21 Patienten als wirksam und gut verträglich erwiesen [51]. Voraussetzung ist eine gute klinische, labormässige und röntgenologische Überwachung.

Eine Alternative für die Langzeitprophylaxe des HAE stellt das Antifibrinolytikum Tranexamsäure (Cyklokapron®, Filmtablette à 500 mg) dar, welches jedoch weniger wirksam ist als Androgene [10, 47]. Empfohlen wird eine Initialdosierung von 1 bis 1,5 g 2- bis 3-mal täglich, gefolgt von einer etappenweise Reduktion, je nach

klinischer Wirksamkeit und unerwünschten Wirkungen (gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, selten thrombotische/thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolie oder zerebrovaskulärer Insult, sehr selten Thrombozytopenie und Entwicklung einer pathologischen Blutungszeit). Tranexamsäure wie auch ϵ -Aminokapronsäure werden im deutschsprachigen Raum selten für die Prophylaxe des HAE eingesetzt [10].

Eine Langzeitprophylaxe mit dem C1-INH-Konzentrat ist theoretisch möglich, doch wegen der kurzen Halbwertszeit des Proteins und der hohen Behandlungskosten nur in Ausnahmefällen durchführbar [52].

Neue Perspektive zur Behandlung des HAE

Rhucin® ist ein rekombinanter humaner C1-Inhibitor. Es wird aus der Milch von Kaninchen extrahiert, in die ein Gen (DNA) eingebracht wurde, das sie zur Bildung des menschlichen Proteins in der Milch befähigt. Obwohl Phase-II- und -III-Studien seine Wirksamkeit in der Behandlung von akuten HAE-Attacken gezeigt haben [53], hat die *U.S. Food and Drug Administration* vorläufig die *Biologics License Application* (BLA) nicht erteilt. Die eingereichten Unterlagen seien nicht vollständig genug, um eine kritische medizinische Überprüfung zu ermöglichen [54]. Inzwischen sind weitere neue Open-Label-Daten vorgestellt worden [55].

Ecallantid (DX-88, Kalbitor®) ist ein selektiver und reversibler rekombinanter Plasma-Kallikrein-Inhibitor, welcher im *Pichia-pastoris*-Hefe-Expressionssystem hergestellt wird. Es hemmt die Freisetzung von Bradykinin, das Endprodukt der Kallikrein-Kinin-Kaskade. In Phase-II-Studien zeigte die intravenöse Applikation von Ecallantid eine ausgeprägte und rasche Verbesserung der Angioödeme im Vergleich zu Placebo [56, 57]. Allerdings ereigneten sich bei 4% der behandelten Patienten anaphylaktische Reaktionen. In einer kürzlich publizierten Phase-III-placebokontrollierten Studie (EDEMA4) erhielten Patienten (N = 69) mit mässigen bis schweren Attacken von Angioödem subkutan entweder 30 mg Ecallantid oder Placebo. Die Ecallantidbehandlung führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Symptome im Vergleich zu Placebo nach vier Stunden (Veränderung des *Mean Symptom Complex Severity* [MSCS] unter Ecallantid 0,8, unter Placebo 0,4; P = 0,01) [71]. Nach subkutaner Verabreichung von Ecallantid wird nach 2 bis 3 Stunden die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt zwei Stunden. Als ein Peptid mit einer molaren Masse von etwa 7 kDa erfolgt die Elimination vorwiegend über die Nieren. Das Sicherheitsprofil von Ecallantid in der EDEMA4-Studie war vergleichbar mit demjenigen von Placebo. Die häufigsten bei der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen (Übelkeit, Kopfschmerzen und Schwindel) waren leicht bis mittelschwer und traten bei einem vergleichbaren Anteil auf in den beiden mit Ecallantid und Placebo behandelten Gruppen. In der mit Ecallantid behandelten Gruppe wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse inkl. Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet [58]. Unter

dem Namen Kalbitor® ist das Präparat in den USA für die Behandlung akuter HAE-Attacken bei Patienten über 16 Jahre zugelassen. Eine Zulassung für den europäischen Markt steht derzeit noch aus.

Ausweis und HAE-Patientenorganisation

Patienten mit HAE oder AAE sollten einen Ausweis auf sich tragen, in dem die Diagnose bestätigt wird und die entsprechenden Notfallmassnahmen aufgelistet sind. In

Die Patienten sollten über die Schweizer HAE-Vereinigung informiert und zum Beitritt ermuntert werden

Zusammenarbeit zwischen Spezialisten, behandelndem Arzt und der zum Wohnort des Patienten nächstliegenden Spitalapotheke sollte die Versorgung mit C1-INH-Konzentrat und/oder Icatibant für den Notfall sichergestellt werden.

Die Patienten sollten über die Schweizer HAE-Vereinigung informiert und zum Beitritt ermuntert werden (www.hae-vereinigung.ch). Die HAE-Vereinigung verfolgt den Zweck, sich der vom hereditären Angioödem (HAE) Betroffenen und ihrer Angehörigen anzunehmen und sie zu unterstützen, ihre Lebenssituation zu verbessern und ihre Interessen auf breiter Basis zu vertreten.

Auf der Homepage findet man wertvolle Informationen zum Krankheitsbild, Erfahrungen von HAE-Betroffenen, Angebote und Adressen von HAE-Kompetenzzentren mit der grössten Erfahrung bei der Betreuung von HAE-Patienten.

Verdankung

Herrn Prof. Werner Pichler, Chefarzt Allergieklinik, Universitätsklinik für Rheumatologie, Klinische Immunologie und Allergologie, Inselspital Bern, sei für die gründliche Durchsicht des Manuskripts und seine wertvollen Anregungen herzlich gedankt.

Korrespondenz:

Prof. em. Brunello Wüthrich
Im Ahorn 18
CH-8125 Zollikerberg
[bs.wuethrich\[at\]bluewin.ch](mailto:bs.wuethrich[at]bluewin.ch)

Empfohlene Literatur

- Hassan G, Khan GK, Waseem Qureshi, Ibrahim M. Angioedema: Current concepts. www.jksscience.org/archive/Volume73/angio.pdf.
- Frigas E, Park M. Idiopathic recurrent angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(4):739–51.
- Maurer M, Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. *JDDG.* 2010;8/9:663–72.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Angioödeme: selten allergisch bedingt. Teil 1 + 2.**Angio-œdèmes: rarement d'origine allergique. Partie 1 + 2****Literatur (Online-Version) / Références (online version)**

- 1 Quincke HI. Über akutes umschriebenes Hautödem. Monatshefte Prakt Derm. 1882;1:129–31.
- 2 Schadewaldt H. Quincke-Ödem. In: H. Schadewaldt. Geschichte der Allergie Band 3. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle; 1981. p.177–244.
- 3 Osler W., Sir. Hereditary angio-neurotic oedema. Am J Med Sci. 1888;95:362–7.
- 4 Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy. 2009;64:1417–26.
- 5 Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline: management of urticaria. Allergy. 2009;64:1427–43.
- 6 Wüthrich B. Urtikaria: Klassifikation, Pathophysiologie und Therapie. Schweiz Med Forum. 2005;5:651–9.
- 7 Möller P. Angioödeme. In: Henz B M, Zuberbier T, Grabbe J (Hersg.). Urtikaria. Klinik, Diagnostik, Therapie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg New York Springer; 1996. p.43–51.
- 8 Hassan G, Khan GK, Waseem Qureshi, Ibrahim M. Angioedema: Current concepts. www.jkscience.org/archive/Volume73/angio.pdf.
- 9 Burton D Rose. Pathophysiology and etiology of edema in adults. In: UpToDate. Nr. 15.2, 2007.
- 10 Maurer M, Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. JDDG 2010;8/9:663–72.
- 11 Frigas E, Park M. Idiopathic recurrent angioedema. Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26(4):739–51.
- 12 Banerji A, Sheffer AL. The spectrum of chronic angioedema. Allergy Asthma Proc. 2009;30(1):11–6.
- 13 Yang MS, Lee SH, Kim TW, Kwon JW, Lee SM, Kim SH. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:31–6.
- 14 Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med. 2008;359:1027–36.
- 15 Fricker M, Pichler W, Helbling A. Prostaglandinsynthesehemmer-Intoleranz. Schweiz Med Forum. 2011;11:542–6.
- 16 Huwylter T, Wüthrich B, Mühlethaler K, Kuhn H, Jungbluth H, Späth P, Hochreutener H. Enalapril-(Reniten-) assoziierte Angioödeme. Schweiz Med Wochenschr. 1989;119:1253–6.
- 17 Schuster C, Reinhart W H, Hartmann K, Kuhna M. Angioödem unter ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten: Analyse von 98 Fällen. Schweiz Med Wochenschr. 1999;129:362–9.
- 18 Bircher AJ. Drug-induced urticaria and angioedema caused by non-IgE mediated pathomechanisms. Eur J Dermatol. 1999;9/8:657–63.
- 19 Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26(4):725–37.
- 20 Leuwer A, Krause J. ACE-Hemmer-induziertes Angioödem. Die häufigste Ursache eines oropharyngealen Ödems. HNO, 1998/1:56–9.
- 21 Lo KS. Angioedema associated with candesartan. Pharmacotherapy. 2002;22:1176–9.
- 22 Irons BK, Kumar A. Valsartan-induced angioedema. Ann Pharmacother. 2003;37:1024–7.
- 23 Hellebrand MC, Kojda G, Hoffmann TK, Bas M. Angioödeme durch ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorblocker. Hautarzt. 2006;57(9):808–10.
- 24 Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:S51–131.
- 25 HAEdb-C1 inhibitor gene mutation database. <http://hae.enzim.hu/stat.php>. 2008. 7-1-2010. (nach [19]).
- 26 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.
- 27 Bas M, Adams V, Suvorova T, et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. Allergy. 2007;62:842–56.
- 28 Goti F, Melcher GA, Späth P, Wüthrich B. Hereditäres Angioödem. Eine seltene Ursache für akute Abdominalschmerzen mit Ascites. Dtsch Med Wochenschr. 1998;123:1166–71.
- 29 Wüthrich B, Devay J, Späth P. Hereditäres oder erworbenes Angioödem durch funktionellen Mangel von C1-Inhibitor – ein immer noch zu wenig bekanntes Krankheitsbild. Schweiz Med Wochenschr. 1999;129:285–91.
- 30 Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet. 2000;356:213–7.
- 31 Cichon S, Martin L, Hennies HC, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. Am J Hum Genet. 2006;79(6):1098–104.

- 32 Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343(4):1286–9.
- 33 Hentges F, Hilger C, Kohnen M, Gilson G. Angioedema and estrogen-dependent angioedema with activation of the contact system. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):262–4.
- 34 Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):129–34.
- 35 Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Späth P, Agostoni A. Autoimmune C1 inhibitor deficiency – report of 8 patients. *Am J Med.* 1993;95(2):169–75.
- 36 Späth P, Wüthrich B, Matter L, Loos M, Alesenz J. Acquired angioedema and anti-C1-Inhibitor autoantibody. *Arch Intern Med.* 1989;149:1213–6.
- 37 Cicardi M, Beretta A, Colombo M, Gioffre D, Cugno M, Agostoni A. A relevance of lymphoproliferative disorders and of anti-C1 inhibitor autoantibodies in acquired angioedema. *Clin Exp Immunol.* 1996;106(3):475–80.
- 38 Mayr M, Giannini O, Jehle AW, 45 Sadallah S, Buess M, Mihatsch M, Trendelenburg M. Angioödem und Lupus erythematodes. *Schweiz Med Forum.* 2004;4:1279–81.
- 39 Pichler WJ, Lehner R, Späth PJ. Recurrent angioedema associated with hypogonadism or anti-androgen therapy. *Ann Allergy.* 1989;63:301–5.
- 40 Franzen D, Ursprung, T, Wüthrich B, Reber A. Idiopathic non-histaminergic angio-oedema after routine extubation successfully treated with fresh frozen plasma. *Anaesthesia.* 2006;61:698–701.
- 41 Pickering RJ, Kelly JR, Good RA, Gewurz H. Replacement therapy in hereditary angioedema: Successful treatment of two patients with fresh frozen plasma. *Lancet.* 1969;1:326–30.
- 42 Wüthrich B, Grob P. Hereditäres Angioödem: neue Therapiemöglichkeiten. *Schweiz Med Wochenschr.* 1972;102:349–53.
- 43 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.
- 44 Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):532–41.
- 45 www.medizin-telegramm.com +++ New England Journal of Medicine +++ Phase-III-Studien belegen: Icatibant wirksam und sicher zur Behandlung von HAE-Attacken.
- 46 Marques L, Domingo D, Maravall FJ, Clotet J. Short-term prophylactic treatment of hereditary angioedema with icatibant. *Allergy.* 2010;65:137–8.
- 47 Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, Ritchie B, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:S30–S40.
- 48 Zimmermann HP, Wüthrich B, Späth P. Hereditäres Angioödem. Ein klinischer immunologischer Beitrag anhand von 8 eigenen Fällen unter Langzeitbehandlung mit Androgenen. *Schweiz Med Wochenschr.* 1983;113:876–84.
- 49 Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:S19–S22.
- 50 Späth P, Wüthrich B, Büttler R. C1 inhibitor functional activities in hereditary angioedema plasma of patients under therapy with attenuated androgens. *Dermatologica.* 1984;169:301–4.
- 51 Sloane DE, Woei Lee C, Sheffer AL. Hereditary angioedema: Safety of long-term stanozolol therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:654–8.
- 52 Widmer M, Späth P, Wüthrich B. Hereditäres Angioödem (HAO): Substitutionstherapie mit C1-Inhibitor-Konzentrat zur Intervallbehandlung. *Allergologie.* 1989;12:342–9.
- 53 Choi G, Soeters MR, Farkas H, Varga L, Obtulowicz K, Bilo B, et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute Angioedema attacks. *Transfusion.* 2007;47:1028–32.
- 54 www.news-medical.net Pharming, erhalten Santarus FDA Ablehnung Brief für Rhucin BLA-Datei. (Published on February 28, 2011).
- 55 www.news-medical.net New Rhucin Studiendaten in akuten HAE-Attacken bei der 7. C1-Inhibitor-Mangel-Workshop präsentiert (Published on May 23, 2011).
- 56 Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120/2:416–22.
- 57 Zuraw BL, Christiansen SC. New promise and hope for treating hereditary angioedema. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:697–706.
- 58 Levy RL, Lumry WR, McNeil DL, Li HH, Campion M, Horn PT, Pullman WE. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104/6:523–9.