

Eine seltene Erkrankung mit immer besseren Behandlungsmöglichkeiten

Fortschritte in Diagnostik und Therapie des hereditären Angioödems

Andreas Recke

Das hereditäre Angioödem ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die durch attackenhaft auftretende Schwellungen gekennzeichnet ist. Diese Schwellungen können zu einer lebensbedrohlichen Verlegung der Luftwege führen. Um die Lebensqualität der Betroffenen zu erhalten, sollten diese vollständig attackenfrei sein, weswegen oftmals eine dauerhafte Therapie erforderlich ist. Hierfür stehen inzwischen mehrere Medikamente zur Auswahl, die möglichst in spezialisierten Zentren verordnet werden sollten.

Angioödeme wurden 1882 erstmalig systematisch von Heinrich Irenaeus Quincke beschrieben [1]. Es handelt sich um plötzlich auftretende, tiefliegende Schwellungen der Haut und Schleimhäute, die weniger mit Juckreiz als mit Schmerzen verbunden sind und bis zu 72 Stunden anhalten können. Die Ödeme sind nicht wegdrückbar wie zum Beispiel bei kardialen Ödemen. Aufgrund des Erstbeschreibers werden Angioödeme häufig auch als Quincke-Ödem bezeichnet. Das früher verwendete Synonym „angioneurotisches Ödem“ weist darauf hin, dass man die Ursache der Ödeme in einer neurotischen Erkrankung gesehen hat.

Varianten von Angioödemem

Angioödeme lassen sich in verschiedene Varianten einteilen. Am häufigsten ist das histaminvermittelte Angioödem (IH-AAE, „idiopathic histaminergic acquired angioedema“), das als Symptom einer anaphylaktischen Reaktion auftreten kann, aber

auch als Ausdrucksform der idiopathischen Urtikaria. Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) können Angioödeme (ACEi-AAE, „ACE-inhibitor induced acquired angioedema“) induzieren, weil das ACE am Abbau des Bradykinins beteiligt ist. Bradykinin ist auch der wichtigste Mediator beim hereditären Angioödem (HAE) sowie beim erworbenen C1-Esterase-Inhibitor(C1INH)-Mangel (C1-INH-AAE), der beispielsweise infolge einer chronisch lymphatischen Leukämie auftreten kann.

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die durch attackenhaft auftretende Schwellungen gekennzeichnet ist. Diese Schwellungen können zu einer lebensbedrohlichen Verlegung der Luftwege führen. Typisch sind auch Schwellungen im Abdominalbereich, die äußerst schmerzhaft verlaufen können und oftmals zu operativen Eingriffen führen. Hierbei sind autosomal dominante Gendefekte im SERPING1, welches für den C1INH codiert, die bei weitem häufigste Ursache für das HAE. Mittlerweile wurden zudem Variationen in sechs weiteren Genen gefunden, die mit dem Auftreten von Angioödemem assoziiert sind. Dennoch sind Fälle, bei denen keiner der bekannten Gendefekte gefunden wird, im Vergleich keine Seltenheit.

Eine Sonderform ist das nicht histaminerge erworbene Angioödem (InH-AAE, „idiopathic non-histaminergic acquired angioedema“), das sich nicht in die Kategorien der bradykininvermittelten Angioödeme einordnen lässt. Eine weitere Sonderform ist das Gleich-Syndrom, auch als Angioödem mit Eosinophilie bezeichnet. Kennzeichnend sind hier eine ausgeprägte Eosinophilie (> 1.000 Eosinophile/ μl) und das Auftreten von Schwellungen, meist im Jugend- und jungen Erwachsenenalter.

Klinik

Typisch für das HAE sind rezidivierende Schwellungen. Wenn der Kehlkopf oder die Zunge (**Abb. 1**) betroffen sind, kann es zu einer lebensbedrohlichen Verlegung der Luftwege kommen.



Abb. 1: Angioödem der Zunge

Die Attacken können neben Schwellungen im Kopf- und Gesichtsbereich auch die Hände und Füße und prinzipiell jede Körperregion betreffen (**Abb. 2**). Sehr typisch sind Schwellungsattacken im Genital- sowie Abdominalbereich. Diese Attacken werden als extrem schmerzhaft beschrieben. Manche Patientinnen berichten, dass die abdominalen Schmerzen durch die Attacken stärker seien, als die, die sie unter der Geburt eines Kindes erlitten haben. Die rezidivierenden Attacken führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und Einschränkung der Bewegungsfreiheit der Betroffenen.

Attacken des HAE gehen in manchen Fällen kurzzeitig sichtbare kutane Prodromi voraus. Diese können die Form eines Erythema marginatum haben (**Abb. 3**), aber auch einer Urtikaria ähneln. Manche Patienten erkennen sich anbahnende Attacken auch an subtilen, meist nur subjektiv erlebten Symptomen.

In Abgrenzung zum IH-AAE, welches allergisch oder als Ausdrucksform einer chronisch spontanen Urtikaria auftritt, geht das HAE typischerweise ohne Quaddeln, ohne Kreislaufbeschwerden und ohne Atemwegsspastik einher. Atemprobleme entstehen durch Verlegung der oberen Atemwege, jedoch nicht durch Verengung der Bronchien und Bronchiolen. Auch Durchfall und Harndrang, wie man sie im Rahmen anaphylaktischer Reaktionen entwickeln kann, sind keine Symptome des HAE. Eine Verwechslung mit abdominalen Attacken ist allerdings nicht auszuschließen. Zudem können bei Patientinnen und Patienten mit Nahrungsmittelallergien HAE-Attacken durch die Aufnahme der Allergene ausgelöst werden.

Genetik und Pathogenese

Die Gemeinsamkeit der verschiedenen Formen von Angioödem ist die attackenhafte Ausprägung von Schwellungen, die durch eine Vasodilatation, eine erhöhte Gefäßpermeabilität und den dadurch erhöhten Austritt von Flüssigkeit ins Gewebe bewirkt wird.

Im Falle des HAE ist es vorrangig Bradykinin, welches die erhöhte Gefäßpermeabilität induziert (**Abb. 4**). Jedoch scheint auch der VEGF („vascular endothelial growth factor“)-Signalweg bei bestimmten Varianten des HAE eine primäre Rolle zu spielen [2, 3].

Die Unterscheidung in HAE Typ 1, 2 und 3 reflektiert die Historie, in der die verschiedenen Varianten des HAE entdeckt wurden. Defekte im C1INH, dem Genprodukt des SERPING1, sind bereits seit 40 Jahren bekannt [4]. Erst im Jahr 2006 wurden Defekte im F12-Gen (Gerinnungsfaktor XII) als erste einer Reihe weiterer Mutationen beschrieben, welche mit HAE assoziiert sind [5]. Bis dahin bezeichnete man HAE mit normaler C1INH-Konzentration und -Funktion als HAE Typ 3. Aufgrund des Fortschritts der Hochdurchsatzsequenzierungsmethoden sind in den letzten Jahren fünf weitere Gene identifiziert worden, welche mit HAE assoziiert sind: PLG (Plasminogen), ANGPT1 (Angiopietin 1), KNG1 (Kininogen 1), MYOF (Myoferlin) und HS3ST6 (Heparansulfat-3-O-Sulfotransferase 6).

Aufgrund der Vielzahl von unterscheidbaren Varianten des HAE mit normalem C1INH erscheint es unzureichend, diese unter HAE Typ 3 zu subsumieren. Daher ist man dazu übergegangen, die Erkrankung nach dem Gendefekt zu benennen.



© Andreas Recke

Abb. 2: Angioödem an den Lippen



© 2011, William R. Lumry

Abb. 3: Erythema marginatum, ein mögliches Prodrom bei HAE

Zum Beispiel HAE-PLG für HAE mit Mutation im Plasminogen-Gen.

Dennoch nimmt das HAE mit C1INH eine Sonderstellung ein. Dieses liegt an der offensichtlich geringen Toleranz des C1INH gegenüber Sequenzvariationen, aber auch an einer hohen Variabilität des Genlokus.

Mittlerweile sind über 748 verschiedene Mutationen im SERPING1 beschrieben, die mit HAE assoziiert sind [6]. Im Falle der anderen Gene sind bisher nur einzelne Mutationen beschrieben.

Mutationen

In einem Großteil der Fälle liegt ein autosomal dominanter Erbgang vor, in der Regel auch beim HAE mit C1INH-Defekt. In diesem Falle lässt sich das damit erklären, dass das vom defekten Allel exprimierte C1INH-Protein auch die

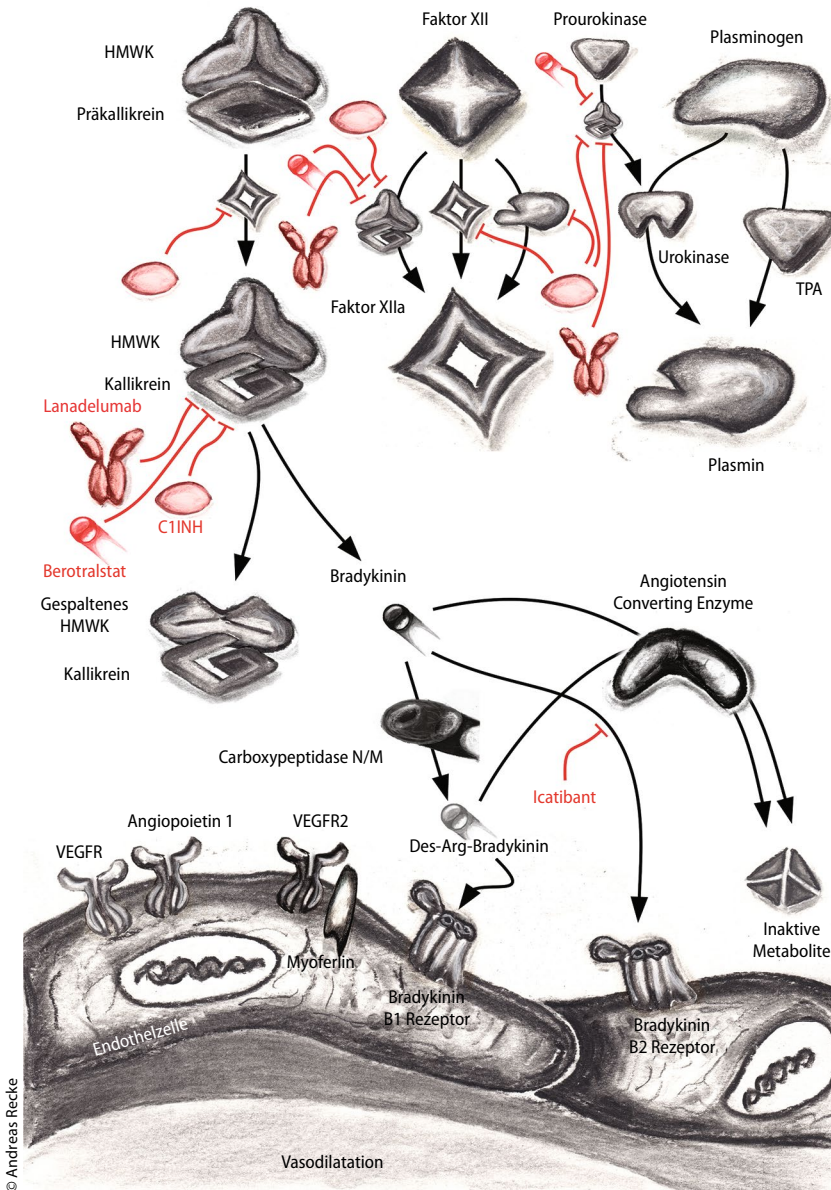


Abb. 4: Die Abbildung zeigt die an der Pathogenese des hereditären Angioödems beteiligten Moleküle und ihre Signalwege. Wesentlicher Auslöser der Ödembildung ist Bradykinin, welches an seinen Rezeptor bindet und dann zu einer Vasodilatation und erhöhten vaskulären Permeabilität führt. Bradykinin wird über selbstverstärkende Aktivierungswege aus dem High-molecular-weight-Kininogen (HMWK, Gen: KNG1) durch Kallikrein abgespalten. In diesem Signalweg sind insbesondere der Gerinnungsfaktor XII (Gen: F12) und das Plasminogen (Gen: PLG) von besonderer Bedeutung. Nicht gezeigt ist die Bedeutung der Heparansulfat-3-O-Sulfotransferase 6 (Gen: HS3ST6), was mutmaßlich eine gestörte intrazelluläre Speicherung und erhöhte Prozessierung des HMWK zur Folge hat. Der Pathomechanismus, mit dem Mutationen im Angiopoietin A (Gen: ANGPT1) und Myoferlin (Gen: MYOF) zu Angioödem führen, ist weniger verstanden. Es gibt Hinweise darauf, dass Mutationen in diesen Genen Auswirkungen auf den VEGF-Signalweg haben. Die aktuell verfügbaren Wirkstoffe C1INH, Lanadelumab, Berotralstat und Icatibant und ihre Ansatzpunkte sind in Rot eingezeichnet. (VEGFR = „vascular endothelial growth factor receptor“; VEGFR2 = „vascular endothelial growth factor receptor 2“; TPA = „tissue plasminogen activator“)

intrazelluläre Prozessierung und Sekretion des gesunden C1INH in Mitleidenschaft zieht [6].

Im Falle von Mutationen im F12-Gen beziehungsweise im PLG-Gen handelt es sich um Gain-of-Function-Mutationen, die zu einer verstärkten Aktivierbarkeit von F12 beziehungsweise PLG führen.

Autosomal rezessive Erbgänge sind sehr selten, existieren beim HAE mit C1INH-Defekt jedoch auch.

Eine Besonderheit sind Mutationen im Angiopoietin 1 und Myoferlin. Der Pathomechanismus ist bisher nicht vollständig verstanden, jedoch scheint die Erkrankung in diesen Fällen über den VEGF-Signalweg vermittelt zu werden [2, 3]. Es handelt sich um Defektmutationen.

Bei dem erst kürzlich identifizierten Gendefekt im HS3ST6 wird vermutet, dass eine verminderte Kopplung von

Heparansulfat an Syndecan-2 dazu führt, dass High-molecular-weight-Kininogen (HMWK) vermindert intrazellulär aufgenommen wird, wodurch mehr für die extrazelluläre Abspaltung des Bradykinins zur Verfügung steht [7].

Die Familienanamnese ist aufgrund der Erbllichkeit des HAE von besonderer Bedeutung, kann jedoch in einem nicht unerheblichen Teil der Fälle leer bleiben. In etwa 25 % der Fälle handelt es sich um eine spontane Neumutation [8].

Epidemiologie

Das HAE ist eine seltene Erkrankung, deren Prävalenz mit circa 15 pro Million im Falle des HAE mit C1INH-Defizienz angegeben wird [9].

Für Varianten mit normalem C1INH sind keine Zahlen zur

Prävalenz bekannt, jedoch konnte in einer Population eines HAE-Zentrums bei 24 von 377 Patienten ein normaler C1INH gefunden werden, also in etwa 6,4 % der Fälle von HAE [10]. Von diesen konnten nur bei sechs Patienten der Gendefekt identifiziert werden.

Im Falle des HAE mit der Mutation p.Lys330Glu im PLG fällt auf, dass dieselbe Variante in Japan sowie in mehreren europäischen Ländern, unter anderem in Griechenland, beobachtet wurde [11]. Zudem erscheint die Attackenhäufigkeit bei dieser Variante etwas geringer, teilweise tritt sie nur bei Medikation mit einem ACE-Hemmer zutage. Dies lässt darauf schließen, dass es eine hohe Dunkelziffer an unentdeckten Fällen geben könnte.

Bei HAE mit C1INH-Defizienz sind Männer und Frauen gleichermaßen betroffen. Im Unterschied dazu manifestiert sich das HAE bei einer Mutation im Gerinnungsfaktor-XII-Gen (F12) vorwiegend bei Frauen [10]. Bei HAE mit C1INH-Defizienz manifestiert sich das Krankheitsbild häufig in Kindheit und Jugend [12]. Eine Erstmanifestation im höheren Alter wird bei HAE mit Plasminogen-Mutation (HAE-PLG) beobachtet. Im Falle von Varianten mit Gerinnungsfaktor-XII-Mutation (HAE-F12) manifestiert sich die Erkrankung im jungen Erwachsenenalter, durchschnittlich mit circa 26 Jahren [10].

Diagnostik

Ein HAE sollte vermutet werden, wenn Patientinnen und Patienten wiederkehrende Schwellungen der Haut und Schleimhäute haben, vor allem bei abdominalen Attacken und Schwellungen im Genitalbereich (**Tab. 1**). Weitere Hinweise auf die Diagnose eines HAE ergeben sich aus

- einer positiven Familienanamnese, wobei auch auf Todesfälle durch Ersticken geachtet werden sollte,
- einem Symptombeginn in Kindheit und Jugend, wobei zum Beispiel HAE-PLG-Attacken auch erst in höherem Alter oder nur nach Einnahme von ACE-Hemmern erstmals auftreten können,
- einem wiederholten Auftreten von stark schmerzhaften abdominalen Beschwerden, die Schwellungsattacken in anderen Körperregionen begleiten können oder auch isoliert auftreten,
- einer Anamnese von Schwellungsattacken mit Verlegung der oberen Atemwege,
- einem fehlenden Ansprechen auf die üblichen antiallergischen Medikamente, also Antihistaminika (auch in Festdosis über einen längeren Zeitraum zur Prophylaxe), Kortikosteroide und Adrenalin/Epinephrin sowie Omalizumab (chronisch spontane histaminvermittelte Urtikaria und Angioödeme sprechen nicht zwangsläufig immer auf Antihistaminika an, aber in einem großen Teil der Fälle auf Omalizumab, sodass dieses bei unklaren Fällen unbedingt versucht werden sollte),
- einem Auftreten von Prodromi, typischerweise in Form eines flüchtigen Erythema marginatum und
- einem Fehlen von Quaddeln, wobei das kombinierte Auftreten einer chronisch spontanen Urtikaria bei HAE-Patienten immer erwogen werden sollte.

Bei rezidivierenden Angioödemem, auf die die oben genannten Kriterien zutreffen, bei denen jedoch die Familienanamnese leer ist, sollte die Differenzialdiagnose eines InH-AAE in Betracht gezogen werden. Selbstverständlich schließt das nicht aus, dass eine Neumutation mit einem bisher unbekanntem Gendefekt die Ursache ist.

Labordiagnostik

Beim Verdacht auf ein HAE sollte in der Labordiagnostik die Konzentration und Funktion von C1INH sowie die Konzentration von Komplementfaktor C4 bestimmt werden. Auch hilfreich ist die Bestimmung von C1q und C3, die bei erworbenem C1INH-Mangel zum Beispiel bei chronisch lymphatischer Leukämie ebenfalls erniedrigt sein können, im Falle eines HAE jedoch normwertig sind. Die Bestimmung der CH50 als Marker für die Komplementaktivität kann unterstützen. Autoantikörper gegen C1INH lassen sich in ausgewählten Laboren bestimmen.

Wenn der klinische Verdacht auf ein HAE besteht, ist eine humangenetische Diagnostik zu empfehlen. Hierdurch lassen sich sowohl ein labordiagnostisch bestimmter C1INH-Defekt einordnen als auch eine Diagnose bei anderen Gendefekten mit normwertigem C1INH stellen.

Es sei allerdings darauf hingewiesen, dass nicht für jeden labortechnisch messbaren Defekt des C1INH ein korrespondierender Gendefekt gefunden werden kann. Beispielsweise bleiben intronische Varianten unentdeckt, wenn wie üblich nur Exone sequenziert werden.

Darüber hinaus gibt es Varianten des C1INH, die intermittierend in der Labordiagnostik Normalbefunde ergeben, bei Stress jedoch aggregieren und vermindert sezerniert werden, was wiederum Schwellungsattacken zur Folge hat [13]. Um die Diagnose eines HAE mit C1INH zu bestätigen beziehungsweise zu widerlegen, sind also mehrmalige Messungen des C1INH und des C4 vonnöten, möglichst auch während einer Attacke.

Therapieversuche und Allergiediagnostik

Trotz der Fortschritte in der Genetik kommt es vor, dass bei Patienten weder ein C1INH-Defekt noch ein anderer bekannter Gendefekt gefunden wird, der klinische Verdacht auf ein HAE jedoch weiterbesteht. In solchen Fällen muss systematisch vorgegangen werden: Grundsätzlich muss ein Therapieversuch mit einer festen Dosis eines Antihistaminikums, etwa Rupatadin 10 mg, in bis zu vierfacher Eskalationsdosis versucht werden.

Wenn dies nicht zu einer Verminderung der Attacken führt, sollte ein Therapieversuch mit Omalizumab 300 mg alle vier Wochen folgen und für ein bis drei Monate fortgesetzt werden. Es bietet sich an, den Angioödem-Kontrolltest zur Verlaufskontrolle zu dokumentieren.

Auch ist eine Allergiediagnostik auf Nahrungsmittelallergien ratsam. Die Tryptase als Mastozytosemarker und Marker einer (familiären) Hyperalphatryptasämie sollte ebenfalls bestimmt werden.

Ein Therapieversuch mit Icatibant 30 mg für Attacken kann hilfreich zur Einordnung sein, zumal bei dringendem Verdacht auf ein HAE eine passende Verordnung für den Notfall ethisch nicht vorenthalten werden kann.

Tab. 1: Diagnose des hereditären Angioödems

Anamnese		
Kriterium	Anmerkungen	
positive Familienanamnese	ähnliche Schwellungsattacken bei Blutverwandten, Todesfälle	
Symptombeginn in Kindheit und Jugend	Einige Varianten des hereditären Angioödems treten aber auch erst in höherem Alter zutage.	
wiederkehrende stark schmerzhafte abdominelle Beschwerden	Manche Patienten haben multiple Narben von chirurgischen Eingriffen bei Verdacht auf akutes Abdomen.	
Schwellungsattacken mit Verlegung der oberen Atemwege	Diese Attacken sind grundsätzlich als lebensbedrohlich zu betrachten. Bei histaminergen Angioödem sind Attacken mit relevanter Verlegung der Atemwege seltener.	
kein Ansprechen auf übliche antiallergische Notfallmedikamente	Antihistaminika, Glukokortikoide, Adrenalin/Epinephrin und auch das IgE-bindende Biologikum Omalizumab sind wirkungslos. Umgekehrt spricht eine Wirksamkeit des Bradykininrezeptorantagonisten Icatibant für das Vorliegen eines HAE.	
Auftreten von Prodromi	Für einen kurzen Zeitraum vor einer Attacke tritt bei manchen Patienten ein Erythema marginatum auf, teilweise auch urtikariaartige Hautveränderungen.	
Fehlen von Quaddeln	Bei HAE treten keine länger anhaltenden urtikariellen Exantheme auf. Cave: Eine chronisch spontane Urtikaria kann auch bei HAE-Patienten vorkommen und Prodromi können wie eine sehr flüchtige Urtikaria aussehen.	
Labordiagnostik		
Wert	Bedeutung	
C1INH-Konzentration	Normwert 25–45 mg/dl; eine Verminderung unter 12 mg/dl weist auf ein HAE–C1INH hin. Cave: im 1. Lebensjahr stark schwankende Werte	
C1INH-Funktion	Normwert 70–130 %; eine Verminderung unter 40 % weist auf ein HAE–C1INH hin.	
Komplementfaktor-C4-Konzentration	Normwert 10–40 mg/dl, jedoch stark altersabhängig! Bei HAE findet man häufig einen sehr ausgeprägten Mangel.	
Komplementfaktor-C3c-Konzentration	Normwert 90–180 mg/dl, jedoch stark altersabhängig! Bei HAE ist dieser Wert normal. Bei erworbenem C1INH-Mangel findet man jedoch auch hier einen Mangel.	
Komplementfaktor-C1q-Konzentration	Normwert 5–25 mg/dl; typischerweise bei erworbenem C1INH-Mangel vermindert	
Komplementaktivität CH50	Normwert 23–46 Units/ml; kann bei HAE vermindert sein.	
Anti-C1-INH-Autoantikörper	Weist auf einen erworbenen autoimmun bedingten C1INH-Mangel hin.	
Vitamin-D-Spiegel	Patienten mit HAE haben häufig einen ausgeprägten Vitamin-D-Mangel, der substituiert werden sollte [19]. Ein Zusammenhang mit der Attackenfrequenz konnte nicht nachgewiesen werden.	
Genetische Diagnostik		
Gene	Genprodukt	Methode
SERPING1	C1INH	Labordiagnostik, Sanger-Sequenzierung, Next-Generation-Sequencing (Whole-Exome- oder Whole-Genome-Sequencing), MLPA („multiplex ligation-dependent probe amplification“, zum Nachweis von Exondeletionen und Kopienzahlvariationen)
F12	Gerinnungsfaktor XII	Sanger-Sequenzierung, Next-Generation-Sequencing, MLPA
PLG	Plasminogen	Sanger-Sequenzierung, Next-Generation-Sequencing
ANGPT1	Angiopietin 1	
KNG1	Kininogen I	
MYOF	Myoferlin	
HSP3ST6	Heparansulfat-Glucosamin 3-O-Sulfotransferase 6	

Wenn diese Voraussetzungen der Therapieversuche und Allergiediagnostik gegeben sind, kann der Verdacht auf ein HAE mit unbekanntem Gendefekt erhärtet werden, sodass eine Dauertherapie mit einem Kallikrein-Inhibitor sinnvoll und begründet ist.

Weitere Untersuchungen

Bei HAE scheinen Autoimmunerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen überdurchschnittlich häufig aufzutreten [14]. Daher bietet sich ein Screening auf Autoimmunthyreoiditis (Schilddrüsenautoantikörper), antinukleäre Antikörper

sowie Rheumafaktor inklusive Antikörper gegen (citruilliniertes zyklisches Peptid (CCP) und mutiertes citruilliniertes Vimentin (MCV) an.

Bei der sehr häufig angewandten Medikation mit humanem C1INH handelt es sich um ein Blutprodukt, sodass eine Ansteckung mit HIV und Virushepatitis denkbar ist, auch wenn in diesem Zusammenhang noch nie eine dokumentiert wurde. Daher sollte vor Therapie und danach in möglichst regelmäßigen Abständen bei Anwendung des humanen C1INH serologisch auf HIV, HBV und HCV untersucht werden.

Bei vielen Patienten mit HAE lässt sich ein ausgeprägter Verbrauch an Vitamin D beobachten. Daher sollte Vitamin D bestimmt und gegebenenfalls substituiert werden.

Im Falle von HAE mit Angiopoietin 1 sowie Myoferlin-Mutation wurden Veränderungen an den Nagelfalzkapillaren beobachtet, mit määnderndem Aspekt, Hämorrhagien und Kapillarektasien. Eine Auflichtmikroskopie der Nagelfalzkapillaren ist daher auch zur Diagnosestellung hilfreich.

Krankheitslast und „patient reported outcome measures“

Patientinnen und Patienten mit HAE leiden nicht nur unter den Attacken selbst. Die Tatsache, dass sie jederzeit eine auffallende, schmerzhaft oder sogar lebensbedrohliche Attacke durchmachen könnten, hängt für viele Betroffene ständig wie ein Damoklesschwert über ihnen. Trotz vielfältiger Awareness-Kampagnen zum HAE treffen sie oft in ihrem sozialen Umfeld, auf der Arbeit, aber auch in der medizinischen Versorgung auf Unverständnis und Ablehnung.

Manche Betroffene berichten zudem, dass ihnen in Notfällen trotz vorliegendem ärztlichem Zeugnis über ihre Erkrankung inklusive Behandlungsempfehlungen die wirksame Medikation vorenthalten wird. Dies kann dazu führen, dass die Patientinnen und Patienten ihr Vertrauen in das Medizinsystem verlieren. In machen Fällen führen dieser Vertrauensverlust sowie die erlebte Ablehnung sogar dazu, dass Betroffene ihre Erkrankung verleugnen. In der Folge stellen sich solche Patientinnen und Patienten regelmäßig in Notfallambulanzen vor, ohne eine weiterführende Diagnostik und Therapie zu beginnen, oder lassen sich auf eine dauerhafte Schmerzbehandlung mit Opioiden einstellen [15].

In unserem HAE-Zentrum instruieren wir Patientinnen und Patienten, die Notfallambulanzen und Rettungsdienste in ihrer Umgebung zu kontaktieren und im Vorfeld über ihre Erkrankung zu informieren. Aber auch in diesen Fällen kann es insbesondere für betroffene Kinder und ihre Familien sehr schwierig sein, einen zuverlässigen Ansprechpartner für Notfälle finden.

Eine eventuell vorhandene Sprachbarriere sowie ein fehlender Bezug der Betroffenen zur Erkrankung können erhebliche Versorgungsprobleme darstellen.

Bei Kinderwunsch machen sich viele HAE-Patientinnen und -Patienten darüber Sorgen, dass sie die Erkrankung an ihre Kinder vererben könnten. Die Belastung, dass nicht nur sie selbst, sondern auch ihre Kinder regelmäßig Attacken haben könnten, ist erheblich, wird aber von Außenstehenden häufig unterschätzt. Vor allem die Frage, wie ihre Kinder dann versorgt wären, bereitet vielen Kopfzerbrechen.

Fragebögen und Apps

Es ist zusätzlich zur Anamnese hilfreich, auf validierte Fragebögen zurückzugreifen, mit denen die Einschränkung der Lebensqualität und die therapeutische Kontrolle der Erkrankung zuverlässig evaluiert werden können [12]. Der Fragebogen zum „Angioedema Quality of Life“ (AE-QoL) erfasst neben der Gesamtbelastung vier Dimensionen: die Einschränkung der alltäglichen allgemeinen Arbeitsfähigkeit, die Müdigkeit und Misstimmung, die Furcht und Scham sowie die Einschränkung der Ernährung. Der Angioödem-Kontrolltest („Angioedema Control Test“, AECT) erfasst mit vier Fragen den Therapiebedarf und gibt eine Orientierung, ob die Therapie angepasst werden muss. Der „Angioedema Activity Score“ ist dazu gedacht, den Betroffenen ein Werkzeug zur täglichen Dokumentation ihrer Schwellungsattacken und alltäglichen Einschränkungen an die Hand zu geben.

Mithilfe von spezialisierten Apps können Patientinnen und Patienten die Dokumentation des Krankheitsverlaufs auf ihrem Smartphone vornehmen. Zudem erhalten sie wichtige Informationen zu Ansprechpartnern und zu allgemeinen Fragen.

Betroffene sollten auch darauf aufmerksam gemacht werden, dass sie unter Umständen aufgrund ihrer Erkrankung Anspruch auf die Anerkennung einer Schwerbehinderung haben. Für das HAE gibt es keine eigene kodifizierte Bewertung für den Grad der Behinderung. Für die genaue Bewertung und Einordnung wird eine ausreichend detaillierte Dokumentation der Beeinträchtigungen über einen angemessenen Zeitraum benötigt, wofür die oben genannten validierten Fragebögen eine gute Grundlage bilden.

Therapie

Beim HAE existieren drei Behandlungsansätze (**Tab. 2**), die separat betrachtet werden sollen: die Notfalltherapie, die Kurzzeitprophylaxe und die Langzeitprophylaxe [12].

Notfalltherapie

Bei der Notfalltherapie sollen akute Schwellungsattacken zum Stillstand gebracht werden. Hierfür wird seit Jahrzehnten die Substitution mit C1INH angewandt. Hier sind in Deutschland zwei Präparate mit C1INH aus Humanplasma auf dem Markt verfügbar: Berinert® und Cinryze®. Darüber hinaus gibt es Ruconest®, welches rekombinant produziert wird.

In der Praxis wird bei Patientinnen und Patienten gewohnheitsbedingt häufig nur eine geringe Dosis wie 500 IE Berinert® verabreicht, was die Beschwerden oftmals ausreichend lindert. Diese Dosis entspricht allerdings nicht der Fachinformation, welche bei Berinert® 20 mg/kg Körpergewicht vorsieht, also bei 75 kg 1.500 IE. Gerade bei Attacken im Gesichts- und Larynxbereich mit Gefahr der Verlegung der oberen Luftwege ist die Anwendung der zugelassenen Dosis unbedingt einzuhalten.

Zusätzlich gibt es Icatibant (Firazyr®), welches bei Raumtemperatur gelagert werden kann und das sich Betroffene einfach selbstständig subkutan injizieren können. Im Falle von Kindern kann der Injektionsschmerz durch die brennende Lösung problematisch sein.

In den USA gibt es außerdem Ecallantid, ein Oligopeptid, welches Kallikrein hemmt.

Tab. 2: Therapie des hereditären Angioödems	
Notfalltherapie	
Medikament (Wirkstoff)	Anmerkungen
Berinert® (C1INH)	<ul style="list-style-type: none"> — Dosierung: 20 IE/kg Körpergewicht — Plasmaprodukt! Monitoring auf HBV, HCV und HIV und Impfung gegen HAV und HBV empfohlen — auch bei Kindern unter 2 Jahren anwendbar
Cinryze® (C1INH)	<ul style="list-style-type: none"> — Dosierung: 1.000 IE im Anfall bei Erwachsenen — Plasmaprodukt! Monitoring auf HBV, HCV und HIV und Impfung gegen HAV und HBV empfohlen — Zulassung für Kinder über 2 Jahre
Ruconest® (C1INH)	<ul style="list-style-type: none"> — rekombinantes Protein mit abweichender Glykosylierungsstruktur – kürzere Halbwertszeit — 50 IE/kg Körpergewicht, bei > 84 kg 4.200 IE — Zulassung ab dem 12. Lebensjahr
Firazyr® (Icatibant)	<ul style="list-style-type: none"> — Erwachsene: 30 mg, bei Bedarf nach je 6 h erneut — maximal 90 mg innerhalb von 24 h — bei Kindern über 2 Jahren gewichtsadaptiert 1–3 ml
Kurzzeitprophylaxe	
Medikament (Wirkstoff)	Anmerkungen
Berinert® (C1INH)	<ul style="list-style-type: none"> — vor operativen Eingriffen und zahnärztlichen Behandlungen — 1.000 IE bzw. 15–30 IE/kg KG bei Kindern und Jugendlichen — innerhalb von 6 h vor dem Eingriff
Cinryze® (C1INH)	<ul style="list-style-type: none"> — vor operativen Eingriffen und zahnärztlichen Behandlungen — 1.000 IE bzw. 500 IE bei Kindern < 12 Jahre — innerhalb von 24 h vor dem Eingriff
Langzeittherapie	
Medikament (Wirkstoff)	Anmerkungen
Cinryze® (C1INH)	<ul style="list-style-type: none"> — zur intravenösen Gabe — alle 3–4 Tage 1.000 IE empfohlene Anfangsdosis, ggf. an individuelles Ansprechen anpassen — auch für Kinder ab dem 6. Lebensjahr (500 IE alle 3–4 Tage)
Berinert® 2000/3000 (C1INH)	<ul style="list-style-type: none"> — zur subkutanen Gabe — seit Mitte Februar 2019 zugelassen — ab dem 12. Lebensjahr, Dosis 60 IE/kg KG alle 3–4 Tage
Takhzyro® (Lanadelumab)	<ul style="list-style-type: none"> — seit November 2018 zugelassen — alle 2 Wochen 300 mg s.c., Intervall kann auf alle 4 Wochen verlängert werden — ab 12 Jahren
Orladyeo® (Berotralstat)	<ul style="list-style-type: none"> — seit Juni 2021 zugelassen – täglich 150 mg p.o. — ab 12 Jahren
Cyklokapron® (Tranexamsäure)	<ul style="list-style-type: none"> — initial 20–50 mg/kg Körpergewicht, auf 2–3 Einzeldosen verteilt, maximal 6 g/Tag — minimal wirksame Dosis anstreben — Thromboserisiko erhöht — auch bei Kindern einsetzbar – mit besserem Risikoprofil als bei Erwachsenen — Cave: Wirksamkeit sehr variabel – nicht routinemäßig einsetzbar
attenuierte Androgene (Oxandrolon, Danazol, Stanozolol)	<ul style="list-style-type: none"> — Off-Label! Schwierig zu beschaffen (internationale Apotheke) — sehr individuelle Dosierung notwendig — multiple Wechselwirkungen, Monitoring auf unter anderem Leberadenome alle 6 Monate — Cave: Wirksamkeit variabel — Cave: Die Therapie mit attenuierten Androgenen ist obsolet! — Cave: Die aktuelle europäische Leitlinie gibt eine Negativempfehlung [12].

Wichtig ist, dass HAE-Betroffene nicht abwarten sollen, bis Attacken nicht mehr auszuhalten sind. Die Notfalltherapie soll so früh wie möglich angewandt werden, um möglichst effektiv wirken zu können. Hierbei ist es für manche Patientinnen und Patienten hilfreich, dass sie vor einer Attacke Prodromi zeigen,

auf die sie frühzeitig mit einer Behandlung reagieren können.

Kurzzeitprophylaxe

Bei der Kurzzeitprophylaxe des HAE geht es darum, bei Operationen und Eingriffen Schwellungsattacken vorzubeugen.

Das gilt insbesondere für OPs und Eingriffe im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Generell können Traumata, auch Bagateltraumata, die zu einer Aktivierung des Komplement- und des Gerinnungssystems führen, Schwellungen provozieren. Dies trifft vor allem auf zahnärztliche Eingriffe zu, aber auch auf Intubationen bei Narkosen. Hier ist die Lokalisation aufgrund der Nähe zu den Atemwegen besonders kritisch. Bei der Kurzzeitprophylaxe wird in einem relativ kurzen Zeitfenster von sechs beziehungsweise 24 Stunden vor Eingriffen C1INH verabreicht.

Langzeitprophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe wurden früher Medikamente wie Tranexamsäure oder Androgene wie Oxandrolon oder Stanozolol verwendet. Die Wirksamkeit dieser Medikamente ist allerdings sehr variabel. Im Falle der Androgene besteht zudem das Risiko der Entwicklung von Lebertumoren und der Beeinträchtigung der Fertilität. Aus diesem Grunde werden sie nicht mehr empfohlen [12].

Off-Label wurden auch früher schon C1INH-Präparate zur Langzeitprophylaxe verwendet. Wobei hier zu erwähnen ist, dass manche Betroffene so viele Attacken haben, dass die wiederholte Notfalltherapie sich von einer Langzeitprophylaxe nur noch darin unterscheidet, dass man den Attacken nicht agierend zuvorkommt, sondern nur auf sie reagiert.

Seit 2008 ist Cinryze® zur Anwendung für die intravenöse Dauerprophylaxe zugelassen. Bis heute ist es in Deutschland auch das einzige Präparat, welches für Kinder unter zwölf Jahren In-Label verwendet werden darf.

2019 kam Lanadelumab (Takhzyro®) auf den Markt. Das Medikament wird alle zwei bis vier Wochen subkutan verabreicht. Es handelt sich um einen Antikörper, der an aktiviertes Kallikrein bindet und dieses in seiner Funktion hemmt. Die hieraus resultierenden Nebenwirkungen sind minimal, und reichen in der Regel von Brennen bei der Injektion bis hin zu leichten Kopfschmerzen.

Um die geringe Nebenwirkungswahrscheinlichkeit der Hemmung von Kallikrein zu illustrieren, wird gerne auf die Fletcher-Faktor-Defizienz verwiesen, bei der eine Spontanmutation zu einem Funktionsdefekt des Kallikreins führt [16]. Dieser Gendefekt bleibt meist unentdeckt und asymptomatisch. Er fällt in der Routinelabor Diagnostik als verlängerte partielle Thromboplastinzeit auf, allerdings ohne besondere Blutungsneigung.

Im Jahr 2019 wurde darüber hinaus auch Berinert® 2.000/3.000 subkutan auf den Markt gebracht. Die subkutane Gabe ist oft leichter organisierbar als die intravenöse Gabe, wobei HAE-Betroffene von spezialisierten Health-Care-Providern in eigenständiger intravenöser Therapie geschult werden können.

2021 kam Berotralstat (Orladyo®) als erster oraler Kallikrein-Inhibitor auf den Markt. Es wird als Einmalgabe von 150 mg täglich in der Langzeitprophylaxe eingesetzt. Als Nebenwirkung werden gastrointestinale Beschwerden angegeben, die jedoch bei längerer Anwendung wieder verschwinden können.

Ausblick

In der Entwicklung befinden sich unter anderem Garadacimab, ein Inhibitor von Gerinnungsfaktor XII, sowie ein ligandenkonjugiertes Antisense-Oligonukleotid, welches zu einer

Unterdrückung der Produktion von Präkallikrein in der Leber führt [17]. Neben diesen in Phase-II- und -III-Studien untersuchten Wirkstoffen ist es in nicht allzu ferner Zukunft vielleicht auch die mRNA-Technologie, die während der aktuellen COVID-19-Pandemie einen kometenhaften Aufstieg erlebt hat, welche das Potenzial hat, mithilfe des Genome-Editing den Gendefekt bei HAE-Betroffenen in vivo zu heilen [18].

Die hohe Wirksamkeit der neuen Langzeittherapien kommt nicht ohne Wermutstropfen: Die Behandlung mit Lanadelumab, Berotralstat oder einem der C1INH-Präparate kostet aktuell pro Jahr zwischen 100.000 € und 400.000 €, wobei der Markt in diesem Bereich sehr dynamisch ist.

Vollständige Attackenfreiheit als Ziel

In der neuen europäischen Leitlinie wird als Ziel für die Langzeitprophylaxe definiert, dass Patientinnen und Patienten mit HAE vollständig attackenfrei leben können [12]. Diese Definition wird von allen an der Leitlinie beteiligten Expertinnen und Experten uneingeschränkt geteilt.

Die Idee einer vollständigen Attackenfreiheit war bis vor wenigen Jahren jedoch noch nicht so eindeutig und unstrittig. Es wurde diskutiert, ab welcher Frequenz, Lokalisation oder Qualität der Attacken eine Langzeittherapie angebracht war. Dieses ist sicherlich auf die fehlende Verfügbarkeit einer sicheren Langzeitprophylaxe, aber auch auf die nicht uneingeschränkte Verfügbarkeit von Plasmaprodukten zurückzuführen. Die seit 2019 verfügbaren sehr wirksamen und gut verträglichen Präparate zur Langzeitprophylaxe hatten vermutlich einen erheblichen Einfluss auf diese neue Zieldefinition.

Therapie für HAE mit normalem C1INH

Die genannten Therapien wurden für das HAE mit C1INH-Defekt untersucht. Für HAE mit normalem C1INH gibt es keine derartig gut untersuchte Therapien.

Dies liegt an der Heterogenität dieser HAE-Varianten, für die im Falle des HAE-MYOF und HAE-ANGPT1 auch andere pathogenetische Mechanismen als die Bradykinin-Signalkaskade diskutiert werden. Laut Fachinformation sind Tranexamsäure sowie die neuen Langzeittherapien wie Lanadelumab und Berotralstat nicht allein auf das HAE mit C1INH-Defekt beschränkt.

Umgekehrt ist zum Beispiel Icatibant, welches zum Beispiel zur Notfallbehandlung des HAE-PLG in Fallberichten als gut wirksam beschrieben wird, explizit nur für HAE mit C1INH-Defekt zugelassen. Bei HAE mit F12-Mutation werden sowohl Tranexamsäure als auch C1INH als gute Behandlungen beschrieben.

Es handelt sich aber bei allen HAE-Varianten um lebensbedrohliche Erkrankungen, sodass das Verfahren zum Off-Label-Einsatz von Medikamenten zum Einsatz kommt. Hierfür müssen grundsätzlich drei Voraussetzungen gegeben sein:

1. Es muss eine lebensbedrohliche oder stark lebensbeeinträchtigende Erkrankung vorliegen.
2. Es darf keine alternative zugelassene Therapie verfügbar sein.
3. Die Therapie muss eine Chance auf Erfolg haben.

Diese Bedingungen sind gerade für die Notfalltherapie meist erfüllt.

Fazit

Das HAE ist eine lebensbedrohliche seltene Erkrankung, dessen genetische Ursachen immer besser verstanden werden und für das mittlerweile eine Vielzahl an wirksamen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung steht. Es ist daher wichtig, dass jede Medizinerin und jeder Mediziner bei rezidivierenden Angioödemen an die Möglichkeit dieser Erkrankung denkt und Betroffene einem spezialisierten Zentrum zuführt.

Literatur

1. Busse PJ et al. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1136–48
2. Bafunno V et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141: 1009–17
3. Ariano A et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy.* 2020; 75: 2989–92
4. Donaldson VH et al. A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema: Absence of Serum Inhibitor of C' 1-Esterase. *Am J Med.* 1963; 35: 37–44
5. Bork K et al. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2011; 141: 31–5
6. Ponard D et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Hum Mutat.* 2020; 41: 38–57
7. Bork K et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148: 1041–8
8. Guryanova I et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Belarus: epidemiology, access to diagnosis and seven novel mutations in SERPING1 gene. *Clin Mol Allergy.* 2021; 19: 3
9. Schöffl C et al. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2019; 17: 416–23
10. Mansi M et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med.* 2015; 277: 585–93
11. Recke A et al. Identification of the recently described plasminogen gene mutation p.Lys330Glu in a family from Northern Germany with hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy.* 2019; <https://doi.org/hm5x>
12. Maurer M et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022; <https://doi.org/hm5z>
13. Caccia S et al. Intermittent C1-Inhibitor Deficiency Associated with Recessive Inheritance: Functional and Structural Insight. *Sci Rep.* 2018; 8: 977
14. Triggianese P et al. The autoimmune side of hereditary angioedema: insights on the pathogenesis. *Autoimmun Rev.* August 2015; 14: 665–9
15. Longhurst H et al. The Humanistic, Societal, and Pharmaco-economic Burden of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51: 230–9
16. Girolami A et al. Long-term safety outcomes of prekallikrein (Fletcher factor) deficiency: A systematic literature review of case reports. *Allergy Asthma Proc.* 2020; 41: 10–8
17. Nicola S et al. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context.* 2019; 8: 212605
18. Kowalski PS et al. Delivering the Messenger: Advances in Technologies for Therapeutic mRNA Delivery. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 2019; 27: 710–28
19. Visy B et al. Analysis of the relationship between vitamin D3 level and disease severity in hereditary angioedema. *Orv Hetil.* 2019; 160: 987–93

PD Dr. med. habil. Andreas Recke

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Andreas.Recke@uksh.de

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er deklariert folgende materiellen Interessenkonflikte: Arbeitgeber ist das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Er erhielt ein Sponsoring für die Organisation von Veranstaltungen der Hautklinik von: BioCryst Pharma Deutschland GmbH, CSL Behring GmbH, Pharming Group NV, Takeda Pharmaceuticals Company Ltd. Für Berater- und Vortragstätigkeiten erhielt er Honorare von: BioCryst Pharma Deutschland GmbH, Takeda Pharmaceuticals Company Ltd. Unterstützungen von Kongressreisen erhielt er von: Pharming Group NV, Takeda Pharmaceuticals Company Ltd. Es bestehen keine immateriellen Interessenkonflikte.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags durch zwei unabhängige Gutachten bestätigt 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.

Fortschritte in Diagnostik und Therapie des hereditären Angioödems

FIN gültig bis 5.7.2022:

HD22N3Cd

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent*in von SpringerMedizin.de
- als registrierte*r Abonnent*in dieser Fachzeitschrift
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN.



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie die FIN oder den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

? Welche Aussage über das hereditäre Angioödem (HAE) ist richtig?

- Das HAE tritt als Symptom einer anaphylaktischen Reaktion auf.
- Atemprobleme können durch eine Verlegung der oberen Atemwege entstehen.
- Das HAE ist durch eine ausgeprägte Eosinophilie gekennzeichnet.
- Die für das HAE typischen Ödeme lassen sich in der Regel wegdrücken.
- Das HAE ist Ausdrucksform einer chronisch spontanen Urtikaria.

? Welche Aussage über Symptome des hereditären Angioödems (HAE) ist richtig?

- Teils gehen Attacken langanhaltende kutane Prodromi voraus.
- Typischerweise treten bei Attacken Quaddeln und Juckreiz auf.
- Attacken gehen meist ohne Atemwegspastik einher.
- Schwellungen im Abdominal- und Genitalbereich sind selten.
- Durchfall und Harndrang sind typische Symptome des HAE.

? Welche der folgenden Aussagen zur Diagnostik des hereditären Angioödems (HAE) ist richtig?

- Bei HAE-Betroffenen gibt es immer eine positive Familienanamnese.
- Ein HAE besteht nur, wenn ein auslösender Gendefekt gefunden wird.
- Für jeden labortechnisch messbaren Defekt des C1INH gibt es einen korrespondierenden Gendefekt.
- Bei HAE treten Autoimmunerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen überdurchschnittlich häufig auf.
- In der Labordiagnostik genügt die einmalige Messung von C1INH sowie von Komplementfaktor C4.

? Was trifft auf das hereditäre Angioödem mit Gerinnungsfaktor-XII-Mutation (HAE-F12) zu?

- Es manifestiert sich vorwiegend bei Männern.
- Es gehört zu den Varianten mit C1INH-Defizienz.
- Es handelt sich um eine sich um eine Loss-of-Function-Mutation.
- Die Mutation mit Defekten im F12-Gen wurde erst im Jahr 2016 beschrieben.
- Es manifestiert sich meist im jungen Erwachsenenalter.

? Welcher Wert muss in der Labor-diagnostik *nicht* bestimmt werden?

- Der Vitamin-D-Spiegel.
- Der Vitamin-B₆-Spiegel.
- Die Konzentration und Funktion von C1INH.
- Die Konzentration von Komplementfaktor C4.
- Die Komplementaktivität von CH50.

? Wann sollte bei einer Angioödemerkrankung *nicht* an ein hereditäres Angioödem gedacht werden?

- Wenn ein fest dosiertes Antihistaminikum zu einem Sistieren der Schwellungsattacken führt.
- Wenn die Familienanamnese auffällig ist.
- Wenn die Erkrankung nicht auf Kortikosteroide anspricht.
- Wenn Angioödemattacken mit heftigen Bauchschmerzen einhergehen.
- Wenn die Erkrankung schon seit der Kindheit besteht.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriellement unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

? Was weist bei der labordiagnostischen Messung der C1INH-Funktion auf ein hereditäres Angioödem mit C1INH-Defekt hin?

- Eine Verminderung des Wertes unter 200 %.
- Eine Verminderung des Wertes unter 120 %.
- Eine Verminderung des Wertes unter 90 %.
- Eine Verminderung des Wertes unter 70 %.
- Eine Verminderung des Wertes unter 40 %.

? Welcher der folgenden Wirkstoffe ist für die Notfalltherapie des hereditären Angioödems zugelassen?

- Lanadelumab
- Icatibant
- Berotralstat
- Tranexamsäure
- Omalizumab

? Welcher der folgenden Wirkstoffe ist für die Therapie des hereditären Angioödems in Deutschland *nicht* zugelassen?

- Conestat alfa
- Lanadelumab
- Ecallantid
- Berotralstat
- Tranexamsäure

? Was gilt für die Therapie des hereditären Angioödems mit Gerinnungsfaktor-XII-Mutation (HAE-F12)?

- Es wird die Therapie mit attenuierten Androgenen empfohlen.
- Tranexamsäure wird als gute Behandlung beschrieben.
- Lanadelumab gilt bei dieser HAE-Variante als wirkungslos.
- Diese HAE-Variante spricht auf Antihistaminika an.
- Diese HAE-Variante ist aktuell nicht therapierbar.

Aktuelle CME-Kurse aus der Dermatologie

► Neutrophile Dermatosen

aus: hautnah Dermatologie | Ausgabe 2/2022
von: Steffen Schrenker, Prof. Dr. med. Luise Erpenbeck
Zertifiziert bis: 22.3.2023
CME-Punkte: 2

► Tätowierungen: Heterogenes Spektrum an dermatologischen Komplikationen

aus: ästhetische dermatologie & kosmetologie | Ausgabe 1/2022
von: Lynhda Nguyen, Jana Witte, Maria Christolouka, Stefan W. Schneider, Katharina Herberger
Zertifiziert bis: 11.2.2023
CME-Punkte: 2

► Weichgewebeeinfektionen

aus: Der Hautarzt | Ausgabe 3/2022
von: Dr. Robert Rongisch, Mario Fabri
Zertifiziert bis: 11.3.2023
CME-Punkte: 3

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie ein Zeitschriften- oder ein e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – ein e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf die Premiuminhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 99 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent*in steht Ihnen außerdem das CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 550 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Unter www.springermedizin.de/eMed können Sie ein e.Med-Abo Ihrer Wahl und unser CME-Angebot 14 Tage lang kostenlos und unverbindlich testen.

