

Clemens Schöffl, Werner Aberer

Mini-Leitlinien für das hereditäre Angioödem

Abteilung für Dermatologie und Venerologie,
Medizinische Universität Graz, Österreich

Hintergrund

Die nationale Leitlinie zum hereditären Angioödem (HAE)¹ basiert auf dem informellen Konsens österreichischer Experten und konzentriert sich auf den genetischen C1-Inhibitor (C1-INH)-Mangel. Sie dient als Update der deutschen AWMF-Leitlinie von 2019² und der internationalen WAO/EAACI-Leitlinie von 2021³ und berücksichtigt speziell die österreichischen Gegebenheiten.

In den letzten zehn Jahren haben sich die C1-INH-HAE-Behandlungsrichtlinien hin zu einem individualisierten, patientenzentrierten Ansatz entwickelt, der den Schwerpunkt auf Fortschritte in der Therapie, eine stärkere Konzentration auf die häusliche Versorgung und die Berücksichtigung ungedeckter Bedürfnisse bei der Behandlung dieser Erkrankung legt⁴. Was die Verfügbarkeit von Behandlungsmöglichkeiten angeht, so unterstreicht eine aktuelle Studie, dass es weltweit erhebliche Unterschiede bei der Zulassung und Verfügbarkeit neuer, moderner Therapeutika gibt, die eng mit dem Bruttoinlandsprodukt der einzelnen Länder zusammenhängen⁵. Im Hinblick auf die Zugänglichkeit von primären Behandlungsoptionen und deren gute Verträglichkeit ist es zwingend erforderlich, dass in Österreich keine Medikamente mehr verschrieben werden, die in den internationalen Leitlinien als Zweitlinienbehandlung eingestuft werden. Konkret wird von der Verwendung von Androgenen aufgrund ihrer ungünstigen Langzeitverträglichkeit dringend abgeraten, während Antifibrinolytika aufgrund ihrer eingeschränkten Wirksamkeit vermieden werden sollten. Diese Änderung der Herangehensweise unterstreicht das Engagement der österreichischen HAE-Experten, für eine optimale Patientenversorgung vorrangig und ausschließlich Erstlinientherapien einzusetzen.

Die österreichische Leitlinie richtet sich in erster Linie an Dermatologen, die HAE-C1-INH-Patienten behandeln, aber auch an andere Ärzte, die möglicherweise mit HAE-C1-INH-Patienten zu tun haben. Ihr Ziel ist die rechtzeitige Diagnose, da die durchschnittliche Diagnoseverzögerung in Österreich bis vor kurzem mehr als 20 Jahre betrug⁶. Der Schwerpunkt liegt auf der Notwendigkeit eines individuellen Aktionsplans und einer umfassenden Betreuung durch spezialisierte Experten. Die Empfehlungen für HAE gemäß den internationalen und österreichischen Leitlinien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Clemens Schöffl, Werner Aberer

Mini-guidelines for hereditary angioedema

Department of Dermatology and Venereology,
Medical University of Graz, Austria

Background

The national guideline on hereditary angioedema (HAE)¹ is based on the informal consensus of Austrian experts, focusing on the genetic C1-inhibitor (C1-INH) deficiency. Serving as an update to the German AWMF guideline of 2019² and the international WAO/EAACI guideline of 2021³, it specifically considers Austrian circumstances.

Over the past decade, the C1-INH-HAE treatment guidelines have evolved towards an individualized, patient-centred approach, emphasizing advancements in therapy, placing an increased focus on home-based care, and addressing unmet needs in managing this condition⁴. Furthermore, regarding the availability of treatment options, a recent study underscores substantial differences worldwide in the approval and accessibility of new, modern therapeutics, which are closely tied to the gross domestic product of each nation⁵. Regarding the accessibility of primary treatment options and their well-tolerated nature, it is imperative that medications categorized as second-line treatments in the international guidelines cease to be prescribed in Austria. To be more explicit, the use of androgens is strongly discouraged due to their unfavourable long-term tolerability, while antifibrinolytics should be avoided due to their limited effectiveness. This shift in approach underscores the commitment of Austrian HAE experts to prioritize and exclusively employ first-line therapies in order to provide optimal patient care.

Primarily designed for dermatologists treating HAE-C1-INH patients, the Austrian national guideline also addresses situations in which other physicians potentially encounter HAE-C1-INH patients. Its objective is to support timely diagnosis, given the fact that, until recently, the average diagnostic delay in Austria exceeded 20 years⁶. An emphasis is placed on the need for specialized experts to create individualized action plans and offer comprehensive care. The recommendations for HAE according to the international and the Austrian guidelines are described in detail in Table 2.

Einführung

HAE ist eine seltene, lebensbedrohliche Erbkrankheit, die durch wiederkehrende Schwellungsattacken in subkutanem und (sub)mukosalem Gewebe gekennzeichnet ist. Diese unvorhersehbaren Episoden dauern 2 bis 5 Tage. Die Prävalenz liegt in Europa bei etwa 1,5 Fällen pro 100.000 Einwohner, wobei es innerhalb Österreichs regionale Schwankungen gibt⁶, die wahrscheinlich hauptsächlich auf unterschiedliche Meldegewohnheiten zurückzuführen sind. HAE-C1-INH entsteht durch einen autosomal-dominant vererbten Gendefekt im SERPING1-Gen mit etwa 700 bekannten Mutationen. Biochemisch unterscheiden sich zwei Typen, wobei Typ 1 häufiger vorkommt. Beide weisen eine verminderte C1-INH-Funktionalität auf, während bei Typ 1 auch die C1-INH-Konzentration vermindert ist. C1-INH reguliert verschiedene Körpersysteme, und ein Mangel an C1-INH führt zu einer Bradykinin-induzierten Schwellung. Neben einer verminderten C1-INH-Konzentration wird häufig auch eine verminderte Konzentration des Komplementfaktors C4 beobachtet. Bei HAE-nC1-INH handelt es sich um eine ähnliche Erkrankung mit normalen C1-INH-Spiegeln, deren Pathophysiologie nur teilweise verstanden ist⁷.

Bei Patienten mit HAE kommt es zu wiederkehrenden schmerzhaften Schwellungen der Haut/Submukosa an den Extremitäten, im Genitalbereich und im Gesicht, die nicht nur Unbehagen und Einschränkungen verursachen, sondern auch eine potenziell lebensbedrohliche Situation darstellen, wenn die Atemwege betroffen sind. Darüber hinaus kann es zu Magen-Darm-Attacken kommen, die durch starke kolikartige Schmerzen, Erbrechen und Durchfall gekennzeichnet sind. Es ist wichtig zu betonen, dass Hautschwellungen – oft das anfängliche und häufigste Symptom – häufig dazu führen, dass Personen einen Dermatologen aufsuchen. Dies unterscheidet Österreich von vielen anderen Ländern, in denen HAE-Patienten hauptsächlich von Spezialisten in verschiedenen medizinischen Fachgebieten wie HNO, Gastroenterologie oder Immunologie und Allergologie betreut werden. Prodromalsymptome wie Kribbeln, Müdigkeit und Reizbarkeit können den Attacken vorausgehen. Erythema marginatum auf der Haut und dysurische Beschwerden bei Befall des Urogenitaltrakts sind Prodromalzeichen. Die Attacken können an jeder Körperstelle auftreten, insbesondere an den Extremitäten und im Magen-Darm-Trakt. Bis zu 50 % der HAE-Patienten hatten in der Vergangenheit mindestens einmal lebensbedrohliche Schwellungen im Halsbereich⁸. Die ersten Symptome treten häufig im Kindes- und Jugendalter auf, die Diagnose wird jedoch erst nach durchschnittlich 15 Jahren gestellt. Die Auslöser sind oft unklar, aber bestimmte Medikamente, Infektionen, Traumata, Operationen und Stresssituationen können Attacken auslösen. Frauen sind häufiger betroffen, und während der Schwangerschaft können die Schwellungen mehr oder weniger stark ausfallen. Im höheren Alter können sich die Krankheitsschübe abschwächen oder selten vollständig zurückbilden⁹.

Diagnose

Bei wiederkehrenden Hautschwellungen (insbesondere an den Extremitäten, im Gesicht und an den Genitalien) und/

Introduction

HAE is a rare, life-threatening, hereditary condition characterized by recurrent swelling attacks in subcutaneous and (sub)mucosal tissues. These unpredictable episodes last 2 to 5 days. The prevalence is approximately 1.5 cases per 100,000 in Europe, although regional variations exist within Austria⁶ probably mostly due to different reporting habits. HAE-C1-INH results from an autosomal dominant gene defect in the SERPING1 gene with about 700 known mutations. The two types differ biochemically, with type 1 being more common. Both exhibit reduced C1-INH functional levels, while type 1 also exhibits a decreased C1-INH concentration. C1-INH regulates various body systems, and its deficiency leads to bradykinin-induced swelling. Besides reduced C1-INH levels, lowered complement factor C4 levels are often observed. HAE-nC1-INH is similar but with normal C1-INH levels, and its pathophysiology is only partially understood⁷.

Patients with HAE experience recurrent painful swellings of the skin/submucosa on their extremities, genital area, and face, which cause not only discomfort and limitations but also presenting a potential life-threatening situation when the airway is affected. Additionally, these patients may undergo abdominal attacks marked by severe colicky pain, vomiting, and diarrhoea. It is important to highlight that skin swellings, frequently the initial and most common symptom, often prompt individuals to consult dermatologists, setting Austria apart from many other countries where HAE patients are primarily managed by specialists in different medical fields like ENT, gastroenterology, or immunology and allergology. Prodromal signs such as tingling sensations, fatigue, and irritability may precede attacks. Erythema marginatum on the skin and dysuric complaints when the swelling affects the urogenital tract are prodromal signs. Attacks can occur on any part of the body, and especially on extremities and in the gastrointestinal tract. Up to 50% of HAE patients have experienced life-threatening throat swellings at least once in the past⁸. Initial symptoms often manifest in childhood and adolescence, but a diagnosis takes an average of 15 years. Triggers are often unclear, but certain medications, infections, traumas, surgeries, and stress situations can trigger an attack. Women are more frequently affected, and during pregnancies, the severity of the attacks can vary. In older age, disease flares may weaken or, in rare cases, fully resolve⁹.

Diagnosis

In the case of recurrent skin swellings (especially in extremities, face, and genitals) and/or painful abdominal attacks or oedema in the head/neck area, the diagnosis of HAE should be considered [3]. The suspicion is more likely to be confirmed if one or more of the following characteristics is present:

oder schmerzhaften Bauchwehattacken oder Ödemen im Kopf-/Halsbereich sollte die Diagnose HAE in Betracht gezogen werden³. Der Verdacht wird durch das Vorhandensein von einem oder mehreren der folgenden Merkmale erhärtet:

1. Positive Familienanamnese (etwa 75 % der betroffenen Personen)
2. Beginn der Schwellungssymptome in der Kindheit/ Jugend
3. Wiederkehrende schmerzhafte Magen-Darm-Beschwerden
4. Schwellung der oberen Atemwege (Zunge, Rachen/ Kehlkopf)
5. Kein Ansprechen auf Antiallergika
6. Vorhandensein spezifischer Prodromalzeichen oder -symptome
7. Gleichzeitiges Fehlen von Quaddeln

Die biochemische Diagnostik umfasst die Bestimmung der C1-INH-Aktivität, der C1-INH-Konzentration und der C4-Konzentration im Plasma (siehe Tabelle 1). Ein C1-INH-Mangel wird durch Werte von weniger als 50 % der Normalwerte bestätigt. Bei der Erstdiagnose sollten die Tests wiederholt und idealerweise in einem zertifizierten Labor durchgeführt werden¹⁰. Genetische Tests sind bei eindeutigen biochemischen Befunden nicht erforderlich. Eine Mutationsanalyse des C1-INH-Gens ist bei unsicheren Ergebnissen ratsam, insbesondere durch spezialisierte Zentren^{2,3}. Zu den Differenzialdiagnosen gehören das erworbene Angioödem aufgrund eines C1-INH-Mangels, die chronische Urtikaria und das ACE-Hemmer-induzierte Angioödem. ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme sollten auf HAE getestet werden, da sie auf ein zuvor asymptomatisches HAE hinweisen können. Mastzellvermittelte Angioödeme, insbesondere bei chronischer spontaner Urtikaria, können ähnliche Symptome aufweisen. Ein Versuch mit Antihistaminika und/oder Omalizumab kann die Diagnose bestätigen oder ausschließen^{2,3}.

Therapie

Die therapeutischen Ziele bei HAE konzentrieren sich auf die schnelle und wirksame Behandlung akuter Attacken, um Erstickungstodesfälle durch Kehlkopfattacken und Zungenschwellungen zu verhindern und die schmerzhaften Symptome zu lindern. Darüber hinaus wird eine Reduzierung der Krankheitsaktivität durch eine Langzeitprophylaxe (LTP) angestrebt. Dieser ganzheitliche Ansatz zielt darauf ab, das Leben der Betroffenen zu normalisieren, die Vorhersehbarkeit von Aktivitäten zu verbessern und die Lebensqualität zu steigern, auch in anfallsfreien Phasen, in denen die Angst vor plötzlichen schweren Schwellungen bestehen bleibt. Die Nachfrage nach LTP wird nicht nur von Betroffenen und Patientenorganisationen unterstützt, sondern auch von behandelnden Ärzten, die die Auswirkungen der Krankheit aus erster Hand erfahren. Die Industrie reagiert auf diese berechtigte Nachfrage, indem sie in die Entwicklung neuer Medikamente investiert, die direkt in den Pathomechanismus von HAE eingreifen und akute Attacken bei guter Verträglichkeit wirksam verhindern können.

1. Positive family history (approximately 75% of affected individuals)
2. Onset of swelling symptoms in childhood/ adolescence
3. Recurrent painful abdominal symptoms
4. Swelling of upper airways (tongue, pharynx/larynx)
5. No response to antiallergics
6. Presence of specific prodromal signs or symptoms
7. Simultaneous absence of hives

Biochemical diagnostics include determining C1-INH activity, C1-INH concentration, and C4 concentration in plasma (see Table 1). C1-INH deficiency is confirmed by values less than 50% of normal levels. In the initial diagnosis, tests should be repeated and ideally performed by a certified laboratory¹⁰. Genetic testing is unnecessary if clear biochemical findings are available. A mutation analysis in the C1-INH gene is advisable if results are uncertain, especially in specialized centres^{2,3}. Differential diagnoses include acquired angioedema due to C1-INH deficiency, chronic urticaria, and ACE inhibitor-induced angioedema. Patients with ACE inhibitor-induced angioedema should be tested for HAE, as it may indicate the presence of previously asymptomatic HAE. Patients with mast cell-mediated angioedema, especially in cases of chronic spontaneous urticaria, may present similar symptoms. A trial with antihistamines and/or omalizumab can confirm/or exclude the diagnosis^{2,3}.

Therapy

The therapeutic goals in HAE focus on the rapid and effective treatment of acute attacks to prevent deaths from asphyxiation due to laryngeal attacks and tongue swellings and to alleviate painful symptoms. Additionally, reducing disease activity through long-term prophylaxis (LTP) is sought. This holistic approach aims to normalize the lives of affected individuals, improve the predictability of activities, and enhance the quality of life, even in attack-free phases where the fear of a sudden severe attack remains. The demand for LTP is supported not only by the affected individuals and patient organizations but also by treating physicians who witness the impact of the disease firsthand. The industry responds to this justified demand by investing in the development of new drugs that directly intervene in the pathomechanism of HAE and can effectively prevent acute attacks with good tolerability.

Educating newly diagnosed patients and their family members plays a crucial role in promoting an understanding of the severe symptoms of the disease. Experienced HAE physicians in specialized centres inform affected individuals about potential trigger factors, evaluate individually relevant triggers, and create an individualized treatment plan which should contain information for short-term prophylaxis with a C1-INH concentrate before any interventions involving mechanical manipu-

Die Aufklärung neu diagnostizierter Patienten und ihrer Angehörigen spielt eine entscheidende Rolle, um das Verständnis für die schweren Symptome der Krankheit zu fördern. Erfahrene HAE-Ärzte in spezialisierten Zentren informieren Betroffene über mögliche Triggerfaktoren, bewerten individuell relevante Auslöser und erstellen einen individuellen Behandlungsplan, der Informationen zur Kurzzeitprophylaxe mit einem C1-INH-Konzentrat vor allen Eingriffen enthalten sollte, die mit mechanischen Manipulationen der oberen Atemwege und des Verdauungstrakts verbunden sind, wie z. B. Zahnoperationen, Zahnextraktionen, andere Eingriffe im Mund-Rachen-Raum oder Intubation¹¹.

Es wird eine umfassende Medikamentenanamnese erhoben, und wenn Medikamente wie östrogenhaltige Präparate, ACE-Hemmer oder Sartane eingenommen werden, wird empfohlen, diese abzusetzen, da sie die Häufigkeit und Schwere der Attacken beeinflussen können.

Medikation

Bei der medikamentösen Therapie wird grundsätzlich zwischen der sofortigen Behandlung akuter Attacken durch Bedarfsmedikation (On-Demand-Therapie) und der Langzeitprophylaxe (LTP) zur Vermeidung häufiger und schwerer Schwellungsepisoden unterschieden³.

Therapie auf Abruf

Für die Akutbehandlung von HAE-Attacken stehen zwei C1-INH-Präparate zur Verfügung, die aus vielen menschlichen Plasmaspenden gewonnen werden: Berinert® und Cinryze®. Berinert® ist seit 1985 auf dem europäischen Markt erhältlich und hat seine Wirksamkeit in einer randomisierten kontrollierten Studie bewiesen¹². Cinryze® wurde 2011 eingeführt und ist für akute Attacken bei Kindern ab 2 Jahren zugelassen¹³. Beide Präparate zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit ohne Rebound-Effekt und sind gut verträglich. Beide können nach einem Training zur Selbstverabreichung verwendet werden. Bei nachlassender Wirksamkeit sollte das Vorhandensein von C1-INH-Autoantikörpern untersucht werden.

Icatibant, ein Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonist, ist seit 2008 unter dem Namen Firazyr® für die subkutane Behandlung von HAE-Attacken bei Erwachsenen zugelassen; inzwischen sind auch Generika verfügbar. Seine Wirksamkeit wurde in multizentrischen RCT-Studien nachgewiesen¹⁴. Es ist auch für Kinder ab 2 Jahren zugelassen, wobei die Dosierung an das Gewicht anzupassen ist. Icatibant zeigt einen schnellen Wirkungseintritt, kann aber in etwa 10 % der Fälle zu einem Rebound-Phänomen führen. Über die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Ruconest®, ein rekombinantes humanes C1-INH-Präparat, wurde 2011 für Erwachsene und nun auch für Kinder und Jugendliche zugelassen. Die Dosierung ist an das Gewicht anzupassen, und es kann zu Hause selbst verabreicht werden.

lation of the upper airways and digestive tract, such as dental surgeries, tooth extractions, other procedures in the oral-pharyngeal area, or intubation¹¹.

A comprehensive medication history is obtained, and if medications such as oestrogen-containing preparations, ACE inhibitors, or sartans are taken, discontinuation is recommended, as these may influence the frequency and severity of attacks.

Medication

Medication therapy fundamentally distinguishes between the immediate treatment of acute attacks and the provision of on-demand medication (on-demand therapy) and long-term prophylaxis (LTP) to prevent frequent and severe attacks³.

On-demand therapy

Two C1-INH preparations derived from multiple human plasma donors, Berinert® and Cinryze®, are available for the acute treatment of HAE attacks. Berinert® has been available on the European market since 1985 and its efficacy was demonstrated in a randomized controlled trial¹². Cinryze® was introduced in 2011 and is approved for acute attacks in children 2 years of age and above¹³. Both preparations show comparable effectiveness without a rebound effect and are well-tolerated. Both can be self-administered after training. If the effectiveness wanes, the presence of C1-INH autoantibodies should be investigated.

Icatibant, a bradykinin-2 receptor antagonist, has been available since 2008 as Firazyr® for the subcutaneous treatment of HAE attacks in adults, and generic versions are now available. Its effectiveness has been demonstrated in multicentre RCT studies¹⁴. It is also approved for children 2 years of age and above, with the dosage adapted to the weight. Icatibant exhibits rapid action, but in about 10% of cases, it may lead to a rebound phenomenon. Experience is limited regarding its use in pregnancy and lactation.

Ruconest®, a recombinant human C1-INH, was approved in 2011 for adults and now also for children and adolescents. The dosage is adapted to the weight, and it can be self-administered at home. Its use is not recommended during pregnancy and lactation due to lack of evidence¹⁵.

Another therapeutic option is fresh-frozen plasma (FFP). While this can be effective in cases of acute HAE attacks, it should only be used in emergencies when approved medications are unavailable. FFP has been employed during angioedema crises, but there is a potential for worsening symptoms and transmitting infections¹⁶.

Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit wird aufgrund mangelnder Evidenz nicht empfohlen¹⁵.

Eine weitere therapeutische Option ist gefrorenes Frischplasma (FFP). Es kann zwar bei akuten HAE-Attacken wirksam sein, sollte aber nur in Notfällen eingesetzt werden, wenn keine zugelassenen Medikamente zur Verfügung stehen. FFP wurde bei Angioödemattacken eingesetzt, aber es besteht die Gefahr, dass sich die Symptome verschlimmern und Infektionen übertragen werden¹⁶.

Andere Medikamente wie Kortikosteroide, Antihistaminika und Adrenalin sind bei HAE-Attacken unwirksam.

Die Akuttherapie ist die erste Behandlungsoption nach der Diagnose, vorzugsweise durch Selbstverabreichung nach vorherigem Training. Wenn die Symptomkontrolle darunter unzureichend ist, kann eine Langzeittherapie in Betracht gezogen werden, wobei insbesondere die Wirksamkeit, die Verträglichkeit und das Nebenwirkungsprofil zu berücksichtigen sind, insbesondere aufgrund der möglicherweise jahre- bis jahrzehntelangen Anwendung.

Langfristige Prophylaxe*

Die Auswahl der geeigneten LTP hängt von verschiedenen Faktoren ab, darunter die Häufigkeit und Schwere der Attacken, individuelle Patientenmerkmale und -präferenzen sowie mögliche Kontraindikationen. Die gemeinsame Entscheidungsfindung von Patienten und behandelnden Ärzten spielt eine entscheidende Rolle und unterstreicht die Bedeutung der Einbeziehung der Patienten in Behandlungsentscheidungen^{2,3}.

Das C1-INH-Präparat Cinryze® (Takeda, Japan) ist in Europa seit 2011 neben der Zulassung für die Akuttherapie in einer Dosis von 1000 IE zweimal wöchentlich intravenös für die LTP zugelassen. Seit 2017 ist es auch für die LTP bei Kindern ab dem sechsten Lebensjahr zugelassen¹⁷. Das C1-INH-Präparat Berinert® 2000/3000 (CSL Behring, Marburg, Deutschland) ist seit 2022 für die HAE-Prophylaxe bei Kindern ab 6 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zugelassen^{18,19}. Dieses C1-INH-Präparat wird zweimal wöchentlich subkutan verabreicht.

Derzeit sind in Österreich zwei Kallikrein-Inhibitoren zugelassen: Lanadelumab (Takhzyro®, Takeda, Japan), ein subkutan injizierbarer vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen Plasmakallikrein, hat sich in klinischen Studien als hochwirksam bei der LTP von HAE-Attacken erwiesen. Seit 2019 ist es das erste Biologikum, das in Österreich für die LTP von HAE bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren zugelassen ist. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg alle 2 Wochen subkutan, mit der Möglichkeit, das Intervall nach 6 Monaten guten Ansprechens auf 300 mg alle 4 Wochen zu verlängern. Zu den berichteten Nebenwirkungen gehören Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötungen, gelegentliche Kopfschmerzen,

* Ausführliche Informationen zu den zugelassenen Therapien finden Sie in den jeweiligen Produktinformationen.

Other medications such as corticosteroids, antihistamines, and adrenaline are ineffective in HAE attacks.

Acute therapy/on-demand therapy is the initial treatment option after diagnosis, preferably through self-administration after initial training. If symptom control is insufficient, long-term therapy options may be considered, with a special focus on the efficacy, tolerability, and side-effect profiles, especially due to the years to decades of potential use.

Long-term prophylaxis*

The selection of suitable LTP depends on various factors, including the frequency and severity of attacks, individual patient characteristics and preferences, and possible contraindications. Shared decision-making between patients and treating physicians plays a crucial role, emphasizing the importance of involving patients in treatment decisions^{2,3}.

The C1-INH preparation Cinryze® (Takeda, Japan) has been approved for LTP in Europe since 2011, alongside its approval for acute therapy, at a dose of 1000 IU twice weekly intravenously. Since 2017, it also has been approved for LTP in children from the age of six and above¹⁷. The C1-INH preparation Berinert® 2000/3000 (CSL Behring, Marburg, Germany) has been approved for HAE prophylaxis in children from the age of 6 years and above, adolescents, and adults since 2022^{18,19}. This C1-INH preparation is administered subcutaneously twice weekly.

Currently, two kallikrein inhibitors are approved in Austria: Lanadelumab (Takhzyro®, Takeda, Japan), a subcutaneously injectable fully human monoclonal antibody against plasma kallikrein, has proven to be highly effective in the LTP of HAE attacks in clinical studies. Approved since 2019, it is the first biologic approved in Austria for LTP of HAE in adults and children aged 12 and above. The recommended dose is 300 mg every 2 weeks subcutaneously, with the possibility of extending the interval to 300 mg every 4 weeks after 6 months of good response. Reported side effects include pain at the injection site, redness, occasional headaches, dizziness, rash, myalgia, arthritis, and elevated liver transaminases. A positive study for children 2 to 11 years of age led to its approval in 2023^{20,21}.

* Detailed information about the approved therapies can be found in the respective product information sheets.

Schwindel, Hautausschlag, Myalgien, Arthritis und erhöhte Lebertransaminasen. Eine positive Studie für Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren führte zu seiner Zulassung im Jahr 2023^{20,21}.

Berotralstat (Orladeyo[®], BioCryst, Durham/NC, USA) ist der zweite Kallikrein-Inhibitor, der als small molecule speziell für die LTP von HAE-Attacken entwickelt wurde. Im Gegensatz zu anderen Biologika wird er oral verabreicht. In Österreich ist es seit 2021 zugelassen, die empfohlene Dosis beträgt 150 mg einmal täglich oral mit oder nach einer Mahlzeit. In drei klinischen Studien hat sich Berotralstat als sicher und wirksam bei der LTP von HAE-Attacken erwiesen. Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören Gastritis, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall sowie gelegentlich Kopfschmerzen. Vorsicht ist geboten bei längerer Kombination mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls von denselben Leberenzymen verstoffwechselt werden²².

In Österreich nicht mehr empfohlene Medikamente

In den 1970er Jahren wurden aufgrund des Mangels an wirksamen Therapeutika abgeschwächte Androgenderivate wie Danazol für die LTP von HAE verwendet. Eine Studie zeigte, dass die Erhöhung des C1-INH-Spiegels im Serum bei 46 % der Betroffenen zu einer Verringerung der Attacken führte²³. Danazol-haltige Medikamente sind jedoch mit schwerwiegenden kurzfristigen Nebenwirkungen verbunden, insbesondere bei Frauen (Gewichtszunahme, Menstruationsstörungen bis hin zur Amenorrhoe, Virilisierung), sowie mit langfristigen Komplikationen wie Hepatotoxizität, Depression, Bluthochdruck, hämorrhagischer Zystitis, Leberzelladenomen und Karzinomen.

Ähnlich veraltet ist die Verwendung von Tranexamsäure und ähnlichen Antifibrinolytika, die seit 1972 für die LTP bei HAE eingesetzt werden. Die Wirksamkeit von Antifibrinolytika ist bei Erwachsenen deutlich geringer als die von abgeschwächten Androgenen oder neueren Arzneimittelklassen.

Mit dem derzeitigen Zugang zu sicheren und verlässlichen Medikamenten sowohl für die On-Demand-Behandlung als auch für die Langzeitprophylaxe in Österreich sollten Zweitlinienbehandlungen – wie sie in den internationalen Leitlinien³ aus bestimmten Gründen empfohlen werden – in Österreich nicht mehr eingesetzt werden.

Therapien in der Pipeline

Vielversprechende Therapien, die sich abzeichnen, sollen die Behandlung von HAE revolutionieren. Sebetrastat und PHA 022121 zeigen eine beträchtliche Wirksamkeit bei der Reduzierung von HAE-Attacken, während Garadacimab und Donidalorsen mit ihren jeweiligen monoklonalen Antikörper- und Antisense-Oligonukleotid-Formulierungen beeindruckende Ergebnisse in Phase-2- und Phase-3-Studien zeigen. NTLA-2002, bei dem mRNA und CRISPR-Cas9-Technologie zum Einsatz kommen, zeigt eine signifikante Verringerung der At-

Berotralstat (Orladeyo[®], BioCryst, Durham/NC, USA) ist the second kallikrein inhibitor developed as a small molecule specifically for the LTP of HAE attacks. Unlike other biologics, it is orally administered. Approved in Austria since 2021, the recommended dose is 150 mg once daily orally with or after a meal. In three clinical studies, Berotralstat has proven to be safe and effective in the LTP of HAE attacks. Common side effects include gastritis, abdominal pain, vomiting, and diarrhoea, with occasional headaches. Caution is advised with prolonged combination with other drugs that are also metabolized by the same liver enzymes²².

Medications no longer recommended in Austria

In the 1970s, attenuated androgen derivatives such as danazol were used for LTP of HAE due to the lack of effective therapeutics. A study showed a reduction in attacks in 46% of affected individuals by raising C1-INH levels in serum²³. However, danazol-containing medications are associated with severe short-term side effects, especially in women (weight gain, menstrual disturbances up to amenorrhea, virilization), and long-term complications such as hepatotoxicity, depression, arterial hypertension, haemorrhagic cystitis, liver cell adenomas, and carcinomas.

Similarly outdated is the use of tranexamic acid and similar antifibrinolytics used since 1972 for LTP in HAE. The efficacy of antifibrinolytics is significantly lower in adults than that of attenuated androgens or newer drug classes.

With the current access to safe and dependable medications for both on-demand treatment and long-term prophylaxis in Austria, second-line treatments – as recommended in the international guidelines³ for specific reasons – should no longer be used in Austria.

Therapies in the pipeline

Promising therapies on the horizon aim to revolutionize the treatment of HAE. Sebetrastat and PHA 022121 exhibit substantial efficacy in reducing HAE attacks, while Garadacimab and Donidalorsen, with their respective monoclonal antibody and antisense oligonucleotide formulations, have shown impressive results in Phase 2 and Phase 3 studies. NTLA-2002, utilizing mRNA and CRISPR-Cas9, demonstrates significant reductions in attacks with good safety profiles, although long-term safety data are not yet available. Clinical data are still needed for BMN 331, a gene therapy²⁴⁻²⁹.

tacken bei einem guten Sicherheitsprofil, obwohl die Daten zur Langzeitsicherheit noch ausstehen. BMN 331, eine Gentherapie, wartet auf klinische Daten²⁴⁻²⁹.

Auch wenn diese Fortschritte Hoffnung auf eine Zukunft mit weniger HAE-Attacken machen, gibt es immer noch Unsicherheiten. Die Patienten können weiterhin mit lebenslangen Problemen konfrontiert sein, was die Bedeutung einer raschen Diagnose und einer angemessenen Behandlung unterstreicht. Die Gefahr eines lebensbedrohlichen Kehlkopfödems besteht nach wie vor, weshalb ein schnelles Eingreifen entscheidend ist. Trotz aller Fortschritte sind Wachsamkeit und Sensibilisierung sowohl der Patienten als auch der Ärzte nach wie vor entscheidende Faktoren, um die Auswirkungen von HAE zu mildern. Der Weg zu einer wirksamen Behandlung ist noch nicht abgeschlossen, und jede neue Entwicklung gibt den Betroffenen neuen Optimismus.

Tab.1: Laborbefunde bei HAE

	C1-INH-Aktivität	C1-INH-Konzentration	C4-Konzentration
HAE-Typ 1	↓	↓	↓
HAE-Typ 2	↓	normal oder ↑	↓
andere Arten von HAE	normal	normal	normal oder ↓

Tab. 2: Empfehlungen gemäß der internationalen^{3*} und der österreichischen HAE-Leitlinie¹

- Empfehlung 1:** Wir empfehlen, dass allen Patienten eine umfassende, integrierte HAE-spezifische Versorgung zur Verfügung steht. Diese sollte von einem Spezialisten koordiniert werden, der sich auf die Behandlung von HAE spezialisiert hat.
- Empfehlung 2:** Jede betroffene Person sollte einen individuellen Aktionsplan haben, der regelmäßig aktualisiert werden muss.
- Empfehlung 3:** Bei Verdacht auf HAE-C1-INH sollten Labortests auf C1-INH-Aktivität, C1-INH-Konzentration und C4 durchgeführt werden.
- Empfehlung 4:** Bei auffälligen Werten sollte eine Nachuntersuchung durchgeführt werden, vorzugsweise in einem Zentrum mit einem zertifizierten Labor.

* Die Empfehlungen 1 bis 12 basieren auf der internationalen Leitlinie, während die Empfehlung 13 spezifisch für die österreichische Leitlinie ist. Die Argumente sind im Text angeführt.

While these advancements offer hope for a future with fewer HAE attacks, uncertainties persist. Patients may still face lifelong challenges, emphasizing the importance of performing a swift diagnosis and providing appropriate treatment. The threat of life-threatening laryngeal oedema remains, making rapid intervention crucial. Despite progress, vigilance and awareness in both patients and physicians continue to be pivotal factors in mitigating the impact of HAE. The journey towards effective treatment is ongoing, with each new development providing renewed optimism for those affected by this condition.

Table 1. Laboratory findings in HAE

	C1-INH activity	C1-INH concentration	C4 concentration
HAE-type 1	↓	↓	↓
HAE-type 2	↓	normal or ↑	↓
other types of HAE	normal	normal	normal or ↓

Tab.2. Recommendations according to the international^{3*} and the Austrian HAE guideline¹

- Recommendation 1:** We recommend that comprehensive, integrated care specific to HAE be available for all patients. This should be coordinated by a specialist with expertise in the treatment of HAE.
- Recommendation 2:** Each affected person should have an individual action plan that must be regularly updated.
- Recommendation 3:** In case of any suspicion of HAE-C1-INH, laboratory tests for C1-INH activity, C1-INH concentration, and C4 should be conducted.
- Recommendation 4:** In the event of abnormal values, a follow-up examination should be carried out, preferably at a centre with a certified laboratory.

* Recommendations 1 to 12 are based on the international guideline, whereas recommendation 13 is specific for the Austrian guideline. Arguments are listed in the text.

- Empfehlung 5:** Wir empfehlen, dass Patienten mit Verdacht auf HAE, die normale C1-INH-Spiegel und -Funktionen haben, auf Mutationen getestet werden, die für HAE-nC1-INH entdeckt und veröffentlicht wurden.
- Empfehlung 6:** Kinder aus von HAE betroffenen Familien sollten so früh wie möglich getestet werden.
- Empfehlung 7:** Bei bestätigtem C1-INH-Mangel sollten alle blutsverwandten Familienmitglieder auf C1-INH-Mangel untersucht werden.
- Empfehlung 8:** Wir empfehlen, dass zu den Behandlungszielen das Erreichen einer vollständigen Kontrolle der Krankheit und die Normalisierung des Lebens der Patienten gehören.
- Empfehlung 9:** Wir empfehlen, dass alle HAE-Patienten, einschließlich derer mit LTP, für mindestens 2 Attacken eine On-Demand-Therapie erhalten.
- Empfehlung 10:** Wir empfehlen, dass alle Attacken für eine On-Demand-Behandlung in Betracht gezogen werden. Jede Attacke, die die oberen Atemwege betrifft oder betreffen könnte, sollte behandelt werden. Die Attacken sollten so früh wie möglich behandelt werden.
- Empfehlung 11:** Wir empfehlen, dass die Patienten bei jedem Besuch auf die Indikation für eine LTP untersucht werden. Bei dieser Bewertung sollten Krankheitsaktivität, -belastung und -kontrolle sowie die Präferenzen der Patienten berücksichtigt werden.
- Empfehlung 12:** Wir empfehlen eine kurzfristige Prophylaxe vor medizinischen, chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriffen sowie vor anderen Ereignissen, die ein Angioödem auslösen können.
- Empfehlung 13:** Wir raten von der Verwendung von abgeschwächten Androgenen, Tranexamsäure oder ähnlichen Antifibrinolytika als Behandlungsoption für HAE ab.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass im Zusammenhang mit diesem Artikel kein finanzieller Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenz: clemens.schoeffl@medunigraz.at

- Recommendation 5:** We recommend that patients with suspected HAE who have normal C1-INH levels and function be tested for mutations that have been detected and published for HAE-nC1-INH.
- Recommendation 6:** Children from families affected by HAE should be tested as early as possible.
- Recommendation 7:** In the presence of confirmed C1-INH deficiency, all blood-related family members should be screened for C1-INH deficiency.
- Recommendation 8:** We recommend that the treatment goals include achieving complete control of the disease and normalization of the patients' lives.
- Recommendation 9:** We recommend that all HAE patients, including those with LTP, be prescribed on-demand therapy for at least 2 attacks.
- Recommendation 10:** We recommend that all attacks be considered for on-demand treatment. Any attack affecting or potentially affecting the upper airways should be treated. Attacks should be treated as early as possible.
- Recommendation 11:** We recommend that patients be assessed for the indication of LTP during each visit. Disease activity, burden, and control, as well as patient preferences, should be taken into account in this evaluation.
- Recommendation 12:** We recommend considering short-term prophylaxis before medical, surgical, or dental interventions, as well as before other events that may trigger angioedema.
- Recommendation 13:** We advise against the use of attenuated androgens, tranexamic acid or similar antifibrinolytics as treatment options for HAE.

Conflict of Interest: The authors declare no financial conflict of interest in relation to this article.

Correspondence: clemens.schoeffl@medunigraz.at

Literature

1. Aberer W, Altrichter S, Cerpès U, Hawranek T, Schöffl C, Kinaciyan T. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency, a national disease management programme. *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(Suppl 8):785–98.
2. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int.* 2019;28:16–29.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022;77:1961–90.
4. Branco Ferreira M, Baeza ML, Spínola Santos A, Prieto-García A, Leal R, Alvarez J, Caballero T. Evolution of Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023 Oct 16;33:332–62.
5. Jindal AK, Reshef A, Longhurst H. Mitigating disparity in health-care resources between countries for management of hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61:84–97.
6. Schöffl C, Wiednig M, Koch L, Blagojevic D, Duschet P, Hawranek T, et al. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17:416–23.
7. Katelaris CH, Grumach AS, Bork K. Angioedema with normal complement studies: what do we know? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:2309-14.
8. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:692–7.
9. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Fabien V. Triggers and prodromal symptoms of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26:383–6.
10. Schöffl C, Haas A, Herrmann M, Aberer W. The crux of C1-INH testing in everyday lab work. *J Immunol Methods.* 2021;497:113109.
11. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112:58–64.
12. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:801–8.
13. Hofstra JJ, Kleine Budde IK, van Twuyver E, Choi G, Levi M, Leebeek FW, et al. Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor(R)): multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety. *Clin Immunol.* 2012;142:280–90.
14. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:532–41.
15. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:821–27.
16. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:383-8.
17. Aygören-Pürsün E, Soteris DF, Nieto-Martinez SA, Christensen J, Jacobson KW, Moldovan D, Van Leerberghe A, Tang Y, Lu P, Vardi M, Schranz J, Martinez-Saguer I. A randomized trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:553-61.
18. Levy D, Caballero T, Hussain I, Reshef A, Anderson J, Baker J, et al. Long-Term Efficacy of Subcutaneous C1 Inhibitor in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2020;33:136-41.
19. Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy* 2015;70:1319–28.
20. Maurer M, Lumry WR, Li HH, Aygören-Pürsün E, Busse PJ, Jacobs J, Nurse C, Ahmed MA, Watt M, Yu M; SPRING Investigators. Lanadelumab in Patients 2 to Less Than 12 Years Old With Hereditary Angioedema: Results From the Phase 3 SPRING Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 Jan;12:201-211.
21. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med.* 2017;376:717–28.
22. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, Magerl M, Graff J, Steiner UC, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2018;379:352–62.
23. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:153–61.
24. Aygören-Pürsün E, Zanichelli A, Cohn DM, Cancian M, Hakl R, Kinaciyan T, et al. An investigational oral plasma kallikrein inhibitor for on-demand treatment of hereditary angioedema: a two-part, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover phase 2 trial. *Lancet.* 2023;401:458–60.
25. Maurer M, Anderson J, Aygören-Pürsün E, Bouillet L, Baeza ML, Chapdelaine H, et al. Efficacy and safety of bradykinin B2 receptor inhibition with oral PHVS416 in treating hereditary angioedema attacks: results of RAPIDE-1 phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(Suppl):AB134.

26. Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, Bernstein JA, Farkas H, et al. Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401:1079–90.
 27. Fijen LM, Riedl MA, Bordone L, Bernstein JA, Raasch J, Tachdjian R, et al. Inhibition of prekallikrein for hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2022;386:1026–33.
 28. Longhurst H, Fijen LM, Lindsay K, Butler J, Golden A, Maag D, et al. American College of Allergy, Asthma & Immunology 2022 Annual Scientific Meeting; November 12, 2022.
 29. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, et al. Valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2022;386:1013–25.
-