

Garadacimab zur Prävention von Schwellungsattacken bei hereditärem Angioödem: eine laienverständliche Zusammenfassung der VANGUARD-Studie

Timothy J Craig¹, Avner Reshef², H Henry Li³, Joshua S Jacobs⁴, Jonathan A Bernstein^{5,6}, Henriette Farkas⁷, William H Yang⁸, Erik S G Stroes⁹, Isao Ohsawa¹⁰, Raffi Tachdjian¹¹, Michael E Manning¹², William R Lumry¹³, Inmaculada Martinez Sagner¹⁴, Emel Aygören-Pürsün¹⁵, Bruce Ritchie¹⁶, Gordon L Sussman^{17,18}, John Anderson¹⁹, Kimito Kawahata²⁰, Yusuke Suzuki²¹, Petra Staubach²², Regina Treudler²³, Henrike Feuersenger²⁴, Lolis Wieman²⁵, Iris Jacobs²⁵ & Markus Magerl^{26,27}

Erster Entwurf eingereicht am 6. Oktober 2023; angenommen zur Veröffentlichung am 23. November 2023; online veröffentlicht am 22. Dezember 2023

Zusammenfassung

Worum geht es in dieser Zusammenfassung?

Dies ist eine Zusammenfassung des wissenschaftlichen Artikels über die klinische Studie „VANGUARD“, der im Februar 2023 in der Fachzeitschrift *The Lancet* veröffentlicht wurde. Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene **genetische Erkrankung**, die Schwellungen am ganzen Körper (sogenannte HAE- oder Schwellungsattacken) verursacht. Schwellungsattacken in den oberen Atemwegen (einschließlich Zunge und Stimmbändern) können lebensbedrohlich sein, weil sie die Atmung erschweren. Die Schwellungsattacken können oft und ohne Vorwarnung auftreten, und Personen, die an HAE leiden, haben eine schlechtere Lebensqualität als andere. In der VANGUARD-Studie haben die Forscher untersucht, wie sicher ein neues Medikament namens Garadacimab ist und ob es Schwellungsattacken verhindern kann. Garadacimab wurde einmal monatlich mit einer Nadel subkutan (d. h. direkt unter die Haut) gespritzt.

Was waren die Ergebnisse?

In der VANGUARD-Studie erhielten die Patienten Garadacimab oder Placebo (ein identisch aussehendes Scheinmedikament ohne medizinische Wirkung, das zum Vergleich verwendet wurde). Dadurch wollten die Forscher herausfinden, ob Garadacimab Schwellungsattacken besser verhindern konnte als Placebo. Die Patienten, die Garadacimab erhielten, hatten sehr wenige oder gar keine Schwellungsattacken, während bei denjenigen, die Placebo erhielten, weiterhin Attacken auftraten. Garadacimab bot Schutz vor Schwellungsattacken, kurz nachdem es zum ersten Mal verabreicht worden war, und der Schutz hielt während der 6-monatigen Behandlung an. Die meisten Patienten, die Garadacimab erhielten (62 %), hatten während der 6-monatigen Behandlung keine Schwellungsattacken (waren attackenfrei), während 100 % der Patienten, die Placebo erhielten, im Studienverlauf Schwellungsattacken hatten. Unter den Patienten, die Garadacimab erhielten, gab es mehr Patienten (82 %) als in der Placebo-Gruppe (33 %), die in ihrem Leben eine „gute“ oder „ausgezeichnete“ Erfahrung mit HAE hatten. Die Nebenwirkungsraten waren bei Patienten in der Garadacimab- und in der Placebo-Gruppe ungefähr gleich. Nur 5 % (2 von 39) der Patienten, die Garadacimab erhielten, hatten Beschwerden oder Hautveränderungen an der Einstichstelle, während es in der Placebo-Gruppe 12 % (3 von 25) waren.

Was bedeuten die Ergebnisse?

Die Verabreichung von Garadacimab einmal pro Monat trägt dazu bei, dem Auftreten von Schwellungsattacken vorzubeugen, wobei die meisten Patienten während der 6-monatigen Behandlung attackenfrei bleiben. Garadacimab hatte nur sehr wenige, meist leichte oder mittelstarke Nebenwirkungen. Insgesamt ist Garadacimab eine nützliche Behandlung zur Prävention von Schwellungsattacken bei HAE.

Wie spricht man das aus? (klicken Sie zweimal auf das Symbol, um den Ton abzuspielen)...

- **Antikörper:** an-ti-kör-per
- **Bradykinin:** bra-di-ki-nin
- **C1-Inhibitor:** tse-1-in-hi-bi-tor
- **Faktor XII:** fak-tor-zwölf
- **Garadacimab:** ga-ra-da-ci-mab
- **Hereditäres Angioödem:** he-re-di-tä-res an-gi-o-ö-dem
- **Kallikrein:** kal-li-kre-in
- **Kinin:** ki-nin
- **Placebo:** pla-ze-bo
- **Prophylaxe:** pro-phy-la-xe
- **SERPING1:** ser-ping-eins
- **Subkutan:** sub-ku-tan

Genetische Erkrankung: Krankheiten, die durch Veränderungen der DNA einer Person verursacht werden. Sie können sich spontan entwickeln oder von den Eltern an die Kinder weitergegeben werden.

Wo kann ich den Originalartikel finden, auf dem diese Zusammenfassung basiert?

Der vollständige Originalartikel mit dem Titel „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“ (Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab, einem Faktor-XIIa-Inhibitor zur Prävention des hereditären Angioödems (VANGUARD): eine weltweite, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie) wurde in der Zeitschrift „The Lancet“ veröffentlicht und ist erhältlich unter: [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00350-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00350-1/fulltext)

Wer war der Sponsor dieser Studie?

Der **Sponsor** dieser Studie war CSL Behring.

Sponsor: ein Unternehmen oder eine Organisation, das/die eine klinische Studie beaufsichtigt und finanziert. Außerdem erfasst und analysiert der Sponsor die Ergebnisse der Studie.

Für wen ist dieser Artikel?

Diese Zusammenfassung ist für Menschen mit hereditärem Angioödem (HAE), ihre Angehörigen und/oder Betreuer, medizinische Fachkräfte (einschließlich derer, die Patienten helfen, die beste HAE-Behandlung zu finden) und HAE-Patientenvertreter.

Was ist HAE?

HAE ist eine seltene genetische Erkrankung, die etwa einen von 50.000 Menschen betrifft. HAE verursacht unvorhersehbare, manchmal schwere Schwellungen, sogenannte HAE- oder Schwellungsattacken, in verschiedenen Körperregionen.

Folgende Körperregionen können von diesen Attacken betroffen sein:



Die oberen Atemwege (Mund, Zunge, Rachen und Stimmritze), was die Atmung erschweren und unter Umständen zum Tod durch Ersticken führen kann.

Der Darm, was zu Appetitverlust, starken Magenschmerzen, Erbrechen und Übelkeit führen kann.

Hautbereiche, beispielsweise der Hände, der Füße und der Genitalien. Die Schwellung kann behindernd sein, so dass die Ausführung alltäglicher Tätigkeiten wie Umhergehen oder Verlassen des Hauses schwierig wird.

Schwellungsattacken treten häufig und mitunter ohne Vorwarnung auf, was für Menschen mit HAE eine große Belastung während und zwischen den Attacken darstellt.

Welchen Belastungen sind Menschen mit HAE ausgesetzt?



Schmerzen und Unbehagen während der Schwellungsattacken, die lebensbedrohend sein können



Schwierigkeit, alltägliche Tätigkeiten zu planen und auszuführen



Verstärkte Angstgefühle und Depressionen, weil die Betroffene nicht wissen, wann die Attacken auftreten werden



Fernbleiben vom Arbeitsplatz oder der Schule, was sich auf die Karriere oder die Ausbildung und den Lebensstandard auswirkt



Finanzieller Druck aufgrund der Behandlungskosten und versäumter Arbeitstage

Wodurch wird HAE verursacht?

Ein Blutprotein (Bluteiweiß), der sogenannte aktivierte Faktor XII, aktiviert eine Gruppe von Proteinen des Kontaktsystems (ein System, das den Blutdruck, die Blutgerinnung und Schwellungen reguliert). Ein Teil des Kontaktsystems wird Kallikrein-Kinin-System genannt.

Wenn das Kallikrein-Kinin-System aktiviert wird, produziert es Bradykinin, ein Protein, das Blutgefäße durchlässiger macht. Das hat zur Folge, dass Flüssigkeiten in die umliegenden Gewebe austreten.



Ein gewisser Flüssigkeitsaustritt aus den Blutgefäßen ist normal und ein entscheidender Teil des normalen Blutkreislaufs.



Zu viel Bradykinin führt dazu, dass große Mengen an Flüssigkeit in die Gewebe gelangen, die dann anschwellen, was potenziell lebensbedrohlich ist.

Um dies zu verhindern, wird das Kallikrein-Kinin-System von einem natürlich im Blut vorkommenden Protein, dem C1-Inhibitor, streng kontrolliert. Die meisten Menschen mit HAE werden mit einem Defekt im sogenannten *SERPING1*-Gen geboren, welches das C1-Inhibitor-Protein produziert. Das bedeutet, dass Menschen mit HAE entweder weniger C1-Inhibitor-Proteine als gesunde Menschen (HAE Typ I) oder nicht funktionsfähige C1-Inhibitor-Proteine (HAE Typ II) haben.

Bei Menschen mit HAE führt die Tatsache, dass sie nicht genug oder defekte C1-Inhibitor-Proteine haben, zu einer Überreaktion des Kallikrein-Kinin-Systems. Diese bewirkt, dass sich Bradykinin anreichert und zu viel Flüssigkeit in die umliegenden Gewebe gelangt, was Schwellungsattacken zur Folge hat.

Schwellungsattacken können spontan auftreten oder durch „Trigger“ wie beispielsweise operative Eingriffe und zahnärztliche Behandlungen, die diesen Prozess aktivieren, ausgelöst werden.

Wie können Menschen mit HAE behandelt werden?

Bedarfsbehandlung:

Wenn eine Schwellungsattacke beginnt, können die Patienten diese Art von Behandlung sofort anwenden, um die Symptome zu lindern und die Schwellung zu reduzieren.

Kurzzeitprophylaxe (vorbeugende Behandlung)

Die Patienten können diese Art von vorgeplanter Behandlung zur Vermeidung von Schwellungsattacken anwenden, und zwar vor Situationen, von denen bekannt ist, dass sie eine Attacke auslösen können, wie beispielsweise operative Eingriffe und zahnärztliche Behandlungen.

Langzeitprophylaxe:

Die Patienten können diese Art von Behandlung routinemäßig über einen bestimmten Zeitraum anwenden, um Schwellungsattacken vorzubeugen.

Es gibt verschiedene Behandlungsmethoden zur Langzeitprävention von Schwellungsattacken. Selbst mit einer Langzeitprophylaxe-Behandlung können Attacken auftreten (Durchbruchattacken). Bei Durchbruchattacken wird die Anwendung einer Bedarfsbehandlung empfohlen. In der VANGUARD-Studie wurde Garadacimab für den Einsatz zur Langzeitprophylaxe von Schwellungsattacken untersucht.

Warum war die VANGUARD-Studie erforderlich?

Es besteht die Notwendigkeit, zuverlässige Behandlungsmethoden zu entwickeln, die gut wirken, gut vertragen werden und sich für die Langzeitprophylaxe eignen, um Schwellungsattacken kurz nach der ersten Anwendung und über einen längeren Zeitraum vorzubeugen.

Was ist Garadacimab und wie wirkt es?

Garadacimab ist ein neues Medikament, das vom Patienten oder einem Betreuer einmal monatlich (alle 30 Tage, plus/minus 4 Tage) direkt unter die Haut gespritzt wird.

Garadacimab ist ein Antikörper (ein spezielles Protein) und wirkt anders als derzeit erhältliche HAE-Therapien: Es hemmt die Funktion des aktivierten Faktors XII.

Der aktivierte Faktor XII trägt bei Menschen mit HAE zur übermäßigen Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems und zur Überproduktion von Bradykinin (das Schwellungen verursacht) bei. Daher kann die Hemmung des aktivierten Faktor XII mit Garadacimab dazu beitragen, Schwellungsattacken zu reduzieren oder zu verhindern.

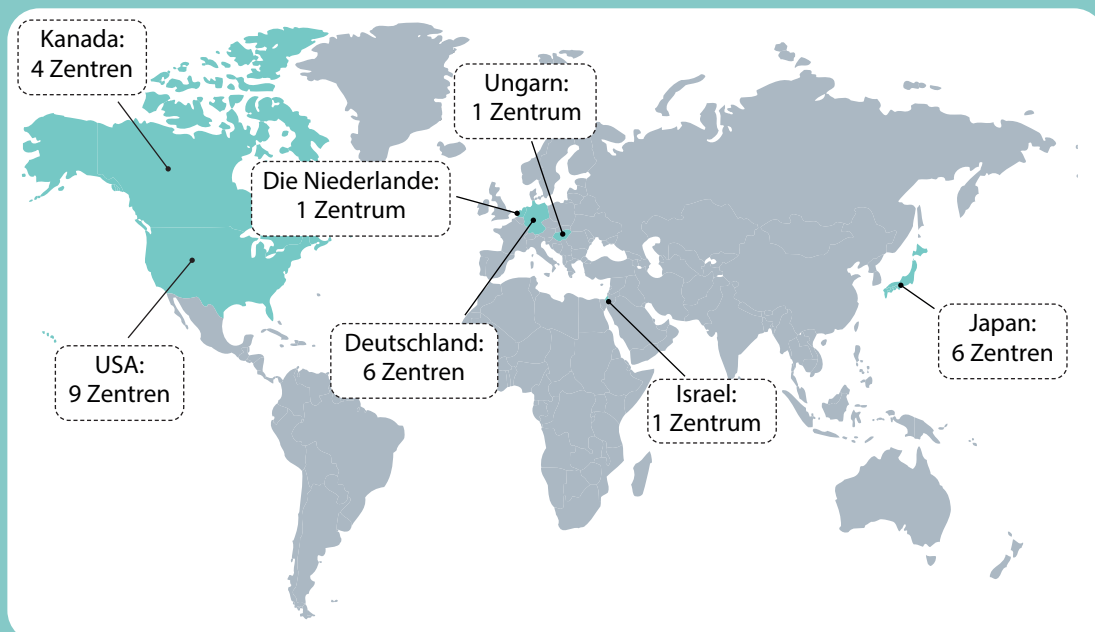
Garadacimab ist von den Aufsichtsbehörden noch nicht **zugelassen** und kann noch nicht verschrieben werden. Es ist zu hoffen, dass es bald zugelassen und verfügbar sein wird.

Zugelassen: wenn eine staatliche Behörde entscheidet, dass ein Arzneimittel ein akzeptables Sicherheitsprofil bei Patienten hat und für bestimmte Anwendungen wirksam ist, so dass es vermarktet und verkauft werden darf.

Was war die VANGUARD-Studie und wer hat daran teilgenommen?

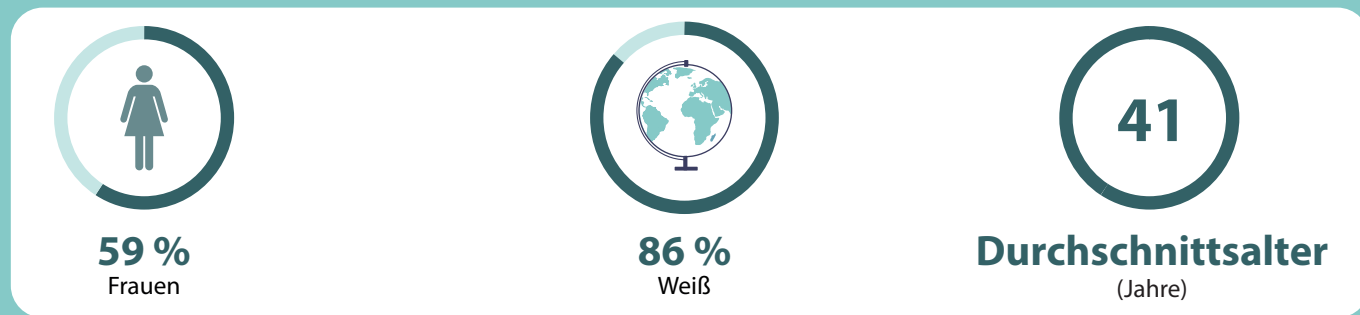
In der VANGUARD-Studie (die über ca. 16 Monate, von Januar 2021 bis Juni 2022 durchgeführt wurde), haben die Forscher untersucht, wie gut Garadacimab wirkte, um Schwellungsattacken bei hereditärem Angioödem zu verhindern, und ob es Nebenwirkungen verursachte.

Die weltweite Studie wurde in 28 spezialisierten Zentren rund um den Globus durchgeführt:



- Insgesamt nahmen 64 Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren mit HAE Typ I oder II an der VANGUARD-Studie teil und erhielten Garadacimab oder Placebo.
- Während der Studie setzten die Patienten andere Behandlungen zur Langzeitprophylaxe ab, um Beeinflussungen bei der Untersuchung der Wirksamkeit von Garadacimab zu vermeiden (dies wird manchmal als Auswaschphase bezeichnet).
- Die Patienten konnten bei Schwellungsattacken, die während der Studie auftraten, weiterhin ihre Bedarfsbehandlung anwenden.

Zu Beginn der Studie hatten die 64 Patienten, die Garadacimab oder Placebo erhielten, folgende Merkmale:



Welche Behandlungen erhielten die Patienten in der VANGUARD-Studie?

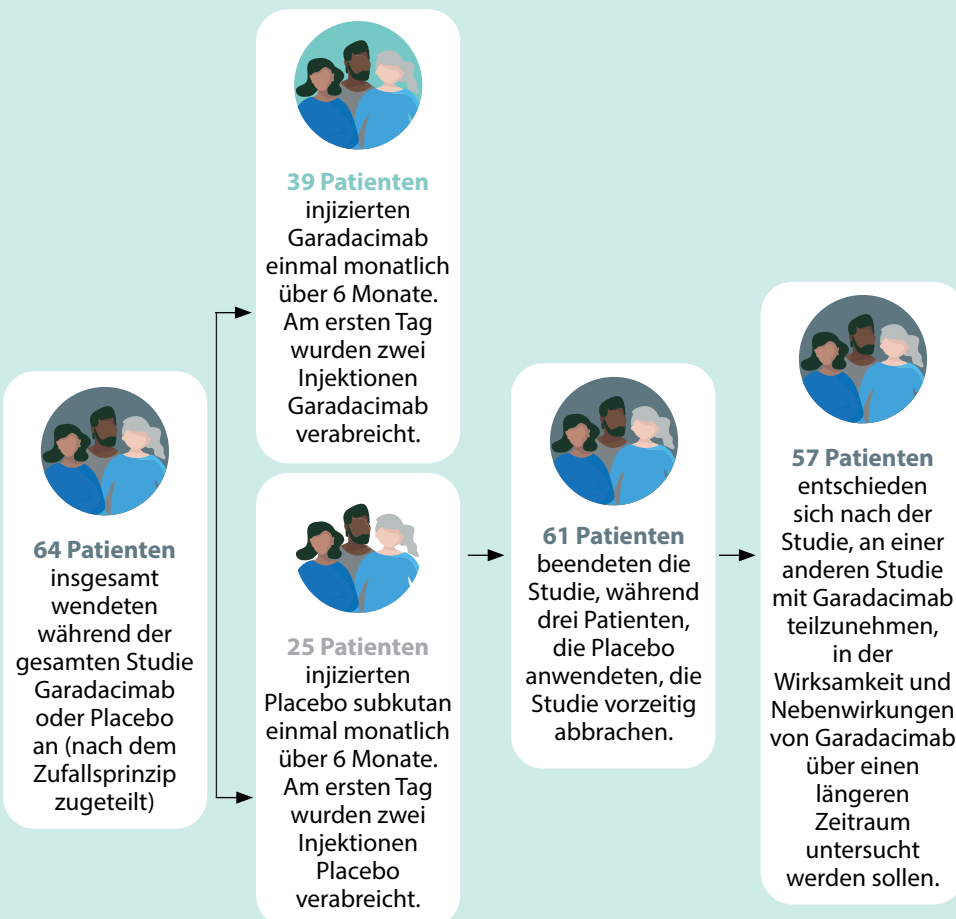
Vor Beginn der Verabreichung von Garadacimab oder Placebo wurden 1–2 Monate lang die Schwellungsattacken aufgezeichnet.

- Dadurch sollte festgestellt werden, wie oft Attacken auftraten, bevor mit der Verabreichung von Garadacimab oder Placebo in dieser Studie begonnen wurde.
- Die Patienten konnten bei Attacken, die während der Studie auftraten, ihre gewohnte Bedarfsbehandlung anwenden.

Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten folgende Merkmale aufweisen:

- 12 Jahre oder älter
- HAE Typ I oder II
- Mindestens drei Schwellungsattacken in den 3 Monaten vor Studienbeginn oder vor Beginn der Prophylaxe

Dies war eine doppelblinde Studie. Das bedeutet, dass weder die Patienten noch die Forscher wussten, wer Garadacimab oder Placebo erhielt.



Was wurde in der VANGUARD-Studie untersucht?

Was wollten die Forscher herausfinden?

Ob Garadacimab die Anzahl der Schwellungsattacken pro Monat im Vergleich zu Placebo über einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten reduziert. Dies war der primäre Endpunkt (das Hauptziel der Studie).

Wie stark Garadacimab die Rate der Schwellungsattacken, die bei den Patienten während der Behandlung auftraten, im Vergleich zu Placebo reduzieren konnte.

Wie viele Patienten, die mit Garadacimab behandelt wurden, während der Behandlung keine Schwellungsattacken hatten im Vergleich zu denen, die Placebo erhielten.

Ob die Patienten bessere Erfahrungen mit Garadacimab im Vergleich zu Placebo hatten.

Was wurde gemessen?

Die Anzahl der Schwellungsattacken pro Monat.

Der prozentuale Unterschied der Rate der Schwellungsattacken (Anzahl der Schwellungsattacken pro Monat) mit Garadacimab im Vergleich zu Placebo.

Die Anzahl der Patienten, die keine Schwellungsattacken hatten (attackenfrei waren).

Die Patienten haben ihre allgemeine Erfahrung mit der Behandlung auf einer Skala von 0 bis 4 beurteilt.
0 = „keins“ (Verschlechterung oder überhaupt kein Ansprechen)
1 = „schlecht“ (sehr geringes Ansprechen)
2 = „mittelmäßig“ (gewisses Ansprechen)
3 = „gut“ (gutes Ansprechen)
4 = „hervorragend“ (hervorragendes Ansprechen, so gut, wie man es sich vorstellen kann)

Was bedeuten die Messergebnisse?

Ein höherer Wert bedeutet, dass die Schwellungsattacken häufiger auftreten.

Je höher der prozentuale Unterschied, desto besser war Garadacimab im Vergleich zu Placebo in der Lage, Schwellungsattacken vorzubeugen.

Ein höherer Prozentsatz an attackenfreien Patienten zeigt, dass mehr Patienten vollständig vor Schwellungsattacken geschützt waren.

Ein höherer Prozentsatz der Patienten, die Garadacimab erhielten, berichtete über ein „gutes“ oder „hervorragendes“ Ansprechen, was darauf hinweist, dass die Patienten, die Garadacimab erhielten, ihr Leben mit der HAE-Erkrankung als besser empfanden als Patienten, die Placebo erhielten.

Was waren die allgemeinen Ergebnisse der VANGUARD-Studie?

Wie gut Garadacimab wirkte

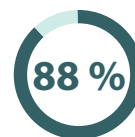
Nach sechsmonatiger Verabreichung von Garadacimab oder Placebo:



weniger Schwellungsattacken pro Monat im Durchschnitt bei Patienten, die Garadacimab erhielten (0,27), im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (2,01 Attacken pro Monat)



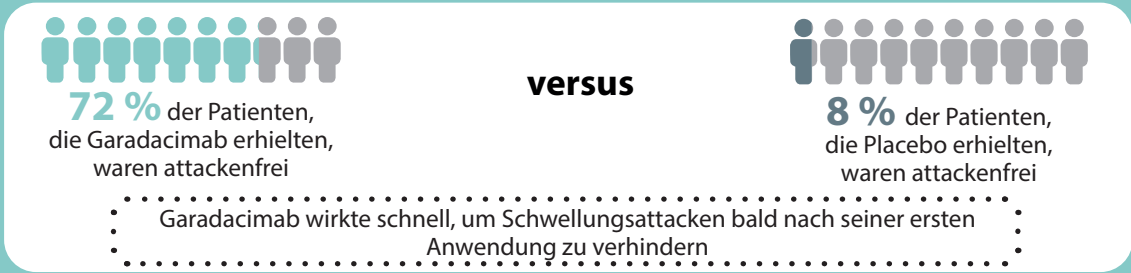
geringere Rate von mittelschweren bis schweren Attacken bei Patienten, die Garadacimab erhielten, im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten



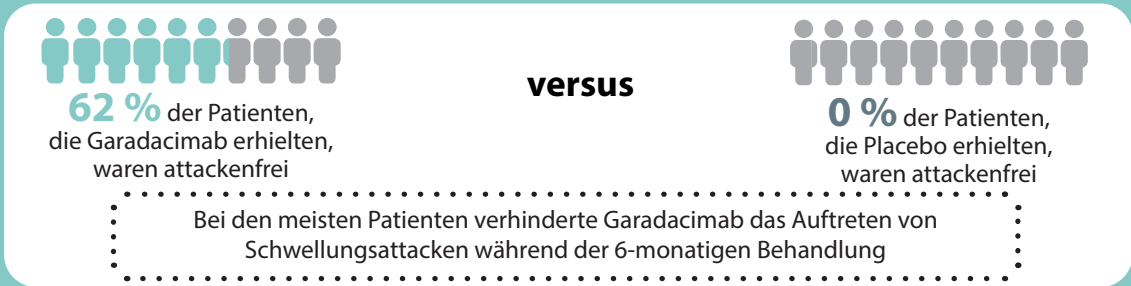
weniger Schwellungsattacken pro Monat, die eine Bedarfsbehandlung erforderten, bei Patienten, die Garadacimab erhielten, im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten

Anzahl attackenfreier Patienten

In den ersten 3 Monaten der Behandlung:

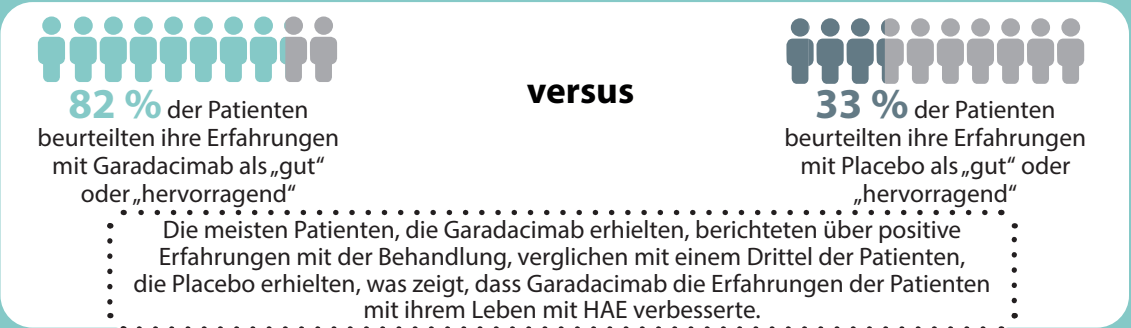


Während der gesamten 6-monatigen Behandlung:



Erfahrungsberichte der Patienten

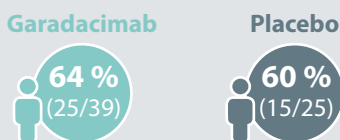
Nach 6-monatiger Behandlung:



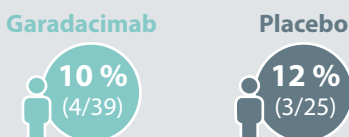
Welche Nebenwirkungen traten bei den Patienten in dieser Studie auf?

Die Anteile der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, und die Arten der Nebenwirkungen waren in der Garadacimab- und der Placebo-Gruppe ähnlich.

Anteil der Patienten mit **Nebenwirkungen** während der Studie:



Anteil der Patienten mit **behandlungsbedingten Nebenwirkungen**:



Nebenwirkungen: alle unerwarteten Ereignisse, die während der Studie auftraten, egal, ob sie durch Garadacimab oder Placebo verursacht wurden oder nicht.

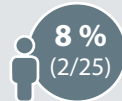
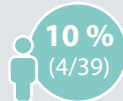
Behandlungsbedingte Nebenwirkungen: Nebenwirkungen, die nach Ansicht der Ärzte möglicherweise durch die Verabreichung von Garadacimab oder Placebo verursacht wurden.

Häufigste Nebenwirkungen

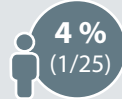
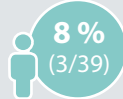
Garadacimab

Placebo

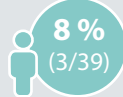
Infektion der oberen Atemwege



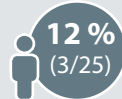
Nasopharyngitis (auch als Erkältung bekannt):



Kopfschmerzen:



Injektionsbedingte Nebenwirkungen:



Injektionsbedingte Nebenwirkungen:

Nebenwirkungen, die an der Einstichstelle auftraten, einschließlich Juckreiz, Blutergüssen oder Rötung der Haut.



Schwerwiegende Nebenwirkungen

Ein Patient, der Garadacimab erhielt, hatte eine Schwellungsattacke in den oberen Atemwegen. Diese wurde nicht durch die Anwendung von Garadacimab verursacht, aber da die Nebenwirkung während der Studie auftrat, musste sie überwacht und gemeldet werden. Der Patient wurde über Nacht zur Beobachtung im Krankenhaus behalten und erholte sich vollständig. Der Patient wurde weiterhin mit Garadacimab behandelt.

- Es traten keine Nebenwirkungen mit Blutungen oder Blutgerinnung, Anaphylaxie (schwere allergische Reaktion) oder Überempfindlichkeit (eine überreaktive Immunreaktion, wie im Studienprotokoll definiert) auf.
- Es gab keine Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen starben oder die Behandlung beenden mussten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die während der Studie eine zusätzliche medizinische Behandlung erforderten.

Was bedeuten die Ergebnisse der VANGUARD-Studie?

- Garadacimab verhinderte das Auftreten von Schwellungsattacken kurz nach der ersten Dosis, wobei der Schutz während der gesamten 6-monatigen Behandlung anhielt.
- Die meisten Patienten, die Garadacimab erhielten, empfanden ihr Leben mit HAE als besser als diejenigen, die Placebo erhielten.
- Bei den Patienten, die Garadacimab erhielten, traten ähnliche Nebenwirkungen auf wie bei denen, die Placebo erhielten.
- Insgesamt bedeuten die Ergebnisse, dass Garadacimab eine potenzielle neue Behandlungsmöglichkeit zur Vorbeugung von Schwellungsattacken bei HAE ist.

Wo kann ich mehr Informationen finden?

Mehr Informationen über die VANGUARD-Studie

Der Originalartikel, der in der Zeitschrift *The Lancet* veröffentlicht wurde, ist hier erhältlich:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00350-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00350-1/fulltext)

Sie können mehr über die VANGUARD-Studie lesen unter:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656418>

Mehr über klinische Studien im Allgemeinen erfahren Sie unter:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>

Mehr Informationen über HAE

Sie können mehr über HAE lesen unter: <https://haei.org/> und www.haea.org/

Angegliederte Institutionen

¹Allergy, Asthma and Immunology, Department of Medicine and Pediatrics, Penn State University, Hershey, PA, USA; ²Allergy, Immunology and Angioedema Center, Barzilai University Hospital, Ashkelon, Israel; ³Institute for Asthma and Allergy, Chevy Chase, MD, USA; ⁴Allergy & Asthma Clinical Research, Walnut Creek, CA, USA; ⁵University of Cincinnati, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Cincinnati, OH, USA; ⁶Bernstein Clinical Research Center, Cincinnati, OH, USA; ⁷Department of Internal Medicine and Haematology, Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Semmelweis-Universität, Budapest, Ungarn; ⁸Ottawa Allergy Research Corporation, Department of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, ON, Kanada; ⁹Department of Vascular Medicine, Amsterdam UMC, Amsterdam, Niederlande; ¹⁰Department of Nephrology, Saiyu Soka Hospital, Saitama, Japan; ¹¹Division of Allergy & Clinical Immunology, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; ¹²Allergy, Asthma & Immunology Associates Ltd, Internal Medicine, UA College of Medicine – Phoenix, Phoenix, AZ, USA; ¹³AARA Research Center, Dallas, TX, USA; ¹⁴HZRM Haemophilie-Zentrum Rhein Main, Mörfelden-Walldorf, Deutschland; ¹⁵Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt, Deutschland; ¹⁶Division of Hematology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Kanada; ¹⁷Gordon Sussman Clinical Research Inc, Toronto, ON, Kanada; ¹⁸Department of Clinical Immunology and Allergy, St Michael's Hospital, Toronto, ON, Kanada; ¹⁹AllerVie Clinical Research, Birmingham, AL, USA; ²⁰St Marianna University School of Medicine, Kawasaki-shi, Kanagawa, Japan; ²¹Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokio, Japan; ²²Universitätsmedizin, Mainz, Deutschland; ²³Universitätsklinikum Leipzig, Abteilung für Dermatologie, Venereologie und Allergologie, Leipziger Interdisziplinäres Centrum für Allergologie (LICA), Leipzig, Deutschland; ²⁴CSL Behring Innovation GmbH, Marburg, Deutschland; ²⁵CSL Behring, King of Prussia, PA, USA; ²⁶Institut für Allergologie, Charité–Universitätsmedizin Berlin, korporatives Mitglied der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland; ²⁷Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Immunologie und Allergologie, Berlin, Deutschland.

Danksagungen

Wir danken den Prüfern, den Koordinatoren der Prüfcentren und den Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, den Mitgliedern des unabhängigen Datenüberwachungskomitees (Data Monitoring Committee) Bruce Zuraw (Vorsitzender), Konrad Bork und Danny Cohn für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Studie; John-Philip Lawo, Ingo Pragst und Mary Scozzafava von CSL Behring für die Koordinierung der Studie und ihre unschätzbare Hilfe bei der Durchsicht des Manuskripts.

Offenlegung konkurrierender Interessen

Avner Reshef erhielt Forschungszuwendungen als Hauptprüfer, Referent und Berater für BioCryst, CSL Behring, Ionis, Pharming, Pharvaris, Shulov Innovative Science und Takeda/Shire. Bruce Ritchie war Referent und Beiratsmitglied für CSL Behring and Takeda, hat aber keine persönliche Vergütung für diese Tätigkeiten erhalten, hat an zahlreichen klinischen Studien für Prüfpräparate von BioCryst, CSL Behring, Dyax, Pharming und Takeda teilgenommen (er hält keine Patente oder Beteiligungen an diesen Unternehmen oder an diesem Produkt) und fungiert als ehrenamtlicher medizinisch-wissenschaftlicher Berater der Patientenorganisation Hereditary Angioedema (HAE) Canada. Emel Aygören-Pürsün erhielt Zuwendungen als Referentin/Beraterin und/oder Zuschüsse/Unterstützung als Prüfer von BioCryst, BioMarin, Centogene, CSL Behring, KalVista, Pharming, Pharvaris und Takeda/Shire. Erik S. G. Stroes erhielt Honorare für Vorträge/Beiratstätigkeiten von Amgen, AstraZeneca, Esperion, Ionis/Akcea, Merck, Novartis und Sanofi, die an die jeweilige Einrichtung gezahlt wurden. Gordon L. Sussman war Mitglied des Beirats von CSL Behring und hat an klinischen Studien für Prüfpräparate von Aimmune, Amgen, Aslan Pharmaceuticals, AstraZeneca, CSL Behring, DBV Technologies, Innovaderm Research, KalVista, Novartis und Pharvaris teilgenommen. Henriette Farkas erhielt Forschungszuwendungen von CSL Behring, Pharming und Takeda, war als Beraterin für BioCryst, CSL Behring, KalVista, ONO Pharmaceutical, Pharming und Takeda tätig und hat an klinischen Studien/Registern für BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming, Pharvaris und Takeda teilgenommen. Henrike Feuersenger ist Vollzeitangestellte der CSL Behring Innovation GmbH und Aktionärin der CSL Ltd. H Henry Li ist Referentin für BioCryst, CSL Behring, Pharming und Takeda und erhielt Forschungs- und Beratungszuwendungen von BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Ionis, Pharming, Pharvaris und Takeda. Inmaculada Martinez Sagueer erhielt Zuwendungen, Forschungsgelder und Reisekostenzuschüsse von BioCryst, CSL Behring, KalVista, Octapharma, Pharming und Takeda/Shire und/oder war als Beraterin und/oder Mitglied in Beiräten für diese Unternehmen tätig. Iris Jacobs ist Vollzeitangestellte bei CSL Behring LLC und Aktionärin von CSL Ltd. Isao Ohsawa erhielt Zuwendungen und/oder war als Berater tätig und/oder Beiratsmitglied für CSL Behring, Takeda/Shire und Torii Pharmaceutical. John Anderson ist Mitglied des Referentenbüros für BioCryst, CSL Behring, Pharming und Takeda, er erhielt Beratungshonorare von und ist Prüfer für BioCryst, BioMarin, CSL Behring, KalVista, Pharming, Pharvaris und Takeda und erhielt Beratungshonorare von Cycle Pharmaceuticals. Jonathan A. Bernstein ist Berater und Hauptprüfer für BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Ionis, KalVista, Pharming, Pharvaris und Takeda/Shire sowie Berater für Astria, Cycle Pharmaceuticals und ONO Pharmaceutical. Joshua S. Jacobs ist Referent für AstraZeneca, CSL Behring, GSK, Regeneron, Sanofi Genzyme, Takeda/Shire und Teva und erhielt Forschungsgelder/Beraterhonorare von Allakos, AstraZeneca, Astria Therapeutics, BioCryst, CSL Behring, Fresenius Kabi, Genentech, GSK, Pharvaris, Novartis, Regeneron und Takeda/Shire. Kimito Kawahata hat keine Beraterhonorare, Zuwendungen oder Zuschüsse erhalten, ist kein Aktionär eines pharmazeutischen Unternehmens und war Prüfer für CSL Behring. Lolis Wieman ist Vollzeitmitarbeiterin bei CSL Behring LLC und Aktionärin von CSL Ltd. Markus Magerl erhielt finanzielle Unterstützung von CSL Behring für die Tätigkeit als Prüfer im Studienzentrum während der Durchführung der Studie sowie persönliche Zuwendungen von Astria, BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming, Pharvaris und Takeda. Michael E. Manning ist Referent für Amgen, AstraZeneca, BioCryst, Blueprint, CSL Behring, Genentech, GSK, Pharming, Sanofi/Regeneron und Takeda, erhielt Forschungszuwendungen von Allakos, BioCryst, CSL Behring, GSK, KalVista, Merck, Novartis, Pharming, Pharvaris und Takeda und war als Berater für BioCryst, CSL Behring, Cycle Pharmaceuticals, KalVista, Pharming und Takeda tätig. Petra Staubach hat Zuwendungen, Forschungsgelder und Reisekostenzuschüsse erhalten und/oder war als Beraterin und/oder Mitglied von Beiräten für CSL Behring, Octapharma, Pharming, Shire und Takeda tätig. Raffi Tachdjian ist Referent für AstraZeneca, BioCryst, CSL Behring, Grifols, GSK, Pharming, Sanofi/Regeneron und Takeda, war als Berater für BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming und Takeda tätig und erhielt Zuschüsse/Forschungsunterstützung von BioCryst, CSL Behring, Ionis, KalVista, Pharvaris und Takeda. Regina Treudler hat Zuwendungen, Reisekostenzuschüsse erhalten und/oder an klinischen Studien und/oder Beiräten für CSL Behring, Shire und Takeda teilgenommen.

Timothy J. Craig ist Referent für Astria Therapeutics, BioMarin, CSL Behring, Grifols, Regeneron und Takeda und erhielt Forschungs- und Beratungszuschüsse von Astria Therapeutics, BioCryst, BioMarin, CSL Behring, GSK, Intellia, Ionis, KalVista, Pharvaris und Takeda. Er ist Mitglied des Medizinischen Beirats der US Hereditary Angioedema Association und Direktor des ACARE International Angioedema Center an der Penn State University in Hershey, PA, USA. William H. Yang war als Referent und Beiratsmitglied für CSL Behring, Merck, Novartis, Sanofi Genzyme und Takeda/Shire tätig und erhielt Zuwendungen von diesen Unternehmen, erhielt Forschungszuwendungen von Aimmune, ALK, Amgen, AnaptysBio, Aslan Therapeutics, AstraZeneca, BioCryst, Celgene, CSL Behring, DBV Technologies, Dermira, Eli Lilly, Galderma, Genentech/Roche, Glenmark, GSK, Haleon, Ionis, Incyte Biosciences, Novartis, Novavax, Pharming, Pharvaris, Providence, Regeneron, Sanofi Genzyme, Takeda/Shire und VBI, ist als medizinischer Berater (ehrenamtlich) für die Patientenorganisation HAE Canada tätig und ist Mitglied von Referenz- und Exzellenzzentren für Angioödeme. William R. Lumry ist Referent für AstraZeneca, CSL Behring, Grifols, GSK, Optinose, Pharming, Sanofi/Regeneron und Takeda/Shire, war als Berater für Astria Therapeutics, BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Fresenius Kabi, Intellia, KalVista, Pharming, Pharvaris und Takeda/Shire tätig, ist Mitglied des Medizinischen Beirats der US Hereditary Angioedema Association und erhielt Zuwendungen/Forschungsunterstützung von BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Grifols, Ionis, KalVista, Takeda/Shire und Teva. Yusuke Suzuki erhielt Referentenhonorare von AstraZeneca, Novartis, Takeda/Shire und Torii Pharmaceutical und war Prüfer für CSL Behring. Die Autoren haben, abgesehen von den offengelegten Beziehungen, keine anderen relevanten Verbindungen oder finanziellen Beteiligungen zu Organisationen oder Unternehmen, die ein finanzielles Interesse an oder einen finanziellen Konflikt mit den im Manuskript behandelten Themen oder Materialien haben.

Offenlegung bezüglich Medical Writing

Unterstützung beim Medical Writing leistete Jed Avisar, MSc (OPEN Health Communications, London, UK) und diese wurde von CSL Behring finanziert.