

ÜBERSICHTSARBEIT

Rezidivierende Angioödeme mit potenzieller Erstickungsgefahr

Konrad Bork

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Rezidivierende Angioödeme treten an der Haut, seltener an Zunge, Magen-Darm-Trakt und Larynx auf. Das gleiche klinische Symptom „Angioödem“ gehört zu verschiedenen Krankheitsentitäten. Eine Erstickung durch ein Ödem mit Verschluss der oberen Luftwege kommt selten vor, ist jedoch ein beständiges Risiko dieser Patienten.

Methoden: Selektive Literaturrecherche; eigene klinische Erfahrungen des Autors basieren auf jahrzehntelanger Betreuung zahlreicher Patienten in einer speziellen Angioödem-Sprechstunde.

Ergebnisse: Das hereditäre Angioödem durch C1-Esterase-Inhibitor-Mangel ist besonders gut erforscht, fast alle Stufen vom ursächlichen Gendefekt bis zum Symptom Angioödem sind bekannt. Bradykinin ist der wichtigste Mediator. Neuartige Therapieoptionen (Icatibant, Heimselbstbehandlung sowie Langzeitbehandlung mit C1-Inhibitor-Konzentrat) haben hier zu einer verbesserten Situation geführt. Seit einigen Jahren ist eine weitere Form des hereditären Angioödems bekannt, die nicht auf einem Mangel an C1-Inhibitor beruht, sondern auf Mutationen im Gerinnungsfaktor XII oder auf noch unbekanntem genetischen Veränderungen. Die medikamentöse Therapie unterscheidet sich bei den verschiedenen Angioödemkrankheiten wesentlich. Im Notfall eines fortgeschrittenen und vital bedrohlichen Verschlusses der oberen Luftwege sind sofortige Maßnahmen zum Offenhalten der oberen Luftwege notwendig.

Schlussfolgerung: Voraussetzung für eine adäquate Therapie der rezidivierenden Angioödeme ist eine diagnostische Zuordnung zu einer der Formen der hereditären oder erworbenen Angioödeme

Als Angioödeme (oder auch Quincke-Ödeme) bezeichnet man 1 bis 7 Tage andauernde Ödeme, die in unregelmäßigen Abständen rezidivieren. Zielorgane sind Haut, Zunge, Glottis beziehungsweise Larynx, Magen-Darm-Trakt und eventuell andere Weichteilorgane. Das gleiche klinische Symptom „Angioödem“ gehört zu verschiedenen Krankheitsentitäten (*Kasten 1, Grafik 1*). In Deutschland leiden nach Schätzung des Autors mehrere Tausend Patienten an einer der Formen der rezidivierenden Angioödeme. Selten zwar, doch immer wieder kommen hierbei plötzliche Erstickungsfälle vor (1). Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, auf die unterschiedlichen Krankheitsbilder der rezidivierenden Angioödeme und das praktische Vorgehen hinzuweisen und die neueren Entwicklungen auf diesem Gebiet darzustellen. Für die Literaturrecherche wurde „PubMed“ benutzt (Schlagwörter: angioedema, C1-inhibitor deficiency).

Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel

Bei dieser Erkrankung konnten bis heute fast alle pathogenetischen Schritte zwischen dem ursächlichen Gendefekt und dem klinischen Symptom „Angioödem“ aufgeklärt werden. Außer den bisher bekannten gibt es neuartige Therapieoptionen, die in verschiedene Stufen der Pathogenese eingreifen.

Epidemiologie

Die Prävalenz des hereditären Angioödems (HAE) durch C1-INH-Mangel (HAE-C1-INH) dürfte bei etwa 1 : 50 000 liegen (2). In Deutschland sind etwa 1 200 Patienten mit dieser Krankheit diagnostiziert. Frauen und Männer sind, soweit bekannt, gleich häufig betroffen, bei Frauen ist die Krankheit im Durchschnitt allerdings stärker ausgeprägt (3).

Genetik

Das HAE-C1-INH wird autosomal dominant vererbt. Das Gen, das den C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) codiert, liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 11 in der Subregion q12–q13.1 und besteht aus 8 Exons und 7 Introns. Durch neue Techniken zur Erkennung von Mutationen sind inzwischen Mutanten bekannt, bis heute sind es mehr als 200 (e1, e2). Patienten mit HAE Typ 1 (85 % der Patienten) besitzen ein normal exprimiertes C1-INH-Gen und ein abnormales oder deletiertes Gen, das nicht exprimiert wird. Patienten mit einem HAE Typ II besitzen ebenfalls ein normales Gen, das

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(23): 408–14
DOI: 10.3238/arztebl.2010.0408

Universitäts-Hautklinik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz:
 Univ.-Prof. Dr. med. Bork

andere Gen ist abnormal und wird exprimiert, es führt zur Synthese eines dysfunktionellen C1-INH. Der HAE Typ II (15 % der Patienten) entsteht durch Punktmutationen im C1-INH-Gen. Bei etwa 20 % der Patienten liegen Neumutationen vor.

Pathogenese

Der C1-INH (*Kasten 2*) kontrolliert die spontane Autoaktivierung der ersten Komplement-Komponente (C1) ebenso wie aktiviertes C1. Ein Mangel an funktionellem C1-INH führt zu einer Aktivierung der Anfangsphase des Komplementsystems, und hieraus folgt eine permanente Verminderung von C4 im Plasma. Heute ist bekannt, dass jedoch nicht die inhibitorische Wirkung des C1-INH auf das Komplementsystem, sondern diejenige auf das Kallikrein-Kinin-System die wesentliche pathogenetische Rolle beim HAE-C1-INH spielt (*Grafik 2*). Der C1-INH ist für die Inhibition des größten Teils von Plasmakallikrein und Faktor XIIa verantwortlich und ist hierdurch der wichtigste Regulator der Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems. Bei akuten Attacken eines HAE wird Kallikrein durch den Mangel an C1-INH nicht ausreichend inhibiert, es kommt es zu einer Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems (Kontaktsystems), und am Ende der Kaskade entsteht vermehrt Bradykinin, der Hauptmediator der vaskulären Permeabilitätssteigerung und damit der Ödeme des HAE-C1-INH.

Klinische Symptome

Klinisch ist das HAE-C1-INH durch rezidivierende Schwellungen der Haut (Extremitäten, Gesicht, Genitale), durch Magen-Darm-Attacken (schmerzhafte Bauchkrämpfe, eventuell Kreislaufsymptome, Erbrechen, Diarrhöen) sowie durch Ödeme des Larynx und weiterer Organe gekennzeichnet (*Abbildung 1*), (3–5). Todesfälle betreffen am ehesten Patienten, deren Krankheitsbild nicht diagnostiziert wurde (1, 5).

Verlauf

Das HAE-C1-INH manifestiert sich am häufigsten in der ersten, häufig aber auch in der zweiten Lebensdekade, bei wenigen Patienten auch später. Danach kommt es zu rezidivierenden Ödemattacken, deren Frequenz von Patient zu Patient beträchtlich variiert. In einer Untersuchungsreihe hatten etwa 70 Prozent der Patienten 12 oder weniger Attacken jährlich und 30 Prozent mehr als 12 Attacken (2).

Auslöser der Ödemattacken

Ein Teil der Attacken wird durch Traumen, Druck, psychische Stresssituationen, Menstruation, Ovulation und Infektionskrankheiten ausgelöst. Die Neigung zu Ödemattacken kann massiv durch die Einnahme von ACE-Hemmern verstärkt werden; diese sind beim HAE kontraindiziert. Auch die Einnahme von ATII-Rezeptorblockern kann die Neigung zu Ödemattacken verstärken, allerdings seltener. In gleicher Weise können sich die Attacken bei Frauen häufen, die östrogenhaltige Antikonzeptiva oder Östrogene als hormonale Substitutionstherapie erhalten (e4).

KASTEN 1

Angioödemkrankheiten mit und ohne Mangel an C1-Inhibitor

- hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel
 - Typ I (verminderte Aktivität und Konzentration des C1-Inhibitors im Plasma)
 - Typ II (verminderte Aktivität bei normaler oder erhöhter Konzentration des C1-Inhibitors im Plasma)
- hereditäres Angioödem mit normalem C1-Inhibitor
- hereditäres Angioödem durch Mutationen im Faktor-XII-Gen
- hereditäres Angioödem bei unbekannter genetischer Basis
- Angioödeme durch erworbenen Mangel an C1-Inhibitor
- Angioödeme durch ACE-Hemmer oder andere Medikamente
- rezidivierende Angioödeme bei chronischer Urtikaria
- rezidivierende idiopathische Angioödeme
- Angioödeme bei allergischer oder pseudoallergischer Reaktion

Diagnostik

Die Laboratoriumsdiagnostik sollte bei klinischem Verdacht folgende Parameter umfassen:

- C1-INH-Konzentration
- C1-INH-Aktivität
- C4
- bei Verdacht auf einen erworbenen C1-INH-Mangel zusätzlich auch C1q, CH50 sowie Auto-Antikörper gegen C1-INH.

Die Diagnose HAE-C1-INH ergibt sich aus den rezidivierenden Schwellungen der Haut, den abdominalen Schmerzzacken, dem Larynxödem und der positiven Familienanamnese in Verbindung mit den zugehörigen Laborbefunden, also der verminderten C1-INH-Aktivität und (meist) -Konzentration sowie dem verminderten C4 im Plasma. Genetische Untersuchungen sind möglich. Familienuntersuchungen, zumindest der nahen Blutsverwandten, sind erforderlich.

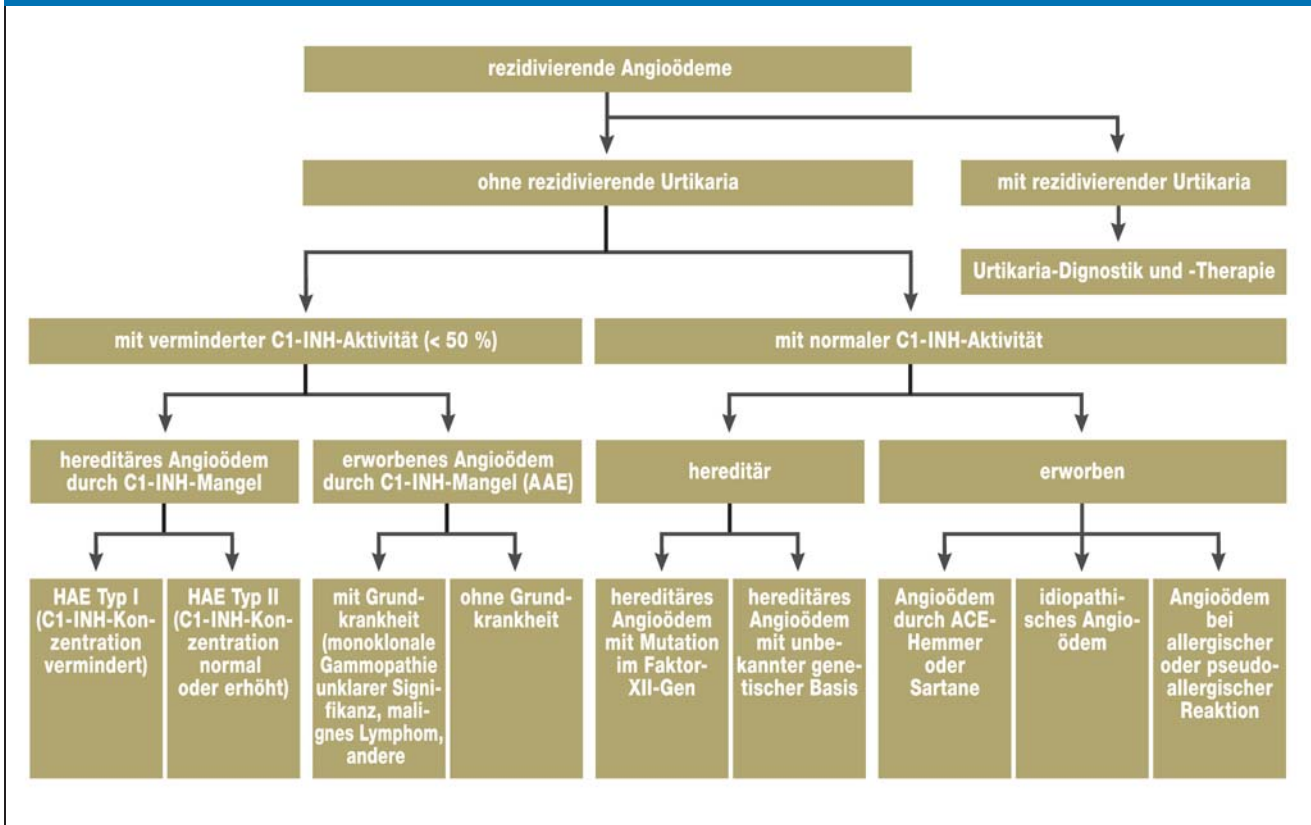
Therapie

Das HAE-C1-INH ist eine komplexe Krankheit, die bei stärkerer Ausprägung vielfältig in das Leben der Betroffenen eingreift. Die medikamentöse Therapie erfolgt bei vielen Patienten gemäß der Natur der Krankheit über viele Jahre, Jahrzehnte oder lebenslang. Therapieziele sind:

- Vermeidung einer Erstickung des Patienten
- Linderung der Symptomatik.

Da eine plötzlich (innerhalb von Stunden) eintretende Erstickung in jedem Lebensalter erfolgen kann und nahezu immer unvorhergesehen auftritt, ist die Übernahme der Behandlung eines Patienten mit HAE-C1-INH durchaus verantwortungsvoll. Eine umfangreiche, detaillierte Aufklärung des Patienten über die Symptome, insbesondere Anfangssymptome, eines Larynxödems (wie Kloßgefühl, Schluckbeschwerden, Stimmveränderungen, beginnende Dyspnoe) ist obligat, ebenso sollte der Patient über einen Plan verfügen, was bei diesen Symptomen zu

GRAFIK 1



Flussdiagramm zur Diagnose rezidivierender Angioödeme

erfolgen hat. In gleicher Weise sind Familienangehörige über die Erkrankung und die erforderlichen Maßnahmen zu informieren. Da alle diese Maßnahmen wichtig und zeitaufwendig sind, ist es ratsam, die Erfahrungen eines HAE-Behandlungszentrums zu nutzen. Im Idealfall ein HAE-Patient wohnortnah durch den Hausarzt beziehungsweise behandelnden Arzt in Zusammenarbeit mit einem HAE-Behandlungszentrum betreut. Die beiden größten Behandlungszentren in Deutschland, in denen überdies jahrzehntelange Erfahrungen mit HAE-Patienten bestehen, sind die Hautklinik der Universität Mainz und die Universitätskinderklinik Frankfurt am Main.

Therapie der akuten Ödemattacken

Indikation

Geringfügige Schwellungen der Hände und Füße sind im allgemeinen nicht behandlungsbedürftig. Gesichtsschwellungen des HAE sollten behandelt werden, da relativ häufig danach ein Larynxödem auftritt. Bei milden Abdominalattacken kann die Behandlung mit krampf lösenden Suppositorien ausreichen. Die meisten abdominalen Attacken sind stark schmerzhaft, so dass eine Behandlung mit C1-Inhibitor-Konzentrat oder Icatibant erforderlich wird. Patienten mit einem hereditären Angioödem im Kopfbereich mit Ödem des Pharynx oder Larynx sind wegen der drohenden Ersticken Gefahr ein Notfall und sollten unverzüglich stationär behandelt

werden. Die Therapie bei einem Larynxödem richtet sich danach, wie weit das Larynxödem fortgeschritten ist. Bei vital bedrohlicher Dyspnoe sollte unverzüglich eine Intubation, auch unter Benutzung einer Fiberoptik, oder im äußersten Notfall eine Koniotomie erfolgen. Die medikamentöse Therapie der Wahl ist die Behandlung mit einem C1-INH-Konzentrat oder mit Icatibant.

C1-INH-Konzentrat

Intravenös gegebenes, humanes C1-INH-Konzentrat hat sich bei akuten Attacken als sicher und hochwirksam erwiesen. In Deutschland besteht eine 30-jährige Erfahrung hiermit (e5). In einer Reihe von Beobachtungsstudien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit bei Larynxödem (6, e6), Bauchschmerzattacken (7) und Hautschwellungen (8) des HAE-C1-INH nachgewiesen. Eine kontrollierte und randomisierte Studie hierzu wurde 1996 publiziert (9). Eine weitere Studie, eine Studie zur Zulassung von Berinert in den USA, wurde kürzlich publiziert (10). Unerwünschte Wirkungen sind selten (bei < 1/1 000 Anwendungen) und umfassen allergisch-anaphylaktische Reaktionen und/oder eine Temperaturerhöhung.

Bei akuten Attacken ist eine frühzeitige Injektion empfehlenswert. Ein Teil der Patienten injiziert sich das Präparat inzwischen selbst oder lässt es sich von nahen Angehörigen injizieren, nach entsprechender vorheriger Schulung (Heimselfbehandlung) (11, e7).

KASTEN 2

C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)

- **Eigenschaften**
 - Glykoprotein
 - einkettig
 - 478 Aminosäuren
 - Molekulargewicht; 105 000 kDa
- **Bildungsort**
 - Bildung hauptsächlich in Hepatozyten, geringfügig auch in Blutmonozyten, Hautfibroblasten und endothelialen Zellen der Nabelschnur.
- **Zugehörigkeit**
 - gehört zur SERPIN-Familie der Serin-Proteasen-Inhibitoren
- **Funktionen**
 - Hauptinhibitor verschiedener Komplementsystem-Proteasen (C1r, C1s, Mannan-bindende, Lektin-assoziierte Serinprotease [MASP] 1 und 2)
 - Hauptinhibitor von Kallikrein und Faktor XIIa, den Proteasen des Kallikrein-Kinin-Systems
 - geringerer Inhibitor von Plasmin, einer Protease des fibrinolytischen Systems, sowie von Faktor XIa, einer Protease des Gerinnungssystems

Icatibant

Icatibant ist ein Bradykinin-B2-Rezeptorantagonist, in seiner Struktur ähnlich dem Bradykinin. Durch eine Antagonisierung der Bindung von Bradykinin an den Rezeptor kann eine akute Attacke eines HAE durch C1-INH-Mangel behandelt werden. In einer nichtkontrollierten (12) und zwei kontrollierten und randomisierten Studien (Zulassungsstudien mit 130 Patienten, Publikation in Vorbereitung) erwies sich das subkutan injizierbare Icatibant als wirksam und sicher bei akuten Attacken des HAE-C1-INH. Eine erste subjektive Symptombesserung trat durchschnittlich nach 48 Minuten auf, eine erste klinisch relevante Besserung wurde im Median nach 2 bis 2,5 Stunden beobachtet. Unerwünschte Wirkungen umfassten Reaktionen am Injektionsort wie Rötung, Quaddel und Schmerz (bei > 1/10 Anwendungen) und eine Reihe nichtschwerwiegender Reaktionen einschließlich Übelkeit, Bauchschmerzen und verstopfter Nase (bei < 1/10 und > 1/100 Anwendungen). Icatibant ist seit Juli 2008 in den Ländern der Europäischen Union zugelassen.

Frisches Gefrierplasma

Frisches Gefrierplasma (FFP) ist durch seinen Gehalt an C1-INH ebenfalls bei akuten Attacken eines HAE durch C1-INH-Mangels wirksam (13). FFP enthält allerdings auch Proteine des Kallikrein-Kinin-Systems, so dass durch diese vermehrt Bradykinin entstehen könnte, was eventuell auch zu einer Verschlechterung der Attacke führen könnte. Durch diese und weitere Nachteile sollte in Deutschland, wo C1-INH-Konzentrat und Icatibant verfügbar sind, auf eine Behandlung mit FFP nach Möglichkeit verzichtet werden.

Abbildung:
Gesichtsschwellung bei hereditärem Angioödem



Medikamente in Entwicklung

Ecaltantide ist ein synthetischer Kallikrein-Inhibitor, der sich in mehreren klinischen Studien als hochwirksam bei akuten HAE-Attacken erwies. Weiterhin wurde ein rekombinanter C1-INH entwickelt, der aus der Milch transgener Kaninchen gewonnen wird. Auch er zeigte eine sehr gute Wirksamkeit bei Attacken eines HAE-C1-INH. Nicht wirksam sind Kortikosteroide, Antihistaminika oder Adrenalin beziehungsweise Adrenalin derivative.

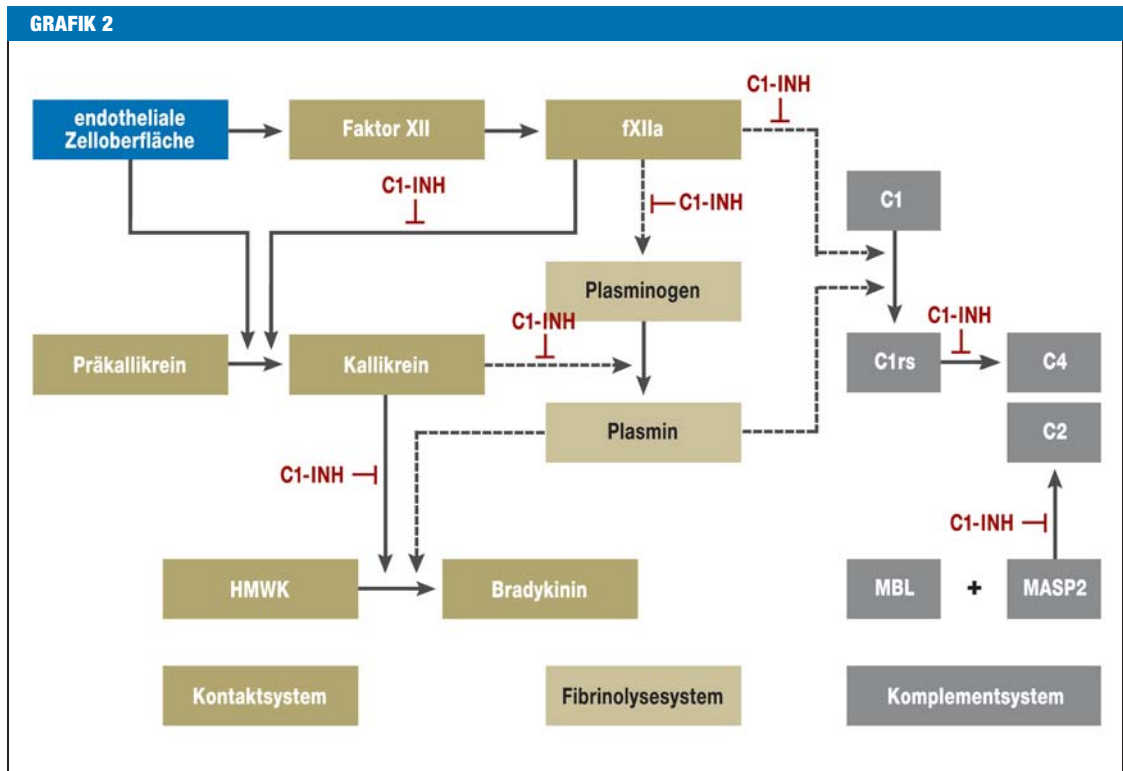
Langzeittherapie zur Vermeidung von Ödemattacken

Attenuierte Androgene

Für eine Langzeitprophylaxe lassen sich Androgenderivate einsetzen, insbesondere Danazol, Stanozolol und Oxandrolon. Die Wirksamkeit der Androgene ist hoch, in einer 2008 publizierten Studie waren 46 % der Patienten unter Danazol vollkommen erscheinungsfrei oder hatten eine oder weniger Attacken pro Jahr, die durchschnittliche jährliche Attackenfrequenz lag bei 33,3 vor und bei 5,4 unter der Danazol-Behandlung (14). Attenuierte Androgene besitzen jedoch bei Langzeitbehandlung zahlreiche mögliche unerwünschte Wirkungen, wie Gewichtszunahme (bei etwa 40 % der Behandelten), Menstruationsstörungen (bei etwa 30 % der behandelten Frauen) und Virilisierung (bei etwa 40 % der behandelten Frauen), Hepatotoxizität, hepatozelluläre Tumoren), so dass Nutzen und Risiko abgewogen werden müssen (14, e8). Regelmäßige Kontrolluntersuchungen hinsichtlich aller unerwünschten Wirkungen sind erforderlich (14).

Tranexamsäure

Zwei antifibrinolytische Agenzien haben sich in der Langzeittherapie des HAE-C1-INH als wirksam erwiesen, Epsilonaminocaprinsäure und Tranexamsäure, die besser verträglich ist. Die Wirksamkeit von Tranexamsäure ist bei Erwachsenen im Allgemeinen deutlich geringer als die von attenuierten Androgenen.



Interaktionen und potenzielle Interaktionen zwischen Kontakt-, Komplement- und Fibrinolyse-System. Abkürzungen: C1-INH, C1-Esterase-Inhibitor; fXIIa, aktivierter Gerinnungsfaktor XII; HMWK, high molecular weight kinogen; MBL, Mannan-bindendes Lektin; MASP2, Mannan-bindende Lektin-assoziierte Protease 2

C1-INH-Konzentrat

C1-INH-Konzentrat lässt sich auch zur Langzeitprophylaxe einsetzen (15, 16, e9). Eine solche Behandlung sollte auf besonders schwere Krankheitsfälle beschränkt bleiben.

Prognose

Bevor geeignete diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bestanden, war die Letalität des HAE hoch, in einzelnen Familien erreichte sie 25 bis 50 %. Die Todesursache ist nahezu immer die Erstickung durch ein Larynxödem. Heute sind Todesfälle selten, kommen jedoch vor (1).

Weitere Entitäten der Angioödeme

Hereditäres Angioödem mit normalem C1-INH

Bei dieser ebenfalls familiären Form der Angioödeme (HAE Typ III) weisen die Betroffenen (fast immer Frauen) einen normalen C1-INH im Plasma auf (17, e10). Östrogene, also orale Antikonzeptiva, Schwangerschaft und hormonale Ersatztherapie, spielen vielfach eine besondere Rolle als Auslöse- und Verstärkerfaktoren. Bei einem Teil der Patienten wurden Mutationen im Faktor-XII-Gen nachgewiesen (18, e11).

Angioödeme durch erworbenen Mangel an C1-INH

Dies betrifft eine Gruppe von Angioödempatienten, deren Mangel an C1-INH auf einem erhöhten Katabolismus des C1-INH beruht. C1q findet man dementsprechend meist erniedrigt. Die Symptomatik entspricht der des HAE-C1-INH (19). Bei einem nicht geringen Teil

dieser Patienten liegen B-Zell-Störungen zugrunde, wie zum Beispiel eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz oder maligne Lymphome, und nicht ganz selten werden diese durch die Angioödemdiagnostik entdeckt. Bei einem Teil der Patienten werden Autoantikörper gegen C1-INH (e12) nachgewiesen.

Angioödeme durch ACE-Hemmer oder andere Medikamente

ACE-Hemmer führen bei etwa 0,1 bis 2,2 % der Behandelten zu rezidivierenden Angioödemem, oft Gesichtsschwellungen oder Zungenödeme (20, 21, e13). Todesfälle durch Erstickung infolge eines Verschlusses der oberen Luftwege wurden mehrfach mitgeteilt (22, e14). Die Zeitdauer zwischen Medikationsbeginn und dem Auftreten der ersten Angioödeme kann Monate bis mehrere Jahre betragen, so dass der ursächliche Bezug der Angioödeme zu den auslösenden ACE-Hemmern manchmal erst spät erkannt wird. Durch den enorm hohen Verbrauch von ACE-Hemmern in Deutschland sind Angioödeme durch ACE-Hemmer nicht selten. ATII-Rezeptorblocker können ebenfalls gleichartige Angioödeme auslösen, allerdings seltener. Aspirin und zahlreiche weitere Medikamente sind ebenfalls als Auslöser bekannt.

Rezidivierende Angioödemie bei chronischer Urtikaria

Mehr als 50 Prozent der Patienten mit einer chronisch rezidivierenden Urtikaria berichten über das gelegentliche oder häufige Auftreten von Angioödemem (23). Angioödeme sind damit ein fakultatives Symptom dieser Krankheit. Angioödeme bei chronisch rezidivierender Urtikaria sprechen zumeist gut auf Kortikosteroiden und

Antihistaminika an. Aufgrund der Häufigkeit der chronisch rezidivierenden Urtikaria (circa 1 % bis 5 % der Bevölkerung sind betroffen) sind die Urtikaria-assoziierten Angioödeme besonders häufig (e15, e16).

Rezidivierende idiopathische Angioödeme

Dies sind Angioödeme, die keiner der anderen Angioödemformen zuzuordnen sind, es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose. Bei diesen Patienten sind keine weiteren Familienangehörigen betroffen, ein C1-INH-Mangel liegt nicht vor, und die Angioödeme sind nicht auf Medikamente oder sonstige Auslöser zurückzuführen. Die Kenntnisse über die Pathogenese und Therapie dieser Angioödemform sind bis heute gering (23, 24).

Angioödeme bei allergischer oder pseudoallergischer Reaktion

Angioödeme, meist Gesichtsschwellungen, treten auch als Symptom akuter allergischer oder pseudoallergischer Reaktionen auf (24, 25). Sie sind dann häufig, aber nicht immer, verbunden mit einer Urtikaria oder, seltener, mit der Symptomatik eines anaphylaktischen Schocks. Diese Form der Angioödeme spricht ebenfalls auf Kortikosteroide und Antihistaminika an. Meistens handelt es sich um ein einmaliges Ereignis, Rezidive entstehen nur bei wiederholter Exposition. Auslöser sind meist Nahrungsmittel, Medikamente und Insektenstiche.

Praktisches Vorgehen bei Angioödemem

Bei der Behandlung von Patienten mit Verdacht auf Vorliegen eines Angioödems können folgende Hinweise hilfreich sein.

- Stellt sich ein Angioödempatient im Intervall zwischen zwei Schwellungen vor, so sollte die Zeit bis zur nächsten Schwellung nach Möglichkeit für die Diagnostik genutzt werden, damit eine Zuordnung zu einer der Angioödemkrankheiten erfolgen kann. Dies dient dazu, bei den nächsten Schwellungen die adäquate Therapie wählen zu können; eine falsche Therapie könnte zu lebensbedrohlichen Situationen führen.
- Stellt sich ein Patient mit einem akuten Angioödem vor, ist zunächst zu beurteilen, wie bedrohlich die Symptomatik ist. Larynxödeme und Zungenödeme sind potenziell lebensbedrohlich. Akut lebensbedrohliche Situationen mit hochgradiger Dyspnoe erfordern Sofortmaßnahmen zum Offenhalten der Atemwege (Intubation, eventuell perkutane Punktion der Trachea beziehungsweise des Ligamentum cricothyroideum, notfalls Koniotomie beziehungsweise Tracheotomie).

Eine Gesichtsschwellung beziehungsweise Lippen- oder Zungenschwellung ist nicht bedrohlich, doch sollte bedacht werden, dass sich eventuell ein Larynxödem an eine Gesichtsschwellung anschließen kann. Extremitätenschwellungen sind nicht lebensbedrohlich, schmerzhaft-Abdominalattacken ebenfalls nicht.

Die medikamentöse Therapie unterscheidet sich bei den verschiedenen Angioödemformen, weshalb erfragt werden sollte, welche Angioödemform gegebenenfalls bereits diagnostiziert wurde. Patienten mit einem HAE-

C1-INH sind im allgemeinen mit einem Notfallausweis ausgestattet, der über die Therapie informiert. Diese Vorinformationen sollten unbedingt beachtet werden, dem Autor sind zahlreiche Erststickungsfälle und „Beinahe-Erstickungen“, gerade bei Patienten mit HAE-C1-INH, bekannt, die darauf zurückzuführen waren, dass die mitgebrachten Unterlagen mit eindeutigen Informationen über Diagnose und Therapie nicht beachtet wurden. Wichtig ist, dass Kortison und Antihistaminika bei mehreren Formen der Angioödeme eindeutig unwirksam (HAE-C1-INH, HAE mit normalem C1-INH, Angioödeme durch erworbenen C1-INH-Mangel, Angioödeme durch ACE-Hemmer) und bei anderen nur fraglich wirksam sind. Unwirksamkeit kann dazu führen, dass wertvolle Zeit für eventuell notwendig werdende Notfallmaßnahmen verloren geht.

Liegen keine Vorinformationen vor, so ist ein Behandlungsversuch mit hochdosierten Kortikosteroiden und Antihistaminika gerechtfertigt, allerdings mit Nachbeobachtung des Patienten. Nach Abklingen der akuten Symptomatik sollte sich eine Angioödemdiagnostik anschließen. Weiterführende Informationen befinden sich in *Kasten 3*.

KASTEN 3

Weiterführende Internetadressen

- Deutsche Gesellschaft für Angioödeme (DGA), die sich mit klinischen Belangen und der Erforschung von Angioödemem befasst (www.angioedema.de)
- Für Patienten mit einem hereditären Angioödem gibt es eine Patientenorganisation (www.schwellungen.de).

KERNAUSSAGEN

- Angioödeme sind zeitlich auf wenige Tage begrenzte Ödemattacken an der Haut oder in anderen Organen.
- Da Glottis und Larynx ebenfalls betroffen sein können, wenn dies auch selten vorkommt, sind Angioödeme potenziell lebensbedrohlich.
- Wichtig ist die diagnostische Zuordnung zu einer der Angioödemformen, da die Therapie und gegebenenfalls Prophylaxe sich unterscheiden.
- Das hereditäre Angioödem beruht meist auf einem funktionellen Mangel an C1-Inhibitor durch Mutation im entsprechenden Gen, kann aber auch in verschiedenen Formen ohne C1-Inhibitor-Mangel auftreten.
- Neue Behandlungsmöglichkeiten für das hereditäre Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel umfassen Icatibant (Firazyr), einen neuartigen Bradykinin-B2-Rezeptorantagonisten sowie die Heimselbstbehandlung mit C1-Inhibitor-Konzentrat und die Langzeitbehandlung mit C1-Inhibitor-Konzentrat einmal oder mehrmals pro Woche.

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 14. 4. 2009, revidierte Fassung angenommen: 31. 8. 2009

LITERATUR

1. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W: Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 349–54.
2. Agostoni A, Cicardi M: Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206–15.
3. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J: Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119: 267–74.
4. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J: Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 619–27.
5. Bork K, Barnstedt SE: Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 1088–94.
6. Bork K, Barnstedt SE: Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001; 161: 714–8.
7. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J: Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion* 2005; 45: 1774–84.
8. Bork K, Staubach P, Hardt J: Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. *Allergy* 2008; 63: 751–7.
9. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM: Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 334: 1630–4.
10. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL 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.
11. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS: Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 147–51.
12. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W: Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1497–503.
13. 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.
14. 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.
15. Bork K, Witzke G: Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 677–82.
16. Martinez-Saguer I HC, Fischer D, Ettingshausen CE, Kreuz W: Prophylactic treatment with pasteurised C1 inhibitor in hereditary angioedema (HAE—a prospective 32 months follow up. *Blood* 1999; 94(10), Sup 1, Abstract # 1032: 2339.
17. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H: Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213–7.
18. Dewald G, Bork K: Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1286–9.
19. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M: Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 669–90.

20. Sabroe RA, Black AK: Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol* 1997; 136: 153–8.
21. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE: Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008; 51: 1624–30.
22. Dean DE, Schultz DL, Powers RH: Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci* 2001; 46: 1239–43.
23. Frigas E, Park M: Idiopathic recurrent angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 739–51.
24. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al.: Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006; 175: 1065–70.
25. Greenberger PA: Anaphylactic and anaphylactoid causes of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 753–67.

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. med. Konrad Bork
 Universitäts-Hautklinik
 Langenbeckstraße 1
 55131 Mainz
 E-Mail: bork@hautklinik.klinik.uni-mainz.de

SUMMARY

Recurrent Angioedema and the Threat of Asphyxiation

Background: Recurrent angioedema may affect the skin or, less commonly, the tongue, gastrointestinal tract, and larynx. Angioedema is a clinical sign that can be produced by a variety of diseases. Asphyxiation due to edematous obstruction of the upper airway is rare, but, for the affected patients, it is a permanent risk.

Methods: Review of the literature based on a selective search and the authors' decades of experience treating patients with angioedema in a dedicated ambulatory care unit.

Results: Hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency has been intensively studied, and nearly all steps in its pathogenesis are known, from the causative gene defect all the way to the clinical presentation of angioedema. Bradykinin is the main mediator in this pathway. New treatment options (icatibant; C1-inhibitor concentrate for self-administration and long-term treatment) have helped patients considerably. In recent years, a new type of hereditary angioedema has been described, resulting not from a lack of C1 inhibitor, but rather from mutations of coagulation factor XII or other, as yet unidentified genetic abnormalities. There are major differences in the pharmacological treatment of the different diseases that cause angioedema. In an emergency, when severe upper airway obstruction can be life-threatening, immediate treatment is needed to keep the upper airway open.

Conclusion: In patients with recurrent angioedema, the diagnostic classification of the underlying disorder as a particular type of hereditary or acquired angioedema is a prerequisite for appropriate treatment.

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(23): 408–14

DOI: 10.3238/arztebl.2010.0408

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit2310

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Rezidivierende Angioödeme mit potenzieller Erstickungsgefahr

Konrad Bork

LITERATUR

- e1. Gösswein T, Kocot A, Emmert G, Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, et al.: Mutational spectrum of the C1INH (SERPING1) gene in patients with hereditary angioedema. *Cytogenet Genome Res* 2008; 121: 181–8.
- e2. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M: Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. *Mol Immunol* 2008; 45: 3536–44.
- e3. Göring HD, Bork K, Späth PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, et al.: Untersuchungen zum hereditären Angioödem im deutschsprachigen Raum. *Hautarzt* 1998; 49: 114–22.
- e4. Bork K, Fischer B, Dewald G: Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003; 114: 294–8.
- e5. Bork K: Pasteurized C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema: pharmacology, safety, efficacy and future directions. *Expert Review of Clinical Immunology* 2008; 4: 13–20.
- e6. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N: Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to c1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1229–35.
- e7. Longhurst HJ, Bork K: Hereditary angioedema: causes, manifestations, and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006; 67: 654–7.
- e8. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A: Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 194–6.
- e9. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE: Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 904–8.
- e10. Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007; 120: 987–92.
- e11. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P: Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 129–34.
- e12. Alsenz J, Bork K, Loos M: Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1 inhibitor. *N Engl J Med* 1987; 316: 1360–6.
- e13. Byrd JB, Adam A, Brown NJ: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 725–37.
- e14. Ulmer JL, Garvey MJ: Fatal angioedema associated with lisinopril. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1245–6.
- e15. Jiamton S, Swad-Ampiraks P, Kulthanan K, Suthipinittharm P: Urticaria and angioedema in Siriraj medical students. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 74–81.
- e16. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, Garcia Abujeta JL, Gonzalo MA, Lleonart R, Martinez Cocera C, Rodriguez A, Ferrer M: Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 214–20.