

Abteilung Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor¹, Departement Medizin², Chemisches Zentrallabor³, Luzerner Kantonsspital; Universität Bern⁴

¹B. Wais-Nöcker, ^{1,2}U. Steiner, ^{3,4}P. Späth, ^{1,4}W.A. Wuillemin

Klinische Facetten des hereditären Angioödems bei einem Schweizer Patientenkollektiv

Clinical Facets of Hereditary Angioedema Among Swiss Patients

Zusammenfassung

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene autosomal dominant vererbte Erkrankung. Bei dieser Studie wurden von 40 betroffenen Patienten retrospektiv anamnestiche, klinische und therapeutische Ergebnisse ausgewertet. 39 gehörten dem Typ I, einer dem Typ II des HAE an. Die Latenz zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung betrug median 10 Jahre. Zwei Betroffene hatten bisher keine Symptome, 36 Patienten litten an rezidivierender, selbstlimitierender abdominaler Symptomatik (Krämpfe, Erbrechen, Diarrhö), 32 Patienten zusätzlich an Ödemen im Bereich der (Sub-)Kutis. In 30% der Fälle kam es zu Beschwerden der Luftwege, zwei Patienten mussten bei einem Larynxödem intubiert werden. Bei 25 Patientinnen zeigte sich eine Verschlechterung der Erkrankung bei Hormonveränderung. Eine Langzeittherapie hatten 19, eine Therapie nur im Schub 10, ohne Therapie waren 11 Patienten.

Schlüsselwörter: Angioödem, Hereditäres – C1-Inhibitor-Mangel – Larynxödem – Hautschwellung – Krämpfe, abdominale

Einleitung

Das hereditäre Angioödem (engl. «hereditary angioedema», HAE) ist eine seltene, autosomal dominante Erbkrankheit in drei Varianten [1]. Zwei Varianten beruhen auf einem Mangel oder einer verminderten Funktion von C1-Inhibitor (C1-INH), verursacht durch die Veränderung des auf dem Chromosom 11 lokalisierten Gens. Die beiden Varianten werden als Typ I und II bezeichnet. Bei Typ I, der 85% der Fälle ausmacht, wird aufgrund des defekten Allels entweder kein Protein oder nur in geringen Mengen gebildet, die C1-INH-Konzentration ist erniedrigt. Beim seltenen Typ II kodiert ein defektes Allel für ein dysfunktionales Protein, die Konzentration ist normal bis erhöht, jedoch ist die Funktion vermindert. Bei beiden Typen ist die Konzentration des Komplementfaktors C4 in der Regel vermindert, insbesondere im Anfall. Bei beiden Subtypen ist ein Allel betroffen, d.h. das zweite Allel ist normal. Unabhängig vom Typ ist die C1-INH-Funktion bei unbehandelten Patienten unter 30% der Norm und ermöglicht eine unkontrollierte Aktivierung der plasmatischen Kaskadensysteme wie Komplementsystem (Komplementkomponente C1, C4, C2), Kontaktaktivierungssystem (Faktor XIIa, Plasma-Kallikrein, Bradykinin-Bildung), Gerinnung (Faktor XIa) sowie der Fibrinolyse (Plasmin) [2–6].

Kürzlich wurde das «Hereditäre Angioödem mit normaler C1-INH-Konzentration und -Funktion» beschrieben, bisher als dritter Subtyp, HAE Typ III deklariert. Initial wurde diese Variante vor allem bei Frauen beschrieben, Männer können aber auch von dieser Form betroffen sein [7,8,10]. Bei einem Teil der Patienten liegt ein genetischer Defekt von Faktor XII vor. Dieser erhöht die enzymatische Aktivität von FXII mit konsekutiv verstärkter Bildung von Bradykinin. Östrogene regulieren die Faktor-XII-Aktivität. Orale Kontrazeptiva, Schwangerschaft oder eine Östrogentherapie können Ödemattacken auslösen. Dies erklärt, dass bei diesem Typ vor allem Frauen betroffen sind [9,10]. Welche Pathophysiologie bei den übrigen Patienten vorliegt, ist nicht bekannt. Bekannt ist, dass es auch eine FXII-unabhängige Spaltung von *High-Molecular Weight*-Kininogen gibt, die wiederum zur Bildung von Bradykinin führt [11].

Abzugrenzen vom hereditären Angioödem ist der erworbene C1-INH-Mangel (engl. «acquired angioedema», AAE) [12,13]. Hier unterscheidet man eben-

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

AAE	Acquired Angioedema
Ag	Antigen
C1-INH	C1-Inhibitor
HAE	Hereditäres Angioödem

falls zwei Typen. Der Typ 1 bezeichnet einen C1-INH-Mangel assoziiert mit einer Grunderkrankung vor allem der B-Zellen (chronisch lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, Kryoglobulinämie, monoklonale Gammopathie, multiples Myelom) selten auch mit einem Mammakarzinom oder Adenokarzinom, einer akuten Hepatitis B oder einer Infektion mit *Ecchinococcus granulosis*. Die Ursache für das Angioödem liegt in einer übersteigerten Komplementaktivierung mit erhöhtem Verbrauch. Der C1-INH-Mangel kann der Manifestation der Grunderkrankung um Jahre vorausgehen. Beim AAE Typ II sind infolge eines Autoimmunprozesses Antikörper nachweisbar, die direkt gegen das C1-INH-Protein gerichtet sind [2,14–16].

Der Pathomechanismus der Entstehung von Angioödem durch einen Mangel an funktionellem C1-INH ist nicht vollständig erklärt. Ausgelöst durch Minimaltraumen, Infekte oder auch spontan kommt es zum Verlust der lokalen Endothelbarriere im Bereich der postkapillären Venulen mit entsprechenden erhöhter Gefässpermeabilität. Bedingt durch die erniedrigte C1-INH-Plasmakonzentration kommt es zu einer Aktivierung des Kontaktaktivierungssystems und dadurch zu einer vermehrten Bildung von Bradykinin mit entsprechender Vasodilatation der Kapillaren [5,17,18].

Bei einem klinischem Verdacht auf einen C1-INH-Mangel umfasst die Labor Diagnostik die Bestimmung von C1-INH-Antigen (Ag), C1-INH-Funktion und Komplementfaktor C4.

Die Prävalenz des HAE wird auf 1:50'000 geschätzt [16,19]. Man geht davon aus, dass in der Schweiz mit 7.5 Millionen Einwohnern rund 150 Patienten davon betroffen sind. Aufgrund der uns vorliegenden Daten sowie von Angaben der Patientenvereinigung gehen wir davon aus, dass nur bei rund zwei Dritteln der Betroffenen die Diagnose gestellt wurde.

Die Krankheit präsentiert sich mit rezidivierenden Episoden eines selbstlimitierenden Angioödems der Subkutis oder des Submukosagewebes [6,20–22]. Dies zeigt sich als harte Hautschwellung ohne Urtikaria oder Pruritus, Beschwerden im Magendarmtrakt (kolikartige Schmerzen, Durchfall, Erbrechen) oder als lebensbedrohliche Schwellung im oberen Respirationstrakt (Larynxödem). Der Charakter und die Häufigkeit der Symptome sind individuell und auch innerhalb der Familien sehr unterschiedlich, dies erschwert die frühzeitige Diagnosestellung. Auch heute noch wird die Diagnose oft sehr spät gestellt. Die Patienten haben einen langen Leidensweg mit unnötigen Abklärungen, inadäquater Therapie, unnötigen Operationen bei abdominaler Symptomatik und leider immer noch Todesfällen durch Ersticken bei Larynxödem.

Die Therapie des hereditären Angioödems unterscheidet sich grundlegend von derjenigen anderer Angioödem-Typen (Anaphylaxie, allergische Reaktion) [6,16]. Steroide, Antihistaminika und Epinephrine sind wirkungslos. Eine effiziente Therapie besteht im Ersatz des fehlenden C1-INH durch intravenöse Substitution eines aus Plasma gereinigten, virusinaktivierten C1-INH-Proteinkonzentrates (Berinert®P) [23,24]. Dieses Präparat eignet sich im akuten Anfall, als Prävention vor chirurgischen Eingriffen sowie als Langzeittherapie bei Patienten mit sehr häufigen Anfällen. Die Patienten können die intravenöse Injektionstechnik zur Heimbehandlung erlernen und selbstständig durchführen, wie dies auch von den Patienten mit Hämophilie gemacht wird [24–26]. Das C1-INH-Konzentrat als Notfallpräparat sollte jederzeit verfügbar sein.

Durch Stimulierung der hepatischen Synthese von C1-INH mittels attenuierter Androgene (z.B. Danazol, Danatrol®) steht eine seit über 30 Jahren etablierte orale Langzeittherapie mit allerdings entsprechenden androgenen und anabolen Nebenwirkungen zur

Verfügung [16,27–29]. Der Einsatz von Androgenen ist deshalb im Kindes-, Jugendalter und in der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte auch im Erwachsenenalter nur nach sorgfältigem Abwägen eingesetzt werden [30–32].

Eine weitere Option für eine orale Langzeittherapie sind die Antifibrinolytika, heute hauptsächlich Tranexamsäure (Cyclokapron®); sie hemmen die Enzyme der verschiedenen Plasmakaskadensysteme, beeinflussen die C1-INH-Funktion jedoch nicht [19].

Als neuer Therapieansatz wurde kürzlich die subkutane Gabe des Bradykinin-Rezeptor-2-Antagonisten Icatibant eingeführt. Dieser hemmt die Wirkung des im akuten Anfall gebildeten Bradykinins auf die Endothelzellen und vermindert dadurch die Vasodilatation der Kapillaren [17].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, ein Teil des Schweizer Patientenkollektivs mit HAE Typ I und II aufzuarbeiten und das Spektrum der klinischen Manifestationsformen, der Diagnostik und der Therapie darzustellen.

Patienten und Methode

Vierzig betroffene Patienten aus 16 Familien der hämatologischen Sprechstunde des Luzerner Kantonsspitals mit nachgewiesenem quantitativem oder funktionellem Defekt des C1-Inhibitors erhielten einen detaillierten Fragebogen zugestellt. Dieser beinhaltete Fragen zu Symptombeginn, Alter bei Diagnosestellung, Symptomen (Lokalisation, Trigger, Prodromi, Häufigkeit, Dauer und Charakter), Therapieformen, Spitalaufenthalte vor und nach Diagnosestellung, Begleiterkrankungen, Familienanamnese und Einfluss von Pubertät, Menstruation, Schwangerschaft, Stillzeit und Menopause.

Der Fragebogen wurde entweder in einem persönlichen Gespräch, am Telefon oder auf dem Korrespondenzweg besprochen und ergänzt. Die Fragebogen der Kinder und Jugendlichen wurden

zusammen mit den Eltern ausgefüllt. Zusätzlich verwendeten wir Angaben aus Aufzeichnungen aus der Sprechstunde. Das Projekt wurde von der kantonalen Ethikkommission bewilligt.

Resultate

Alle 40 verschickten Fragebögen wurden ausgefüllt und retourniert. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Patienten verteilen sich auf 1 Sippschaft (7 Familien mit 15 Patienten), 4 Familien (20 Patienten) und 5 Einzelpersonen. Bei 37 Patienten trat HAE innerhalb der Familien bei mehreren Mitgliedern auf. Drei Patienten sind innerhalb ihrer Familien die einzigen Betroffenen. Wahrscheinlich handelt es sich hier um Neumutationen.

Tab. 1: Patientencharakteristika.

	Patientenanzahl
Patienten	40
Männer/Frauen	15/25
Mit Symptomen	38
Asymptomatisch	2
Altersgruppen	
≤10 Jahren	0
11–20 Jahren	10
21–30 Jahren	5
31–40 Jahren	6
41–50 Jahren	11
≥60 Jahren	8
Medianes Alter	40 Jahre
Alters-Bereich	11–83 Jahre
HAE-Varianten	
Typ I	39
Typ II	1
Therapie	
Keine Therapie	11
Therapie «on demand»	10 (alle C1-INH)
Basistherapie	19 (7 Danazolom, 7 Tranexamsäure, 5 C1-INH)

Alter bei Symptombeginn und bei Diagnosestellung

Das mediane Alter bei Symptombeginn bei 38 Patienten (2 Patienten asymptomatisch) war 9 Jahre (Bereich 1–25). Die Diagnose wurde median im Alter von 16 Jahren gestellt (Bereich 3–48). Bei

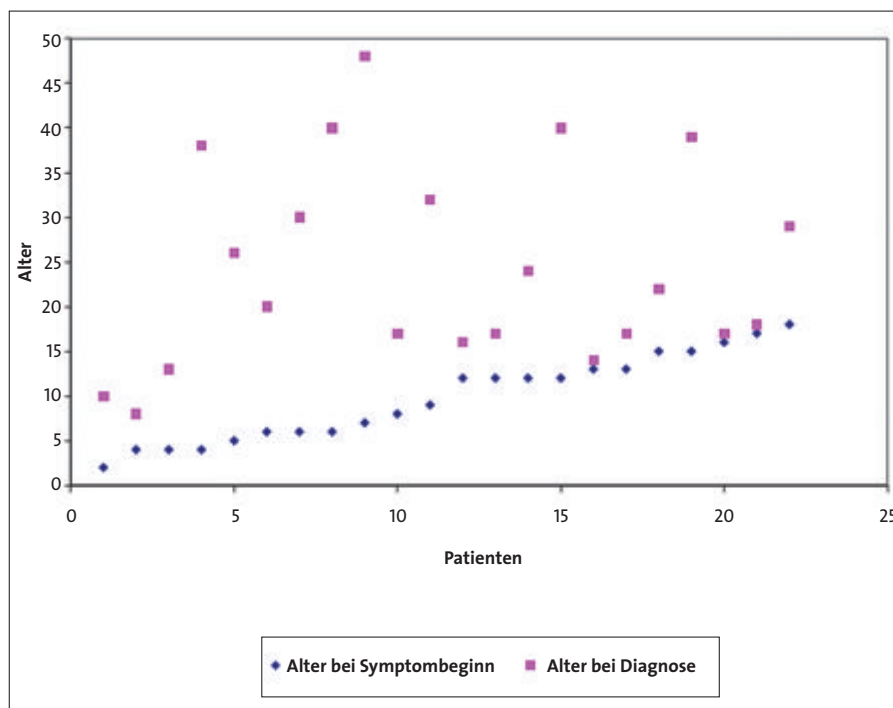


Abb. 1: Alter bei Symptombeginn und bei Diagnosestellung bei den 22 HAE-Patienten bei denen die Diagnose nicht im Rahmen einer Familienabklärung gestellt wurde.

16 Patienten wurde die Diagnose im Rahmen einer Familienabklärung vor bzw. bei Symptombeginn gestellt. Bei den restlichen 22 Patienten erfolgte die Diagnose des HAE median 10 Jahre (Bereich 1–41) nach Symptombeginn (Abb. 1).

Prodromi und Trigger

Allgemeine Symptome, Prodromi, fanden sich bei 21 Patienten. 14 Patienten hatten keine Prodromi, fünf konnten dazu keine Angaben machen. Als Prodromi wurden Allgemeinsymptome wie Unwohlsein, Frösteln oder Gliederschmerzen angegeben sowie allgemeine Müdigkeit und bei vier Patienten ein ringförmiges Erythem. 32 Patienten konnten einen bis mehrere Trigger benennen, welche bei ihnen den Ödemschüben vorausgingen (Tab. 2).

Lokalisation der Ödeme

Zwei anlässlich einer Familienabklärung diagnostizierte Betroffene hatten bisher keine Symptome. Praktisch alle Patien-

ten (n = 36) gaben eine abdominale Symptomatik an mit Krämpfen, Erbrechen und Diarrhöe. Bei vier Patienten war dies das einzige Symptom. Nebst der

Tab. 2: HAE-auslösende Faktoren.

Trigger (mehrere Auslöser möglich)	n
mechanischer Reiz ¹	28
psychisch ²	25
Trauma ³	17
hormonell ⁴	13
Nahrungsmittel ⁵	11
Infekt	9

¹ neue Schuhe (4), Sport (9 [Fahrradfahren, Fussball, Ringturnen, Krafttraining, Walken, Reiten]), langes Sitzen (3), Gartenarbeit (3), Belastung unklar definiert (3), Kälte (2), langes Nähen (1), Wärme (1), Fenster putzen (1), enge Hosen (1)

² Stress (22), Freude (2), Übermüdung (1)

³ Insektenstiche (8), Lokalanästhesie beim Zahnarzt (3), Anstossen (3), Operation (2), allgemeine Verletzung (1)

⁴ orale Kontrazeptiva (7), Menstruation (5), hormonelle Fertilitätsbehandlung (1)

⁵ Ananas, Erdbeeren, Apfel, Zwiebel, Weisswein, Käse, Lachs, Sauerkraut, Baumnuss, Vollkornprodukt, gedörrte Bohnen, Süssmost

Bauchsymptomatik litten 32 Patienten an Ödemen im Bereich der (Sub-)Kutis. Letztere traten teilweise gleichzeitig mit der Bauchsymptomatik auf. Ödeme im Gesicht gaben elf Patienten an. Beschwerden der Luftwege gaben zwölf Patienten an, zwei Patienten hatten wegen eines Larynxödems intubiert werden müssen, bei beiden war dies vor Diagnosestellung. Grundsätzlich traten bei praktisch allen Patienten die verschiedenen Symptome mal gleichzeitig, mal abwechselnd auf.

Häufigkeit und Dauer der Symptome

Die meisten Patienten (n = 29) klagten über Symptome ein- bis mehrmals jährlich, sechs Patienten gaben monatlich ein bis mehrere Attacken an und ein Patient litt unter wöchentlichen Schüben. Ein Patient klagte sehr selten, lediglich alle paar Jahre über Symptome. Drei Patienten waren symptomfrei, darunter eine Patientin unter Danazolom und zwei ohne Therapie. Die Dauer einer Attacke ohne Therapie lag bei 2–3 Tagen. Unter medikamentöser Therapie verringerte sich die Dauer auf median 3 Stunden (Bereich 0.5–24).

Therapie

19 Patienten hatten zur Zeit der Befragung eine Basisbehandlung: fünf Patienten C1-INH, sieben Patienten Danazolom und sieben Patienten Tranexamsäure. Bei einer akuten Attacke, insbesondere bei Abdominalkrämpfen oder Anzeichen eines drohenden Larynxödems, applizierten 14 Patienten zusätzlich zur Basistherapie C1-Inhibitor und/oder erhöhten die Dosis der bestehenden Therapie mit Danazolom (3) oder Tranexamsäure (2).

Vier Patienten passten ihre Therapie bereits bei beginnenden Prodromi wie folgt an: ein Patient erhöhte seine Basistherapie mit Danazolom, ein Patient erhöhte seine Basistherapie mit Tranexamsäure und applizierte zusätzlich C1-INH und je ein Patient nahm zur bestehenden

Basistherapie (Tranexamsäure beziehungsweise C1-INH) C1-INH dazu. Ein Patient war unter seiner Basistherapie mit Danazolom symptomfrei.

Eine Behandlung nur im Schub (sog. «on demand») mit C1-INH führten zehn Patienten durch. Elf Patienten hatten keine Therapie, davon waren zwei Patienten bisher symptomfrei, ein Patient hatte in den letzten Jahren keine Symptome mehr und acht Patienten litten lediglich unter gelegentlichen und milden Symptomen.

Die Details der Medikamenteneinnahme sind aus Tabelle 1 und 3 ersichtlich.

Die Applikation von intravenösem C1-INH im akuten Anfall erfolgte meistens (n = 20) im Spital, der Hausarzt war bei sieben Patienten involviert und Angehörige bei vier Patienten. Sechs Patienten führten die Selbstapplikation durch. Zwei Patienten haben einen «Port-a-cath» aufgrund schwieriger Venenverhältnisse und der Notwendigkeit häufiger C1-INH-Applikationen.

Spitalaufenthalte zur Abklärung vor Diagnosestellung

Bei acht von elf Patienten mit negativer Familienanamnese wurden vor Diagnosestellung eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt: Koloskopie n = 3, Gastroskopie n = 2, abdominaler Ultraschall n = 3 und Bariumbreischluck n = 1. In dieser Situation wurden bei sieben Patienten Operationen durchgeführt: viermal eine Appendektomie und je einmal eine Cholezystektomie, Tonsillektomie und Laparoskopie.

Tab. 3: Dosierung der Medikamente.

Medikament	Danazolom (Danatrol®)	Tranexamsäure (Cyklokapron®)	C1-INH (Beriner®P)
Dosierung			
Basistherapie	100 mg/d oder jeden zweiten Tag p.o.	1–4 g/d p.o.	Jeden 3. bzw. 4. Tag 500–1500 IE i.v.
Therapie einer Attacke	100–600 mg/d p.o.	1 g alle 5 Stunden p.o.	500–2000 IE i.v.

HAE bei Hormonveränderung

Eine Beeinflussung der Symptomatik unter Hormoneinfluss (Menstruation, Schwangerschaft, Stillzeit, Menopause) bejahten 25 Patientinnen. Eine Verschlechterung zeigte sich durch häufigere und stärkere Schübe. Am häufigsten manifestierte sich diese während der Menstruation (n = 10) sowie während der Schwangerschaft (n = 10), während Stillzeit und Menopause nur bei je zwei Patientinnen zu einer Verschlechterung führten. Eine positive Beeinflussung durch Hormone mit weniger Schüben und mildereren Symptomen beobachteten je zwei Patientinnen während der Gravidität beziehungsweise der Stillzeit. Die Schwangerschaft verlief bei 6 von 15 Patientinnen mit Komplikationen, dreimal kam es zu einer Frühgeburt, zweimal zu einem Spontanabort und einmal zu einem Abortus imminens.

Diskussion

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene Erkrankung, die vor über 100 Jahren das erste Mal beschrieben wurde [33]. Es ist eine Erkrankung mit unterschiedlichen Symptomen, unterschiedlicher Ausprägung und Aktivität auch innerhalb der betroffenen Familien. In der Schweiz leben über 100 Patienten mit diagnostiziertem HAE, 40 davon wurden aus unserer hämatologischen Sprechstunde in diese Kohortenstudie eingeschlossen.

Die Patienten dieser Studie gehören zu einer Sippschaft, die drei Generationen umfasst und teilweise bereits beschrieben wurde [6]. Dies mag die Ursache für

die Diskrepanz zwischen dem in der Literatur [2,6] beschriebenen Anteil von Neumutationen von 25% und den hier gefundenen 7.5% (3 Neumutationen). Das homogene Patientengut zeigt sich auch in der Typenverteilung. Lediglich ein Patient, der aus einem anderen Land zugewandert ist, leidet an einem Typ II, alle anderen 39 Patienten haben eine Typ-I-Erkrankung.

Bei 39 Patienten lag die Erstmanifestation vor dem 20. Lebensjahr, davon rund die Hälfte vor dem 10. Lebensjahr. Lediglich bei einem Patienten begannen die Symptome erst mit 25 Jahren. Diese Zahlen, wie auch die leider sehr langen Verzögerungen bis zur Diagnosestellung, die bis zu 41 Jahre dauerten, decken sich mit den Angaben der Literatur [7,20,21].

Die meisten Patienten konnten einen oder mehrere auslösende Faktoren für Krankheitsschübe angeben. Dabei ist ein mechanischer Reiz der häufigste Auslöser. Ein ebenfalls häufiger Auslöser ist negativer wie auch positiver psychischer Stress (eine Patientin gab als Auslöser ihre eigene Hochzeit an). Die Pathogenese der psychischen Auslöser ist unbekannt, ebenfalls bekannt [19,20] aber nicht geklärt sind Nahrungsmittel als Trigger, die bei uns in 25% der Fälle gefunden wurden. Eine Verstärkung von HAE während Operationen und (Lokal-)Anästhesien ist beschrieben und kommt in unserem Patientengut bei fünf Patienten vor. Unter einer entsprechenden prophylaktischen Therapie lässt sich dies aber vermeiden. Die mangelnde Vertrautheit der Ärzteschaft mit dem Krankheitsbild führt oft zur Verunsicherung und zur Nichtdurchführung von Anästhesien oder Operationen.

In unserer Kohorte wurde bei 25 Patientinnen die Häufigkeit oder Schwere eines Schubes durch hormonelle Einflüsse verändert. Bei 10 von 25 befragten Patientinnen führte die Menstruation zu einer Verstärkung der HAE-Attacken. Ebenfalls bekannt ist, dass durch die Ein-

Key messages

- Das hereditäre Angioödem ist eine seltene Erbkrankheit mit einer grossen Symptommenvielfalt innerhalb der Familien.
- Die Krankheit tritt in rezidivierenden Schüben mit symptomfreien Intervallen auf.
- Der erste Schub tritt meistens vor dem 20. Lebensjahr auf, wobei das auslösende Moment oft die Hormonveränderung in der Pubertät und bei Pilleneinnahme ist.
- Wegen der Möglichkeit einer Atemwegsverlegung ist das HAE eine potentiell tödliche Erkrankung.
- Bei unklaren rezidivierenden Bauchkrämpfen mit oder ohne Hautschwellungen muss immer an ein hereditäres Angioödem gedacht werden!
- Behandelt wird als Dauermedikation oder nur im Schub.
- Praktisch für die Patienten ist die Heim-Selbsttherapie mit intravenösem C1-INH (Berinert®P).

nahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva [34,35] eine dramatische Verschlechterung eintreten kann. Diese können auch die Ursache einer Erstmanifestation sein.

Während einer Schwangerschaft können die Symptome gemäss Literatur sowohl verstärkt als auch vermindert werden [36]. Von unseren Patientinnen beschrieben lediglich zwei einen milderen Verlauf. Bei sieben trat eine Verschlechterung ein, sechs davon erlitten eine Komplikation in der Schwangerschaft.

39 von 40 Patienten gaben eine abdominale Symptomatik an mit krampfartigen Schmerzen, häufig begleitet durch Erbrechen, weniger durch eine Diarrhöe. Bork et al. teilten den klinischen Verlauf dieser Attacken erstmals in fünf Phasen ein [20]. Die Vorphase beginnt mit unspezifischen Symptomen, 21 Patienten gaben bei uns eine allgemeine Müdigkeit, Unwohlsein oder Frösteln an, vier Patienten beschrieben das bekannte ringförmige Erythem als Prodrom. In dieser Phase macht eine therapeutische Intervention bereits Sinn, die Schwere der Attacke lässt sich dadurch mildern, die Dauer wurde bei unseren Patienten auf median drei Stunden reduziert. Die Phasen I–III beschreiben den Verlauf von nicht-krampfartigen Beschwerden bis zu schweren Krämpfen, allenfalls mit

Erbrechen oder Diarrhöe, die Entwicklung ist schnell und dauert einige Stunden. Während der vierten Phase klingen die Symptome ab. Ohne Medikamente dauert die Attacke zwei bis drei Tage.

Diese Bauchsymptomatik präsentiert sich oft als akutes Abdomen und führte bei 8 von 11 Patienten vor der Diagnosestellung zu unnötigen Operationen wie Appendektomie und Cholezystektomie. Diagnostische bildgebende Verfahren zeigen freie peritoneale Flüssigkeit, perihepatische Effusionen und eine verdickte Darmschleimhaut.

Schwellungen im Bereiche der Schleimhaut im Respirationstrakt äusserten sich in unserem Kollektiv mit Schluckschmerzen und Engegefühl. Eine solche Situation muss unverzüglich erkannt und mit der Applikation von C1-INH-Konzentrat therapiert werden, um eine Entwicklung zu einer kompletten Atemwegsverlegung zu vermeiden.

Hautschwellungen, die gelegentlich auch schmerzhaft sein können, kommen bei praktisch allen Patienten vor und waren in unserem Kollektiv hauptsächlich an den Extremitäten und weniger im Gesicht und am Rumpf lokalisiert. Die Verteilung widerspiegelt die Angaben der Literatur [6,19]. Die Schwellungen

können eine Bauchsymptomatik begleiten oder dieser vorangehen sowie auch als alleiniges Symptom imponieren. Diese Variabilität auch innerhalb der Familie erschwert die rechtzeitige Erkennung des Leidens zusätzlich.

In unserem Kollektiv brauchten insgesamt 29 Betroffene eine Therapie in Form einer Langzeittherapie mittels Danazol, Tranexamsäure oder C1-INH. Ein Patient war unter der Therapie mit Danazol 100 mg/d symptomfrei. Dies ist im Literaturvergleich wenig. Bork et al konnten bei 50% der Patienten unter Danazol eine Symptomfreiheit aufzeigen [26]. Die Ursache dafür liegt eventuell in der bei uns tiefen Erhaltungsdosis von 50–100 mg/d. Die minimale effektive Dosis sollte aber 200 mg/d nicht übersteigen, denn eine höhere Dosis bringt kaum einen besseren therapeutischen Erfolg, steigert jedoch die Langzeitnebenwirkungen.

Die Applikation von C1-INH wird insbesondere bei akuten Attacken oder als Langzeitprophylaxe bei schweren Verläufen empfohlen. 15 Patienten applizierten C1-INH einerseits als Langzeitprophylaxe (n = 5), bei häufigen Attacken jeden dritten oder vierten Tag, oder bei akuten Attacken (n = 10). Die Patienten, die C1-INH regelmässig brauchten, applizierten diesen selber intravenös. Diese Heimbehandlung wird von den Patienten sehr geschätzt, die Lebensqualität und die Patientenunabhängigkeit werden damit deutlich gebessert. Die schweizerische HAE-Vereinigung (www.hae-vereinigung.ch), die 2001 auf Initiative von mehreren Betroffenen gegründet wurde, veranstaltet Trainings zur Selbstapplikation. Die jährlichen, sehr informativen Treffen der Vereinigung ermöglichen den Patienten und ihren Angehörigen ihre Lebenssituation zu verbessern.

Konklusion

Das hereditäre Angioödem äussert sich mit einer sehr variablen Symptomatik mit v.a. abdominalen Beschwerden und

mit peripheren Schwellungen. Die Diagnose wird median erst 10 Jahre nach der Erstsymptomatik gestellt, zum Teil sogar in Familien mit bekanntem HAE. Die Verzögerung beruht zum grossen Teil auf der Symptommenvielfalt innerhalb der Familien. Entsprechend ist es wichtig, dieses Krankheitsbild zu kennen. Früher verstarb nahezu die Hälfte der Betroffenen an Halsschwellungen. Heute hat die Mehrzahl der Patienten entweder eine Dauerprophylaxe oder eine Therapie im Anfall mit Heimselbstinjektion des C1-Inhibitor-Präparates.

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, autosomal dominant disease due to functional deficiency of C1-esterase inhibitor (C1-INH). In this observational study anamnestic, clinical and treatment data from forty patients were retrospectively analysed. Thirty nine of the patients suffered from type I of HAE and one patient from type II. Between first manifestation of the disease and correct diagnosis a median time lag of 10 years was observed. Two C1-INH deficient individuals had no symptoms so far; 36 patients suffered from recurrent, self-limiting abdominal attacks (convulsion, vomiting and diarrhea); 32 patients presented with edema of the (sub-) cutis. Thirty percent of swelling attacks involved the upper respiratory tract and two larynx attacks needed intubation. Hormonal changes in 25% of the female patients were associated with an aggravation of the attacks. Long-term therapy was established in 19 patients; treatment of acute attacks was performed in 10 patients and 11 patients needed no therapy.

Key words: hereditary angioedema – C1-Inhibitor deficiency – laryngeal edema – swelling of the skin – abdominal cramps

Résumé

L'angio-œdème héréditaire (AOH) est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique dominante. Dans le cadre de cette étude observationnelle, les résultats anamnestiques, cliniques et thérapeutiques de 40 patients concernés ont été dépouillés rétrospectivement. 39 cas appartenaient au type I et un cas au type II de l'AOH. Une latence médiane de dix ans a été établie entre la première manifestation et la pose du diagnostic. Pour deux personnes concernées, aucun symptôme n'est encore apparu. 35 personnes souffraient d'une symptomatologie abdominale récidivante (spasmes, vomissements, diarrhées), associée pour 32 patients à des œdèmes dans la zone (sous-) cutanée. Des troubles des voies respiratoires ont été recensés dans 30% des cas, deux personnes ayant dû être intubées à la suite d'un œdème du larynx. L'état de 25 patientes s'était détérioré sous l'effet de changements hormonaux. 15 patients ont suivi un traitement au long cours, 10 étaient en traitement lors d'une poussée et 11 n'ont bénéficié d'aucun traitement.

Mots-clés: angio-œdème héréditaire – déficit en C1-inhibiteur – œdèmes laryngiques – œdèmes cutanés – coliques abdominales

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. med. Walter A. Wuillemin
Chefarzt Abteilung Hämatologie und
Hämatologisches Zentrallabor
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16

walter.wuillemin@ksl.ch

Bibliographie

1. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888;95: 365-367.
2. Agostini A, Cicardi M. Hereditary and Acquired C1-Inhibitor Deficiency: Biological and Clinical Characteristics in 235 Patients. *Medicine* 1992;71:206-215.
3. Cugno M, Zanichelli A, Bellatorre AG, Griffini S, Cicardi M. Plasma biomarkers of acute attacks in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy* 2009;64:254-257.
4. Wouters D, Wagenaar-Bos I, van Ham M, Zeerleder S. C1 inhibitor: just a serine protease inhibitor? New and old considerations on therapeutic applications of C1 inhibitor. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:1225-1240.
5. Alvin E, Davis. The pathogenesis of hereditary Angioedema Transfusions and Apheresis. *Science* 2003;29:195-203.
6. Winnewisser J, Rossi M, Späth P, Bürgi H. Hereditäres Angioödem Typ I. Unterschiedlichkeit des klinischen Bildes und des Verlaufs innerhalb zweier grosser Sippen. *J Intern Med* 1997; 241:39-46.
7. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-217.
8. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibition. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:280-285.
9. Cichon S, Martin L, Hennies HC, et al. Increased Activity of Coagulation Factor XII (Hageman Factor) Causes Hereditary Angioedema Type III. *Am J Hum Genet* 2006;79:1098-1104.
10. Bork K, Gül D, Dewald G. Hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. *British J of Dermatol* 2006;156:542-545.
11. Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP. Factor XII-independent cleavage of high-molecular-weight Kininogen by Prekallikrein and inhibition by C1 inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:143-149.
12. Caldwell JR, Ruddy S, Schur PH, Austen KF. Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol* 1972;1:39-52.
13. Gelfand JA, Boss GR, Conley CL, Reinhart R, Frank MM. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency and angioedema: a review. *Medicine* 1979;58:321-328.
14. Alvin E, Davis MD, Cicardi M. C1 Inhibitor Autoantibodies Elsevier *Science* 1996:126-131.
15. Nettis E, Colonardi MP, Vacca L, Vacca A. Acquired C1-inhibitor deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Eur J Clin Invest* 2005;35:781-784.
16. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:629-637.
17. Bork K, Frank J, Grundt B, et al. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-1503.
18. Bruce L, Zuraw MD. Hereditary Angioedema *N Engl J Med* 2008;359: 1027-1036
19. Göring HD, Bork K, Späth PJ, et al. Untersuchungen zum hereditären Angioödem im deutschsprachigen Raum. *Hautarzt* 1998;49:114-1122.
20. 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;101:619-627.
21. 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: 1229-1235.
22. Lischer A, Ziegler F, Jenny A, Wuillemin WA. Akutes Abdomen bei hereditären Angioödem. *Forum Med Suisse* 2001;13:349-351.
23. Bork K. Pasteurisiertes C1-Esterase-Inhibitorenkonzentrat beim hereditären Angioödem: Pharmakologie, Sicherheit, Wirkung und künftige Möglichkeiten. *Expert Rev Clin Immunol* 2008;4:13-20.
24. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-Inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion* 2009;1-9.
25. 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: 904-908.
26. Bygum A, Ejner Andersen K, Sauer Mikkelsen C. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009;19:147-151.
27. Bork K, Staubach P, Hardt J. Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. *Allergy* 2008;63:751-757.
28. Bork K, Bygum A, Hardt J. Nutzen und Risiken von Danazol beim hereditären Angioödem: Eine Langzeituntersuchung mit 118 Patienten. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:153-161.
29. Bowen T, Cicardi M, Bork K. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100: 30-40.
30. Farka H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:153-161.
31. Hermans C. Successful management with C1-inhibitor concentrate of hereditary angioedema attacks during two successive pregnancies: a case report. *Arch gynecol obstet* 2007;276:271-276.
32. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, von Hentig N, Klingebiel T, Kreuz W. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion* 2010;50: 354-360.
33. Quinke H. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatshefte prak Dermatol* 1882;1:129-131.
34. 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;114:294-298.
35. Göring HD, Bork K, Späth P, Wüthrich B. Beeinflussung des hereditären Angioödems (HAE) durch Menses, Gravidität und orale Kontrazeptiva. *Med Report* 1996; 20:8.
36. Kreuz W, Schmid B. Das hereditäre Angioödem – Komplikationen während der Schwangerschaft und unter oraler hormoneller Kontrazeption. *Gyn Praktische Gynäkologie* 1998;3:2-4.