

Medikamente wie nicht steroidale Antiphlogistika, Antibiotika oder ACE-Hemmer können Angioödeme auslösen.



Rationelle Diagnostik und Therapie in der Praxis

Chronisch rezidivierendes Angioödem

Prof. Dr. Randolph Brehler – Universitätsklinikum Münster

Diagnostik und Abklärung bei Histamin-bedingtem Angioödem folgen den Empfehlungen für die Urtikaria. Bradykinin-bedingte Angioödeme können durch ACE-Hemmer oder Störungen im Komplementsystem verursacht werden. Die Therapie des chronisch rezidivierenden Angioödems richtet sich nach der Pathophysiologie der Erkrankungen.

Angioödeme können sich als meist nicht vorherzusagende episodische Schwellungen in variabler Lokalisation an der Haut und an den Schleimhäuten der oberen Atemwege und des Verdauungstraktes manifestieren. Frequenz und Dauer der Attacken sind hochgradig variabel, normalerweise klingen Schwellungen innerhalb von 1–5 Tagen spontan ab. Larynxschwellungen, aber auch ausgeprägte Flüssigkeitsverschiebungen bei Bauchbeteiligung können lebensbedrohlich sein. In Verbindung mit Urtikaria sind Angioödeme histaminbedingt und werden wie Urtikaria behandelt. Durch Bradykinin vermittelte Angioödeme können durch Medikamente wie ACE-Hemmer ausgelöst werden, hereditäre Angioödeme, die in 3 Gruppen eingeteilt werden können, sind insgesamt sehr selten. Die Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen Entitäten ist für das therapeutische Vorgehen unabdingbar. Während durch Histamin bedingte Angioödeme wie eine Allergie primär mit Antihistaminika, Kortikosteroiden und gegebenenfalls Adrenalin therapiert werden, sind diese Medikamente bei Bradykinin-vermittelten Angioödemem wirkungslos. Hier kommen Medikamente wie BR2-Antagonisten, C1-Esteraseinhibitor-Präparate und Lanadelumab zum Einsatz, wobei zwischen akuter Behandlung, Kurzzeit- und Langzeitprophylaxe unterschieden werden muss. Die Form der Therapie richtet sich dabei nach Einschränkungen in der Lebensqualität, Häufigkeit von Angioödemem und der Bedrohlichkeit von Schwellungen.

Einteilung und pathophysiologische Überlegungen

Histamin-bedingte Angioödeme können in jedem Lebensalter auftreten und werden der Urtikaria zugerechnet, wobei sie zusammen mit Quaddeln, aber auch als alleinige Angioödeme manifest werden können. Zugrunde liegt die Freisetzung von Histamin aus Effektorzellen; Trigger für die Histaminliberation rei-

chen von Lebensmittelunverträglichkeit bis hin zu Infekten [1], wobei eine klassische IgE-vermittelte allergische Reaktion nur selten für die Auslösung von Angioödemem verantwortlich ist. Klinisch sind Juckreiz und das Ansprechen auf Antihistaminika, Kortikosteroide und Adrenalin substanzielle Kennzeichen. Diagnostik und Therapie folgen dem Vorgehen bei Urtikaria [2].

Bradykinin-vermittelte Angioödeme können durch Medikamente, insbesondere ACE-Hemmer ausgelöst werden. Bei Autoimmunerkrankungen kann es durch Antikörper, die gegen C1-INH gerichtet sind oder Erkrankungen, die zu einer Synthesestörung von C1-INH führen (speziell lymphoproliferative Erkrankungen), zu komplementbedingten akquirierten Angioödemem kommen.

Hereditäre Angioödeme (HAE), unter denen geschätzt weltweit bis zu 50.000 Menschen leiden, sind auf Störungen im Komplementsystem (C1-INH) rückzuführen. C1-INH ist ein Serinproteaseinhibitor, der verschiedene proteolytische Enzymkaskaden reguliert. Angioödeme entstehen durch verstärkte Bildung von Bradykinin aufgrund unzureichender Regulierung im Kallikrein-Kinin-System; diskutiert wird auch eine gesteigerte Wirkung von Bradykinin am Rezeptor. Am häufigsten ist HAE Typ 1 (HAE-1, ca. 80%); hier liegt eine C1-INH-Defizienz vor. Dem HAE Typ 2 (HAE-2) liegt eine funktionelle Störung des C1-INH zugrunde, die C1-INH-Konzentration im Serum kann sogar erhöht sein.

Die klinischen Symptome werden durch Permeabilitätsstörungen der Gefäßwand ausgelöst, neben einer Gefäßerweiterung kommt es auch zur Kontraktion der glatten Muskulatur. Die nicht juckenden, attackenartigen Hautschwellungen treten bevorzugt im Bereich von Gesicht, Händen und Füßen auf. Lebensbedrohlich sind Larynxödeme, die zum Tod durch Ersti-

cken führen können. Häufig ist die Beteiligung des Magen-Darm-Traktes, klinisch kommt es zu Übelkeit und Erbrechen, wässrigen Diarrhoen und kolikartigen Bauchbeschwerden, begleitender Aszites und Hämokonzentration können durch Flüssigkeitsverschiebung zu Kreislaufsymptomen bis hin zum hypovolämischen Schock führen.

Vererbt werden HAE-1 und -2 autosomal-dominant; die Mutation betrifft den langen Arm des Chromosoms 11 in der Subregion q11.2-q13. Bekannt sind mehr als 200 unterschiedliche Mutationen [3]. Bei ~20% der Patienten handelt es sich um Neumutationen [3], in der Familienanamnese ergeben sich dann keine Hinweise für die Erkrankung. Zu den hereditären Angioödemem zählt auch das HAE-3, bei dem keine Störung im Komplementsystem nachgewiesen werden kann (nC1-INH HAE) [4]. Diese Form des HAE betrifft überwiegend Frauen, die Prävalenz ist nicht bekannt. Bislang sind 4 Genmutationen beschrieben worden, die zu dieser Form des Angioödems führen können.

In ▶Tab. 1 sind die unterschiedlichen Formen bradykininvermittelter hereditärer bzw. durch C1-Esterase-Inhibitor-Mangel verursachter Angioödeme aufgelistet.

Bei Diagnose eines hereditären Angioödems sind Untersuchungen von Familienangehörigen und genetische Beratung dringend anzuraten.

Abklärung von Angioödemem

Da Medikamente, speziell nicht steroidale Antiphlogistika, Antibiotika, ACE-Hemmer und seltener auch Sartane, Angioödeme auslösen können [5], müssen alle vom Patienten eingenommenen Medikamente akribisch erfasst werden. ACE-Hemmer-ausgelöste Angioödeme sind nach Studien aus den USA bei Afroamerikanern besonders häufig (betroffen sind 1 von 245 Afroamerikanern und 1 von 1.754 Weißen), am geringsten war das Risiko für Asiaten [6, 7]. Meist treten ACE-Hemmer-bedingte Angioödeme innerhalb von 30 Tagen nach Ersteinnahme auf, können aber auch deutlich später auftreten, sogar noch lange Zeit nach deren Absetzen. Die Komedikation mit anderen Medikamenten kann die Wahrscheinlichkeit, ein ACE-Hemmer-bedingtes Angioödem zu entwickeln, steigern; berichtet wurde dies für Gliptine (Diabetiker), Nephilysin (Herzinsuffizienz) und r-Gewebeplasminogenaktivator (Fibrinolytikum zur Thrombolyse) [8]. Auch Ronalazin (Natriumkanal-Inhibitor für die Ergänzungstherapie bei stabiler Angina pectoris) kann das Risiko erhöhen [9].

Die Allergianamnese kann Hinweise auf auslösende Allergene geben, Sensibilisierungen werden durch Hauttest und Be-

stimmung von spezifischen IgE-Antikörpern detektiert. Angioödeme bei Familienangehörigen können auf ein hereditäres Angioödem hinweisen, das sich meistens in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter manifestiert; die erste Schwellung tritt bei über 50% der Betroffenen vor dem 20. Lebensjahr auf und nur bei ca. 4% nach dem 40. Lebensjahr. Bei Erstauftreten eines Angioödems in höherem Lebensalter ist ein akquiriertes Angioödem (AAE) wahrscheinlicher.

Die Diagnose HAE wird oft mit Verzögerung von vielen Jahren gestellt; anfänglich wird häufig fälschlicherweise von einem allergischen Angioödem, einer Appendizitis (bei akuten Bauchbeschwerden), aber auch gastrointestinalen Erkrankungen, wie z. B. Lebererkrankungen, GERD und Ulzera, ausgegangen [8]. Klinische Hinweise zur Unterscheidung zwischen Histaminbedingten und Bradykinin-vermittelten Angioödemem finden sich in ▶Tab. 2.

Einige Tage vor einer HAE-Attacke können Prodromi, wie das Erythema marginatum (nicht juckendes, gyriertes Exanthem) und unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Depression oder Aggressivität, auftreten.

Magen- und Darmattacken durch Schwellungen im Bereich der Darmwand sind häufig und können mit einer Appendizitis verwechselt werden; bei bis zu 20% der Patienten werden unnötige chirurgische Eingriffe aufgrund der Fehldeutung von Bauchsymptomen durchgeführt. Bauchattacken können Schwellungen in anderen Lokalisationen um Jahre vorausgehen.

Östrogene (Kontrazeptiva / hormonelle Substitutionstherapie) und ACE-Hemmer können die Krankheit verstärken und sind streng kontraindiziert. Auch in der Schwangerschaft kann es durch Hormonumstellung zu vermehrten Beschwerden kommen.

Diagnostisch wird die Untersuchung von C4, C1-INH-Konzentration und -Funktion, gegebenenfalls auch C1q empfohlen (▶Tab. 1). Die C4-Verminderung bei Patienten mit Angioödemem ist ein relativ zuverlässiger Parameter für ein komplementvermitteltes Angioödem; normale C4-Konzentration findet sich nur bei 2% der Patienten. Zu beachten ist, dass die Probenvorbereitung (Präanalytik) das Ergebnis funktioneller Tests beeinflussen kann. Wird das Untersuchungsmaterial auf dem Transportweg zu warm oder zu kalt kann dies zu einer falsch niedrigen C1-INH-Funktion führen, was sich in einer falschen Diagnose niederschlagen kann.

Die Diagnostik des HAE-3 (unauffällige Komplementwerte) kann aktuell nur durch Mutationsanalyse gesichert werden, wobei derzeit Mutationen in 4 unterschiedlichen Genen bekannt sind.

Für komplementbedingte AAE ist die verminderte C1q-Konzentration charakteristisch; AAE-1 betrifft insbesondere Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen, bei AAE-2 finden sich Autoantikörper, die gegen C1-INH gerichtet sind. Strikt anzuraten ist eine ausführliche Untersuchung zum Ausschluss von zugrundeliegenden Erkrankungen.

Therapie

Therapie des Histamin-bedingten Angioödems
Das Management richtet sich bei Patienten mit Histamin-bedingtem Angioödem, das aufgrund identischer Pathophysiologie der Urtikaria zugerechnet

T1 Unterschiedliche Formen durch Bradykinin vermittelter hereditärer (HAE) / akquirierter (AAE) Angioödeme und charakterisierende Laborkonstellation

Typ	Ursache	C1 INH Konz.	C1 INH Funkt.	C4	C1q
HAE-1	Mutation im SERPING1-Gen	↓	↓	↓	nor.
HAE-2	Mutation im SERPING1-Gen	nor. / ↑	↓	↓	nor.
HAE-3		nor.	nor.	nor.	nor.
HAE F12	Mutation im Faktor 12 Gen				
HAE Plg	Mutation im Plasminogen-Gen				
HAE ANGPT1	Mutation im Angiopoetin-Gen				
HAE KNG1	Mutation im Kininogen-Gen				
HAE UK	Mutation unbekannt				
AAE-1	Bei lymphoproliferativen Krh.	↓	↓	↓	↓
AAE-2	Durch Antikörper	↓	↓	↓	↓

T2 Anamnestische Angaben und Befunde, die für mastzellbedingte und Bradykinin-vermittelte Angioödeme sprechen können (mod. nach [9])

	Histamin-bedingtes AÖ	Bradykinin-bedingtes AÖ
Juckreiz und Urtikaria	+	-
2–3 Tage vor Angioödem Erythema marginatum	-	+
attackenartige Bauchschmerzen auch in Verbindung mit Angioödem		+
Auslösung durch Medikamente wie Antibiotika, NSAID und andere	+	
Einnahme von ACE-Hemmern (Sartanen)		+
Erstmanifestation im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme hormoneller Antikonzeptiva		+
Ansprechen auf Antihistaminika und Kortikosteroide	+	-
Ansprechen auf C1-Esterase-Inhibitor/Bradykinin-Rezeptorantagonist	-	+
Angioödem in der Familie		+
+ spricht für, - spricht gegen, AÖ Angioödem		

wird, nach den Empfehlungen für die Urtikaria. In Stufe 1 der Therapie werden moderne, nicht sedierende Antihistaminika eingesetzt, deren Dosis bei unzureichender Wirksamkeit auf die 4-fache Dosierung erhöht werden kann (Stufe 2 – Off-Label-use) [2]. Bei Antihistaminikaresistenz ist in Stufe 3 der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab indiziert; für die Behandlung zugelassen ist das Medikament in einer Dosierung von 300 mg subkutan alle 4 Wochen. Nach Training der Patienten in Injektionstechnik und Umgang mit allergischen Reaktionen besteht eine Zulassung für die Selbstapplikation, was gerade in Zeiten der COVID-19-Pandemie hilfreich ist. In der Stufe 4 kann mit Ciclosporin A behandelt werden, das zur Therapie der Urtikaria aber nicht regulär zugelassen ist (Off-Label-use).

Therapie des hereditären Angioödems

Therapieziele sind die Vermeidung von insbesondere bedrohlichen Attacken (Larynx-Ödem), die Verringerung der Krankheitsaktivität (Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken) und die Steigerung der Lebensqualität [3]. Für die medikamentöse Therapie des hereditären Angioödems (HAE-1 und -2) stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung (►Tab. 3) [10].

Akuttherapie

Über lange Zeit war in Deutschland die Behandlung mit C1-INH-Konzentrat die Standardtherapie im akuten Anfall. Zugelassen sind heute zwei C1-INH-Konzentrate (Blutprodukte mit entsprechender Dokumentationspflicht) und ein rekombinant hergestelltes Präparat. Schon lange verfügbar ist Berinert® 500/1.500, das laut aktueller Fachinformation in einer Dosierung von 20 IE/kg KG intravenös verabreicht wird. In Deutschland steht mit Cinryze® ein zweites C1-INH-Konzentrat zur Verfügung, das in einer nicht gewichtsadaptierten Dosis von 1.000 IE intravenös angewendet wird.

Conestat alfa ist ein in der Milch transgener Kaninchen produzierter rekombinanter C1-Esteraseinhibitor; im akuten Anfall wird körperrgewichtsadaptiert bis zu einem Körpergewicht von 84 kg mit 50 IE/kg KG intravenös behandelt, bei höherem Gewicht wird die maximale Dosis von 4.200 IE injiziert. Da das Präparat aus Kaninchenmilch gewonnen wird, ist bei einer Sensibilisierung gegen Kaninchen Vorsicht geboten.

Als subkutane Therapie ist die Behandlung mit dem BR2-Antagonist Icatibant etabliert. Es handelt sich um ein synthetisches Dekapeptid mit bradykininähnlicher Struktur, das die Bindung von Bradykinin am Rezeptor antagonisiert. Verabreicht werden als Standarddosis 30 mg, bei nicht ausreichender Wirkung kann

nach 6 h eine zweite Dosis verabreicht werden. An Nebenwirkungen werden insbesondere lokale Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet, die aber kein Zeichen für eine spätere systemische Unverträglichkeit darstellen.

Nach entsprechender Schulung und insbesondere Aufklärung über mögliche allergische Reaktionen kann die Therapie mit den genannten Präparaten vom Patienten zu Hause durchgeführt werden; für die Selbstbehandlung wird von verschiedenen Firmen ein Heimservice angeboten, der Patienten zur Seite stehen kann. Im akuten Anfall sollte so früh wie möglich behandelt werden (Heimtherapie, Vorstellung bei einem Arzt oder im nächstgelegenen Krankenhaus mit dem Medikament und entsprechendem Begleitschreiben oder Notfallausweis). In der Regel kann eine Regredienz der Schwellung innerhalb von 30–60 min beobachtet werden. Patienten sollten jeweils zumindest 2 Dosierungen ihres bevorzugten Medikaments zu Hause vorrätig haben.

In der Schwangerschaft gilt die Behandlung mit C1-INH-Konzentrat als problemlos, die Therapie mit Icatibant ist in dieser Situation bislang nicht empfohlen.

Kurzzeitprophylaxe

Zu beachten ist, dass Traumata, insbesondere auch zahnärztliche und chirurgische Eingriffe besonders im Kopf/Halsbereich Attacken mit Verzögerung von bis zu 36 Stunden nach dem Eingriff auslösen können. Zur Kurzzeitprophylaxe sind zur Vermeidung solcher Komplikationen aktuell die beiden C1-INH-Konzentrate zugelassen (►Tab. 3). Die Medikamente werden innerhalb von 6 bzw. 24 h vor dem geplanten Eingriff in der jeweils angegebenen Dosis intravenös verabreicht. Auch Infekte stellen ein Risiko für Patienten mit komplementbedingtem Angioödem dar, insbesondere im Rahmen von COVID-19-Erkrankungen muss gegebenenfalls mit C1-Esteraseinhibitor substituiert werden; die Entwicklung von lebensbedrohlichen Angioödem infolge einer Intubation muss durch eine entsprechende prophylaktische Behandlung verhindert werden.

Langzeitprophylaxe

Bei häufigen Attacken und insbesondere Schwellungen im Pharynxbereich, die prinzipiell lebensbedrohlich sind, ist, ebenso wie bei Einschränkungen in der Lebensqualität, eine Langzeitprophylaxe indiziert.

Für die Langzeittherapie stehen derzeit in Deutschland als zugelassene Medikamente die C1-INH-Konzentrate Cinryze® (i.v.) und Berinert® 2.000/3.000 (s.c.) zur Verfügung. Im Langzeitmanagement werden die Injektionen mit diesen Medika-

T3 In Deutschland für komplementbedingte hereditäre komplementbedingte Angioödem zugelassene Medikamente

	C1-Esterase-Inhibitor Präparate			BR2-Antagonist Icatibant	Anti-Kallikrein Lanadelumab
	Beriner [®] 500/1.500	Beriner [®] 2.000/3.000	Cinryze [®]		
Akuttherapie					
Applikation	i.v.	s.c.	i.v.	i.v.	s.c.
ab Alter	Kinder, Jugendliche, Erwachsene	–	ab 2 Jahren	ab 2 Jahren	ab 2 Jahren
Dosis	20 IE/kg	–	< 25 kg 500 IE sonst 1.000 IE	< 84 kg 50 IE/kg > 84 kg 4.200 IE	< 18 Jahre nach KG, Erwachsene 30 mg
Kurzzeitprophylaxe					
ab Alter	Kinder, Jugendliche, Erwachsene	–	ab 2 Jahren	–	–
Dosis	1.000 IE / 15–30 IE/kg KG (Kinder/Jugendliche) innerhalb von 6 h vor Eingriff	–	< 25 kg KG: 500 IE sonst 1.000 IE innerhalb von 24 h vor Eingriff	–	–
Langzeitprophylaxe					
ab Alter	–	ab 12 Jahren	ab 6 Jahren	–	ab 12 Jahre
Dosis	–	60 IE/kg alle 3–4 Tage	alle 3–4 Tage 500 IE (6- bis 12 Jahre) sonst 1.000 IE	–	300 mg alle 2 (4) Wochen

menten 2 ×/Woche gegeben. Die Präparate sind für die Selbstinjektion nach Schulung der Patienten zugelassen.

Als weitere Option steht der humanisierte monoklonale Antikörper Lanadelumab zur Verfügung, alle 14 Tage werden 300 mg subkutan appliziert; nach Schulung der Patienten ist das Medikament für die Eigeninjektion zugelassen. Bei anhaltender Symptomfreiheit unter der Medikation kann das Spritzenintervall auf bis zu 4 Wochen verlängert werden.

Tranexamsäure (Antifibrinolytikum) in Tablettenform ist in Deutschland für das hereditäre Angioödem regulär zugelassen. Bei einsetzenden Anfällen werden bis zu 3 × 1,5 g/Tag verabreicht, für die Dauertherapie werden bis zu 50 mg/kg KG empfohlen. Auch eine Kurzzeitprophylaxe ist laut Beipackzettel möglich.

Nicht zugelassen, aber nach Erfahrungsberichten hilfreich, kann bei Frauen eine Gestagentherapie mit Desogestrel (synthetisches Gestagen der 3. Generation) sein. Etwa zwei Drittel der behandelten Frauen berichten über eine Symptomverbesserung [3], bei einzelnen Patientinnen kann es aber auch zu einer Verstärkung von Symptomen kommen. Die empfohlene Dosierung entspricht der üblichen für die Kontrazeption empfohlenen Dosis.

Die früher häufig in der Langzeittherapie verwendeten attenuierten Androgene sind für die Behandlung des Angioödems nicht zugelassen, die Therapie wird aufgrund der Nebenwirkungen (Virilisierung, Hepatotoxizität, Depression, arterielle Hypertonie, hämorrhagische Zystitis und in einzelnen Fällen Leberzelladenome und Leberzellkarzinome) nicht mehr empfohlen.

Therapie des HAE-3

Nach Literatur profitieren auch Patienten mit HAE-3 von einer Therapie mit den für das HAE-1 und -2 zugelassenen Medikamenten; streng genommen handelt es sich aber um einen Off-Label-Use. Auch bei dieser Form des Angioödems kann bei Frauen die Behandlung mit Desogestrel versucht werden.

Therapie des AAE

Das AAE basiert wie das HAE-1 und -2 auf Verminderung/verminderter Funktion des C1-INH. Bei einer Blockierung der C1-INH-Funktion durch Autoantikörper, die gegen C1-INH ge-

richtet sind, muss bei Behandlung eines AAE-2 damit gerechnet werden, dass C1-INH-Präparate in deutlich höherer Menge notwendig sind. Therapeutisch kann Bradykinin durch den zur Verfügung stehenden BR2-Antagonisten (Icatibant) blockiert werden; in Studien geprüft oder zugelassen ist aber keine der Behandlungen bei dieser Form des akquirierten Angioödems.

Therapie ACE-Hemmer bedingter Angioödeme

Bei durch ACE-Hemmer bedingten akquirierten Angioödem, die ebenfalls als bradykininvermittelt eingeordnet werden, ist die Wirksamkeit der Therapie mit dem BR2-Antagonisten in Studien uneinheitlich. Eine Zulassung für die Substitution von C1-Esteraseinhibitor-Präparaten und dem Bradykinin-Rezeptorantikörper besteht nicht.

Fazit für die Praxis

Die Behandlung von Angioödem stellt eine Herausforderung für die Praxis dar, für die Therapie ist die Unterscheidung zwischen Histamin-bedingtem und Bradykinin-vermitteltem Angioödem essenziell.

Zur Diagnostik müssen neben exakter Anamnese allergologische Untersuchungen, Komplementanalysen und gegebenenfalls genetische Untersuchungen durchgeführt werden.

Für die Langzeitbetreuung von Patienten, insbesondere mit hereditärem Angioödem, stehen in Deutschland spezialisierte Zentren zur Verfügung, die bei der Diagnostik und Therapie Hilfestellung geben.

Literatur als Zusatzmaterial online unter 10.1007/s15033-020-1859-5

Prof. Dr. Randolf Brehler

Universitätsklinikum Münster
Klinik für Hautkrankheiten, Ambulanz für Allergologie,
Berufsdermatologie und Umweltmedizin
Von-Esmarch-Straße 58, 48149 Münster
r.brehler@uni-muenster.de