

In Zusammenarbeit
mit der Bayerischen
Landesärztekammer

© Science Photo Library/ CHIRP

Die Degranulation von Mastzellen (Granula rot) mit Ausschüttung u. a. von Histamin ist der häufigste Grund für das Auftreten von Angioödemem (Transmissions-Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung $\times 5.400$).

Durch Mastzellmediator oder Bradykinin vermittelt?

Cool bleiben beim akuten Angioödem

Dr. med. Thomas Buttgereit, Prof. Dr. med. Markus Magerl – Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie

Das Auftreten von akuten Angioödemem ist ein häufiger Vorstellungsgrund in Rettungswachen und/oder Arztpraxen und kann Ärzte unterschiedlicher Fachdisziplinen vor diagnostische und therapeutische Herausforderungen stellen. Die gezielte Anamnese und gute Kenntnisse zur Pathogenese von Angioödemem sind wichtig, um in akuten Situationen „einen kühlen Kopf zu bewahren“ und die richtigen therapeutischen Maßnahmen einzuleiten.

Angioödemem sind Schwellungen tiefer dermaler bzw. mukosaler Gewebe, die durch eine passagere Erhöhung der Permeabilität von Blutgefäßen entstehen. Das erstmalige Auftreten einer solchen Schwellung stellt für viele Patienten ein beängstigendes Ereignis dar. Häufig leiden Patienten auch an rezidivierenden Angioödemem über mehrere Monate bis Jahre und sind dadurch in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigt. Angioödemem können an verschiedenen Regionen des Körpers vorkommen, so z. B. im Gesicht (►Abb. 1), an den Extremitäten (►Abb. 2) oder im Genitalbereich. Ein seltenes Erkrankungsbild ist unter anderem durch die Entwicklung von schmerzhaften Angioödem-Attacken im Bauchraum gekennzeichnet. Angioödemem im Bereich des Kehlkopfes

bzw. Rachens können zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Um in diesen Situationen die richtige therapeutische Entscheidung treffen zu können, ist es wichtig, die Ursachen unterschiedlicher Formen von Angioödemem zu verstehen und diese anhand einer gezielten Anamnese und klinischen Untersuchung zu erkennen.

Einteilung von Angioödemem

Anhand der aktuellen internationalen WAO/EAA-CI-Leitlinie werden Angioödemem in Mastzellmediator-vermittelte und Bradykinin-vermittelte Angioödemem kategorisiert und dann jeweils in weitere Unterformen gegliedert (►Tab. 1) [1]. Allgemein sind Mastzellmediator-vermittelte Angioödemem deutlich

1 Angioödem der Unterlippe.



© urticaria network e.V.

2 Angioödem der rechten Hand.



© Angioödempraxis der Charité

wird meist ein Spannungsgefühl angegeben, Schmerzhaftigkeit wird bei Schwellungen über Gelenken berichtet. Die Ausbildung von Quaddeln (Nesseln) auf der Haut basiert auf dem gleichen Pathomechanismus, wobei hierbei vielmehr der quälende Juckreiz durch die Aktivierung von Hautnerven im Vordergrund steht.

Angioödeme bei allergischen Reaktionen

Ein häufiger Auslöser von akuten Angioödemem sind IgE- oder nicht IgE-vermittelte allergische bzw. pseudoallergische Reaktionen. Das Auftreten von Angioödemem unmittelbar (wenige Minuten bis wenige Stunden) nach Exposition zu einem Allergen entspricht einer Hautmanifestation im Rahmen einer anaphylaktischen Reaktion Grad I [2]. Mit ca. 46 % sind akute Angioödeme neben anderen Hautsymptomen (z. B. Quaddeln und Flush) oder respiratorischen Beschwerden wie Dyspnoe oder Stridor ein häufiges Merkmal einer Anaphylaxie [3]. Akute Angioödeme werden oft nach Exposition zu Insektengiften (Biene, Wespe), Medikamenten oder Nahrungsmitteln berichtet. Rezidivierende allergische Angioödeme sind eher selten.

Angioödeme bei Urtikaria

Häufig stellen sich Patienten mit einem akuten Angioödem (mit oder ohne Quaddeln) ohne anamnestisch klar identifizierbaren Auslöser vor, viele berichten, bereits seit längerer Zeit unter wiederkehrenden Angioödemem (und oft auch Quaddelschüben) zu leiden. Die häufigste und somit wahrscheinlichste Differenzialdiagnose ist in solchen Fällen eine Urtikaria (Nesselsucht), die nach der aktuellen EACCI/GA²LEN/EDF/WAO-Leitlinie durch das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemem definiert ist [4]. Das heißt, dass auch das ausschließliche Auftreten von Angioödemem als akute bzw. chronische Urtikaria diagnostiziert werden kann. Die Urtikaria wird in Abhängigkeit von der Dauer des Auftretens der Beschwerden in eine akute Urtikaria (Symptome ≤ 6 Wochen) und eine chronische Urtikaria (Symptome ≥ 6 Wochen) eingeteilt.

häufiger als Bradykinin-vermittelte Angioödeme. Die Existenz von Misch- und anderen Formen wird in der Fachliteratur weiterhin kritisch diskutiert.

Pathomechanismen Mastzellmediator-vermittelter Angioödeme

Durch Mastzellmediatoren vermittelte Angioödeme entstehen durch die Degranulation von Mastzellen mit einhergehender Freisetzung von Histamin und anderen vasoaktiven und proentzündlichen Mediatoren. Die Angioödeme können bei einigen Patienten jucken oder gerötet sein, die Art der funktionellen Einschränkung ergibt sich aus der Lokalisation der Schwellung. Je nach Ausprägung der Schwellung

T1 Klassifikation von Angioödemem

Bradykinin-vermittelte Angioödeme				Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme		unklarer Mediator
C1-INH-Defizienz/-Defekt		C1-INH normal		erworben	erworben	erworben
angeboren	erworben	angeboren	erworben			
HAE-1 HAE-2	AAE-C1-INH	HAE-nC1-INH (HAE-XII, HAE-ANGT1, HAE-PLG, HAE-KNG1, HAE-UNK)	ACEI-AE	Angioödeme mit Anaphylaxie und Urtikaria	Angioödeme mit Urtikaria	idiopathische Angioödeme
C1-INH-Konzentration \downarrow (nur Typ 1) C1-INH-Funktion \downarrow C4 \downarrow	wie bei HAE-1, C1q \downarrow	C1-INH-Konzentration normal (nur Typ 1) C1-INH-Funktion normal C4 normal, Molekulargenetik erforderlich	keine Biomarker verfügbar	keine gesicherten Biomarker, ggf. gesamt IgE leicht erhöht	keine gesicherten Biomarker, ggf. gesamt-IgE leicht erhöht	keine Biomarker verfügbar

C1-INH C1-Inhibitor, **HAE-1** hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Defizienz, **HAE-2** hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Dysfunktion, **AAE-C1-INH** erworbenes Angioödem durch C1-Inhibitor-Defizienz, **HAE-nC1-INH** hereditäres Angioödem mit normalen C1-INH-Level entweder durch Mutation im *Faktor-XII-Gen*, *Angiopoetin-1-Gen*, *Plasminogen-Gen*, *Kininogen-1-Gen* oder bei unklarer Ursache (HAE-XII, HAE-ANGT1, HAE-PLG, HAE-KNG1, HAE-UNK), **ACEI-AE** ACE-Inhibitor induziertes Angioödem

Etwa 10–20 % der Bevölkerung entwickeln mindestens einmal im Leben eine akute Urtikaria. Hierbei berichten 30 % der Patienten, neben Quaddeln auch an Angioödem zu leiden [5]. Die Ursachen einer akuten Urtikaria bleiben meistens unklar. Insbesondere Infekte, aber auch Unverträglichkeiten auf bestimmte Medikamente wie nicht steroidale antiinflammatorische Medikamente (NSAID) und Nahrungsmittel können mögliche Triggerfaktoren einer Urtikaria sein.

Bei der chronischen Urtikaria können die Quaddeln und/oder Angioödem sowohl spontan (chronische spontane Urtikaria, csU) als auch getriggert (chronische induzierbare Urtikaria, CINDU) auftreten. Mit einer Prävalenz von 1 % weltweit stellt die csU die häufigste Form der chronischen Urtikaria dar [6]. Hierbei klagen etwa 10 % der Patienten ausschließlich über rezidivierende Angioödem, ca. 45 % ausschließlich über Quaddeln und ca. 45 % über Quaddeln und Angioödem über mehrere Monate bis Jahre [6]. Als Auslöser einer CINDU sind physikalische Faktoren, wie z. B. Kälte (Kälteurtikaria) oder Scherkräfte (symptomatischer Dermografismus), aber auch körperliche Anstrengung bzw. Schwitzen (cholinergische Urtikaria). Auch bei einigen Formen der CINDU können Angioödem auftreten [4]. Etwa 21 % der Patienten mit symptomatischem Dermografismus klagen über rezidivierende Angioödem [7]. Insbesondere bei der Kälteurtikaria kann durch die Entwicklung von Angioödem an der Lippe, Zunge oder im Rachenbereich nach Konsum kalter Getränke bzw. Speisen Erstickungsgefahr eintreten [8].

Während die genaue Pathogenese der induzierbaren Urtikaria unverstanden bleibt, konnten Forschungsergebnisse der letzten Jahre aufzeigen, dass es sich bei der csU meistens um eine Autoimmunerkrankung handelt. Als mastzelldegranulierende Faktoren sind zwei unterschiedliche Klassen von Autoantikörpern beschrieben: IgE-Antikörper gegen Autoantigene (Typ-1-Autoimmunität) und IgG-Autoantikörper gegen IgE oder gegen den IgE-Rezeptor (Typ-2b-Autoimmunität) [4]. Bis zu zwei Drittel der Patienten mit einer csU bilden IgE-Antikörper gegen verschiedene Autoantigene, die zur Degranulation von Mastzellen führen und somit die urtikariellen Beschwerden (Quaddeln und/oder Angioödem) verursachen. Als krankheitsmodulierende Faktoren bei einer csU sind infekassozierte Signale, Nahrungsmittelbestandteile und Stress bekannt.

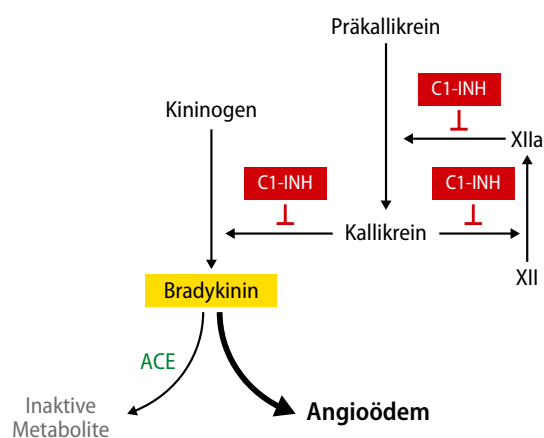
Pathomechanismen Bradykinin-vermittelter Angioödem

Durch Bradykinin vermittelte Angioödem beruhen auf einem Ungleichgewicht im Kontaktsystem. Verschiedene Ursachen oder Erkrankungen können dazu führen, dass es zu einer gesteigerten Bildung oder zu einem verzögerten Abbau von Bradykinin kommt, dessen Bindung am Bradykinin-B2-Rezeptor zu einem vermehrten Flüssigkeitsaustritt aus den

Gefäßen in das Gewebe und somit zu Schwellungen führt. Bradykinin ist ein vasoaktives Peptid und wichtiges Effektormolekül des Kontaktsystems. Es entsteht durch die proteolytische Spaltung seines Vorläuferproteins, dem hochmolekularen Kininogen (HMK), mittels der Kininogenase Plasma-Kallikrein. Plasma-Kallikrein selbst wird durch die Protease Faktor XII aus dem inaktiven Zymogen Präkallikrein aktiviert. Bradykinin wird durch verschiedene Enzyme degradiert. Hierzu zählen das „Angiotensin Converting Enzyme“ (ACE), Aminopeptidase P (APP), Carboxypeptidase N (CPN) und Neprilysin. Einer der wichtigsten Inhibitoren des Kontaktsystems stellt der C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) dar. C1-INH inhibiert sowohl Plasma-Kallikrein als auch Faktor XII und nimmt dadurch eine regulierende Funktion im Kontaktsystem ein (►Abb. 3). Im Gegensatz zu den durch Mastzellmediatoren vermittelten Angioödem treten die durch Bradykinin vermittelten auch im Gastrointestinaltrakt auf und betreffen häufiger den oberen Atemtrakt.

ACE-Inhibitor-induzierte Angioödem (ACEI-AE)

Das Auftreten von Angioödem unter einer Therapie mit ACE-Inhibitoren stellt insgesamt eine seltene Nebenwirkung dieser Therapie dar. Durch die Inhibition des Enzyms ACE wird der Abbau von Bradykinin beeinträchtigt. Daher werden auftretende Schwellungen unter einer Therapie mit ACE-Inhibitoren als bradykininvermittelt angesehen und entsprechend behandelt. Bei der Mehrheit der Patienten tritt ein ACEI-AE innerhalb der ersten drei Monate nach dem Therapiestart auf. Allerdings ist auch das erstmalige Auftreten eines akuten ACEI-AE nach jahrelanger problemloser Einnahme möglich. Nach Absetzen der Therapie mit einem ACE-Inhibitor müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass in einigen Fällen noch Wochen bis Monate nach Absetzen ACEI-AE auftreten können. Als Risikofaktoren für ACEI-AE sind u. a. afrikanische Abstam-



3 Pathomechanismus bradykininvermittelter Angioödem. C1-INH C1-Inhibitor, FXII Faktor XII, ACE Angiotensin Converting Enzyme.

mung und weibliches Geschlecht beschrieben. Akute ACEI-AE treten vor allem im Bereich des oberen Atemtraktes auf, wobei die Zunge (►Abb. 4) vor den Lippen und dem Pharynx/Larynx am häufigsten betroffen ist [9].

Weitere Medikamente, die Bradykinin-vermittelte Angioödeme auslösen können

In deutlich selteneren Fällen als bei ACE-Inhibitoren ist das Auftreten von Angioödemem unter Einnahme von Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten (Sartane) beschrieben. Neuere Medikamentenklassen wie Inhibitoren der Dipetidylpeptidase 4 (Gliptine) oder Neprilysin-Inhibitoren als therapeutische Optionen bei Diabetes mellitus Typ 2 bzw. Herzinsuffizienz greifen ebenfalls in den Bradykinin-Metabolismus ein und können insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von ACE-Inhibitoren oder Sartanen das Risiko für akute Angioödeme erhöhen [9].

Hereditäres Angioödem 1/2 (HAE-1/2)

Beim HAE handelt es sich mit einer geschätzten Prävalenz von 1: 50.000 in Europa um eine seltene autosomal-dominant vererbte Erkrankung [1]. Ein genetischer Defekt im *SERPING1-Gen* führt dazu, dass entweder zu wenig C1-INH produziert wird (HAE-1) oder der produzierte C1-INH nicht funktionsfähig ist (HAE-2). Die resultierende vermehrte Aktivität von Plasma-Kallikrein und Faktor XII führt zu einer übermäßigen Ausschüttung von Bradykinin

und somit zu Angioödemem (►Abb. 3). Inzwischen sind weit mehr als 450 Mutationen des *SERPING1-Gen*s beschrieben worden. Bei Verdacht des Vorliegens eines HAE ist die Erhebung einer ausführlichen Familienanamnese bezüglich Schwellungen sehr wichtig, jedoch sollte auch bedacht werden, dass in bis zu 20–25 % der Patienten mit HAE eine De-novo-Mutation zur Erkrankung führt. Ein weiterer Hinweis für ein HAE ist der Beginn des Auftretens von Schwellungen in der Kindheit oder Adoleszenz, etwa 90 % der Patienten werden bis zum 21. Lebensjahr symptomatisch. Viele Patienten berichten über Prodromalzeichen vor Beginn einer Attacke. Ein bekanntes Prodromalzeichen ist ein figuriertes Erythem, das sogenannte Erythema marginatum (►Abb. 5). Es tritt bereits einige Stunden vor Beginn einer Attacke auf. Das Erythema marginatum wird oft mit Quaddeln im Rahmen einer Urtikaria verwechselt. Beim HAE treten typischerweise auch abdominale Schwellungen auf, die durch starke kolikartige Schmerzen gekennzeichnet sind und mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe einhergehen können. Abdominale Attacken können zu Fehldiagnosen im Rahmen eines „akuten Abdomens“ führen und so unnötige operative Eingriffe nach sich ziehen. Als Triggerfaktoren von HAE-Attacken sind Infekte, mechanische Traumata, körperliche Anstrengung, Stress und die Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva oder ACE-Inhibitoren beschrieben.

HAE mit normalem C1-INH (HAE-nC1-INH)

Das HAE-nC1-INH ist eine sehr seltene Erkrankung, die mehrheitlich Frauen betrifft und den klinischen Merkmalen eines HAE-1/2 sehr ähneln kann. Bei einigen Patienten ist das HAE-nC1-INH mit Mutationen im *Faktor-XII-Gen* assoziiert [10]. In den letzten Jahren wurden weitere Varianten des HAE-nC1-INH durch Mutationen im *Angiopoietin-1-Gen* [11], im *Plasminogen-Gen* [12] und *Kininogen-1-Gen* beschrieben [13]. Man geht davon aus, dass auch beim HAE-nC1-INH Bradykinin eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Beschwerden spielt.

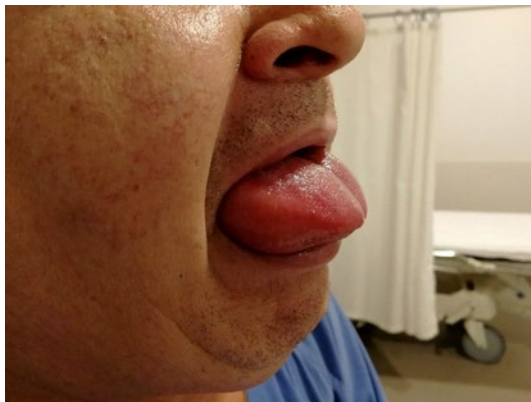
Angioödeme durch erworbenen C1-INH-Mangel (AAE-C1-INH)

In seltenen Fällen führt ein erworbener Mangel bzw. eine erworbene Einschränkung der Funktionalität des C1-INH zu Symptomen wie bei Patienten mit HAE-1/2. Zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns sind die meisten Patienten mit AAE-C1-INH (AAE: acquired angioedema) älter als 40 Jahre und haben oft assoziierte Grunderkrankungen, wie z. B. Lymphome. In den meisten Fällen besteht eine monoklonale Gammopathie (MGUS) oder eine bisher ungeklärte B-Symptomatik.

Anamnestisches und diagnostisches Vorgehen bei akutem Angioödem

Bei allen Patienten, die sich mit einem akuten Angioödem vorstellen, sind zunächst eine gezielte Er-

4 Angioödem der Zunge.



© Angiodemsprechstunde der Charité

5 Erythema marginatum.



© Angiodemsprechstunde der Charité

T2 Schnellanamnese bei akuten Angioödemem

1. Nehmen oder nahmen Sie bis vor kurzem ACE-Hemmer oder Sartane ein?	Akute Angioödemem, v. a. am Kopf und Hals unter einer Medikation mit ACE-Hemmern oder Sartanen sind zunächst als ACEI-AE, bzw. medikamenteninduziert anzusehen.
2. Traten die Schwellungen (fast) immer an der Zunge auf?	ACEI-AE treten bevorzugt im Kopf-Hals-Bereich auf, am häufigsten an der Zunge. Andere Formen von Angioödemem können auch die Zunge betreffen, jedoch kaum als bevorzugte Lokalisation.
3. Traten bei Ihnen wiederholt Quaddeln auf?	Wiederkehrende Quaddeln sprechen stark für das Vorliegen einer Urtikaria, in deren Rahmen meist auch Angioödemem auftreten. Das Auftreten von Quaddeln spricht nicht gegen eine andere Form von Angioödemem.
4. Sprachen die Schwellungen immer gut auf Kortison und Antiallergika an?	Nur Mastzellmediator-induzierte Angioödemem sprechen gut auf Kortison und Antiallergika an.
5. Traten bei Ihnen wiederholt stärkste krampfartige Bauchschmerzen auf, die tagelang angehalten haben?	Wiederholte stärkste krampfartige Bauchschmerzen sprechen sehr für das Vorliegen eines Bradykinin-vermittelten Angioödemem, allen voran ein HAE durch C1-INH-Mangel, bzw. AAE-C1-INH. Bei HAE-nC1-INH treten solche Symptome etwas seltener auf, bei ACEI-AE nur selten.
6. In welchem Alter traten bei Ihnen die Schwellungsbeschwerden (rezidivierende Bauchschmerzen) erstmals auf?	Kindheit und Jugendalter sprechen für ein HAE durch C1-INH-Mangel. Jugend- und junges Erwachsenenalter sind typisch für das HAE-nC1-INH; junges und mittleres Erwachsenenalter oft bei Urtikaria. Ein Auftreten nach dem 40. Lebensjahr für AAE-C1-INH oder ACEI-AE.
7. Traten und treten die Schwellungen aus heiterem Himmel auf oder können Sie das Auftreten von Attacken zumindest manchmal vorhersagen?	Beim HAE durch C1-INH Mangel treten oft Prodromi auf, Mastzellmediator-vermittelte Angioödemem treten aus heiterem Himmel auf.
8. Waren oder sind andere Familienmitglieder von immer wiederkehrenden Schwellungsbeschwerden (rezidivierende Bauchschmerzen) betroffen?	Beim HAE mit und ohne C1-INH-Mangel erwartet man eine positive Familienanamnese.

C1-INH C1-Inhibitor, **AAE-C1-INH** erworbenes Angioödem durch C1-Inhibitor-Defizienz, **ACEI-AE** ACE-Inhibitor-induziertes Angioödem, **HAE-nC1-INH** hereditäres Angioödem mit normalen C1-INH-Level

hebung der Anamnese sowie eine klinische Untersuchung wichtig (►Tab. 2). Entscheidend dabei ist, dass die Geschwindigkeit und Konsequenz jeglichen therapeutischen Handelns von der Dynamik und Lokalisation des Angioödemem abhängt, insbesondere wenn Lebensgefahr besteht.

Bei klaren anamnestischen Hinweisen auf eine anaphylaktische Reaktion mit Auftreten von Quaddeln oder Symptomen an weiteren Organsystemen (z. B. Dyspnoe, gastrointestinale Beschwerden, Kreislaufsymptomatik) sollten umgehend therapeutische Maßnahmen ergriffen werden, um das allergische Geschehen einzudämmen. Zu einem späteren Zeitpunkt kann eine allergologische Abklärung einer Typ-1-Allergie auf das vermutete Allergen erfolgen (Prick-Testung, spezifisches IgE bis hin zur kontrollierten Provokationstestung).

ACE-Inhibitoren werden seit Jahrzehnten breit eingesetzt. Aus diesem Grund sollte bei jedem Patienten mit einem akuten Angioödemem nach Ausschluss einer Anaphylaxie eine Medikamentenanamnese im Hinblick auf die Einnahme von ACE-Inhibitoren erfolgen. Jedes akute Angioödemem unter Einnahme eines ACE-Inhibitors muss zunächst als ACEI-AE betrachtet, entsprechend therapiert und nachfolgend eine medikamentöse Umstellung angestrebt werden.

Neben der Arzneimittelanamnese muss untersucht und erfragt werden, ob in der Vergangenheit auch wiederholt juckende Quaddeln auf der Haut aufgetreten sind. Trifft dies zu, dann liegt mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine akute oder chronische Form einer Urtikaria vor. Dennoch muss beachtet werden, dass das Vorhandensein von Quaddeln

nicht zwangsläufig ein akutes Bradykinin-vermitteltes Angioödemem ausschließt. Mastzellmediator-vermittelte Angioödemem kommen so häufig vor, dass das gleichzeitige Vorliegen einer weiteren Angioödemerkrankung denkbar ist [14]. Wie in der aktuellen Urtikaria-Leitlinie beschrieben, wird bei der akuten Urtikaria keine Routinediagnostik empfohlen, da es sich um ein selbstlimitierendes Erkrankungsbild handelt. Klagt der Patient über rezidivierend auftretende Angioödemem im Rahmen einer csU, sollte zum Ausschluss zugrunde liegender entzündlicher Prozesse im Körper die Abnahme eines Differenzialblutbildes und des CRP-Wertes erfolgen. Gemäß den Leitlinien sollte von umfangreichen Durchuntersuchungen als Routineprogramm Abstand genommen werden, weil die Ursachensuche bei der csU häufig aufwendig und erfolglos ist.

Von Interesse bei der Erhebung der Anamnese ist das Alter beim erstmaligen Auftreten der Symptome. Während beim HAE ein Auftreten im Kindes- oder Jugendalter typisch ist, geben Patienten mit Urtikaria oft ein junges oder mittleres Erwachsenenalter an. Patienten mit AAE-C1-INH oder ACEI-AE berichten meist ein Auftreten nach dem 50. Lebensjahr. Die Familienanamnese sollte im Hinblick auf langjährig rezidivierende Schwellungen oder Bauchschmerzen erfolgen, sowie nach unklaren Erstickungstoden in der Familie.

Bei klinischem Verdacht auf ein HAE sollte laborchemisch Komplement C4 sowie C1-INH in Konzentration und Funktionalität bestimmt werden. Patienten mit HAE weisen zumeist erniedrigte Werte für C4 auf, wobei die Sensitivität und Spezifität vergleichsweise niedrig ist. Bei einem HAE-1 (ca. 80 %

der HAE-Patienten) ist die Konzentration und Funktion von C1-INH erniedrigt, bei einem HAE-2 (ca. 20 % der HAE-Patienten) kann die Konzentration von C1-INH normal oder erhöht sein, aber seine Funktionalität ist erniedrigt. Allgemein wird empfohlen, die Diagnostik bei erniedrigten Werten von C1-INH zur Bestätigung der Diagnose HAE zu wiederholen. Im Gegensatz zu den übrigen Schwellungs-erkrankungen zeigen 75 % der Patienten mit AAE-C1-INH erniedrigte C1q-Spiegel. Bei Hinweisen auf ein AAE-C1-INH sollte eine erweiterte Diagnostik angestrebt werden, um eine bestehende Grunderkrankung frühestmöglich zu diagnostizieren und behandeln zu können. Besteht in äußerst seltenen Fällen bei normwertigem C1-INH und dem Ausschluss anderer erworbener Formen weiterhin der Verdacht auf ein Bradykinin-vermitteltes Angioödem, sind über Spezialsprechstunden bzw. Speziallabore Mutationsanalysen empfohlen, um möglicherweise den Subtyp eines HAE-nC1-INH zu identifizieren.

Therapie Mastzellmediator-vermittelter Angioödeme

Bei Verdacht auf eine anaphylaktische Reaktion mit führender Hautmanifestation wird leitliniengemäß als Sofortmaßnahme die Etablierung eines venösen Zuganges mit intravenöser Verabreichung einer antiallergischen Medikation mit hochdosierten H1-Antihistaminika und Glukokortikoiden empfohlen [2]. Einen besonderen Stellenwert zur Behandlung einer Anaphylaxie nimmt Adrenalin ein. Adrenalin ist durch die titrierte intravenöse Gabe (1 mg verdünnt in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung) oder intramuskuläre Applikation (0,3–0,5 mg ab ca. 30 kg Körpergewicht) nicht nur zur Stabilisierung des Kreislaufs wirksam, sondern auch als inhalative Gabe über einen Vernebler (1 mg/ml) effektiv bei Bronchospasmus und akuten Larynxödemen.

Eine akute Urtikaria wird symptomatisch mit nicht sedierenden H1-Antihistaminika der zweiten Generation behandelt. Bei besonders ausgeprägter Symptomatik und hohem Leidensdruck kann die kurzfristige orale oder intravenöse Gabe von Glukokortikoiden erwogen werden. Zur symptomatischen Therapie rezidivierender Angioödeme im Rahmen einer csU empfiehlt die Leitlinie zunächst eine tägliche symptomatische Therapie mit H1-Antihistaminika in der Standarddosierung. Bei Nichtansprechen ist eine Aufdosierung auf die 4-fache Dosis anzustreben. Zeigt sich hierunter im weiteren Verlauf keine ausreichende Beschwerdekontrolle, so wird die zusätzliche subkutane Gabe von Omalizumab 300 mg, einem monoklonalen Antikörper gegen IgE, in monatlichen Abständen empfohlen. Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils wird eine symptomatische Therapie mit Ciclosporin nur noch als vierter Stufenschritt empfohlen. Der Einsatz von Montelukast 10 mg täglich stellt trotz geringer Evidenz eine zusätzliche alternative Behandlungsoption bei

Angioödem im Rahmen einer chronischen Urtikaria dar.

Therapie Bradykinin-vermittelter Angioödeme

Bei einem HAE sollten nicht nur beeinträchtigende Attacken, bzw. Angioödeme im Bereich des Gesichts/Halses oder des Abdomens behandelt, sondern jede Attacke sollte so früh wie möglich für eine bedarfsweise Therapie in Betracht gezogen werden. In Deutschland ist hierfür die Verabreichung von C1-INH-Konzentrat intravenös und Icatibant subkutan, einem Bradykinin-B2-Rezeptorantagonisten, zugelassen. Vom Einsatz von Antifibrinolytika und Androgenen zur akuten Therapie von HAE-Attacken wird abgeraten. Der Einsatz von Antihistaminika und Glukokortikoiden ist nicht erfolgversprechend. Bei Schwellungen im Bereich der oberen Atemwege muss außerdem frühzeitig die Indikation zur Intubation oder in äußersten Notfällen eine operative Freihaltung der Atemwege überprüft werden. Aufgrund der wachsenden Erkenntnisse über das Erkrankungsbild und neuer therapeutischer Möglichkeiten hat sich die Therapiestrategie bei HAE in den letzten Jahren verändert. Prophylaktische Therapieansätze haben erheblich an Bedeutung gewonnen. Allgemein sollte bei jedem Patienten mit HAE regelmäßig die Notwendigkeit einer Langzeitprophylaxe überprüft werden. Bei der Evaluation spielen neben der Krankheitsaktivität, der Häufigkeit der Attacken, der Verfügbarkeit von Gesundheitsressourcen und dem Ausmaß der Krankheitskontrolle durch eine geeignete Bedarfstherapie auch die Lebensqualität des Patienten eine Rolle. Als Mittel der ersten Wahl für eine Langzeitprophylaxe wird in der aktuellen Leitlinie C1-INH-Konzentrat empfohlen, wobei die Dosierung und das Behandlungsintervall abhängig vom Körpergewicht und der Krankheitslast individuell angepasst werden. Seit Ende 2018 ist mit dem monoklonalen Antikörper gegen Plasma-Kallikrein, Lanadelumab 300 mg subkutan alle 2 Wochen, eine weitere effektive prophylaktische Therapie für das HAE zugelassen. Androgene spielen aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur noch eine untergeordnete Rolle bei der Langzeitprophylaxe. Trotz der effektiven Therapien zur Langzeitprophylaxe können Durchbruchattacken bei HAE nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Daher wird leitliniengemäß empfohlen, dass jeder HAE-Patient immer ausreichend Bedarfsmedikation zur Behandlung von zwei Attacken bei sich führt.

Für die Akutbehandlung von ACEI-AE als Bradykinin-vermittelte Angioödeme wurde jahrelang aus pathophysiologischen Erwägungen heraus eine auf Bradykinin abzielende Behandlung in Erwägung gezogen. Zahlreiche Fallberichte und Fallserien berichteten eine gute Wirksamkeit von Icatibant. Zwei randomisierte Studien jedoch konnten keine Überlegenheit von Icatibant gegenüber Placebo feststellen [15].

Fazit für die Praxis

Stellt sich ein Patient mit einem akuten Angioödem vor, so sollte man sich vor Augen führen, dass Angioödeme grundlegend in zwei Formen unterschieden werden: durch Mastzellmediatoren vermittelte und durch Bradykinin vermittelte Angioödeme. Die Degranulation von Mastzellen mit Ausschüttung von Mastzellmediatoren (u. a. Histamin) stellt den häufigsten Grund für das Auftreten von Angioödem dar. Klassische Beispiele für Mastzellmediatorvermittelte Angioödeme sind allergische Reaktionen oder die unterschiedlichen Ausprägungsformen einer Urtikaria. Hierbei ist auch das ausschließliche Auftreten eines Angioödems ohne Quaddeln charakteristisch für eine akute oder chronische Urtikaria. Ein typisches Beispiel für ein bradykininvermitteltes Angioödem ist das hereditäre Angioödem (HAE). Hinweise für das Vorliegen eines HAE sind der Beginn der Symptome in der Kindheit, Prodromalzeichen, gastrointestinale Attacken, Schwellungen im Bereich der oberen Atemwege, die Abwesenheit von Quaddeln und ein Nichtansprechen auf Antihistaminika, Glukokortikoide und/oder Adrenalin. Auch Angioödeme, die als Nebenwirkung der Einnahme von ACE-Inhibitoren auftretenden können, werden als bradykininvermittelt angesehen und sollten dementsprechend therapiert werden.

Literatur

- Maurer M, Magerl M, Anstegui I et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-96
- Ring J, Beyer K, Biedermann T et al. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). *Allergo J Int*. 2014;23(3):96-112
- Worm M, Edenharter G, Ruëff F et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*. 2012;67(5):691-8
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414
- Losappio L, Heffler E, Bussolino C et al. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. *Eur J Intern Med*. 2014;25(2):147-50
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30
- Schoepke N, Mlynek A, Weller K et al. Symptomatic dermatographism: an inadequately described disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):708-12
- Mathelier-Fusade P, Aïssaoui M, Bakhos D et al. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):106-7
- Bas M, Greve J, Strassen U et al. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy*. 2015;70(10):1196-200
- 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(4):1286-9
- Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1009-17
- Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442-50
- Bork K, Wulff K, Rossmann H et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019;74(12):2479-81
- Rasmussen ER, de Freitas PV, Bygum A. Urticaria and Prodromal Symptoms Including Erythema Marginatum in Danish Patients with Hereditary Angioedema. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(3):373-6
- Jeon J, Lee YJ, Lee SY. Effect of icatibant on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(5):685-692

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten lassen. T. Buttgerit gibt an, als Referent Honorare für Vorträge von Shire, Takeda, CSL Behring, Genentech, AstraZeneca und Pharming erhalten zu haben. M. Magerl gibt an, als Berater und/oder Referent Honorare von Biocryst, CSL Behring, Kalvista, Shire/Takeda, und Pharming erhalten zu haben.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.



Dr. med. Thomas Buttgerit

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Thomas.Buttgerit@charite.de



Prof. Dr. med. Markus Magerl

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Markus.Magerl@charite.de

CME-Fragebogen

Akutes Angioödem

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent von springermedizin.de
- als registrierter Abonnent dieser Fachzeitschrift

Dieser CME-Kurs ist zwölf Monate auf CME.SpringerMedizin.de verfügbar. Sie finden ihn am schnellsten, wenn Sie den Titel des Beitrags in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren.

? An welcher Körperstelle ist das Auftreten von ACE-Inhibitor-induzierten Angioödem am häufigsten beschrieben?

- An den Extremitäten.
- An den Augenlidern.
- An der Zunge.
- An den inneren Bauchorganen.
- Im Genitalbereich.

? Welche Aussage zum hereditären Angioödem 1 (HAE-1) ist richtig?

- C1-INH ist in seiner Konzentration erniedrigt.
- C1q ist in seiner Konzentration erniedrigt.
- Eine Mutation im Angiotensinogen-1-Gen liegt vor.
- Eine akute Therapie mit Lanadelumab wird empfohlen.
- Eine systemische Therapie mit Glukokortikoiden ist effektiv.

? Eine 12-jährige Patientin stellt sich mit einem akuten Angioödem der rechten oberen Extremität vor und berichtet, dass in den letzten 3 Jahren bereits 10–12 Schwellungen im Gesichtsbereich und an den Extremitäten aufgetreten seien. Welche der folgenden Aussagen bekräftigt den Verdacht, dass ein hereditäres Angioödem (HAE) vorliegt?

- Die Angioödeme haben bisher immer

auf Glukokortikoide und Antihistaminika gut angesprochen.

- Die Familienanamnese ist negativ.
- In der klinischen Untersuchung zeigen sich multiple juckende Quaddeln auf der Haut.
- Die Patientin hat seit 6 Jahren Episoden von unklaren Bauchschmerzen.
- Die Patientin hatte zuvor Erdbeeren gegessen.

? Wie viel Prozent der Patienten mit einer chronischen spontanen Urtikaria (csU) klagen ausschließlich über wiederkehrende Angioödeme?

- 0,1 %
- 1 %
- 10 %
- 20 %
- 40 %

? Welche Aussage trifft zu? Bradykininvermittelte Angioödeme ...

- ... können durch die Einnahme von Betablockern auftreten.
- ... kommen selten im Bereich des oberen Atemtraktes vor.
- ... sind häufiger als Mastzellmediatorvermittelte Angioödeme.
- ... können auf einer genetischen x-chromosomal-dominant vererbten Erkrankung basieren.
- ... zeigen sich nach Verabreichung von Icatibant rückläufig.

? Ein 52-jähriger Patient stellt sich in der Rettungsstelle mit einer Schwellung der Unterlippe vor, die er morgens nach dem Aufwachen bemerkt hat. Aktuell sind in der klinischen Untersuchung außer der Lippenschwellung keine Hauterscheinungen sichtbar. Auf Nachfrage berichtet der Patient, vor 3 Tagen erstmalig juckende Hautveränderungen am Stamm bemerkt zu haben, die sich nach 12 Stunden wieder zurückgebildet haben. Der Patient leidet wahrscheinlich an einer/einem ...

- ... chronischen spontanen Urtikaria.
- ... akuten Urtikaria.
- ... Anaphylaxie Grad I.
- ... hereditären Angioödem Typ 1.
- ... Cheilitis actinica.

? Eine 59-jährige Krankenschwester stellt sich mit juckenden Quaddeln am gesamten Körper sowie einer Schwellung des linken Auges in der Rettungsstelle vor und berichtet, etwa vor 20 Minuten von einer Wespe am Dekolleté gestochen worden zu sein. Gastrointestinale Beschwerden, Kreislaufprobleme oder Luftnot werden verneint. Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung befinden sich im Normbereich. Die Verabreichung welcher Medikation ist in dieser Situation leitliniengemäß indiziert?



Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkanntsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf CME.SpringerMedizin.de tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer (0800) 77 80 777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

- Icatibant subkutan
- C1-INH intravenös
- H1-Antihistaminikum und Glukokortikoid intravenös
- Adrenalin intravenös
- ACE-Inhibitor oral

? Welche Aussage in Bezug auf durch ACE-Inhibitoren induzierte Angioödem (ACEI-AE) ist richtig?

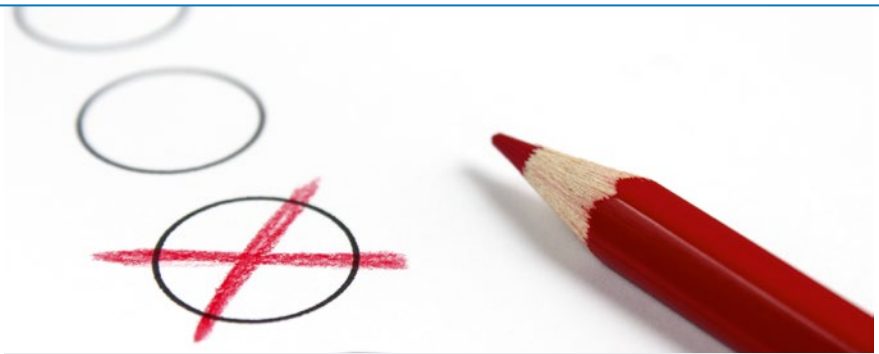
- Sie können noch mehrere Monate nach dem Absetzen eines ACE-Inhibitors auftreten.
- Sie werden prophylaktisch mit H1-Antihistaminika behandelt.
- Sie werden häufiger bei Menschen asiatischer Abstammung beobachtet.
- Sie entstehen durch gesteigerten Abbau von Bradykinin.
- Sie werden akut mit Omalizumab therapiert.

? Welche Aussage bezüglich einer chronischen spontanen Urtikaria (csU) ist falsch?

- Sie liegt vor, wenn rezidivierende Quaddeln über einen Zeitraum von 2 Monaten auftreten.
- Sie hat in den meisten Fällen eine autoimmune Pathogenese.
- Sie kann mit einer chronischen induzierbaren Urtikaria (CINDU) vergesellschaftet sein.
- Sie kann durch das ausschließliche Auftreten von wiederkehrenden Angioödem über mehr als 6 Wochen definiert sein.
- Sie wird durch die Einnahme von Paracetamol in ihrer Intensität verstärkt.

? Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf ein Angioödem des Augenlides durch eine akute Urtikaria, so sollte ...

- ... sofort Adrenalin intramuskulär verabreicht werden.
- ... zu einem späteren Zeitpunkt eine Hautbiopsie erfolgen.
- ... C4 bestimmt werden.
- ... C1q bestimmt werden.
- ... keine weitere Diagnostik erfolgen.



© pico / forolia.com

SpringerMedizin.de/CME

Abonnenten aufgepasst! So sammeln Sie CME-Punkte mit *Pneumo News*

Abonnenten von *Pneumo News* können kostenlos an den CME-Modulen der Zeitschrift teilnehmen. Dazu müssen Sie sich das Online-Angebot von *Pneumo News* auf www.SpringerMedizin.de/CME einmalig freischalten.

So einfach geht's:

► 1. Registrieren und einloggen

Um Fortbildungseinheiten auf SpringerMedizin.de/CME bearbeiten zu können, müssen Sie auf www.springermedizin.de registriert sein. Sollten Sie noch keinen Springer-Medizin-Zugang haben, registrieren Sie sich bitte zunächst (Berufsnachweis erforderlich). Wenn Sie bei der Registrierung als Adresse bereits die Lieferadresse Ihres *Pneumo-News*-Abonnements angegeben haben, wird Ihnen die Zeitschrift automatisch innerhalb von 24 Stunden zugebucht. Wenn Sie eine andere Adresse genutzt haben, schreiben Sie unter der Angabe Ihrer Abonummer (zu finden auf dem Adressaufkleber auf Ihrer Zeitschrift) an: kundenservice@springermedizin.de.

► 2. Beitrag auswählen

Unter der Rubrik „CME“ auf Springer-

Medizin.de finden Sie die Kursliste. Diese Liste umfasst alle CME-Fortbildungen von SpringerMedizin.de/CME. Lassen Sie sich alle Kurse anzeigen oder wählen Sie über „Kurse nach Zeitschriften“ die *Pneumo News* aus, um direkt zu den Kursen zu gelangen.

► 3. CME-Punkte sammeln

Zu jedem CME-Beitrag gehört ein Fragebogen mit zehn CME-Fragen. Ab sieben richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
SpringerMedizin.de/CME

Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Komplettpaket. Hier stehen Ihnen auf SpringerMedizin.de/CME alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

Testen Sie e.Med 30 Tage kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter:
www.springermedizin.de/eMed
oder telefonisch unter 0800 7780777
(Montag bis Freitag 10 bis 17 Uhr)