

## 7.7 Hereditäres Angioödem

von <[Marcus Maurer](#) und [Markus Magerl](#)>

### Inhalt

- 7.7.1 Einleitung und Historisches
  - 7.7.2 Epidemiologie, Genetik und Pathogenese
  - 7.7.3 Klinik
  - 7.7.4 Differenzialdiagnose
  - 7.7.5 Diagnostik
  - 7.7.6 Therapie
- Literatur

### 7.7.1 Einleitung und Historisches

Nathaniel Hawthorne beschrieb in seinem 1851 erschienenen Roman "Das Haus mit den sieben Giebeln" eine Familie, die seit Generationen mit einem Fluch belegt war. Bei Aufregung drangen den Betroffenen seltsame Laute aus Kehle und Brust, nicht wenige Familienangehörige verstarben während solcher Ereignisse, „erdrosselt vom eigenen Blut“. Etwa zu derselben Zeit entstanden auch die ersten medizinischen Berichte, die möglicherweise ein Hereditäres Angioödem beschreiben. Doch erst E. Dinkelacker und sein Doktorvater H. Quincke erkannten dieses als Entität und trennten es 1882 vom urtikariellen Angioödem ab (Quincke, 1882). Die Beschreibung der Vererblichkeit blieb 1888 W. Osler vorbehalten. Erst 1963 entdeckten V. Donaldson und R. Evans den dem Hereditären Angioödem zugrunde liegenden Mangel an C1-Esterase-Inhibitor. Mit der Einführung eines C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrates Anfang der 80er Jahre sank die Sterblichkeit deutlich (vorher bis zu 50%).

#### Synonyma:

Hereditäres Angioneurotisches Ödem (HANE), hereditäres Quinckeödem.

### 7.7.2 Epidemiologie, Genetik und Pathogenese

Das Hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa 2-4/100 000. Es beruht auf einer autosomal dominant vererbten Mutation des auf 11q.11.2-q13 gelegenen C1-Inhibitor-Gens (OMIM # 106100) (Cicardi 2005). Es sind heute knapp 200 verschiedene Mutationen in diesem Bereich bekannt; de-novo-Mutationen (leere Familienanamnese) sind häufig (etwa 20-30% aller HAE-Patienten). Die resultierenden Defekte des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH) können quantitativer (Typ I) oder funktioneller (Typ II) Art sein (Carugati 2001). C1-INH spielt in zahlreichen Aktivierungsschritten des Komplement-, Gerinnungs- und Kininsystems eine regulative Rolle (Abb. 1) (Goring 1998; Wüthrich 1999). Pathogenetisch wichtig für das Auftreten von Schwellungsattacken scheint bei einem C1-INH-Defekt die lokale Erhöhung von Bradykinin zu sein. Andere Arbeiten machen ein Spaltprodukt der Komplementaktivierung (C2-like-Kinin) für die Angioödeme verantwortlich, der Nachweis ist bisher nicht gelungen (Abb.1, gestrichelte Linie) (Cicardi 2005; Davis 2005). Das HAE kann alle Körperregionen betreffen, kommt aber meist an Haut und Schleimhaut vor. Ödeme im Bereich der Atemwege können zum Erstickungstod führen, wenn nicht umgehend adäquat be-

handelt wird. Auf eine Therapie mit Antihistaminika oder Kortikosteroiden spricht das HAE nicht an. Zur Akutbehandlung wird C1-INH-Konzentrat oder der Bradykinin antagonist Icatibant empfohlen, als Langzeitprophylaxe kommt Danazol in Frage.

### 7.7.3 Klinik

Das HAE tritt in den meisten Fällen vor dem 20. Lebensjahr erstmals klinisch in Erscheinung. Eine Erstmanifestation nach dem 30. Lebensjahr ist sehr selten. Den episodischen Schwellungen gehen manchmal Prodromi voraus. Hierzu gehören gyrierte Erytheme (ohne festen Bezug auf die spätere Lokalisation des Angioödems, Abb. 2), lokalisiertes Kribbeln oder Spannen vor Eintritt eines manifesten Angioödems oder allgemeine Symptome wie Abgeschlagenheit oder Unwohlsein. In einigen Fällen lassen sich Auslöser ermitteln, z.B. Traumata (auch Operationen, Zahnextraktionen), psychische oder körperliche Belastungen, Druckeinwirkungen, Wetterumschwünge, Infektionen oder Insektenstiche. Bei Frauen können Menstruation, Schwangerschaft oder die Einnahme östrogenhaltiger Antikonzeptiva die Ödementwicklung auslösen oder verstärken.

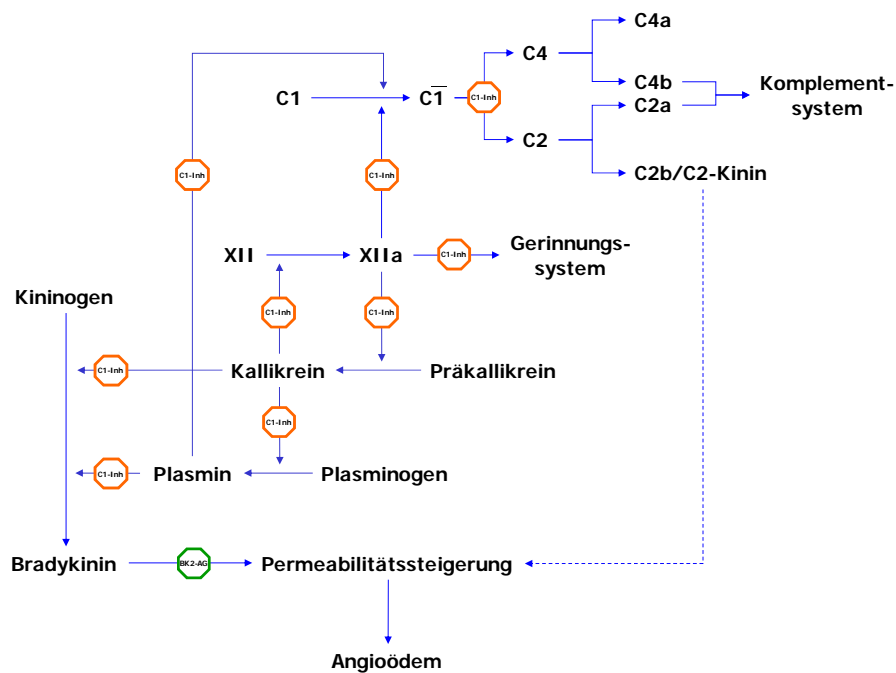


Abb. 1: Die Wirkung von C1-INH (orange) ist nicht auf das Komplementsystem beschränkt. Der Angriffspunkt von Icatibant ist grün dargestellt.



**Abb. 2: Gyrierte Erytheme können dem Angioödem vorausgehen.**

Die Schwellungen betreffen zumeist die Haut (Extremitäten, Gesicht, Hals, Genitalien), die Schleimhäute (Larynx, Uvula, Zunge) oder den Magen-Darm-Trakt. An der Haut äußert sich das HAE als hautfarbene oder blasse, tiefgelegene Hautschwellung (Abb. 3), die, vor allem über Gelenken, auch mit Schmerzen verbunden sein kann. Es finden sich keine Quaddeln. Juckreiz wird nur sehr selten angegeben. Die Schwellungen sind selbstlimitierend und bilden sich nach etwa 1-3 Tagen, gelegentlich später, spontan zurück (Abb. 4). Angioödeme der Schleimhäute der oberen Atemwege können lebensbedrohlich sein. Die Hälfte aller Patienten gibt an, bereits ein Larynxödem erlitten zu haben. Bei den meisten Patienten betrifft das HAE auch den Magen-Darm-Trakt. Krampfartige Abdominalschmerzen und Übelkeit über 1-5 Tage sind die Kardinalsymptome. Selten sind andere Organe mit betroffen (Bork 2006).



**Abb. 3 Angioödem der Lippe**



**Abb. 4 Die gleiche Patientin, einen Tag nach der Attacke**

### 7.7.4 Differenzialdiagnose

**Histaminvermittelte Angioödeme**, die meist im Rahmen einer Urtikaria auftreten. Hier wird zumeist Brennen und/oder Juckreiz angegeben und es besteht eine Rötung. Häufig treten zeitgleich Quaddeln auf, und die Beschwerden sprechen gut auf Antihistaminika und Kortikosteroide an.

**Durch ACE Hemmer ausgelöste Angioödeme** sind ebenfalls häufig. Etwa 0,1 bis 0,7 % aller mit ACE-Hemmern behandelten Patienten entwickeln Angioödeme (Kostis 2004). Typische Merkmale dieser Patienten sind ein höheres Alter und das Fehlen einer allergologischen und einer familiären Anamnese. ACE-Hemmer induzierte Angioödeme betreffen Mund, Lippen, Zunge, Pharynx und subglottische Areale. Eine Urtikaria fehlt meistens, kann aber im Gegensatz zum HAE und AAE vorhanden sein (Grabbe 2007). 50% der Patienten entwickeln Angioödeme innerhalb der ersten zwei Monate nach Beginn der Therapie. Es kommt jedoch auch zu Latenzzeiten von mehr als fünf Jahren (Sondhi 2004).

Erworbene Angioödeme (acquired angioedema, AAE) dagegen sind selten. Bei dieser Erkrankung werden ebenfalls erniedrigte C1-INH-Spiegel gemessen. Dies kann im Zusammenhang mit malignen lymphoproliferativen Erkrankungen durch gesteigerten Verbrauch oder Autoantikörper der Fall sein. Beim AAE liegt das Erstmanifestationsalter meist über dem des HAE, d.h. die Patienten sind i.d.R. älter als 40 Jahre, die Familienanamnese ist leer.

### 7.7.5 Diagnostik

**Klinisch:** Es zeigen sich rezidivierende Schwellungen (nicht juckend, keine Quaddeln), die länger als 24 Stunden anhalten und auf die Gabe von Antihistaminika und Kortikosteroiden nicht ansprechen, jedoch spontan nach 1-3 (hin und wieder auch länger) Tagen ohne Residuen abschwellen (Bork 2006).

Es können rezidivierende Larynxödeme mit Atemnot auftreten.

Rezidivierende kolikartige Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe können über mehrere Tage anhalten. Die Beschwerden werden oft als akutes Abdomen gedeutet (Bowen 2008).

Die Familienanamnese ist meist positiv. Die Patienten sind beim ersten Auftreten des Angioödems selten älter als 30 Jahre

**Labor:** C4, C1-INH Konzentration und Funktion, bei V.a. erworbenes Angioödem zusätzlich Ausschluss eines lymphoproliferativen Geschehens, C1q, ggf. Autoantikörper gegen C1-INH (Tab. 1).

**Tabelle 1: Veränderungen der Laborparameter bei HAE, AAE u. Angioödem bei Urtikaria**

	C1 - INH Konzentration	C1- INH Funktion	C4	C1q
<b>HAE Typ I</b>	↓	↓	↓	normal
<b>HAE Typ II</b>	normal / ↑	↓	↓	normal
<b>AAE</b>	↓ / (selten normal)	↓	↓	↓ / (selten normal)
<b>Urtikaria</b>	normal	normal	normal	normal

Die Bestimmung von C4 kann als Screening für HAE und AAE verwendet werden (<1% haben im Intervall normales C4). Beim HAE sind die C4- und die C1-INH-Werte auch im beschwerdefreien Intervall deutlich erniedrigt, i.d.R. < 50% des Normwertes. Bei unklaren Laborparametern Wiederholung während einer Schwellungsattacke.

### 7.7.6 Therapie

**Akutbehandlung:** Bei schmerzhaften Schwellungen, Abdominalattacken und insbesondere bei Schwellungen im Bereich der Atemwege (Lippe, Zunge, Kehlkopf, Hals) ist die i.v. Gabe von C1-INH-Konzentrat (Berinert® gewichtsadaptiert 20 Einheiten pro kg/KG) indiziert (Fachinformation Berinert® Stand 01/2009). Als Alternative steht seit September 2008 der selektive kompetitive Bradykinin-B<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist Icatibant (Firazyr®) zur Verfügung. Der Arzneistoff ist zugelassen für die symptomatische Behandlung akuter Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel. Die Fertigspritze enthält 30mg Icatibant in 3ml Lösung und wird subkutan appliziert (Magerl 2009).

Es empfiehlt sich, die Patienten mit einem entsprechenden Notfallset auszustatten, damit die Akutmedikation ggf. schnell zur Hand ist. Bei Larynxödem ist die Indikation zur intensivmedizinischen Betreuung großzügig zu stellen, es kann eine Intubation, ggf. sogar eine Koniotomie notwendig werden.

**Kurzzeitprophylaxe:** Bei kleinen operativen Eingriffen reicht es aus, wenn ausreichend C1-INH-Konzentrat zur sofortigen Verwendung zur Verfügung steht. Manche Autoren empfehlen 5 Tage vor bis 2 Tage nach dem Eingriff eine orale Therapie mit Danazol 10mg/kg KG täglich (max. 600mg). Vor größeren Eingriffen sollte eine Stunde zuvor die Behandlung mit C1-INH-Konzentrat erfolgen (500 Einheiten pro begonnene 50 kg Körpergewicht). Es kann in den nächsten Stunden bis Tagen eine Folgebehandlung notwendig werden.

**Langzeitprophylaxe:** Bei häufigen und/oder schweren Attacken kann die Gabe von Danazol angezeigt sein. Über die Nebenwirkungen (Hepatotoxizität, Virilisierung) sollte ausführlich aufgeklärt werden, die Kontraindikationen sind zu beachten. Mögliches Therapieschema: 400-600mg Danazol tgl. für 4 Wochen, dann eine monatliche Dosisenkung um jeweils 100mg, ab 200mg dann eine Reduktion alle 8 Wochen um jeweils 50mg, bis die niedrigste wirksame Dosis erreicht ist (selten weniger als 50mg 5x/Woche). Regelmäßige Kontrollen (Labor und Sonographie der Leber) sind notwendig (Bowen 2008; Gompels 2005).

Wenn Danazol nicht ausreicht oder kontraindiziert ist, kann eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH-Konzentrat notwendig werden.

Tranexamsäure ist wegen des Thromboserisikos als Langzeitprophylaxe nur in Ausnahmefällen indiziert.

In der klinischen Erprobung befinden sich z.Z. ein rekombinanter C1-INH und ein Kallikreininhibitor.

**Literatur (Aktuelles aus den letzten 12 Monaten)**

Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, Caccia S, Cicardi M (2009) C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. *Trends in molecular medicine* 15:69-78.

**Weitere Literatur**

Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J (2006) Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 119:267-4.

Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. (2008) 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* 100:S30-40.

Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M (2001) C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 38:161-73.

Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Pappalardo E, Cicardi B (2005) C1 inhibitor: molecular and clinical aspects. *Springer Semin Immunopathol* 27:286-98.

Davis AE, 3rd (2005) The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 114:3-9.

Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. (2005) C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 139:379-94.

Goring HD, Bork K, Spath PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, et al. (1998) [Hereditary angioedema in the German-speaking region]. *Hautarzt* 49:114-22.

Grabbe J (2007) Angioödem. *CME Dermatologie*:30-9.

Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E (2004). Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *American journal of hypertension* 17:103-11.

Magerl M, Keßler B, Maurer M, Musch A (2009). Icatibant - Behandlung akuter Schwellungsfälle des hereditären Angioödems (HAE). *Arzneimitteltherapie* 26:109-13.

Quincke H (1882). Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Dermatol* 1:129-31.

Sondhi D, Lippmann M, Murali G (2004) Airway compromise due to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: clinical experience at a large community teaching hospital. *Chest* 126:400-404.

Wüthrich B, Devay J, Spath P (1999) [Hereditary or acquired angioedema caused by functional deficiency of C1 inhibitor--a still unfamiliar disease picture]. *Schweiz Med Wochenschr* 129:285-91.

Zurück zum Inhaltsverzeichnis: [DNO](#)