

ÜBERSICHTSARBEIT

Notfall Angioödem

Eine interdisziplinäre Herausforderung

Janina Hahn, Thomas K. Hoffmann, Bastian Bock, Melanie Nordmann-Kleiner, Susanne Trainotti, Jens Greve

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Akute Angioödeme der oberen Atemwege sind potenziell lebensbedrohlich. Man differenziert zwischen Mastzell- und Bradykinin-vermittelten Angioödem, deren Therapie sich grundlegend unterscheidet.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed. Zudem wurden Leitlinien zur Therapie von Angioödem und die klinische Erfahrung der Autoren in die Auswertung miteinbezogen.

Ergebnisse: In der Notfallsituation geben Begleitsymptome wie Juckreiz, Urtikaria sowie die Medikamenten- und Familienanamnese die wichtigsten Hinweise. Bei Angioödem im Kopf-Hals-Bereich hat die Sicherung der oberen Atemwege höchste Priorität. Am häufigsten werden Angioödeme durch Mastzellmediatoren, beispielsweise durch Histamin, hervorgerufen. Diese Angioödeme werden teilweise von einer Urtikaria begleitet und sind wirksam mit Antihistaminika oder Glukokortikoiden zu behandeln. Bei schweren allergischen Reaktionen oder Anaphylaxien wird Adrenalin intravenös gewichtsadaptiert appliziert (> 10 kg Körpergewicht: 150 µg, > 30 kg: 300 µg). Bradykinin-vermittelte Angioödeme können hereditär auftreten oder erworben sein. Inhibitoren des Angiotensin-converting-Enzyms (ACE) und auch Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker können zu erworbenen Angioödem führen. Bei Bradykinin-vermittelten Angioödem sollte eine spezifische Therapie mit C1-Esterase-Inhibitor-Konzentraten oder Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonisten erfolgen.

Schlussfolgerung: Angioödeme der oberen Atemwege verlangen ein gut aufeinander abgestimmtes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen. So effektiv Steroide und Antihistaminika bei den Mastzellmediator-vermittelten Formen sind, erweisen sich diese bei Bradykinin-vermittelten Angioödem als weitgehend wirkungslos. Für durch ACE-Inhibitoren induzierte Angioödeme gibt es noch keine zugelassene kausale Therapie.

► Zitierweise

Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, Nordmann-Kleiner M, Trainotti S, Greve J: Angioedema—an interdisciplinary emergency. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 489–96.
DOI: 10.3238/arztebl.2017.0489

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm:
Dr. med. Hahn, Prof. Dr. Hoffmann, Dr. med. Nordmann-Kleiner, Dr. med. Trainotti,
PD Dr. med. Greve

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Ulm: Dr. med. Bock

Die Diagnostik und Behandlung von akuten Angioödem ist anspruchsvoll. Es handelt sich um klinisch leicht verwechselbare Krankheitsbilder, die aufgrund unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen entstehen. Zu den auslösenden Faktoren zählen allergische Reaktionen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, genetische Varianten wie beim hereditären Angioödem (HAE), Infekte und Reaktionen auf Medikamente wie zum Beispiel Angiotensin-converting-Enzym(ACE)-Inhibitoren. Bei einigen Patienten kann trotz aufwendiger Differenzialdiagnostik keine Ursache gefunden werden (idiopathische Form). Manifestieren sich Angioödeme im Bereich der oberen Atemwege, stellen sie aufgrund der Unberechenbarkeit des weiteren Verlaufs eine lebensbedrohliche Situation dar. In einem solchen Fall sind ein abgestimmtes interdisziplinäres Atemwegsmanagement und eine angepasste Pharmakotherapie notwendig.

Patienten mit akuten Angioödem konsultieren nicht nur Dermatologen/Allergologen, die wegen der Manifestation an Kutis und Subkutis sowie der engen Verbindung zu dermatologischen Krankheitsbildern zu den primären Anlaufstellen gehören. Kinder mit Schwellungen werden beispielsweise bei den zuständigen Pädiatern vorgestellt. Bei einer Lokalisation der Erkrankung im Bereich der Schluck-Atem-Wege wird ein HNO-Arzt aufgesucht. Allgemeinmediziner und Internisten sind zudem sowohl in den allgemeinen Notaufnahmen als auch aufgrund der Verordnung von ACE-Inhibitoren in die Thematik involviert. Weiterhin spielt die Anästhesie und Notfallmedizin eine entscheidende Rolle, um bei einer Ödemmanifestation im Bereich der Atemwege eine Sicherung der Atemfunktion zu gewährleisten.

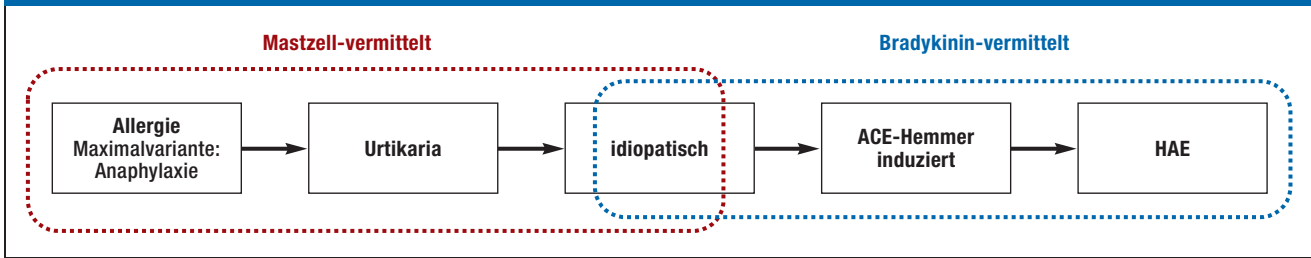
Methodik

Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed mit den Suchbegriffen „(acute) angioedema“, „emergency“ und „therapy“/„treatment“. Darüber hinaus wurden aktuelle Leitlinien zur Therapie von Angioödem berücksichtigt. Eine weitere Grundlage bildete die klinische Erfahrung des Angioödemzentrums der HNO-Universitätsklinik Ulm im Rahmen der elektiven und notfallbedingten Patientenbehandlung.

Epidemiologie

Die meisten in einer Notaufnahme zu behandelnden Angioödeme sind Mastzell-vermittelt oder idiopathisch, teilweise begleitet von einer Urtikaria oder mit einer Anaphylaxie assoziiert (*Grafik 1*) (*Tabelle 1*) (1).

GRAFIK 1



Epidemiologie der Angioödeme, von links nach rechts mit absteigender Häufigkeit
ACE, Angiotensin-converting-Enzym; HAE, hereditäres Angioödem

Insgesamt gibt es wenige exakte epidemiologische Studien zur Häufigkeit von Angioödem bei anaphylaktischen oder allergischen Reaktionen. In der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Akuttherapie und zum Management der Anaphylaxie wird angegeben, dass knapp 1 % der Patienten in einer Notaufnahme einer Klinik wegen einer anaphylaktischen Reaktion vorstellig werden (2).

Die Inzidenz einer schwergradigen Anaphylaxie liegt bei 1–3/10 000 Personen der Allgemeinbevölkerung (3). Angioödeme wiederum kommen bei 46 % aller anaphylaktischen Reaktionen vor, respiratorische Symptome (zum Beispiel Dyspnoe, Stridor) zeigen sich bei 67 % aller Anaphylaxien (4).

In einer US-amerikanischen Multicenteranalyse zu Auslösern von Angioödem, die stationär behandelt werden mussten, fanden sich in 93 % Medikamente (vorwiegend ACE-Inhibitoren, Aspirin und nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR]) als ursächlich. Unter den 69 stationär aufgenommenen Patienten mit moderat bis schwergradigem Angioödem mussten 20 im Verlauf intubiert werden (5). Eine französische retrospektive Studie analysierte 25 Patienten mit akutem ACE-Hemmer-induziertem Angioödem. In 44 % der Fälle manifestierten sich die Schwellungen zu laryngealen Ödemen, bei drei Patienten (12 %) war eine mechanische Schutzmaßnahme (Tracheostomie oder Intubation) notwendig (6).

Angioödeme als Nebenwirkung von ACE-Inhibitoren treten je nach Präparat bei 0,2–0,7 % der Patienten auf (7). Es werden ethnische Unterschiede beobachtet: Dunkelhäutige haben ein dreifach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines ACE-Hemmer-induzierten Angioödems (8). Dipeptidylpeptidase (DPP)-4-Inhibitoren (zum Beispiel Gliptine) oder Nephilysininhibitoren (zum Beispiel Sacubitril) können in Kombination mit ACE-Inhibitoren oder Sartanen die Wahrscheinlichkeit, ein Angioödem zu erleiden, signifikant erhöhen. Ob sie in der Monotherapie Bradykinin-vermittelte Angioödeme verursachen, ist bislang nicht bekannt (9).

Die Inzidenz des HAE wird auf 1:50 000 geschätzt, unabhängig von Ethnie oder Geschlecht (10). Nur 0,9 % aller HAE-Attacken betreffen den Larynx, etwa die Hälfte aller HAE-Patienten erleidet jedoch mindes-

tens einmal im Leben eine laryngeale Attacke (11). Wichtig zu wissen ist, dass sich Ödeme bei HAE-Patienten auf weitere Organe oder Lokalisationen ausdehnen können. Studien zeigen, dass in 14–29 % aller Gesichtsschwellungen bei HAE-Patienten auch der Larynx betroffen ist – entweder simultan oder im Verlauf von weiteren 24 Stunden (11, 12).

Klinik – Symptome und Verlauf

Mastzell-vermittelte Angioödeme

Durch Mastzellen – unter anderem infolge der Freisetzung des Gewebehormons Histamin – vermittelte Angioödeme treten als Symptome von allergischen Reaktionen, einer Urtikaria oder pseudoallergischen Episoden in Erscheinung. Sie sind im Gegensatz zu Bradykinin-vermittelten Angioödem oft mit Juckreiz und/oder dem Auftreten von Urtikariae assoziiert (13). Eine Notfallsituation stellt die Ödemmanifestation im Bereich der Schluck-Atem-Wege dar. Nahrungsmittel, Insektengifte, Medikamente und Latex werden als die häufigsten Auslöser beschrieben (14).

Bradykinin-vermittelte Angioödeme

Hauptsächlich durch Bradykinin-vermittelte Angioödeme können hereditär auftreten oder erworben sein (15) (Grafik 2).

Beim HAE kommt es aufgrund einer genetischen Variante zu rezidivierenden Schwellungsattacken, die am gesamten Körper – auch im Bereich der inneren Organe – lokalisiert sein können. Erste Symptome des HAE manifestieren sich durchschnittlich um das 10. Lebensjahr (16). Individuelle Triggerfaktoren sind bekannt (zum Beispiel Hormone, medizinische Eingriffe) (17). Die Angioödeme beim HAE können am gesamten Körper lokalisiert sein, häufig betreffen sie die Extremitäten, den Gastrointestinaltrakt, seltener den Kopfhals-Bereich (18). Die Attackenfrequenz ist individuell unterschiedlich, das Spektrum reicht von mehreren Angioödem pro Woche bis zu wenigen Attacken jährlich. HAE-Patienten erhalten oft spät die richtige Diagnose, da beispielsweise gastrointestinale Angioödeme klinisch unspezifisch sind und häufig fehldiagnostiziert werden (19). Bevor es adäquate Behandlungsmöglichkeiten gab, lag die Mortalität bei nicht erkannten HAE-Patienten aufgrund der Verlegung der oberen Atemwege bei über 50 % (20).

TABELLE 1

Definition, Auslöser und Symptome von Urtikaria und Allergie/Anaphylaxie*

	Definition	auslösende Faktoren	Symptome
Urtikaria			
	Symptombdauer		
akut spontan	< 6 Wochen	oft idiopathisch, Infekte, Arzneimittel, Nahrungsmittel, Allergie, Intoleranz	Urtikae am gesamten Integument möglich, Angioödeme v. a. im Gesicht, Kopf-Hals-Bereich; teilweise auch abdominale Symptomatik, Dyspnoe, Dysphagie, Juckreiz
chronisch spontan	> 6 Wochen	Nahrungsmittel, Infektionen, Entzündungen, Allergie, Intoleranz, (Auto)antikörper	
induzierbare/physikalisch auslösbar Urtikaria (z. B. Kälteurtikaria, Druckurtikaria, vibratorische Urtikaria)	spezifischer auslösender physikalischer Mechanismus	exogene physikalische Faktoren (Kälte, z. B. kalte Getränke), Licht, Druckeinwirkung	Effloreszenzen häufig auf Kontaktstelle begrenzt, können je nach Unterform generalisiert auftreten; teilweise auch extrakutane Beschwerden wie Fieber, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, Juckreiz, Dyspnoe, Dysphagie
Allergie			
Typ-I-Reaktion	innerhalb von Sekunden bis Minuten stattfindende IgE-vermittelte immunologische Reaktion auf Allergen	z. B. Nahrungsmittel, Insektenstiche, Medikamente; nach vorheriger Sensibilisierung	z. B. Konjunktivitis, Rhinitis, Asthma bronchiale, Angioödeme, Urtikae
Anaphylaxie			
	Komplikation/Aggravierung/Maximalvariante der allergischen Reaktion	z. B. Nahrungsmittel, Insektenstiche, Medikamente; nach vorheriger Sensibilisierung	Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen (kein Symptom ist obligatorisch).
Grad I	Symptome auf Haut beschränkt		akute Urtikae und Angioödeme, Rötung, Flush, Juckreiz
Grad II	leichte systemische Reaktionen		zudem: Beeinträchtigung der Atemwege (Rhinorrhoe, Husten, Stridor, Dyspnoe), Tachykardie, Hypotension, Arrhythmie, Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen)
Grad III	schwere systemische Reaktionen		zudem: Defäkation, Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose, Schock
Grad IV	lebensbedrohliche Reaktionen		zudem: Atemstillstand, Kreislaufstillstand

*modifiziert nach: Leitlinie „Urtikaria, Klassifikation, Diagnostik und Therapie“, 2011 (e13) und Leitlinie „Akuttherapie und Management der Anaphylaxie“, 2014 (2)

Zu den erworbenen Formen zählen Angioödeme, die durch Medikamente induziert werden, vorrangig durch ACE-Inhibitoren oder die Kombination eines ACE-Inhibitors mit einem Dipeptidylpeptidase-4(DPP4)-Inhibitor, seltener nach Einnahme eines Angiotensin-II-Rezeptor-1(AT-1R)-Blockers (9, 21). ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme treten meist innerhalb der ersten Monate nach Ersteinnahme des ACE-Inhibitors auf. In der Literatur variiert die Latenzzeit zwischen Ersteinnahme des Präparats und Auftreten des Angioödems von 1 Tag bis zu 10 Jahren, mit einem Medianwert von 6 Monaten. Die Ursache für die große Varianz der Latenzperiode ist nicht bekannt (22, 23). Angioödeme als Nebenwirkung von ACE-Inhibitoren oder Sartanen betreffen fast ausschließlich den Kopf-Hals-Bereich (Zunge > Lippen > Pharynx/Larynx) (9). Bei 10 % aller Patienten tritt durch das Ödem eine Obstruktion der oberen Atemwege auf (24, 25). Nach Auftreten eines Medikamenten-induzierten Bradykinin-vermittelten Angioödems sollte das auslösende Präparat abgesetzt werden. Studien zeigen, dass bei ungeklärtem Pathomechanismus einige Patienten, auch nachdem sie das

Medikament abgesetzt haben, innerhalb eines weiteren Jahres erneut Schwellungen erleiden. Das größte Risiko hierfür besteht innerhalb von 4 Wochen nach Absetzen des Präparats (26, 27).

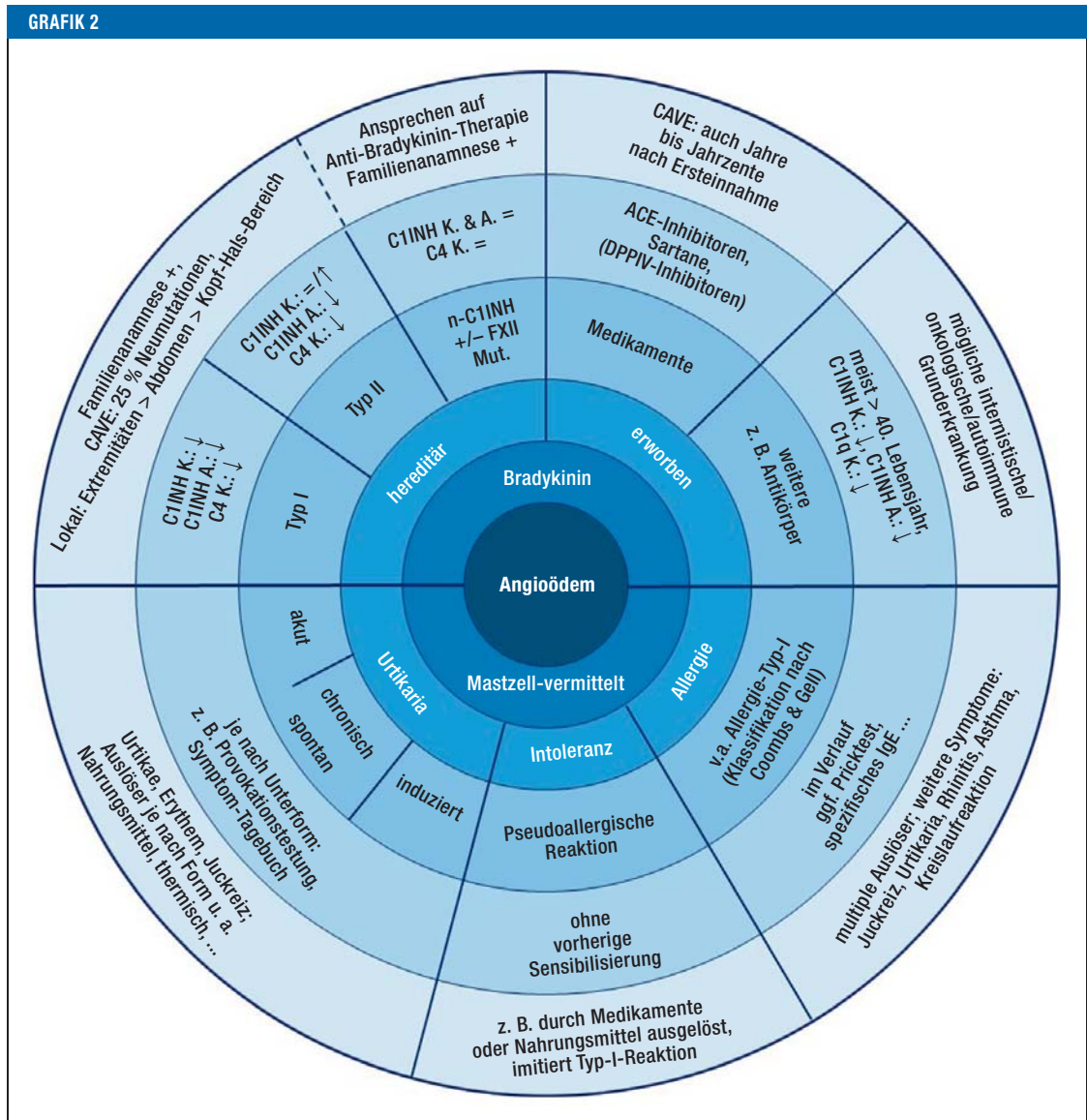
Auch im Rahmen von malignen Erkrankungen wie B-Zell-Lymphomen kann es durch Bildung von Antikörpern zu Bradykinin-vermittelten Angioödem kommen. Weiterhin sind autoimmune Formen mit Autoantikörpern gegen den C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) bekannt (28).

Pathophysiologie

Mastzell-vermittelte Angioödeme

Grundsätzlich kann jeder Stoff der Umgebung zum Auslöser einer Allergie werden. Nach Erstaufnahme eines Allergens werden betroffene Personen sensibilisiert, klinische Symptome treten noch nicht auf. In der Sensibilisierungsphase wird das Allergen von antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen und dadurch werden T-Helfer-Zellen aktiviert. Diese stimulieren unter anderem durch Freisetzung von Interleukin 4 die Synthese von Immunglobulin(Ig)E-Antikörpern (29).

GRAFIK 2



Klinik und Diagnostik von Bradykinin- und Mastzell-vermittelten Angioödemen

ACE, Angiotensin-converting-Enzym; C1INH K. & A., Esterase-Inhibitor-Konzentration und Aktivität; C4 K, C4 Komplement; C1q K., C1q Komplement; DPPIV, Dipeptidylpeptidase IV; n-C1INH, hereditäres Angioödem (HAE) mit normwertigen C1-Esterase-Inhibitor-Werten; +/- FXII Mut., mit oder ohne Mutation des Faktor XII; v. a., vor allem; ↓, erniedrigt; ↑, erhöht; =, gleichbleibend; +, positiv; =/↑, gleichbleibend oder erhöht

Nach Zweitkontakt mit dem Antigen kommt es durch die Vernetzung des Allergens mit IgE-Molekülen innerhalb von Minuten zur IgE-vermittelten Degranulation von Mastzellen und basophilen Zellen und somit zur Freisetzung multipler vasoaktiver und proinflammatorischer Mediatoren, unter anderem Histamin (30, 31). Durch Bindung von Histamin an Gq/11-Protein-gekoppelte H1-Rezeptoren werden über die Aktivierung der Phospholipase C Ca²⁺-Ionen aus intrazellulären Vesikeln ausgeschüttet, was wiederum zur Freisetzung des potenten Vasodilatators Stickstoffmonoxid (NO) aus dem Gefäßendothel führt (32, 33).

Auch bei Angioödemen im Rahmen einer Urtikaria spielen subepidermale Mastzellen die entscheidende Rolle. Je nach Unterform der Urtikaria werden auf-

grund bestimmter Triggermechanismen Mastzellen degranuliert und Mediatoren wie Histamin freigesetzt. Der genaue zugrunde liegende Mechanismus ist noch nicht für alle Urtikariaformen geklärt, er wird erforscht (34).

Bradykinin-vermittelte Angioödeme

Das vasoaktive Peptidhormon Bradykinin wird durch das Kallikrein-Kinin-System gebildet, wobei C1-INH eine hemmende Funktion hat (35, 36). Bradykinin wird zum Beispiel durch ACE, DPP4 und Nephrylin inaktiviert (37, 38). Es wirkt über Aktivierung der G-Protein-gekoppelten Bradykinin-Rezeptoren 1 und 2 (BR1 und BR2). Die effektive Wirkung von BR2-Antagonisten in der Therapie von Bradykinin-vermittelten Angioöde-

men lässt darauf schließen, dass die grundlegende Pathophysiologie vorwiegend über den BR2 abläuft (18, 39, 40).

Bei HAE-Patienten sind bislang über 400 genetische Varianten des für den C1-INH kodierenden Gens (SERPING 1) beschrieben. Der Großteil der Genvarianten wird autosomal dominant vererbt, bei circa 20 % der Patienten liegt eine Neumutation vor (e1). Es resultiert entweder eine verminderte C1-INH-Synthese (HAE-Typ-1, circa 85 % aller Patienten) oder ein funktioneller Defekt des C1-INH (HAE-Typ-2, circa 15 % aller Patienten) (e2). Sehr selten tritt eine HAE-Form mit normaler C1-INH-Konzentration und -Aktivität auf, die manchmal noch als HAE-Typ-3 bezeichnet wird (e3).

Bei Patienten mit ACE-Hemmer-induzierten Angioödem ist ein Abbauenzym des Bradykinins inhibiert, was zur Ödementstehung führt (Grafik 3).

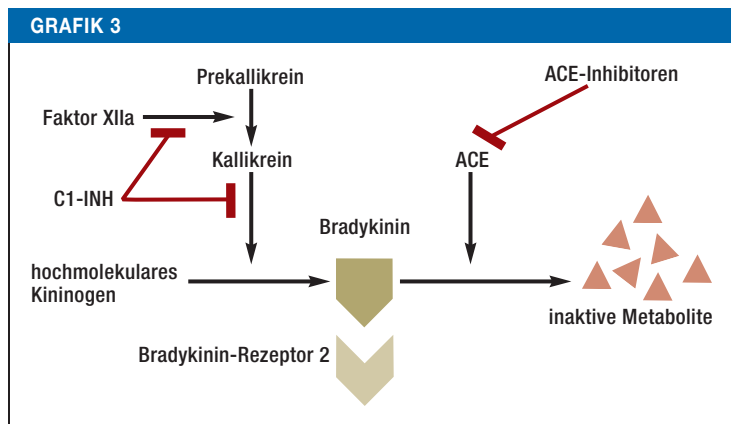
Differenzialdiagnostik

In der Notfallsituation kann die Diagnose ausschließlich basierend auf der Anamnese und den klinischen Symptomen gestellt werden. Zentrale Hinweise geben das Vorliegen von Juckreiz und Urtikae, die Medikamentenanamnese sowie die Familienanamnese. Auch eine Persistenz/Progredienz des Ödems unter Antihistaminika und Kortisontherapie sollte den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin an die Differenzialdiagnose eines Bradykinin-vermittelten Angioödems denken lassen. Laborparameter spielen erst im weiteren Verlauf eine Rolle. So kann bei Verdacht auf ein HAE der C1-INH quantitativ und qualitativ bestimmt werden, zudem der Komplementfaktor 4 (17) (Grafik 2).

Akuttherapie

Bei allen Angioödemem im Kopf-Hals-Bereich hat die Sicherung der Atemwege oberste Priorität (e5). Besteht ein größtenprogreredientes Ödem unter adäquater Therapie im Bereich der oberen Schluck-Atem-Wege, ein inspiratorischer Stridor und/oder eine reduzierte Sauerstoffsättigung, sollte frühzeitig die Indikation zu Intubation und Beatmung gestellt werden. Ist eine transorale Intubation aufgrund der Schwellung nicht möglich, kann eine transnasale fiberoptische Intubation eine Alternative darstellen. Bei der Intubation besteht die Gefahr, dass sich Ödeme durch die Manipulation massiv verstärken, sodass diese nach Möglichkeit in Koniotomie- beziehungsweise Tracheostomiebereitschaft durchgeführt werden sollte.

Da Mastzell-vermittelte Angioödemem häufiger vorkommen als Bradykinin-vermittelte Angioödemem, werden unklar zuzuordnende Schwellungen zumeist primär wie Mastzell-vermittelte Angioödemem mit Antihistaminika und Kortisonderivaten therapiert. Klinisch zeigt sich, dass bei Bradykinin-vermittelten Angioödemem Antihistaminika und Glukokortikoide im Grunde wirkungslos sind, wohingegen sie bei Mastzell-vermittelten Angioödemem die Therapeutika der Wahl darstellen (Tabelle 2) (7).



Bradykininbildung und -abbau (modifiziert nach [e4])
ACE, Angiotensin-converting-Enzym; C1-INH, C1-Esterase-Inhibitor

Angioödemem bei einer allergischen Reaktion/Anaphylaxie

Schwere allergische Reaktionen oder Anaphylaxien sollen leitliniengemäß primär mit intramuskulär appliziertem Adrenalin behandelt werden (AWMF-Leitlinie: starker Konsens; intramuskulär [i. m.] mittels Autoinjektor, gewichtsadaptiert: > 10 kg: 150 µg, > 30 kg 300 µg Adrenalin; 0,01 mL/kg Körpergewicht [1 mg/1 mL]). Zu den weiteren Medikamenten der Akuttherapie gehören Antihistaminika und Glukokortikoide (2, e6). Antihistaminika können je nach Situation und Präparat oral (in Tablettenform/flüssig) oder intravenös (i. v.) verabreicht werden.

Die zugelassene Tagesdosis des Antihistaminikums kann jeweils als Einzeldosis empfohlen werden (e7). Die Expertengruppe der Leitlinie ist sich jedoch einig, dass in Einzelfällen orale Antihistaminika bis maximal zur 4-fachen Einzeldosis gesteigert werden können. Glukokortikoide können rektal, oral (in Tablettenform/flüssig) oder intravenös appliziert werden. In Reviews wird von einer unspezifischen membranstabilisierenden Wirkung innerhalb von 10 bis 30 Minuten nach Zufuhr hoher Glukokortikoiddosen (500–1000 mg bei Erwachsenen) berichtet ([e8]).

Bradykinin-vermittelte Angioödemem

Zur Akuttherapie des HAE sind in Deutschland ein BR2-Antagonist und C1-INH-Konzentrate zugelassen (e9). Der BR2-Antagonist Icatibant ist in Fertigspritzen zur subkutanen (s. c.) Applikation verfügbar und enthält 30 mg Icatibant (18). Es stehen humane und rekombinante C1-INH-Konzentrate zur intravenösen Therapie der akuten HAE-Attacke zur Verfügung (e10, e11). Je nach Präparat muss die Dosierung (Internationale Einheiten [IE]) an das Körpergewicht der Patienten angepasst werden. Ein Großteil der Präparate ist für die Heimselbsttherapie durch die Patienten und ihre Angehörigen zugelassen.

Für Medikamenten-induzierte Bradykinin-vermittelten Angioödemem existiert bislang keine zugelassene kausale Therapie, sodass diese zunächst im Sinne eines

TABELLE 2

Akuttherapie von Angioödemen

Akuttherapie (bei Erwachsenen)				
Histamin - vermittelte Angioödeme		Bradykinin-vermittelte Angioödeme		
Urtikaria	Allergie/Anaphylaxie	HAE	Medikamenten-induziert	erworbener C1-INH-Mangel
akute Form: meist selbstlimitierend, gutes Ansprechen auf Antihistaminika und Glukokortikoide	– Adrenalin (i.m./i.v.) – schnell wirkendes Antihistaminikum (oral/ i.v.) – Glukokortikoide (z. B. Prednisolon)	– C1-INH-Konzentrat i. v. (human oder rekombinant) – Icatibant: BR2-Antagonist, s.c.	Bislang nur Off-Label-Therapieoptionen: – Antihistaminikum/ – Glukokortikoide (oral/i. v.) – C1-INH Konzentrat i. v. (human oder re-kombinant) – Icatibant: BR2-Antagonist, s.c.	– generell: Therapie der paraneoplastischen/ autoimmunen Grunderkrankung – akut: Icatibant s.c. (off-Label)
physikalische Form: Auslöser meiden/absetzen, Aufklärung des Patienten!	[– β_2 -Sympathomimetikum (z. B. Salbutamol)]			

BR2, Bradykinin-Rezeptor 2; C1-INH, C1-Esterase-Inhibitor; HAE, hereditäres Angioödem; i. m., intramuskulär; i. v., intravenös; s. c., subkutan

Therapieversuchs wie ein Angioödem im Rahmen einer allergischen Reaktion mit Antihistaminika und Glukokortikoiden behandelt werden. Ziel aktueller Studien ist es, die offizielle Zulassung antibradykinerger Medikation für diese Indikation zu erreichen.

In einer multizentrischen, doppelblinden Phase-2-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Akuttherapie mit dem spezifischen BR2-Antagonisten Icatibant (30 mg s. c.) der i.-v.-Behandlung mit einem Antihistaminikum (2 mg Clemastin) und Glukokortikoiden (500 mg Prednisolon) in der Therapie des ACE-Hemmer-induzierten Angioödems signifikant überlegen ist. Pro Studienarm wurden 15 erwachsene Patienten mit akutem Angioödem des oberen Aerodigestivtrakts durch ACE-Inhibitoren eingeschlossen. Primärer klinischer Endpunkt war die Zeit bis zur kompletten Auflösung des Ödems nach Medikamentenapplikation. Bei 5 Patienten der Icatibant-Gruppe wurde – im Vergleich zu keinem Patienten der Antihistaminikum-/Glukokortikoid-Gruppe – ein kompletter Ödemrückgang innerhalb von 4 Stunden erreicht (p = 0,02). Die Gesamtdauer der Schwellung konnte unter Icatibant-Therapie deutlich reduziert werden (8,0 Stunden vs. 27,1 Stunden, p = 0,002) bei insgesamt guter Verträglichkeit (häufigste Nebenwirkung: lokale Rötung der Einstichstelle). Drei Patienten der Antihistaminikum-/Glukokortikoid-Gruppe musste aufgrund von lebensbedrohlicher Ödemprogredienz Icatibant als „rescue-medication“ verabreicht werden, bei einem dieser Patienten war eine Notfalltracheostomie notwendig, was in der Icatibant-Gruppe nie der Fall war. Bislang reichen die Fallzahlen noch nicht für die Zulassung des Präparats bei ACE-Inhibitor-induziertem Angioödem aus, sodass die Therapie bei dieser Indikation nur off-label möglich ist (7).

Fallberichte zeigen, dass auch die i.-v.-Gabe von C1-INH-Konzentraten bei ACE-Inhibitor-induziertem Angioödem effektiv ist (35, e12). Eine große randomisierte Studie zu dieser Thematik befindet sich aktuell in der Rekrutierungsphase (ClinicalTrials.gov: NCT01843530).

Bei allen Formen der Angioödeme mit Affektion des Kopf-Hals-Bereichs kann eine symptomatische Therapie unterstützend helfen. Dazu zählen Maßnahmen wie:

- Flüssigkeits- und Sauerstoffgabe (100 % O₂, hohe Flussrate)
- korrekte Lagerung der Patienten (Oberkörperhochlagerung)
- vasokonstriktische Maßnahmen wie Kühlung, Sympathomimetika
- Stabilisierung des Kreislaufs
- eventuell eine Analgesie.

Resümee

Mastzellmediator- (unter anderem Histamin) und Bradykinin-vermittelte Angioödeme stellen für die behandelnden Fachdisziplinen eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Sie sind in ihrem Verlauf vor allem bei Auftreten in der Kopf-Hals-Region nicht zu unterschätzen und aufgrund der Unberechenbarkeit ihrer Entwicklung intensiv medizinisch zu überwachen. Gerade über die seltenen Bradykinin-vermittelten Angioödeme ist das Wissen nicht sehr verbreitet und muss konsequent weitergegeben werden, da sich die kausale und möglicherweise lebensrettende Therapie grundlegend von den Mastzell-vermittelten Angioödemen unterscheidet.

Im Notfall steht die Sicherung der oberen Atemwege an vorderster Stelle. Bezüglich der medikamentösen Notfalltherapie ist es wichtig, zu beachten, dass die kausale Therapie für Bradykinin-vermittelte Angioödeme nur in spezialisierten Kliniken zur Verfügung steht. Auch Notarztfahrzeuge sind in der Regel nicht dafür ausgestattet.

Wenn Angioödeme auf eine Therapie mit Antihistaminika und Glukokortikoiden nicht ansprechen, sollte differenzialdiagnostisch an ein Bradykinin-vermitteltes Angioödem gedacht und dieses bei positivem Befund entsprechend therapiert werden. Dies ist bei ACE-Hemmer-induzierten Angioödemen bislang nur off-label möglich. Ziel aktueller Forschungsbemühungen ist es, eine Zulassung der kausalen Medikation für diese Diagnose zu erreichen.

KERNAUSSAGEN

- Angioödeme werden in Mastzell- oder Bradykinin-vermittelte Formen aufgeteilt.
- Mastzell-vermittelte Angioödeme sind im Gegensatz zu Bradykinin-vermittelten Angioödemem häufig mit einer Urtikaria und mit Juckreiz vergesellschaftet.
- Durch Angiotensin-converting-Enzym(ACE)-Hemmer induzierte Angioödeme können mit einer Latenz von bis zu 10 Jahren nach Ersteinnahme des Präparats auftreten.
- Zur Therapie Mastzell-vermittelter Angioödeme stehen Adrenalin, Antihistaminika, Glukokortikoide und β 2-Sympathomimetika zur Verfügung.
- Bradykinin-vermittelte Angioödeme können mit C1-Esterase-Inhibitor-Konzentraten oder Icatibant (je nach Indikation bisher nur off label) behandelt werden.

Interessenkonflikt

Dr. Hahn erhielt Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung von den Firmen CSL Behring und Shire Deutschland GmbH. Sie wurde für Vorträge honoriert von CSL Behring.

Prof. Hoffmann bekam Vortragshonorare und Studienunterstützung (Drittmittel) von den Firmen CSL Behring und Shire Deutschland GmbH.

Dr. Nordmann-Kleiner erhielt Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung von den Firmen CSL Behring und Shire Deutschland GmbH. Sie wurde für Vorträge honoriert von CSL Behring.

Für Dr. Trainotti wurden Kongressgebühren- und Reisekosten erstattet von den Firmen CSL Behring und Bio Cryst. Vortragshonorare erhielt sie von der Firma CSL Behring.

PD Dr. Greve bekam Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung von der Firma Shire Deutschland GmbH und CSL Behring. Er wurde für Vorträge honoriert von CSL Behring und Shire Deutschland GmbH.

Dr. Bock erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 13. 12. 2016, revidierte Fassung angenommen: 24. 4. 2017

LITERATUR

1. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, et al.: A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2014; 21: 469–84.
2. Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al.: Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. *Allergo J Int* 2014; 23: 96–112.
3. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G: Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005; 60: 443–51.
4. Worm M, Edenharter G, Rueff F, et al.: Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012; 67: 691–8.
5. Banerji A, Oren E, Hesterberg P, Hsu Y, Camargo CA, Jr, Wong JT: Ten-year study of causes of moderate to severe angioedema seen by an inpatient allergy/immunology consult service. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 88–92.
6. Javaud N, Charpentier S, Lapostolle F, et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema and hereditary angioedema: a comparison study of attack severity. *Intern Med* 2015; 54: 2583–8.
7. Bas M, Greve J, Stelter K, et al.: A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 2015; 372: 418–25.

8. McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE: Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ* 2006; 332: 1177–81.
9. Bas M, Greve J, Strassen U, Khosravani F, Hoffmann TK, Kojda G: Angioedema induced by cardiovascular drugs. New players join old friends. *Allergy* 2015; 70: 1196–200.
10. Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, et al.: WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 182–99.
11. Papadopoulou-Alataki E: Upper airway considerations in hereditary angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 20–5.
12. Bork K, Staubach P, Hardt J: Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. *Allergy* 2008; 63: 751–7.
13. Busse PJ, Buckland MS: Non-histaminergic angioedema: focus on bradykinin-mediated angioedema. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 385–94.
14. Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al.: The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013; 68: 1353–61.
15. Maurer M, Bader M, Bas M, et al.: New topics in bradykinin research. *Allergy* 2011; 66: 1397–406.
16. Steiner UC, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, Scherer K, Grendelmeier PS, Wullemin WA: Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 43.
17. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G: Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007; 62: 842–56.
18. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al.: Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363: 532–41.
19. Dispenza MC, Gutierrez M, Bajaj P, Craig TJ: The need for individualized hereditary angioedema acute action plans: Two case studies of misdiagnosed attacks and unnecessary surgeries. *The Journal of Angioedema* 2013; 1–4.
20. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A: Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci* 1982; 284: 2–9.
21. Makani H, Messerli FH, Romero J, et al.: Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol* 2012; 110: 383–91.
22. Beltrami L, Zingale LC, Carugo S, Cicardi M: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: how to deal with it. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 643–9.
23. Bas M, Kojda G, Bier H, Hoffmann TK: ACE inhibitor-induced angioedema in the head and neck region. A matter of time? *HNO* 2004; 52: 886–90.
24. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA Jr: Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 327–32.
25. Dean DE, Schultz DL, Powers RH: Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci* 2001; 46: 1239–43.
26. Faisant C, Armengol G, Bouillet L, et al.: Angioedema triggered by medication blocking the renin/angiotensin system: retrospective study using the French national pharmacovigilance database. *J Clin Immunol* 2016; 36: 95–102.
27. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M: Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens* 2011; 29: 2273–7.
28. Scully C, Langdon J, Evans J: Marathon of eponyms: 17 Quincke oedema (Angioedema). *Oral Dis* 2011; 17: 342–4.

29. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT: Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993; 178: 2123–30.

30. Shimamura T, Shiroishi M, Weyand S, et al.: Structure of the human histamine H1 receptor complex with doxepin. *Nature* 2011; 475: 65–70.

31. Simons FE: Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203–17.

32. Akdis CA, Simons FE: Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 69–76.

33. Smit MJ, Hoffmann M, Timmerman H, Leurs R: Molecular properties and signalling pathways of the histamine H1 receptor. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl 3): 19–28.

34. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M: Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1772–81.

35. Greve J, Bas M, Hoffmann TK, et al.: Effect of C1-esterase-inhibitor in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope* 2015; 125: E198–202.

36. Dray A, Perkins M: Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci* 1993; 16: 99–104.

37. Lefebvre J, Murphey LJ, Hartert TV, Jiao Shan R, Simmons WH, Brown NJ: Dipeptidyl peptidase IV activity in patients with ACE-inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2002; 39: 460–4.

38. Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A: Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002; 359: 2088–9.

39. Bas M, Greve J, Stelter K, et al.: A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 2015; 372: 418–25.

40. Wirth K, Hock FJ, Albus U, et al.: Hoe 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vivo studies. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 774–7.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Janina Hahn
 Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
 Universitätsklinikum Ulm, Frauensteige 12, 89070 Ulm
 janina.hahn@uniklinik-ulm.de

Zitierweise

Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, Nordmann-Kleiner M, Trainotti S, Greve J: Angioedema—an interdisciplinary emergency. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 489–96. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0489

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

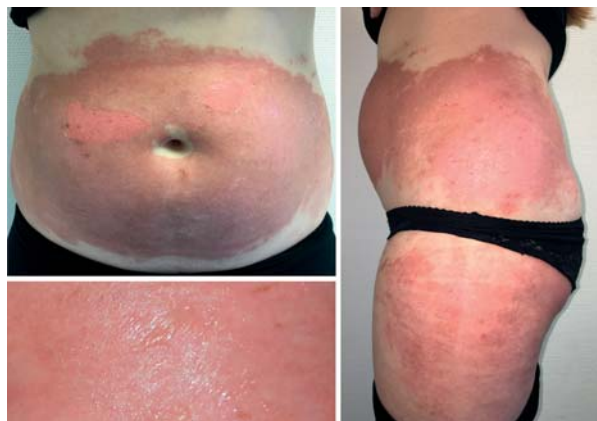
Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit2917 oder über QR-Code



KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

Zweitgradige Verbrennungen nach Anwendung einer Senf-Honig-Körperpackung



Eine 28-jährige Patientin stellte sich mit äußerst schmerzhaften, teils rupturierten Blasen an Unterbauch, Rücken und Glutealregion vor, die als 2a-gradige Verbrennung unter Beteiligung des Stratum papillare eingestuft werden konnten. Sie habe im Internet das folgende Rezept für eine Körperpackung gegen ungewollte Pfunde und Cellulite entdeckt und lokal angewandt: Senfpulver und Honig 1:1 in warmem Leitungswasser für 15 Minuten unter Haushaltsfolie. Senfbestandteile (unter anderem Allylisothiocyanat) sind starke Hautirritanzien und Vasodilatoren und werden unter anderem als Rubefazienzien oder Trängengas genutzt. Die Anwendung auf der Haut führt zu einem Wärmegefühl, unter Okklusion bis hin zu schweren Verbrennungen, mitunter Kreislaufversagen, vor allem bei Patienten mit heller und empfindlicher Haut. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Informationen aus dem Internet stets kritisch hinterfragt werden müssen und insbesondere Tipps für Anwendungen am

eigenen Körper nicht unbedenklich angewandt werden sollten. Die Behandlung unserer Patientin mit Analgetika, topischen Steroiden und nichthaftenden Wundauflagen führte innerhalb einiger Tage zur deutlichen Besserung.

PD Dr. med. Maria Rita Gaiser, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Mannheim, maria.gaiser@umm.de;

Dr. med. Herbert Köhl, Praxis für Allgemeinmedizin, Schifferstadt, hdjkoehl@hotmail.com

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Zitierweise: Gaiser MR, Köhl H: Second-degree burns after the application of a mustard-and-honey body wrap. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 496. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0496

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

Zusatzmaterial zu:

Notfall Angioödem

Eine interdisziplinäre Herausforderung

Janina Hahn, Thomas K. Hoffmann, Bastian Bock, Melanie Nordmann-Kleiner,
Susanne Trainotti, Jens Greve

Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 489–96. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0489

eLITERATUR

- e1. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al.: Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1147–54.
- e2. Kaplan AP, Greaves MW: Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 373–88; quiz 389–92.
- e3. Dewald G, Bork K: Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 1286–9.
- e4. Hahn J, Bas M, Hoffmann TK, Greve J: Bradykinin-induced angioedema: definition, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and therapy. *HNO* 2015; 63: 885–93; quiz 894–5.
- e5. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, et al.: Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 85–92.
- e6. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, et al.: Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. *Allergo J Int* 2015; 24: 256.
- e7. Worm M, Eckermann O, Dolle S, et al.: Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 367–75.
- e8. Ring J, Grosber M, Mohrenschlager M, Brockow K: Anaphylaxis: acute treatment and management. *Chem Immunol Allergy* 2010; 95: 201–10.
- e9. Bork K, Maurer M, Bas M, et al.: Leitlinie „Hereditäres Angioödem durch C1 Inhibitor Mangel“ 2012. AWMF-Register-Nr. 061-029.
- e10. Li HH, Moldovan D, Bernstein JA, et al.: Recombinant human-C1 inhibitor is effective and safe for repeat hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 417–23.
- e11. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al.: Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 801–8.
- e12. Leibfried M, Kovary A: C1 esterase inhibitor (Berinert) for ACE inhibitor-induced angioedema: two case reports. *J Pharm Pract* 2016; pii: 0897190016677427 (Epub ahead of print).
- e13. Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, et al.: Classification and diagnosis of urticaria: German language version of the international S3-guideline. *Allergo J* 2011; 20: 249–58.