

Hereditäres Angioödem

Seltene Erkrankung mit guten Therapieoptionen

P. Staubach

Kompetenzzentrum Angioödeme, Hautklinik und Poliklinik Dermatologie, Universitätsmedizin Mainz

Dem Hereditären Angioödem (HAE) liegt ein autosomal-dominant vererbbarer Gendefekt zugrunde, bei jedem fünften Betroffenen eine Spontanmutation. Beim HAE vom Typ I kommt es zu einem quantitativen Mangel an C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) im Plasma, beim selteneren HAE vom Typ II zu einem funktionellen Mangel des C1-INH bei normaler Plasmakonzentration. Das im Jahr 2000 erstmals beschriebene HAE Typ III zeigt normale C1-INH-Werte. In allen Fällen entstehen die Symptome durch eine Vasodilatation und eine erhöhte Gefäßpermeabilität, die zu Ödemen an Haut und Schleimhäuten führen kann.

▲ Symptomatik

Die Ödeme können an der Haut und den Schleimhäuten des gesamten Körpers über mehrere Tage auftreten, zum Beispiel im Gesicht, an Armen, Beinen oder Geschlechtsorganen, aber auch häufig im Magen-Darm-Bereich. Symptome hierfür sind Kreislaufbeschwerden, Schmerzen, Durchfall, Erbrechen oder Magen-Darm-Koliken. Möglich ist auch ein Befall der Nieren, Harnleiter und der Blase mit Miktionsstörungen sowie des Gehirns, was zu migräneartigen Kopfschmerzen führt. Ödeme an den inneren Organen werden häufig fälschlicherweise mit einem akuten Abdomen, Nierensteinen oder einer Harnwegsinfektion verwechselt. Hautödeme gehen oft mit einem Brennen oder schmerzhaften Spannungen einher, die aber im Gegensatz zu allergischen Ödemen in der Regel keinen Juckreiz hervorrufen.

Die gefährlichsten Ödemattacken betreffen den Bereich des Kehlkopfs, der Stimmbandlippen oder der Zunge, was zu Luft- und Atemnot und unbehandelt bis zum Erstickten führen kann. Die folgenden frühen Symptome weisen auf eine drohende Attacke in diesen Bereichen hin:

- Schluckbeschwerden,
- belegte Stimme,
- Druck- oder Kloßgefühl im Hals,
- Fremdkörpergefühl im Halsbereich.

Bei allen Gesichtsoedemen ist Vorsicht geboten, weil es gleichzeitig oder in Folge zu einem Larynxödem kommen kann. In etwa der Hälfte der Fälle weisen unspezifische Prodromi vorab auf eine Attacke hin, wie Müdigkeit, starker Durst, Unwohlsein, Gereiztheit, Unruhe oder ein Gefühl von Traurigkeit. An der Haut kann es



Petra Staubach

zu Prickeln oder zum Beispiel zu girlandenförmigen Rötungen kommen.

Die Ödeme entstehen in der Regel allmählich, das heißt, im Verlauf von mehreren Stunden, ebenso ist aber auch ein sehr abrupter Beginn möglich. Ohne Therapie nehmen die Ödeme während der ersten zwölf bis 36 Stunden weiter zu und klingen erst nach zwei bis fünf Tagen nach und nach wieder ab.

Viele Attacken treten spontan und ohne Auslöser auf, es sind aber auch individuell verschiedene Triggerfaktoren bekannt, zum Beispiel Stress, Infektionen, Verletzungen oder Operationen besonders im Mundbereich (z.B. Mandeloperation, Zähneziehen), Entbindungen, Insektenbisse oder -stiche, Menstruation, Ovulation, Wetterumschwünge, erster Zahndurchbruch bei Kindern, Alkoholgenuss und bestimmte Nahrungsmittel. Zu den Triggerfaktoren zählen auch östrogenhaltige Arzneimittel sowie Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, zum Beispiel ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten zur Behandlung der Hypertonie. Diese Medikamente sollten HAE-Patienten vermeiden.

Ursache

Das HAE wird durch einen Gendefekt verursacht, der dazu führt, dass der C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) nicht in ausreichenden Mengen synthetisiert wird (Typ I, 85% der Fälle) oder in seiner Funktion beeinträchtigt ist (Typ II). Aus dem Mangel an C1-INH resultiert eine unregelmäßige Bradykininausschüttung, die in einer Vasodilatation und einer erhöhten Gefäßpermeabilität mit der Folge der Flüssigkeitsansammlung im Gewebe resultiert, egal ob in der Haut oder Schleim-

haut (z. B. im Darm oder im Larynx). Zusätzlich wurde vor 15 Jahren von der Forschergruppe um Prof. Konrad Bork, Hautklinik Mainz, der HAE Typ III beschrieben, bei dem der C1-Esterase-Inhibitor normwertig ist. Er ist nur durch eine gezielte Anamnese zu diagnostizieren und manchmal durch Gendefekte im Faktor XII. Außerdem existieren erworbene Formen eines Bradykinin-vermittelten Angioödems, wie die seltenen durch C1-INH-Antikörper vermittelten Angioödeme oder das häufiger vorkommende medikamenteninduzierte Angioödem, wie zum Beispiel das durch ACE-Hemmer, das vorwiegend im Mund-Rachenbereich vorkommt. Aber auch hämatologische Erkrankungen können durch das Auftreten von bradykinininduzierten Angioödem auffällig werden.

Diagnose

Die Anamnese des Patienten und seiner Familienangehörigen sollte erfragt und bei entsprechenden Hinweisen die Aktivität des C1-Inhibitors im Blut bestimmt werden. Sie ist sowohl beim HAE Typ I als auch beim HAE Typ II immer reduziert. Die Konzentration des C1-Inhibitors ist bei HAE Typ I vermindert, bei HAE Typ II kann sie dagegen normal oder sogar erhöht sein. Auch die Bestimmung des C4-Antigens (Komplementfaktor 4), der immer bei HAE Typ I und II reduziert ist, ist ein geeigneter Suchtest.

Therapie

HAE sprechen nicht auf die bei histaminvermittelten Angioödem übliche Behandlung mit Antihistaminika, Glukokortikoiden und Adrenalin an. Angioödemattacken bei Patienten mit HAE Typ I oder Typ II können akut oder prophylaktisch sehr gut mit einem C1-INH-Konzentrat oder einem Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten therapiert werden. Jeder Patient sollte zwei ausreichende Dosierungen der jeweiligen Medikation besitzen, damit auch in Notfallsituationen eine schnelle und wirksame

Behandlung möglich ist. Zusätzlich sollte er einen Notfallplan und einen Notfallpass haben.

Bei Manipulationen im Kopf-Hals-Bereich, etwa bei einem zahnärztlichen Eingriff oder vor allen Operationen, aber auch bei Entbindungen, ist eine Kurzzeitprophylaxe mit einem C1-INH-Konzentrat strengstens induziert. Selbst Stunden nach solchen Eingriffen ist die Gefahr einer HAE-Attacke noch stark erhöht und sollte nicht unterschätzt werden. Patienten mit häufigen oder schweren Attacken erhalten eine prophylaktische Therapie mit C1-Inhibitor. So kann meist verhindert werden, dass die Symptome auftreten. Geeignete Schulungen dieser Patienten ermöglichen auch ein Hometreatment. Dies ist für alle HAE-Patienten empfehlenswert, da es immens wichtig ist, dass die Therapie möglichst zu Beginn einer Attacke erfolgt, um auf diese Weise Ausmaß und Dauer bestmöglich zu beeinflussen.

Zur Behandlung der erworbenen durch C1-INH-Antikörper vermittelten Angioödem oder zur Therapie des HAE Typ III ist bislang kein Medikament zugelassen, wobei die Literatur und eigene Erfahrung zeigen, dass die oben erwähnten Medikamenten verständlicherweise auch sehr wirksam sind. Bei den ACE-Hemmer assoziierten Angioödem wurden Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten als sehr erfolgreich beschrieben. Wichtig ist für die Patienten eine geeignete Aufklärung, regelmäßige Kontrollen ihrer Symptome und eine gute therapeutische Einstellung.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Petra Staubach
 Kompetenzzentrum Angioödem
 Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin
 Johannes Gutenberg-Universität Kör
 Langenbeckstraße 1
 55131 Mainz
 E-Mail: petra.staubach@unimedizin-mainz.de

Bradykinin induziertes Angioödem				Mastzellmediator induziertes Angioödem		Unbekannter Mediator, idiopathisches Angioödem
C1-INH Defizienz/Defekt		C1-INH normal		IgE mediated	non-IgE mediated	
hereditär	erworben	hereditär	erworben	Angioödem mit oder ohne Urtikaria	Angioödem mit oder ohne Urtikaria	–
HAE Typ I	erworbenes Angioödem mit C1-INH-Defizienz	HAE Typ III	ACE-Hemmer induziertes Angioödem	–	–	–

Tab. 1: Klassifikation der Angioödem nach der WAO-Leitlinie*. (*Modifiziert nach Craig WA et al. WAO Journal 2012;5:182–199)