



Angioödeme

Urtikaria

Plötzlich auftretende Schwellungen der Haut oder der Schleimhäute (Angioödeme) sind ein häufiges Problem in der Notfallmedizin. Schätzungen zufolge ist jeder vierte bis fünfte Mensch im Laufe seines Lebens mindestens einmal davon betroffen. In den meisten Fällen sind diese Angioödeme im weitesten Sinne allergisch bedingt und werden durch den Botenstoff Histamin vermittelt. Dann sind diese Angioödeme Symptome einer Nesselsucht (Urtikaria), bei der es darüber hinaus meist noch zu Juckreiz, Rötungen und Quaddeln kommt. Diese Quaddeln sind Hautveränderungen, die an Brennnessel-Verbrennungen erinnern und nach einigen Stunden von selbst wieder verschwinden. Auslöser einer Urtikaria sind in vielen Fällen Infekte und/oder die Einnahme von Schmerzmitteln. Bei einigen Patienten kann sich die Urtikaria über viele Jahre festsetzen. Die Symptome treten dann in kürzeren oder längeren Abständen anfallsweise auf, auch ohne dass spezifische Auslöser wie Infekte oder Schmerzmittel-Einnahme zugrunde liegen. Ähnlich wie bei anderen allergischen Erkrankungen besteht die Behandlung in der Gabe von Antihistaminika; bei akuten Schwellungen im Gesichtsbereich wird zusätzlich Kortison verabreicht. Auf diese Medikamente sprechen Histamin-vermittelte

Angioödeme gut an und die Beschwerden klingen schnell ab. Bei Histamin-vermittelten Angioödemem ist es wichtig, die zugrunde liegenden Ursachen abzuklären und auslösende Faktoren zu meiden. Die Urtikariasprechstunde der Charité Hautklinik betreut Patienten mit Urtikaria und führt die notwendigen Untersuchungen durch.

Das Hereditäre Angioödem

Von den Histamin-vermittelten Angioödemem abgegrenzt werden muss das Hereditäre Angioödem (HAE, engl. „hereditary angioedema“). Hereditär bedeutet vererblich, das heißt, dass diese Erkrankung familiär gehäuft auftritt. Das HAE äußert sich ähnlich wie die Histamin-vermittelten Angioödeme in wiederholten, akut auftretenden Schwellungen der Haut und der Schleimhäute.



PD Dr. med. M. MAGERL

Hautschwellungen treten bei so gut wie allen HAE-Patienten auf, am häufigsten sind die Extremitäten (Arme, Beine, Hände, Füße), das Gesicht und die Genitalien betroffen. Diese Schwellungen sind nicht lebensgefährlich, können aber zu einer starken Einschränkung der täglichen Verrichtungen führen. Sie dauern etwa 1–3 Tage an. Anders als bei der Urtikaria fehlt der Juckreiz und es werden keine Quaddeln beobachtet. Fast alle Patienten erleiden darüber hinaus Schwel-

lungen an den Schleimhäuten der inneren Organe. Diese Schwellungsattacken im Magen-Darm-Bereich äußern sich als starke krampfartige Schmerzen, die mit Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfall einhergehen können. Diese Magen-Darm-Beschwerden werden leider oft mit anderen Krankheitsbildern verwechselt, wie zum Beispiel einer Blinddarmentzündung oder einem Magengeschwür. Das führt dazu, dass viele Patienten mit HAE unnötigen operativen Eingriffen unterzogen werden. Die Schwellungsattacken im Bauch halten zwischen 2–5 Tagen an. Lebensgefährlich ist es für die Patienten, wenn die Schwellungsattacken im Mund- oder Halsbereich auftreten. Die Atemwege werden unter Umständen in wenigen Stunden komplett verlegt und es droht Erstickungsgefahr. Noch vor 50 Jahren waren in allen HAE-Familien Todesfälle durch Schwellungen im Kehlkopf bekannt; glücklicherweise sind Larynxödeme relativ selten und seit der Einführung wirksamer Therapien haben die Patienten heutzutage eine normale Lebenserwartung.

Das hereditäre Angioödem ist eine seltene Erkrankung, es ist etwa einer von 25.000 Menschen weltweit betroffen. Da es eine vererbte Erkrankung ist, sind meist mehrere Familienmitglieder erkrankt; die Vererbung erfolgt auf 50 % der Nachkommen beiderlei Geschlechts. In etwa 20 % der Fälle tritt das HAE als Folge einer Spontanmutation auf, d. h. der Betroffene ist der erste Erkrankte im Stammbaum, was die Diagnosestellung erschweren kann. Patienten mit einem HAE leiden genetisch bedingt unter dem Mangel eines bestimmten Proteins, dem sogenannten C1-Esterase-Inhibitor, der bei der Regulation des Immunsystems, der Gerinnung und des Blutdrucks eine wichtige Rolle spielen. In den meisten Regelkreisen bleibt der Mangel folgenlos, nicht aber bei der Bildung des Gewebshormons und Blutdruckregulators Bradykinin. Letzteres wird bei Patienten mit HAE unkontrolliert gebildet und führt dazu, dass die Blutgefäße vorübergehend undicht werden und der flüssige Anteil des Blutes ins Gewebe einsickert. Je nachdem, wo sich diese Reaktion abspielt, kommt es zu sichtbaren Schwellungen, krampfartigen Bauchschmerzen oder Atemnot. Wenn große Mengen Blutflüssigkeit im Gewebe versickern, kann es auch zu niedrigem Blutdruck mit teilweise schnell einsetzenden Kreislaufbeschwerden kommen. Die Häufigkeit der HAE-Attacken variiert enorm. Ei-

nige Patienten sind über lange Zeit beschwerdefrei, dann treten Schwellungen in kurzen Abständen auf. Andere Erkrankte erleiden in kürzeren regelmäßigen Abständen Attacken. Die HAE-Beschwerden treten in aller Regel erstmals im Kindes- oder Jugendalter auf, die richtige Diagnose hingegen wird oft erst im Erwachsenenalter gestellt. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten der Beschwerden und der richtigen Diagnose beträgt in Deutschland etwa 13 Jahre. In dieser Zeit ist das Risiko des Erstickungstodes und anderer Komplikationen besonders hoch, da die Patienten oft falsch behandelt werden. Die Häufigkeit der Attacken ist so unterschiedlich wie deren Auslöser. Infekte, Stress, Verletzungen und Wettereinflüsse werden von den Patienten oft genannt. Auch zahnärztliche und operative Eingriffe sowie bestimmte Medikamente (Östrogene und ACE-Hemmer) können einen Anfall auslösen. Patienten mit HAE sollten diese Medikamente nicht einnehmen. In der Mehrzahl der Fälle jedoch entstehen die Attacken völlig spontan und unvorhersehbar. Die Diagnose eines HAE ist nicht besonders schwierig; es reicht eine Blutuntersuchung auf den

fehlenden oder erniedrigten C1-Esterase-Inhibitor. Das Problem bei der Diagnose ist eher, dass einfach nicht daran gedacht wird, weil Angioödeme durch allergische Erkrankungen sehr viel häufiger sind.

Das ACE-Hemmer-vermittelte Angioödem

Ähnliche Beschwerden wie das HAE können als Nebenwirkung eines Blutdruck-Senkers (ACE-Hemmer) auftreten. Vertreter dieser Wirkstoffgruppe erkennt man an der Endung „-pril“ im Wirkstoffnamen. Beispiele für ACE-Hemmer sind Ramipril, Benazepril, Captopril oder Enalapril. Etwa jeder 200ste Patient, der mit ACE-Hemmern behandelt wird, entwickelt unter der Therapie Angioödeme. Die Angioödeme beim ACE-Hemmer-verursachten Angioödem betreffen häufig Mund, Lippen, Zunge und Kehlkopf. Im Gegensatz zum HAE treten die Beschwerden erst im höheren Alter nach Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern auf, weitere Familienangehörige sind nicht betroffen. Die Patienten haben keine begleitenden Quaddeln und keinen Juckreiz. In den meisten Fällen beginnen die Beschwerden kurz nach Beginn der ACE-Hemmer-Einnahme, oft aber kann der ACE-Hemmer monate- und jahrelang gut vertragen werden, bis es schließlich zu Schwellungen kommt. Ursache dieser Schwellungen ist ein verzögerter Abbau von Bradykinin durch den ACE-Hemmer. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des Bradykinin-Spiegels mit einer vorübergehenden Undichtigkeit der Blutgefäße und einem Auswandern der Flüssigkeit ins Gewebe, ähnlich wie beim HAE. Beim Auftreten von Angioödem unter einer ACE-Hemmer-Therapie muss der ACE-Hemmer umgehend abgesetzt werden und durch ein Medikament aus einer anderen Wirkstoffgruppe ersetzt werden.

Therapie

Dem hereditären Angioödem liegt ein C1-Esterase-Inhibitor-Mangel zugrunde. Seit über 30 Jahren wird zur Therapie des HAE deswegen ein C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat angewendet. Seitdem ist die Sterblichkeit der Patienten sehr stark gesunken und die Lebensqualität der Betroffenen hat sich immens erhöht. Das C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat wird bei einer akuten Attacke in die Vene gespritzt oder als Infusion verabreicht und ersetzt vorübergehend den fehlenden eigenen C1-Esterase-Inhibitor.

Fallbericht

Als sie etwa 7 Jahre alt war, begannen bei Frau S. die Beschwerden: Aus heiterem Himmel litt sie immer wieder unter starken, tagelang anhaltenden Bauchkrämpfen mit Erbrechen und Durchfall. Als sie 12 war, wurde ihr während einer solchen Attacke der Blinddarm entfernt, aber die Krämpfe kamen immer wieder. Etwa zu dieser Zeit entwickelte sie massive Schwellungen vor allem an den Extremitäten und im Gesicht. Die an den Extremitäten waren oft schmerzhaft und führten dazu, dass sie nicht mehr gehen oder die Hand nicht mehr gebrauchen konnte. Kamen die Schwellungen im Gesicht, traute sie sich tagelang nicht mehr aus dem Haus, weil ihre Lippen oder Augenlider aussahen wie Ballons. Am schlimmsten aber waren die Angioödeme im Rachen: Das Engegefühl im Hals und die Erstickungsangst lösten immer wieder Panik aus. Die Angioödeme traten etwa alle 14 Tage auf und bestanden für etwa ein bis drei Tage, dann klangen sie langsam wieder ab. Die Ärzte glaubten an eine Allergie und behandelten Frau S. entsprechend mit Antiallergika und Kortison, was aber nie zu einer wirklichen Verbesserung führte. Wenn sie Bauchattacken hatte, gab man ihr Schmerzmittel und wartete darauf, dass es besser wurde. Noch im 38. Lebensjahr entfernte man ihr wegen der unklaren Bauchbeschwerden die Gebärmutter. Sowohl ihr Vater als auch ihre Tochter litten an den gleichen Symptomen, die Diagnose lag also quasi auf der Hand. Doch erst im Alter von 53 Jahren wurde die richtige Diagnose HAE gestellt. Seitdem ist Frau S. wegen eines hereditären Angioödems in der Hautklinik der Charité in Behandlung.



Mögliche Lokalisationen von Schwellungen beim hereditären Angioödem: Generell können Schwellungen überall am Körper auftreten.



Patientin im Zustand einer akuten Schwellungsattacke und nach der Behandlung.

Dadurch wird die weitere Produktion von Bradykinin unterbunden und die Schwellung kann sich zurückbilden. Die Anwendung des C1-Esterase-Inhibitors wird von vielen Patienten auch in Heimtherapie selbst durchgeführt, das hat sich in den letzten Jahrzehnten als gut und schnell wirksam und als sicher erwiesen. Seit 2008 kann in der Akuttherapie auch der Bradykinin-Hemmer Icatibant eingesetzt werden. Bei diesem Medikament wird das beim HAE im Überfluss anfallende Bradykinin geblockt und die weitere Schwellungsreaktion damit verhindert. Die Erfahrungen der letzten zwei Jahre mit dem subkutan zu spritzenden Icatibant sind vielversprechend, es scheint darüber hinaus auch beim ACE-Hemmer vermittelten Angioödem wirk-

sam zu sein. Das Medikament gilt als gut und schnell wirksam und ist gut verträglich. Weitere Medikamente befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung und sollen im Lauf der nächsten Monate und Jahre zugelassen werden. Für Patienten mit sehr häufigen Attacken besteht zudem die Möglichkeit einer vorbeugenden Behandlung. Die Wirkstoffe Danazol und Tranexamsäure reduzieren die Zahl der Anfälle, können jedoch schwere Nebenwirkungen verursachen und werden deshalb zurückhaltend eingesetzt.

Das Allergie-Centrum-Charité an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité bietet für Patienten mit Angioödem eine Spezialsprechstunde an. Ziel dieser Angioödem-Sprechstunde ist eine optimale Diagnos-

tik und Behandlung von betroffenen Patienten, insbesondere bei Vorliegen eines Hereditären Angioödems.

■ PD Dr. med. Markus Magerl
 Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
 Charité Universitätsmedizin
 Charitéplatz 1, 10117 Berlin
www.allergie-centrum-charite.de
 ■ Terminvereinbarungen für die Angioödem-Sprechstunde der Charité Berlin (Mo-Fr 11-14 Uhr)
 Tel. 030.450 518 058 (mit gesetzl. KV)
 Tel. 030.450 618 349 (mit privater KV)
termin-allergologie@charite.de
Bitte stets eine Rückrufnummer und Krankenkasse angeben, sonst können wir Ihre Anfrage nicht bearbeiten. Vielen Dank!

Weitere Informationen zu Angioödem finden Sie hier:

- www.angiooedem.net
- www.urtikaria.net



Die Therapie des Hereditären Angioödems (HAE)

Bei der Therapie des Hereditären Angioödems wird zwischen der Langzeit- und der Kurzzeitprophylaxe sowie der Behandlung akuter Attacken unterschieden. Herkömmlicherweise wurde das Hereditäre Angioödem in der Langzeitprophylaxe mit Androgen-Derivaten behandelt. Androgen-Derivate haben unerwünschte Nebenwirkungen: Sie fördern die Ausprägung männlicher Geschlechtsmerkmale und führen zu einer „Vermännlichung“ des weiblichen Organismus, zu Depressionen und im schlimmsten Fall zu Leberkrebs.

Eine effiziente und verträgliche Alternative zur Behandlung der akuten Schwellungsattacke ist z. B. die Gabe eines C1-Esterase-Inhibitor-

Konzentrats. Der Wirkstoff ersetzt homolog das fehlende Plasmaprotein, indem er per intravenöser Injektion oder Infusion verabreicht wird. Dadurch normalisiert sich die Gefäßpermeabilität und bereits 30 Minuten nach Gabe des C1-INH bilden sich die Schwellungen zurück. Humaner C1-INH wirkt zuverlässig und ist sehr gut verträglich, da die Therapie über den Ersatz des körpereigenen Proteins alle vier beteiligten Stoffwechselsysteme kontrolliert.

Wenn die Schleimhautschwellungen die Atemwege betreffen, kann die Gabe von C1-INH-Konzentrat sogar lebensrettend sein. Die langanhaltende Wirkdauer der Therapie mit C1-INH-Konzentrat nimmt Betroffenen die Angst eines frühzeitigen Rückfalls.

Das Präparat von CSL Behring besitzt ein sehr hohes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. (BR)

Informationen

- Servicematerialien zum Download: www.hae-erkennen.de
- HAE Vereinigung e.V., Lucia Schauf
 Mühlenstraße 42c, 52457 Aldenhoven
 Tel. 02464.90 87 87
www.schwellungen.de

