

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. A. Berghaus

**Angioödeme:  
Eine retrospektive Analyse zu  
Diagnose und Management**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johannes Sebastian Hauer  
aus Erlangen

2013

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Klaus Stelter

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Alexander Karl  
Priv. Doz. Dr. Bernhard Przybilla  
Prof. Dr. Rüdiger G.H. Baumeister

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Georg Ledderose

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2013

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Das klassische Angioödem nach Heinrich Ireneus Quincke (HAE).....	1
1.1.1. Definition .....	1
1.1.2. Epidemiologie des HAE .....	2
1.1.3. Genetik.....	2
1.1.4. Pathogenese.....	3
1.1.5. Klinische Symptome .....	5
1.1.6. Auslöser .....	7
1.1.7. Diagnostik .....	7
1.1.8. Therapie.....	10
1.1.8.1. Therapie akuter Attacken.....	11
1.1.8.1.1. Icatibant.....	12
1.1.8.1.2. C1-Inhibitor-Esterase-Konzentrat .....	12
1.1.8.1.3. Fresh Frozen Plasma (FFP) .....	14
1.1.8.1.4. Ecallantide .....	14
1.1.8.1.5. Kortikosteroide, H1-Antihistaminika, H2-Antihistaminika .....	14
1.1.8.2. Kurzzeitprophylaxe .....	15
1.1.8.3. Langzeitprophylaxe.....	15
1.1.8.3.1.1. Attenuierte Androgene (Danazol, Stanozolol) .....	16
1.1.8.3.1.2. Antifibrinolytische Agenzien (Tranexamsäure) .....	16
1.1.8.3.1.3. C1-Inhibitor-Esterase-Konzentrat als Langzeitprophylaxe	16
1.1.9. Weitere Formen des Angioödems.....	16
1.1.9.1. Medikamenten induziertes Angioödem (ACE-Hemmer, AT1 Rezeptorantagonisten) .....	17
1.1.9.2. Erworbenes Angioödem (AAE) .....	18
1.1.9.3. Rezidivierendes Angioödem bei chronischer Urtikaria.....	18
1.1.9.4. Allergisches Angioödem .....	19
1.1.9.5. Idiopathisches Angioödem.....	19
1.2. Fragestellung .....	19
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>22</b>
2.1. Patientenwahl und DRG Abfrage .....	22
2.2. Datenerhebung .....	23

2.3. Auswertung .....	26
2.4. Statistik.....	26
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
3.1. Patientenkollektiv .....	27
3.2. Gesamtes Patientenkollektiv .....	27
3.2.1. Alter und Geschlechtsverteilung .....	27
3.2.2. Verteilung der Hauptdiagnosen.....	27
3.2.3. Ort der Versorgung .....	29
3.3. Patientenkollektiv: Angioneurotische Ödeme .....	30
3.3.1. Alter und Geschlechtsverteilung .....	31
3.3.2. Primärversorger .....	31
3.3.3. Sekundärversorger .....	31
3.3.4. Tertiärversorger .....	32
3.3.5. Intensivfälle .....	33
3.3.6. Therapie.....	33
3.3.7. Therapie der Intensivfälle.....	35
3.3.8. Aufenthaltsdauer .....	36
3.3.9. Nebendiagnosen.....	37
3.3.10. Rezidive .....	38
3.3.11. ACE-Hemmer Einnahme.....	39
3.3.12. Blutwerte .....	40
3.3.12.1. Entzündungswerte .....	40
3.3.12.2. Gerinnung .....	41
3.3.12.3. Thrombozyten.....	43
3.3.12.4. C1-Esterase-Inhibitor.....	43
3.3.13. Verteilung der Angioödeme auf die Untertypen .....	45
3.3.14. Umstellung der antihypertensiven Therapie.....	45
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>47</b>
4.1. Häufigkeit des ACE-Hemmer-induzierten Angioödems.....	47
4.2. Therapie der Angioödeme.....	49
4.3. Der Verlauf ACE-Hemmer induzierter Angioödeme .....	51
4.4. Neue Medikamente für Angioödeme .....	53
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>57</b>

Literaturverzeichnis .....	59
Abkürzungsverzeichnis.....	64
Abbildungsverzeichnis.....	66
Tabellenverzeichnis.....	68
Danksagung .....	69
Publikationen.....	70

## **1. Einleitung**

### **1.1. Das klassische Angioödem nach Heinrich Ireneus Quincke (HAE)**

#### **1.1.1. Definition**

Bei dem angioneurotischen Ödem, Quincke Ödem oder auch hereditären Angioödem (HAE) - handelt es sich um eine Schwellung der Haut, der Schleimhäute und des umliegenden Gewebes. Betroffen sind hauptsächlich die Hände, die Zunge, die oberen Atemwege, die Lippen, das Gesicht, sowie die Darmwand. Hauptmediator der Schwellung ist Bradykinin, dessen Spiegel beim HAE typischerweise erhöht ist. Es bindet an den Bradykinin-Rezeptor 2 und aktiviert diesen. Eine Aktivierung führt zu Vasodilatation, leichten Kontraktionen der Muskeln und vor allem zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität, insgesamt kommt es durch diese Mechanismen zu einem massiven Austritt von Flüssigkeit aus den kleinen Gefäßen in den subdermalen Raum. Es entsteht das HAE typische Ödem.

Schon im Jahre 1882 wurde das angioneurotische Ödem von Heinrich Irenäus Quincke (1842 – 1922) in „Monatsheften für Praktische Dermatologie“ beschrieben. Daher stammt der Begriff Quincke-Ödem - eines der vielen Eponyme, die im Laufe der Zeit für dieses Krankheitsbild benutzt wurden. Weitere Personen, die Eponyme prägten, sind John Laws Milton (1820-1898) und Henry Martyn Bannister (1844-1920). So wurde es z.B. auch Milton Urtikaria, Bannister Syndrom oder Milton-Quincke Syndrom genannt. Der heutzutage gängigste Begriff ist Angioödem, jedoch finden Quicke-Ödem und angioneurotisches Ödem auch breite Verwendung.(Scully et al., 2011)

Das klassische Angioödem nach Heinrich Irenus Quincke, welches heutzutage hereditäres Angioödem (HAE = hereditary angioedema) genannt wird, ist eine autosomal dominant vererbte Krankheit, die mit einem Gendefekt im C1 INH-Gen einher geht, der sich auf die Funktion oder die Quantität des C1-Esterease-Inhibitors (C1-INH) auswirkt. Ist die Quantität betroffen, wird es hereditäres Angioödem Typ I (HAE Typ I) genannt, ist nur die Funktion eingeschränkt, handelt es sich um ein hereditäres Angioödem Typ II (HAE Typ II). Die dritte Unterform ist das hereditäre Angioödem Typ III (HAE Typ III), welches sich nochmal gliedert in hereditäres

Angioödem Typ FXII, und Typ „unknown“. Diese Formen sind sehr selten und treten hauptsächlich bei Frauen auf, es handelt sich um Untertypen mit einer normalen C1 INH Funktion und Quantität, aber mit Mutationen im Gerinnungsfaktor XII Gen, bzw. anderen unidentifizierten Defekten. Wie die Mutation im Faktor XII Gen die Krankheit auslöst ist nicht bekannt, aber FXII ist Teil des Kallikrein-Kinin-Systems, welches am Ende seiner Kaskade den Spiegel des Bradykinins beeinflusst. Des Weiteren fehlen die Mutationen in gesunden Kontrollen und treten zusammen mit dem Phänotyp des HAE Typ III auf, was eine Verknüpfung sehr wahrscheinlich macht, auch wenn der dahinterstehende Mechanismus noch nicht geklärt ist. Teile des Gerinnungs-Kontakt- und Kallikrein-Kinin-Systems sind in Abb. 1 und Abb. 2 dargestellt und zeigen an welchen Stellen sich die Defekte befinden bzw. sie sich auswirken. (Bork et al., 2009, Bowen et al., 2010, Bork, 2010a, Dewald and Bork, 2006)

### **1.1.2. Epidemiologie des HAE**

Die Prävalenz wird mit 1:50000 angegeben (Agostoni and Cicardi, 1992), wobei eine neuere Studie 1,09 pro 100 000 Einwohnern als Prävalenz in Europa errechnet (Roche et al., 2005). Es scheint, dass Frauen häufiger betroffen sind als Männer und bei ihnen die Krankheit stärker ausgeprägt ist (Bork et al., 2006a). Der Krankheitsbeginn liegt meist in der ersten oder zweiten Lebensdekade (Bork et al., 2006a). Laut dem internationalen Konsensus Dokument sind ca. 85% HAE Typ I Fälle und ca. 15% HAE Typ II Fälle (Bowen et al., 2010). In einer Studie aus dem Jahre 2000, die ein großes Kollektiv von Patienten mit Angioödem untersuchte, erhielten 79 der 94 Patienten die Diagnose HAE Typ I (84%), 5 HAE Typ II (5%) und 10 HAE Typ III (11%) (Bork et al., 2000a).

### **1.1.3. Genetik**

Der autosomal dominant vererbte genetische Defekt liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 11 (11q12 - q13.1), und hat zur Folge, dass entweder die Quantität des C1-Esterase-Inhibitors abnimmt oder die Funktion eingeschränkt ist. Patienten mit einem C1-INH-Gen, welches nicht exprimiert wird, da es abnormal oder deletiert ist, und einem normal exprimierten Gen haben eine eingeschränkte Plasmakonzentration des C1-INH und werden als HAE Typ I definiert. Wird das normale und abnormale Gen jedoch exprimiert, kommt es zu normalen C1-INH

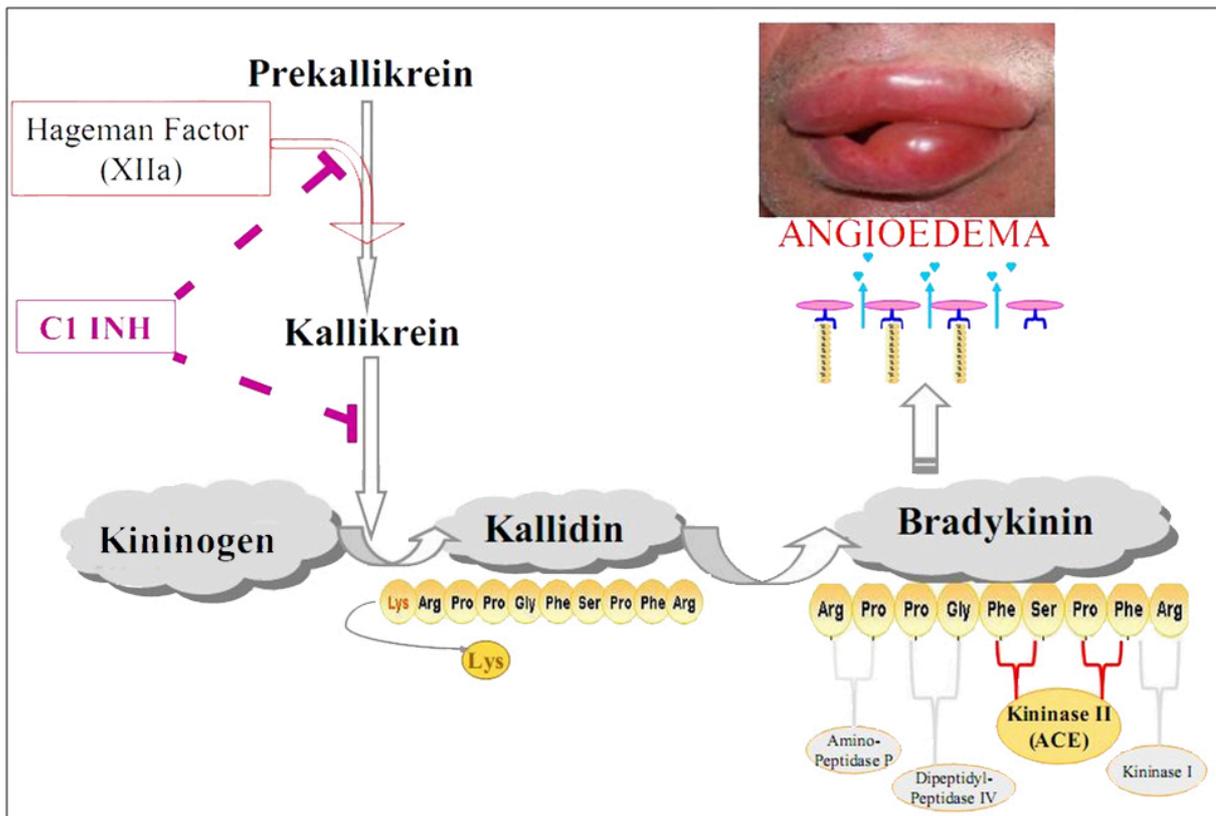
Konzentrationen, aber verminderter Funktion, da die Esterasen des abnormalen Gens nicht funktionsfähig sind. Es handelt es sich dann um HAE Typ II (Bork, 2010b).

#### **1.1.4. Pathogenese**

C1-Esterase-Inhibitor ist ein einkettiges Glykoprotein, welches aus 478 Aminosäuren besteht und ein Molekulargewicht von 105000 kDa hat. Es wird hauptsächlich in der Leber hergestellt, teilweise aber auch in aktivierten Blutmonozyten. Es gehört zu der SERPIN-Familie der Serin-Proteasen-Inhibitoren. C1-INH hat einige Interaktionen im Kontakt-, Komplement- und Fibrinolyse-System.

Es reguliert die frühen Schritte in der Aktivierung des klassischen Komplementsystems über die Inhibition einiger Komplementproteasen (C1r, C1s, Mannan-bindende, Lektin-assoziierte Serinprotease MASP 1 und 2).

Im Kontaktsystem stellt es den Hauptinhibitor von Kallikrein und des aktivierten Gerinnungsfaktor XII sowie den Inhibitor der Proteasen des Kallikrein-Kinin-Systems dar. Damit wirkt sich die Aktivität des C1-INHs auf die Bildung von Bradykinin aus. Ein Mangel an C1-Esterase-Inhibitor, oder eine eingeschränkte Funktion dessen führt zu hohen Bradykininspiegeln, und dieser wiederum zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität, wodurch dann letztendlich das Angioödem entsteht. In nachstehender Grafik ist diese Kaskade dargestellt.



**Abb. 1** C1 INH im Kontaktsystem (Bas et al., 2010a)

Im Fibrinolyse-System wirkt C1-INH als geringer Inhibitor von Plasmin, einer Protease des fibrinolytischen Systems, sowie vom aktivierten Faktor XI und einer Protease des Gerinnungssystems.

Insgesamt wirkt sich eine eingeschränkte Funktion oder Quantität von C1-INH in erhöhten Bradykininspiegeln, in konsekutiv erhöhter Gefäßpermeabilität und daraus resultierenden, massiven lokalen Ödemen aus. (Gompels et al., 2005, Bork, 2010b)

In folgender Grafik sind die potentiellen Interaktionen zwischen C1-INH und dem Kontakt-, Komplement- und Fibrinolyse-System dargestellt.

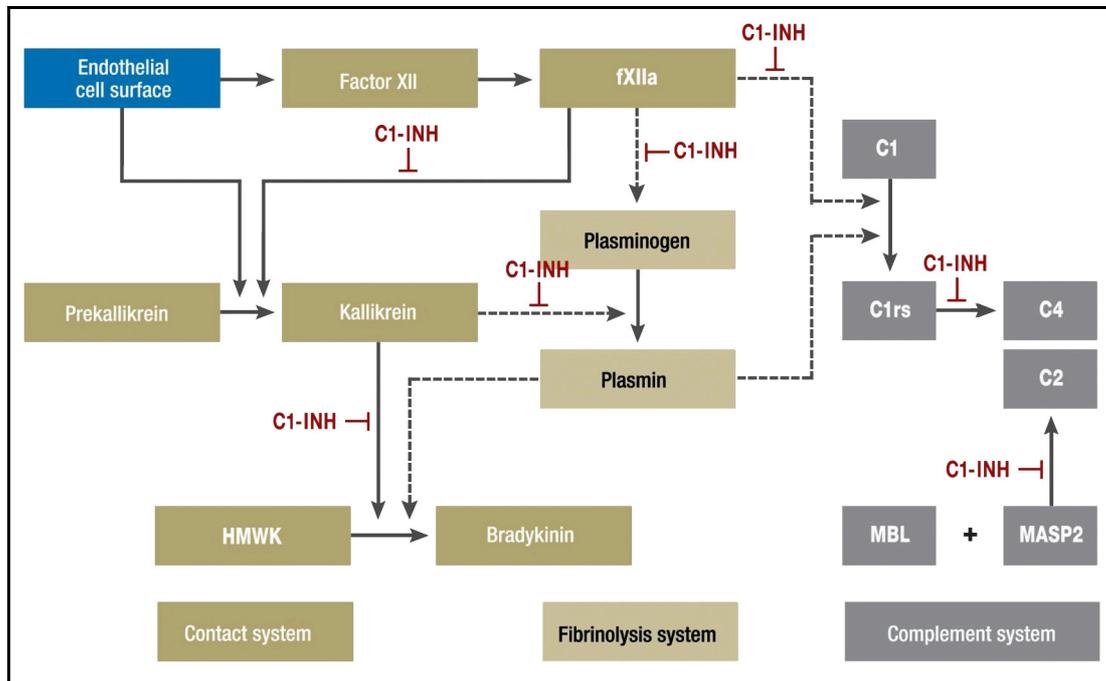
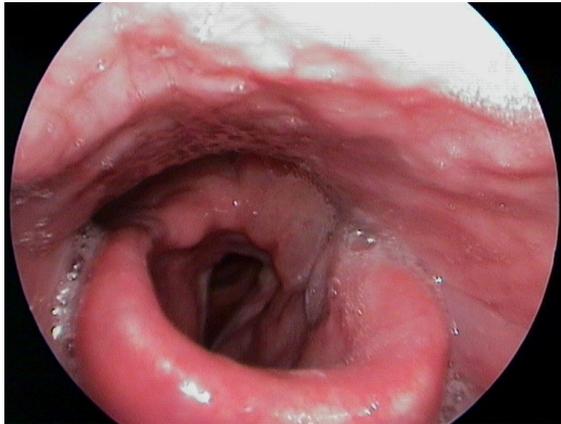


Abb. 2 C1-INH Interaktionen (Bork, 2010b)

### 1.1.5. Klinische Symptome

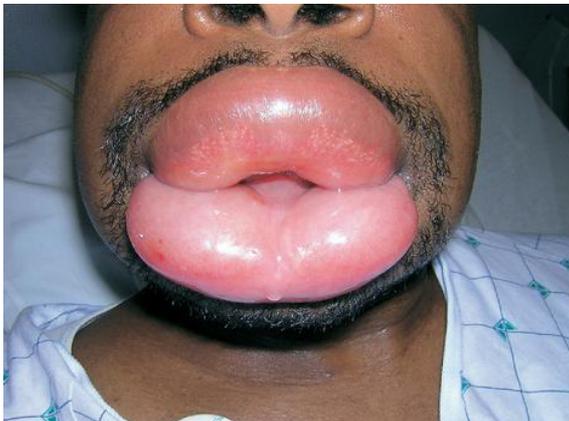
Patienten mit einem HAE präsentieren sich oft mit rezidivierenden Schwellungen der Haut, die im Gesicht, an den Extremitäten, dem Hals und Nacken sowie den Genitalien zu finden sind. Typisch für die Krankheit ist ein Exanthem der Haut, das Erythema marginatum genannt wird (Abb. 6). Desweiteren ist oft die Wand des Magen-Darmtrakts betroffen, was zu starken Bauchschmerzen und –krämpfen, sowie Diarrhö und Erbrechen führen kann. Ebenso können Larynx (Abb. 3), Uvula, Augenlider, Zunge (Abb. 4) und Lippen (Abb. 5) geschwollen sein. Selten findet man Schwellungen in Gehirn, Blase, Brustkorb, Muskel, Gelenken, Nieren sowie Ösophagus (Bork et al., 2006a, Bork et al., 2006b)



**Abb. 3** Larynxödem bei HAE



**Abb. 4** Zungenschwellung bei HAE



**Abb. 5** Lippenschwellung bei HAE (Grant et al., 2007)



**Abb. 6** Erythema marginatum bei HAE (Bork et al., 2006b)

### 1.1.6. Auslöser

Es sind einige Auslöser wie Trauma, Infektionen, Operationen, Drogen, Hormone, psychischer Stress sowie operative Eingriffe und Zahnbehandlungen beschrieben, wobei nicht jede Attacke auf einen dieser Trigger zurückzuführen ist. Es wurde gezeigt, dass Östrogen (z.B. Substitutionstherapie, östrogenhaltige, orale Kontrazeptiva) die Neigung zu Attacken erhöhen kann, aber wohl auch bei vielen Patientinnen keinen Effekt hat (Bork et al., 2003a). Medikamente aus der Wirkstoffgruppe der ACE-Hemmer und der AT1-Antagonisten sorgen ebenfalls für eine Erhöhung der Bradykininspiegel und können so für vermehrte Attacken verantwortlich sein. Sie können auch dem Erwerb einer Krankheit vom Typ des Medikamenten induzierten Angioödems zugrunde liegen, bzw. ist das Angioödem eine bekannte Nebenwirkung genannter Medikamente. Sie sind bei Patienten mit HAE kontraindiziert. (Agostoni and Cicardi, 2001, Yusuf et al., 2008)

### 1.1.7. Diagnostik

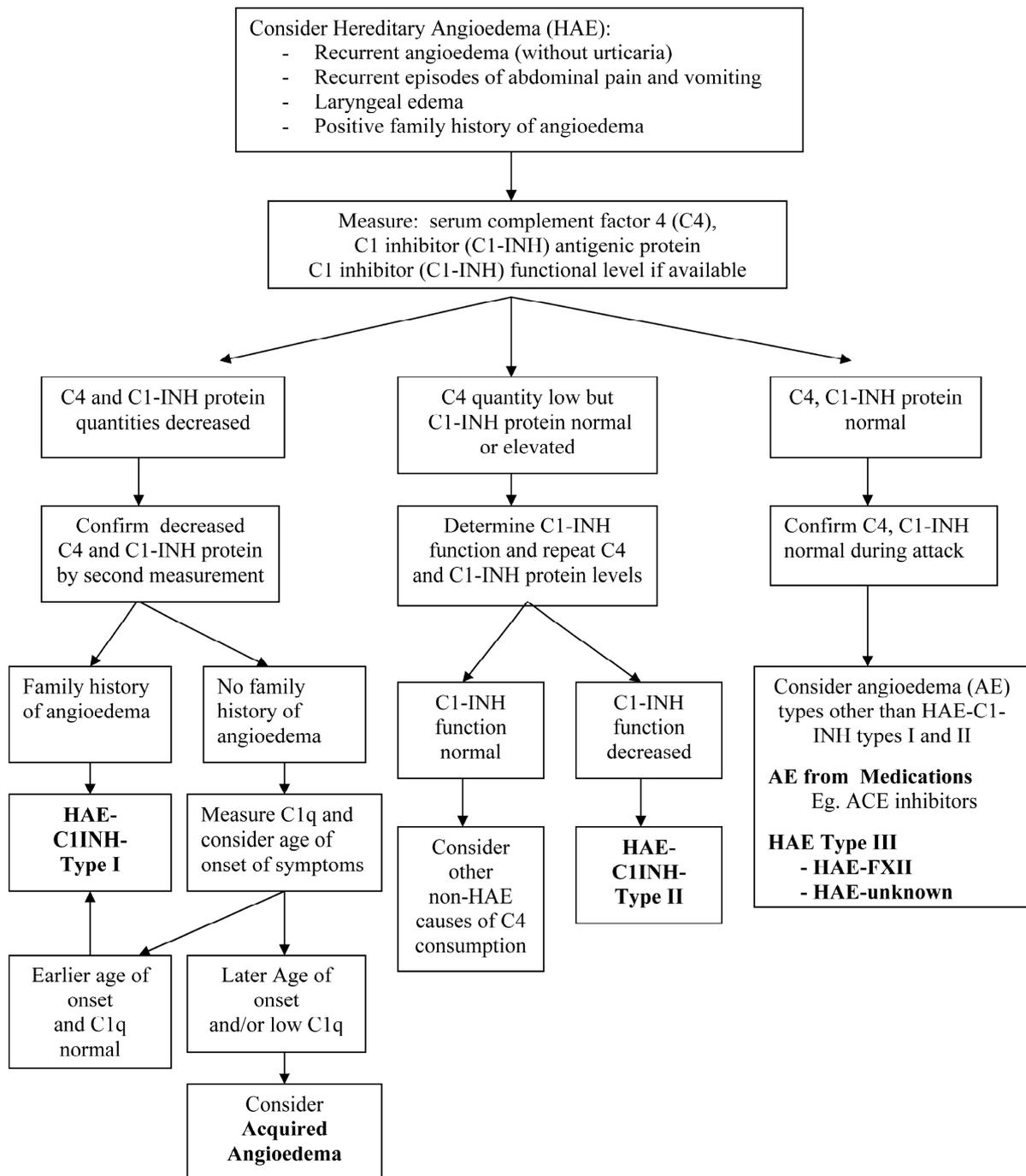
Der erste Verdacht auf ein hereditäres Angioödem ist gegeben, wenn ein Patient sich mit Schwellungen an den typischen Stellen oder unklaren Bauchschmerzen, -krämpfen vorstellt. Eine positive Familiengeschichte oder ähnliche vorangegangene Episoden können den Verdacht zusätzlich erhärten. Für eine genaue Bestimmung welcher Untertyp vorliegt sind eine Reihe von Laborwerten notwendig. Folgende Parameter sollten bestimmt werden:

- C1-INH quantitativ (C1q)
- C1-INH funktionell (C1f)
- C4

Sehr übersichtlich ist der Diagnose Algorithmus in dem internationalen Konsensdokument dargestellt, siehe Abb. 7. Die Diagnose HAE Typ I wird gestellt, wenn die typischen oben genannten klinischen Symptome, eine positive Familiengeschichte vorhanden sind, C1-INH quantitativ sowie C4 erniedrigt sind und in einer zweiten Messung bestätigt wurden. Liegt keine positive Familiengeschichte vor, muss zusätzlich noch laborchemisch die Komplementkomponente C1q bestimmt werden und das Alter des erstmaligen Auftretens in Betracht gezogen werden. Ist das C1q normal und war der Patient eher jung beim ersten Auftreten der Symptome

(erste bis zweite Lebensdekade) wird auch die Diagnose HAE Typ I gestellt. Ist der Patient beim ersten Auftreten der Symptome aber schon älter und/oder das C1q ist erniedrigt, muss geprüft werden, ob ein erworbenes Angioödem (AAE) vorliegt.

HAE Typ II hingegen wird diagnostiziert, wenn C1-INH quantitativ normal oder erhöht ist, C4 quantitativ erniedrigt und das in einer weiteren Untersuchung bestätigt wurde. Nachdem dies geschehen ist, wird zusätzlich noch C1-INH funktionell bestimmt. Ist dieses erniedrigt, gilt die Diagnose HAE Typ II in Zusammenhang mit den typischen klinischen Symptomen als gesichert. Bei einer normalen Funktion des C1-INH muss jedoch an andere Ursachen für den Verbrauch des C4s, die nicht zu dem Formenkreis des HAE gehören, gedacht werden (Bowen et al., 2010).



**Abb. 7** Hereditäres Angioödem - HAE - Diagnose Algorithmus (Bowen et al., 2010)

Ultraschalluntersuchungen des Abdomens werden als sinnvoll erachtet, da hiermit Verdickungen der Darmwand und freie peritoneale Flüssigkeit festgestellt werden können (Agostoni et al., 2004). Ist die Diagnose gestellt, wird eine Untersuchung der nahen Blutsverwandten erforderlich, da nur ca. 25% der Fälle Neumutationen sind (Pappalardo et al., 2000), und so noch unerkannt Fälle aufgedeckt werden können. Sind C1-INH quantitativ und C4 quantitativ normal, sollte man die beiden Werte während einer akuten Attacke nochmals messen. Wenn sie auch bei dieser Messung

normal sind, sollte man das hereditäre Angioödem Typ III (HAE Typ FXII, HAE-unknown) sowie das Medikamenten induzierte Angioödem, z.B. durch ACE-Hemmer, in Betracht ziehen.

Die Unterscheidung zwischen HAE Typ III und ACE-Hemmer induziertem Angioödem ist nicht leicht, da die Laborwerte der beiden Gruppen ähnlich sind, und die klinischen Symptome bei HAE Typ III sehr variabel sind. Nichtsdestotrotz kann die Klinik einen Hinweis geben, da beim hereditären Angioödem eher die Haut, das Abdomen und selten die oberen Atemwege betroffen sind, beim ACE-Hemmer induzierten Angioödem jedoch fast immer die oberen Atemwege und nicht die Haut und das Abdomen. Siehe dazu Abb. 8. HAE FXII lässt sich durch weitere Labortests nicht weiter abgrenzen, nur durch einen Nachweis der Mutation im FXII Gen ist dies möglich (Bork, 2010a).

<b>HAE</b>	1 : 10 : 100		
upper aerodigestive tract	abdominal	cutaneous	
<b>ACE-inhibitor angioedema</b>			
100 : 0 : 0			
upper aerodigestive tract	abdominal	cutaneous	

**Abb. 8** Klinik hereditäres Angioödem im Vergleich zum ACE-Hemmer induzierten Angioödem (Bas et al., 2010a)

### 1.1.8. Therapie

Die Therapie des HAE gliedert sich in die Therapie während der akuten Attacke, die Kurzzeitprophylaxe und in die Langzeitprophylaxe. Da es keine kausale Heilung für diese Krankheit gibt, werden die Patienten oft lebenslang von einer Basistherapie begleitet und leiden dennoch, wenn auch weniger häufig an rezidivierenden Attacken. Oberstes Therapieziel ist die Vermeidung einer Erstickung des Patienten. Da eine Schwellung der oberen Atemwege völlig unvorhersehbar ist und oft

innerhalb weniger Stunden lebensbedrohlich werden kann, ist eine verantwortungsvolle Betreuung und korrekte Therapie eines Patienten mit HAE sehr wichtig. Dazu gehört die richtige medikamentöse Behandlung, die stationäre Aufnahme bei schweren Fällen, die rechtzeitige Entscheidung zur Sicherung der Atemwege über eine Intubation, Tracheotomie oder die Koniotomie, aber auch eine detaillierte Aufklärung des Patienten und seines nahen Umfeldes ist äußerst relevant. Der Patient und sein Umfeld müssen frühe Symptome eines Larynxödems, wie Schluckbeschwerden, Stimmveränderungen, Kloßgefühl und beginnende Dyspnoe erkennen können und wissen müssen welche Schritte in solch einem Fall zu ergreifen sind. Der Hausarzt sollte natürlich auch in eine Behandlung mit einbezogen werden, sowie über die Erkrankung informiert sein.

#### 1.1.8.1. Therapie akuter Attacken

Bei einer akuten Attacke muss abgewägt werden ob eine Therapie angebracht ist, und wenn ja, welche die richtige ist. Leichte abdominale Ödeme, die dem Patienten nur geringe Schmerzen bereiten, sind meist nicht behandlungsbedürftig, jedoch kann ein krampflösendes Medikament die Beschwerden lindern und dem Patienten so die Zeit bis zum Schwinden des Ödems erleichtern. Oft sind die abdominalen Schmerzen allerdings von sehr starker Natur, so dass man eine Behandlung mit C1-Inhibitor-Konzentrat oder Icatibant, einen Bradykininrezeptorantagonisten, in Betracht ziehen sollte. Leichte Ödeme der Extremitäten sind normalerweise nicht behandlungsbedürftig. Hingegen Schwellungen im Gesicht und Kopfbereich sollten immer behandelt werden, da hierbei im Verlauf relativ häufig auch ein Larynxödem entsteht. Bei bestehendem Ödem des Larynx oder Pharynx ist der Patient stationär zu überwachen, und wegen der Erstickungsgefahr als Notfall zu betrachten. Eine Therapie mit Icatibant oder C1-Inhibitor-Konzentrat ist derzeit in Deutschland die medikamentöse Therapie der Wahl. Ist die Sauerstoffversorgung aufgrund der Schwellung nicht mehr sicher gestellt, sollte frühzeitig an eine Sicherung der Atemwege mittels Intubation, Tracheotomie oder notfallmäßiger Koniotomie gedacht werden. (Bork, 2010b)

Leitlinien zur Behandlung von HAE gibt es noch nicht, geplante Fertigstellung dieser ist der 31.12.2011 (AWMF, 2011).

#### 1.1.8.1.1. Icatibant

Icatibant ist ein Bradykinin-B2-Rezeptorantagonist, der in Europa seit Mitte 2008 zur Behandlung von Anfallssymptomen bei Patienten mit HAE zugelassen ist (EMA). Da Bradykinin der Hauptmediator der Ödeme beim HAE ist, hat eine Antagonisierung der Bradykinin-B2-Rezeptoren eine schnelle Linderung der Symptome zur Folge.

Die Wirksamkeit zeigte sich 2007 in einer unkontrollierten Studie mit 15 Patienten, in der die Patienten nach der subkutanen Injektion von Icatibant, eine erste Verbesserung der Symptome, schon nach ca. 30 min angaben (Bork et al., 2007).

Zur Zulassung führten jedoch zwei kontrollierte randomisierte Studien die aber erst 2010 veröffentlicht wurden. In der ersten wurden 56 Patienten randomisiert und erhielten entweder 30 mg Icatibant subkutan oder ein Placebo. In der Icatibant-Gruppe stellte sich eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome im Median nach 2,5 h ein, in der Placebo-Gruppe erst nach 4,6 h im Median ( $P=0,14$ ). In der zweiten Studie wurde eine Gruppe von 74 Patienten randomisiert und eine Gabe von 30 mg Icatibant subkutan mit einer Gabe von 3 g Tranexamsäure täglich verglichen. Die Symptome der Icatibant-Gruppe verbesserten sich hier im Median nach 2 h und die der Tranexam-Gruppe erst nach 12 h im Median ( $P<0,001$ ). Der Median der Zeit bis zur ersten Verbesserung der Symptome war also in beiden Studien bei Patienten, die Icatibant erhielten, signifikant kürzer. (Cicardi et al., 2010)

Die Nebenwirkungen von Icatibant sind nicht sehr schwerwiegend. Die häufigste unerwünschte Reaktion ist eine Reizung der Injektionsstelle, die sich in Hautirritation, Rötung, Schwellung, Brennen, Schmerzen und/oder Juckreiz äußert. Diese Reaktion wird bei mehr als einem von zehn Patienten beobachtet. Des Weiteren werden Kopfschmerzen, abnormale Ergebnisse einiger Bluttests, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Juckreiz, Hautausschlag, Hautrötung in weniger als 1 von 10 bis 1 von 100 Fällen beobachtet. Gelegentlich (betrifft 1 bis 10 von 1 000 Patienten) treten Reaktionen wie z.B. verstopfte Nase, Hitzewallungen, Übelkeit und Erbrechen auf. Icatibant ist zur Behandlung von Erwachsenen zugelassen, während der Stillzeit muss nach Einnahme von Icatibant eine Stillpause von 12 h eingelegt werden.

#### 1.1.8.1.2. C1-Inhibitor-Esterase-Konzentrat

Humanes C1-Inhibitor-Esterase-Konzentrat ist ein in Deutschland schon seit 1979 zur Behandlung von HAE verwendetes Medikament. (Cicardi et al., 2007) Es wird

intravenös verabreicht und gleicht den Mangel an Quantität oder Funktion des C1-INH aus. Im Falle einer Verschlechterung der Atemsituation auf Grund eines Ödems der oberen Atemwege sollen 1000 – 1500 Einheiten gegeben werden. Eine randomisierte, doppelblinde Studie mit 22 Patienten zeigt, dass C1-INH-Konzentrat, im Vergleich zum Placebo, zu einer deutlich schnelleren Verbesserung der Symptome führt (55 min zu 563 min,  $P=0,001$ ) (Waytes et al., 1996). Die Wirkung ist sehr zuverlässig bei abdominalen Attacken, Larynxödemen und Hautschwellungen (Bork et al., 2005, Bork et al., 2008b, Bork and Barnstedt, 2001, Bork et al., 2003b). In den Vereinigten Staaten von Amerika wurde C1-Inhibitor-Konzentrat erst im Jahre 2009 für die Behandlung von HAE zugelassen. Der Zulassung liegt eine prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte, internationale, multizentrische Studie mit 125 Patienten zu Grunde, in der C1-INH-Konzentrat mit einem Placebo verglichen wurde. Es wurde bei einer Dosis von 20 U/kg gezeigt, dass eine schnellere Linderung der Symptome bei der Verum-Gruppe eintrat (1,2 h zu 1,5 h;  $P = 0,2731$ ), und C1-INH-Konzentrat sicher ist (Craig et al., 2009).

C1-Inhibitor-Esterase-Konzentrat kann bei Bedarf gegeben werden. Manche Patienten haben Strategien entwickelt, sich mit Hilfe ihres Umfeldes oder auch alleine (unerlaubterweise), im Falle einer Attacke eine Injektion/Infusion mit C1-INH-Konzentrat zu verabreichen. Da es aus humanem Plasma gewonnen wird, kann eine Übertragung von infektiösem Material und Viren, trotz größter Sorgfalt bei der Gewinnung, nicht völlig ausgeschlossen werden. Selten treten Nebenwirkungen auf wie z.B. ein Anstieg der Körpertemperatur, ein Brennen und Stechen um die Einstichstelle, eine allergische Reaktion und eine Erhöhung des Risikos zur Thrombenbildung.

Seit Oktober 2010 ist in Europa eine rekombinant hergestellte C1-Inhibitor-Esterase, die unter der Bezeichnung Ruconest läuft, zur Behandlung von HAE zugelassen (EMA, 2010). In einer Veröffentlichung, für die zwei randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Studien durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass rekombinant hergestellte C1-Inhibitor-Esterase wirksam und sicher ist. Insgesamt umfasste die Studie 70 Patienten. (Zuraw et al., 2010)

#### 1.1.8.1.3. Fresh Frozen Plasma (FFP)

In frischem Gefrierplasma ist natürlicherweise C1-INH enthalten, welches im Falle eines Anfalles und zur Anfallsprophylaxe bei einem Patienten mit HAE gegeben werden kann (Prematta et al., 2007). Das fehlende oder nicht richtig funktionierende C1-INH soll durch das im FFP enthaltene ersetzt oder ergänzt werden, so dass eine Inhibition des Kallikrein-Kinin-Systems gegeben ist und es nicht zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität kommt. Es wird diskutiert, ob FFP in der akuten Phase die Symptome verschlimmert, da es auch Bestandteile des Komplementsystems enthält. Zudem kann aufgrund der humanen Herkunft des FFP eine Übertragung von infektiösem Material und Viren nicht völlig ausgeschlossen werden. In Anbetracht dieser Tatsachen sollte auf die Verwendung von FFP verzichtet werden, sofern C1-INH-Konzentrat oder Icatibant verfügbar sind.

#### 1.1.8.1.4. Ecallantide

Ecallantide ist ein aus 60 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, welches Kallikrein hemmt, und damit das gesamte Kallikrein-Kinin-System. Letztendlich wird so der Bradykinin-Spiegel im Plasma gesenkt. Es wird genetisch hergestellt und ist seit 2009 in den USA zur Behandlung von HAE Attacken zugelassen. Die Zulassung in Europa steht noch aus. Die Dosis von 30 mg bei Erwachsenen wird subkutan verabreicht. In einer randomisierten doppelblinden Studie mit 48 Patienten zeigten die Patienten mit Ecallantide-Behandlung im Gegensatz zur Placebo-Gruppe, nach 4 h eine signifikante Verbesserung der Symptome ( $P = 0,0169$ ) (Schneider et al., 2007). Die Nebenwirkungen sind Zephalgie, Übelkeit, Durchfall, Fieber, Reaktionen an der Einstichstelle und Anschwellen der Nasenschleimhäute.

#### 1.1.8.1.5. Kortikosteroide, H1-Antihistaminika, H2-Antihistaminika

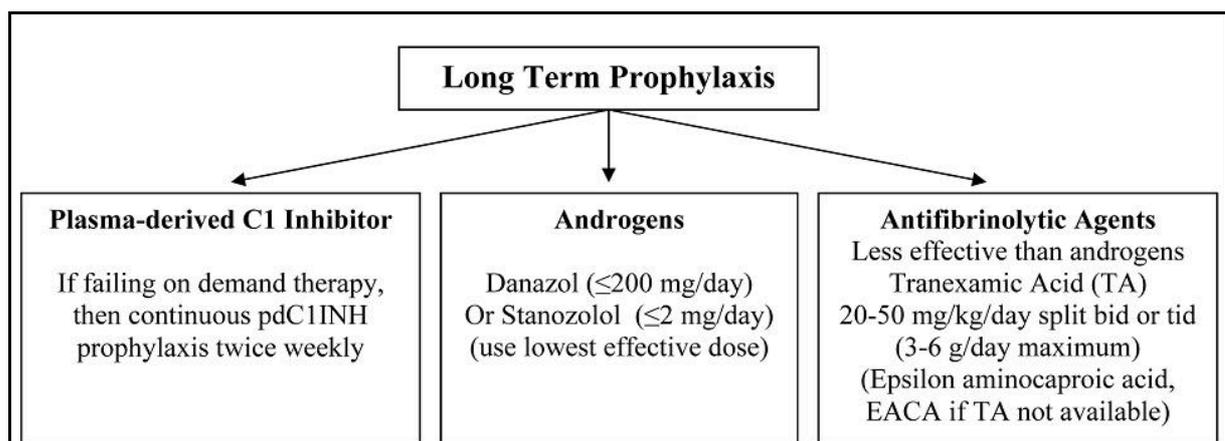
Die membranstabilisierende Wirkung hochdosierter Steroide durch Vollbesetzung des membranständigen Steroidrezeptors wirkt bei histaminvermittelten und entzündlich bedingten Ödemen sehr gut. Nicht so bei einer HAE Attacke oder bradykininvermittelten Ödemen. Kortikosteroide, H1-Antihistaminika, H2-Antihistaminika sind daher im akuten Anfall wirkungslos (Zuraw, 2008, Stelter et al., 2007, Bork, 2010b).

### 1.1.8.2. Kurzzeitprophylaxe

Bei Prozeduren, die eine Attacke auslösen könnten wie z.B. Zahnarztbesuche, Operationen und Intubationen sollte man bei Patienten mit HAE eine Kurzzeitprophylaxe in Erwägung ziehen. Bei kleineren Eingriffen sollte C1-INH-Konzentrat oder Icatibant zur Verfügung stehen, um im Falle einer Attacke, die durch die Prozedur ausgelöst wird, schnell handeln zu können. Bei größeren Eingriffen wird empfohlen sechs Stunden im Voraus eine Dosis C1-INH-Konzentrat zu verabreichen und eine weitere Dosis für den Notfall parat zu halten. (Bowen et al., 2010)

### 1.1.8.3. Langzeitprophylaxe

Eine Langzeitprophylaxe ist für Patienten angezeigt, die mehrere HAE Attacken erlitten haben (im Allgemeinen mehr als eine pro Monat), oder bei denen die Attacken laryngeal waren, bzw. zu lebensbedrohlichen Zuständen geführt haben. Zur Verfügung stehen attenuierte Androgene (Danazol, Stanozolol und Oxandrolon), antifibrinolytische Agenzien (Tranexamsäure und Epsilonaminocapronsäure) sowie C1-INH-Konzentrat. All diese Medikamente haben jedoch mehr oder weniger schwerwiegende Nebenwirkungen, welche einen Gebrauch als Standard-Langzeitprophylaxe einschränken (Agostoni et al., 2004). Eine Übersicht über den Prophylaxe Algorithmus zeigt Abb. 9.



**Abb. 9** Langzeitprophylaxe Algorithmus für Patienten mit HAE (Bowen et al., 2010)

#### 1.1.8.3.1.1. Attenuierte Androgene (Danazol, Stanozolol)

In den 60er Jahren wurde eine Reihe von Substanzen zur Langzeitbehandlung von HAE entwickelt. In den 70er Jahren wurde gezeigt, dass Danazol die Anzahl der Attacken verringert. Der Therapeutische Effekt von Danazol basiert auf einer Erhöhung des C1 Inhibitor Spiegels. (Gelfand et al., 1976) Die Nebenwirkungen sind aber relativ schwerwiegend mit Gewichtszunahme, Virilisierung und Menstruationsbeschwerden bei Frauen, Hepatotoxizität und hepatozelluläre Tumore. Hier muss abgewogen werden zwischen Nutzen und Risiken einer solchen Prophylaxe. (Bork, 2010b, Bork et al., 2008a)

#### 1.1.8.3.1.2. Antifibrinolytische Agenzien (Tranexamsäure)

Vor allem Tranexamsäure hat sich als eine relativ wirksame Langzeitprophylaxe erwiesen, zwar nicht so wirksam wie attenuierte Androgene, aber dafür auch mit weniger Nebenwirkungen. Gerade bei Kindern sollte auf den Einsatz von Androgenen verzichtet werden, so dass sich hier ein Einsatzgebiet für die Tranexamsäure etabliert hat. (Agostoni et al., 2004)

#### 1.1.8.3.1.3. C1-Inhibitor-Esterase-Konzentrat als Langzeitprophylaxe

C1-INH-Konzentrat hat sich als ein wirksames und sicheres Medikament zur Behandlung von Patienten mit HAE gezeigt, und kann als Bedarfsmedikation, die vom Patienten selbst eingenommen wird, verwendet werden. Sollte dies nicht ausreichend sein kann es auch in schweren Fällen als klassisches Prophylaxe Medikament zweimal pro Woche eingenommen werden. (Bork and Witzke, 1989, Bowen et al., 2010)

### 1.1.9. Weitere Formen des Angioödems

Im folgenden Abschnitt wird auf das Medikamenten induzierte Angioödem, das erworbene Angioödem, das Angioödem bei chronischer Urtikaria, allergische Angioödem und zuletzt auf das idiopathische Angioödem eingegangen. Da die genannten Unterformen dem HAE in vielen Punkten sehr ähnlich sind, werden nur die wichtigen und herausstechenden Unterschiede zum HAE beschrieben.

### 1.1.9.1. Medikamenten induziertes Angioödem (ACE-Hemmer, AT1 Rezeptorantagonisten)

Das durch Medikamente induzierte Angioödem wird meistens durch einen ACE-Hemmer ausgelöst und dann als ACE-Hemmer induziertes Angioödem bezeichnet (ACE inhibitor induced angioedema, ACEi AE). Da weltweit die Bluthochdrucktherapie sich immer mehr auf ACE-Hemmer stützt, tritt auch immer öfter das ACEi AE als Nebenwirkung dieser Medikamente auf. Die Zahlen der Patienten mit ACE-Hemmer induziertem Angioödem könnten also schon jetzt die größte Gruppe der Angioödeme ausmachen, was wiederum großen Einfluss auf die Therapiewahl hätte. In einer Studie, die 2008 im „The New England Journal of Medicine“ veröffentlicht wurde, wird das ACE-Hemmer induzierte Angioödem als Nebenwirkung angegeben, die bei 0,3% der Patienten (25/8576), die den ACE-Hemmer Ramipril nehmen, auftritt (n=8576). Jedoch auch die Wirkstoffgruppe der Sartane erregt immer öfter Aufmerksamkeit in Zusammenhang mit Angioödem. In der gleichen Studie erscheint das Angioödem als Nebenwirkung von Sartanen bei 10 von 8542 Patienten (0,1%). (Yusuf et al., 2008)

Die Zeit, die zwischen der ersten Einnahme eines ACE-Hemmers und den ersten Symptomen liegt, ist sehr variabel. Sie kann zwischen 1 Tag und 10 Jahren liegen, mit einem Median von 10 Monaten (Agostoni et al., 1999).

Bradykinin spielt bei diesem Untertyp, wie beim HAE, eine große Rolle. Der erhöhte Spiegel kommt hierbei jedoch durch einen anderen Mechanismus zustande. ACE-Hemmer inhibieren das Angiotensin Converting Enzym, welches identisch mit der Kinase II ist. Da die Kinase II den Abbau von Bradykinin regelt, steigt letztendlich aufgrund dieser Verknüpfungen der Bradykininspiegel.

Die Diagnose ergibt sich durch die klinischen Symptome, Laborwerte, sowie die vorhandene Einnahme von ACE-Hemmern. Die Symptome sind ähnlich wie beim HAE, die Ödeme betreffen jedoch fast immer die oberen Atemwege und das Gesicht, was das ACEi AE besonders gefährlich für das Leben des Patienten macht. Die wichtigen Laborwerte sind C1-INH quantitativ, sowie C4 quantitativ. Sind diese jeweils normal, auch während einer Attacke, die die oberen Atemwege betrifft, und der Patient nimmt ACEi ein, sollte die Verdachtsdiagnose ACEi AE gestellt werden. Die Therapie wird kontrovers diskutiert. Manche Studien sehen die Kombination aus Glucokortikoiden, H1-, und H2-Antagonisten als sicher und effektiv an (Grant et al., 2007), andere sagen ACEi induzierte Angioödeme reagieren nicht auf diese Therapie

(Agostoni et al., 1999, Bork et al., 2000a). Eine neue Studie von Bas et al. konnte zeigen, dass ACEi AE erfolgreich mit Icatibant therapiert werden können. Jedoch umfasste diese Studie lediglich acht Patienten und war nicht kontrolliert und randomisiert. Aufgrund dieser Kontroversität wird die Therapie des ACE-Hemmer induzierten Angioödems im Diskussionsteil dieser Arbeit bearbeitet.

#### 1.1.9.2. Erworbenes Angioödem (AAE)

Eine weitere Form des Angioödems ist nach dem internationalen Konsensus-Dokument (Bowen et al., 2010) das erworbene Angioödem (acquired angioedema, AAE), welches auf einem erworbenen Mangel an C1-INH basiert. Es werden zwei Typen unterschieden, die sich über die Pathophysiologie des Mangels definieren. Bei dem erworbenen Angioödem Typ I (AAE Typ I) entsteht der Mangel durch eine lymphoproliferative Erkrankung (M. Waldenström, lymphatische Leukämie, Myelome, Myelofibrose). Grund für die Verminderung des C1-INH-Proteins ist hier eine, durch die oben genannten Krankheiten, vermehrte Aktivierung des C1-INH-Proteins, und so dessen vermehrter Verbrauch. Typ II definiert sich durch einen Mangel an C1 INH, der bedingt durch Autoantikörper gegen C1 INH auftritt (AAE Typ II). (Cugno et al., 2008, Breitbart and Bielory, 2010)

Der Unterschied zum HAE liegt nur in der unterschiedlichen Pathophysiologie des Mangels, die Symptome etc. sind sehr ähnlich, jedoch tritt das AAE typischerweise erst im Erwachsenenalter auf. Dieser Fakt spielt auch eine Rolle bei der Differentialdiagnose zum HAE Typ I, den bei beiden Formen sind C1-INH quantitativ und C4 erniedrigt. Siehe hierzu Abb. 7.

#### 1.1.9.3. Rezidivierendes Angioödem bei chronischer Urtikaria

Chronische Urtikaria weisen eine Prävalenz von ca. 0,6% (Gaig et al., 2004) auf, und 50 % der Betroffenen zeigen einmal oder auch rezidivierend Angioödeme, welche klinisch fast nicht vom HAE zu unterscheiden ist. Glucokortikoide und Antihistaminika scheinen hier jedoch besser zu wirken.

#### 1.1.9.4. Allergisches Angioödem

Angioödeme können auch als Symptom einer allergischen Reaktion auftreten. Sie betreffen dann meist das Gesicht und lassen sich gut mit Glucokortikoiden und Antihistaminika behandeln. Auslöser sind oft Nahrungsmittel, Medikamente und Insektenstiche. (Bork, 2010b)

#### 1.1.9.5. Idiopathisches Angioödem

In diese Kategorie fallen Angioödeme, die sich keiner anderen Unterform zuordnen lassen. Sie beruhen weder auf einem C1-INH Mangel noch sind sie auf eine eingeschränkte Funktion des C1-INH zurückzuführen, noch können Medikamente verantwortlich gemacht werden. Es handelt sich also um eine Ausschlussdiagnose. Die Pathogenese und Therapie sind bis heute unbefriedigend beschrieben. (Frigas and Park, 2006, Zingale et al., 2006)

## 1.2. Fragestellung

Aufgrund demographischer und sozioökonomischer Umstände benötigen immer mehr Patienten eine antihypertensive Therapie. Angesichts ihrer hervorragenden Wirtschaftlichkeit, Wirkung und Wirkweise finden ACE-Hemmer sehr oft Verwendung. Wie in untenstehender Abbildung ersichtlich ist, sind laut dem Arzneiverordnungs-Report 2010 Wirkstoffe aus der Gruppe der Angiotensinhemmstoffe, mit 49,4 Mio. Verschreibungen im Jahr 2009 die verordnungsstärkste Arzneimittelgruppe. Im Vergleich zum Jahr 2008 haben die Verschreibungen um 7% zugenommen. (Schwabe and Paffrath, 2010)

Rang 2009	Arzneimittelgruppe	ATC	Verordnungen		Umsatz		DDD	
			(Mio.)	% Änd.	(Mio. €)	% Änd.	(Mio.)	% Änd.
1	Angiotensin- hemmstoffe	C09	49,4	7,0	2055,5	8,8	6830,9	10,6
2	Antibiotika	J01	40,6	3,9	759,3	0,8	363,4	4,7
3	Antiphlogistika/ Antirheumatika	M01	38,7	3,6	627,8	3,4	1022,8	3,2
4	Analgetika	N02	37,2	5,1	1518,9	8,6	596,4	6,2
5	Betarezeptoren- blocker	C07	36,8	4,9	679,7	-1,7	2233,2	4,0
6	Antidiabetika	A10	30,2	2,4	1793,1	6,1	2028,6	3,7
7	Ulku­therapeutika	A02	27,0	6,6	1057,7	-7,1	2088,8	16,1
8	Psycholeptika	N05	25,3	-0,7	1256,2	13,9	587,8	0,8
9	Antiasthmatica	R03	25,1	3,1	1599,5	9,7	1233,5	4,2
10	Psychoanaleptika	N06	21,6	4,3	1199,3	3,5	1236,8	8,6
11	Diuretika	C03	21,4	3,4	402,7	0,9	1963,2	2,4
12	Schilddrüsen- therapeutika	H03	20,9	4,4	330,8	4,7	1467,0	3,0
13	Husten- und Erkältungspräparate	R05	18,4	5,1	190,6	5,1	173,7	1,2
14	Lipidsenker	C10	18,1	7,0	728,8	-0,9	1592,6	9,3
15	Calciumantagonisten	C08	18,1	4,0	322,2	-2,6	1915,1	7,4
16	Antithrombotische Mittel	B01	15,7	4,7	891,0	2,5	1200,5	4,8
17	Ophthalmika	S01	15,7	0,5	475,5	6,1	670,6	1,6
18	Sexualhormone	G03	12,2	-4,6	419,5	-1,1	1051,4	-3,9
19	Rhinologika	R01	11,3	1,5	88,3	3,7	272,2	3,2
20	Herztherapeutika	C01	11,1	-5,1	276,9	-0,7	723,7	-6,2

**Abb. 10** Die verordnungsstärksten Arzneimittelgruppen 2009 –

Arzneiverordnungs-Report 2010 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010 (Schwabe and Paffrath, 2010)

Mit steigender Zahl der Verschreibungen werden auch die Nebenwirkungen, die durch diese Medikation auftreten, immer häufiger. Das ACE-Hemmer induzierte Angioödem zählt zu einer dieser Nebenwirkungen und betrifft 0,3% der Patienten (Yusuf et al., 2008). Bas et al. konstatiert, dass in Deutschland ca. 7 Mio. Patienten ACE-Hemmer einnehmen, und wenn man von einer Inzidenz von ca. 0,5% ausgeht, kommt man auf 35000 Fälle von ACE-Hemmer induzierten Angioödem pro Jahr. (Bas et al., 2010c)

Es stellt sich hier die Frage, ob nicht inzwischen der größte Teil der Angioödeme, bzw. der Schwellungen im HNO Bereich, ACE-Hemmer induzierte Angioödeme sind.

Meist sind bei einem Angioödem, das durch ACE-Hemmer hervorgerufen wird, die oberen Atemwege betroffen. Dies kann eine Bedrohung für das Leben darstellen, die effektiv und zügig behandelt werden muss. Studien zeigen, dass ein verhältnismäßig großer Teil der Patienten, die an solch einem Ödem leiden auf der Intensivstation behandelt werden müssen (Sanchez-Borges and Gonzalez-Aveledo, 2010). Auch in der HNO-Klinik Großhadern mussten in den letzten fünf Jahren vier Patienten mit einem angioneurotischen Ödem, von denen evtl. auch manche an einem durch ACE-Hemmer induziertem Angioödem litten, auf die Intensivstation verlegt werden. Einer dieser Patienten verstarb im Verlauf an den Folgen des angioneurotischen Ödems. Dabei stellen sich vielerlei Fragen, die bisher nicht, oder nur unzureichend geklärt sind: Ist der Verlauf eines Angioödems, das durch einen ACE-Hemmer hervorgerufen wurde, wirklich so unvorhersehbar? War die angewendete Therapie falsch oder nicht wirksam, und mussten deswegen die Patienten auf die Intensivstation verlegt werden? Waren lebensrettende Maßnahmen wie Intubation, Koniotomie und Tracheotomie wirklich notwendig? Könnten neue Medikamente, die bisher zur Behandlung von hereditären Angioödemem zur Verfügung stehen (Icatibant, C1-Inhibitor-Esterase-Konzentrat, Ecallantide) auch bei ACE-Hemmer induzierten Angioödemem wirken? Sind damit drastische intensivmedizinische Maßnahmen in Zukunft vielleicht sogar verhinderbar?

Zusammenfassend hier die zu prüfenden Hypothesen:

- Inzwischen sind die meisten Angioödeme durch ACE-Hemmer induziert.
- ACE-Hemmer induzierte Angioödeme reagieren nicht auf die Standardtherapie mit Steroiden und Antihistaminika
- Der Verlauf solcher Angioödeme ist nicht vorhersehbar.
- Neue Medikamente (speziell Icatibant) könnten wirken und müssen geprüft werden.

## **2. Material und Methoden**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse zu Diagnose, Behandlung und Verlauf von 383 Patienten mit einer Schwellung im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, die in einem Zeitraum von fünf Jahren an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der LMU München ambulant, stationär, teilstationär oder konsiliarisch behandelt wurden.

### **2.1. Patientenwahl und DRG Abfrage**

Mit dieser Studie sollen alle Patienten mit einem Angioödem erfasst werden, die in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der LMU München in den letzten fünf Jahren behandelt wurden. Zur Datenerhebung führte die Statistikabteilung in Großhadern eine Abfrage durch. Insgesamt umfasst das Patientenkollektiv alle Patienten der HNO, alle Patienten, die an die HNO als weiterbehandelnden Arzt überwiesen wurden, alle Patienten, die von der HNO an einen weiterbehandelnden Arzt überwiesen wurden, sowie alle Konsilpatienten der HNO. Als Zeitraum wurden fünf Jahre gewählt, vom 01.01.2005 bis 31.12.2009. Um alle Patienten mit einem Angioödem zu erfassen, wurde eine Auswahl an DRGs anhand von ICD-10-Codes getroffen, mit der nahezu alle Behandlungsfälle, die ein solches Ödem beinhalten könnten, abgedeckt sind. Es wurden nur solche Fälle ausgegeben, die einen der folgenden ICD-10-Codes in der Haupt- oder Nebendiagnose aufweisen:

DRG	Name	inklusive	Zahl
J38.4	Larynxödem	Ödem der Glottis, Ödem subglottisch, Ödem supraglottisch	n = 105
K14.8	Sonstige Krankheiten der Zunge	Atrophie, Hypertrophie, Kerbung, Vergrößerung der Zunge	n = 99
J39.2	Sonstige Krankheiten des Rachenraumes	Ödem in Rachen oder Nasopharynx, Zyste in Rachen oder Nasopharynx	n = 95
T78.3	Angioneurotisches Ödem	Quincke-Ödem Urticaria gigantea	n = 59
K13.0	Krankheiten der Lippen	Angulus infectiosus oris, anderenorts nicht klassifiziert Cheilitis: angulär, exfoliativa, glandulär, o.n.A. Cheilodynie Cheilosis	n = 16
R60.0	Umschriebenes Ödem		n = 5
H02.8	Sonstige näher bezeichnete Affektionen des Augenlides	Hypertrichose des Augenlides Verbliebener Fremdkörper im Augenlid	n = 4
D84.1	Defekte im Komplementsystem	C1-Esterase-Inhibitor[C1-INH]-Mangel	n = 0
H01.1	Nichtinfektiöse Dermatosen des Augenlides	Dermatitis: allergisch, ekzematös, Kontaktdermatitis Erythematodes chronicus discoides Xeroderma	n = 0

**Tab. 1** ICD 10 Codes der DRG Abfrage

Die Abfrage ergab insgesamt 413 Fälle, die sich auf 383 Patienten verteilen.

## 2.2. Datenerhebung

Die von der Statistikabteilung abgefragten Ergebnisse wurden tabellarisch mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel erfasst. Die so entstandene Datenbank enthielt folgende relevante Parameter:

- Name
- Vorname
- Geschlecht

- Geburtsdatum
- Alter
- Fallnummer
- Tag der Aufnahme
- Tag der Entlassung
- ICD-10-Code der Hauptdiagnose

Gemäß der zu prüfenden Hypothese erschienen zusätzlich folgende Parameter relevant und wurden als weitere Spalten in die Tabelle eingefügt:

- Erstversorger
- Zweitversorger
- Drittversorger
- Viertversorger
- Hauptdiagnose (aus Arztbrief, Akte)
  - Angioneurotisches Ödem mit Einnahme von ACE-Hemmer
  - Angioneurotisches Ödem ohne Einnahme von ACE-Hemmer
  - Allergisches Ödem
  - Reinke Ödem
  - Postradiogenes Ödem
  - Entzündungsbedingtes Ödem
  - Ödem unklarer Genese / Sonstige
- Nebendiagnosen (aus Arztbrief, Akte)
  - Arterielle Hypertonie
  - Koronare Herzkrankheit
  - Asthma Bronchiale
  - Nephropathie
  - Herzinsuffizienz
  - COPD
  - Hyperlipidämie
  - Diabetes Mellitus Typ II
  - Allergie
- Dauer bis Therapie
- Medikation

- ACE-Hemmer
- Calcium-Antagonisten
- Beta Blocker
- Diuretika
- Acetylsalicylsäure
- Sonstige
- Allergie
- Therapie
- Therapeutika 1 – 5
- Wirkungseintritt der Therapeutika
- Entlassungsmedikation 1,2
- Rezidivdauer
- Blutwerte
  - CRP
  - Leukozyten
  - Thrombozyten
  - Quick-Wert
  - INR
  - aPTT
  - IL-6
  - Albumin
  - C1-Esterase-Inh. funkt. P
  - C1-Esterase-Inh. quant. P
  - IgE S
  - C'3-Complement S
  - C'4-Complement S
- Aufenthalt in Tagen
- Aufenthalt in Nächten

Diese Spalten wurden soweit möglich mit Hilfe der digitalen Krankenakte im medizinischen Versorgungsnetz der LMU, sowie den ambulanten und stationären Akten der Patienten befüllt. Die digitale Krankenakte ermöglicht den Zugriff auf Befunde aus der klinischen Chemie, des Erstversorgers usw., sowie auf hinterlegte Arztbriefe. Aus der Akte wurden neben vielen anderen Parametern Informationen zu

Therapie, aktueller Medikation und Verlauf entnommen. Einige Parameter errechneten sich auch aus anderen Parametern, z. B. „Aufenthalt in Tagen“ mittels einer Formel aus „Tag der Aufnahme“ und „Tag der Entlassung“.

### **2.3. Auswertung**

Nach Fertigstellung der Datenbank wurden mit Hilfe des Programmes MS Excel mit der Auswertung begonnen. Zum Einsatz kam hier häufig die Funktion ZÄHLENWENN sowie das Sortieren der Datenbank nach mehreren Instanzen von Spalten um verknüpfte Parameter auszuzählen.

Zuerst wurde die gesamte Datenbank vorrangig dahin gehend ausgewertet wie die Verteilung der HNO Schwellungen auf die einzelnen Diagnosen war.

In einem zweiten Schritt wurden aus der Datenbank alle Patienten mit einem Angioneurotischen Ödem extrahiert und diese dann gesondert nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet. Hier interessierten vor allem die schon in der Einleitung angesprochenen Punkte, z. B. zum Erstversorger: Wo werden die genannten Patienten innerhalb des Klinikums Großhadern initial vorstellig? Welche Therapie erhalten sie? Wie ist der Verlauf, gibt es Rezidive? Welche ACE-Hemmer werden verordnet? Wie lang ist die Aufenthaltsdauer?

Der dritte Schritt beschäftigte sich vornehmlich mit den Patienten, die an einem angioneurotischen Ödem litten und auf den Intensivstationen betreut wurden. Erhoben wurde, wie viele der Patienten mit genannter Diagnose intensivpflichtig waren und wie sich deren Therapie und Verlauf gestaltete.

Den letzten Schritt bildete die Diagrammerstellung aus den so gewonnen Daten, ebenfalls mit MS Excel, um den Ergebnisteil dieser Arbeit anschaulicher zu gestalten.

### **2.4. Statistik**

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine rein deskriptive Darstellung des Patientenkollektivs und dessen Behandlung. Dazu kamen Prozentangaben, Absolutwerte, Median und Mittelwerte zum Einsatz.

Von der Anwendung weiterer statistischer Mittel wie Korrelationsquotienten, Signifikanzniveaus oder Konfidenzintervallen konnte abgesehen werden, da sich keine zu prüfende Hypothese hierfür ergab.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Patientenkollektiv**

Im Folgenden ein Überblick über das Patientenkollektiv, das die Grundlage der vorliegenden Studie bildet. Es umfasst insgesamt  $n = 383$  Patienten, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2009 aufgrund einer Schwellung im Hals-Nasen-Ohren-Bereich an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern stationär und teilstationär behandelt oder konsiliarisch betreut wurden.

Zur Auswertung wurde das Kollektiv zweigeteilt. Zunächst wurde das gesamte Patientenkollektiv als Grundlage genommen, in einem zweiten Schritt wurden die Patienten mit angioneurotischem Ödem herausgefiltert und einer gesonderten Auswertung unterzogen. Daher gliedert sich der Ergebnisteil in zwei Teile: Einerseits die Ergebnisse des gesamten Kollektivs, andererseits nur Patienten mit angioneurotischem Ödem.

### **3.2. Gesamtes Patientenkollektiv**

#### **3.2.1. Alter und Geschlechtsverteilung**

Die Geschlechtsverteilung gestaltete sich folgendermaßen: 213 der 383 Patienten waren männlich (55,6 %), 170 der 383 Patienten waren weiblich (44,4 %).

Die Altersverteilung variierte sehr stark, sie bewegte sich zwischen 5 Jahren beim jüngsten Patienten und 97 Jahren beim ältesten. Der Altersdurchschnitt beträgt 58 Jahre, und der Median lag bei 60 Jahren.

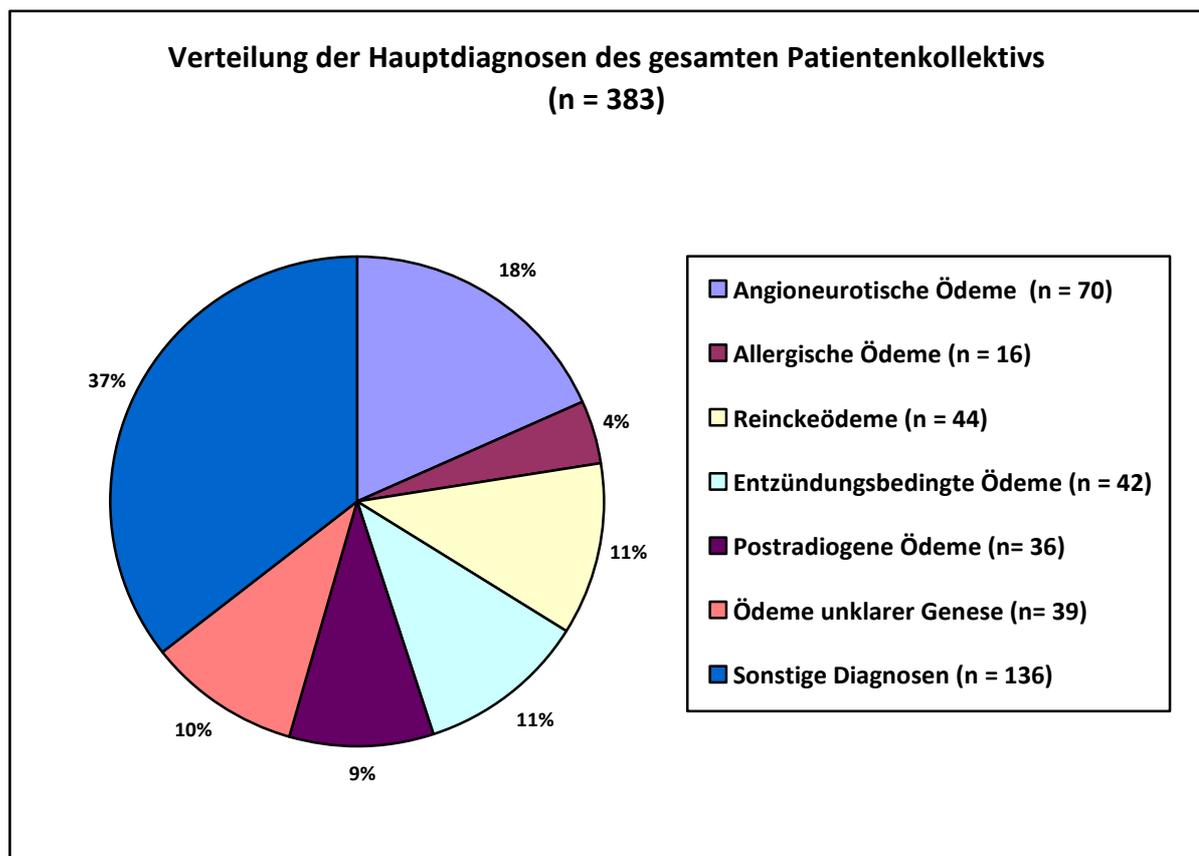
#### **3.2.2. Verteilung der Hauptdiagnosen**

Die Diagnosen des gesamten Patientenkollektivs ( $n=383$ ) verteilten sich auf die Gruppen angioneurotische Ödeme ( $n=70$ ), allergisch bedingte Ödeme ( $n=16$ ), Reinicke Ödeme ( $n= 44$ ), postradiogene Ödeme ( $n=42$ ), entzündungsbedingte Ödeme ( $n=36$ ), Ödeme unklarer oder anderer Genese ( $n= 39$ ) und eine Gruppe, die sonstige Diagnosen umfasst ( $n=136$ ). Die sonstigen Diagnosen setzen sich

hauptsächlich aus den Diagnosen Hyperplasie, Raumforderung, Fremdkörper und Neubildung zusammen.

Insgesamt befanden sich unter den Diagnosen 70 angioneurotische Ödeme, was einem Anteil von ca. 18% am gesamten Patientenkollektiv entspricht. Verglichen mit den anderen Diagnosegruppen des Patientenkollektivs zeigt sich, dass die angioneurotischen Ödeme die größte Gruppe bilden. Reincke-Ödem und postradiogene Ödeme sind mit jeweils ca. 9 - 11 % vertreten, entzündungsbedingte Ödeme mit ca. 11% und allergisch bedingte Ödeme mit ca. 4%. Untenstehendes Diagramm zeigt die Verteilung der Hauptdiagnosen des gesamten Patientenkollektivs.

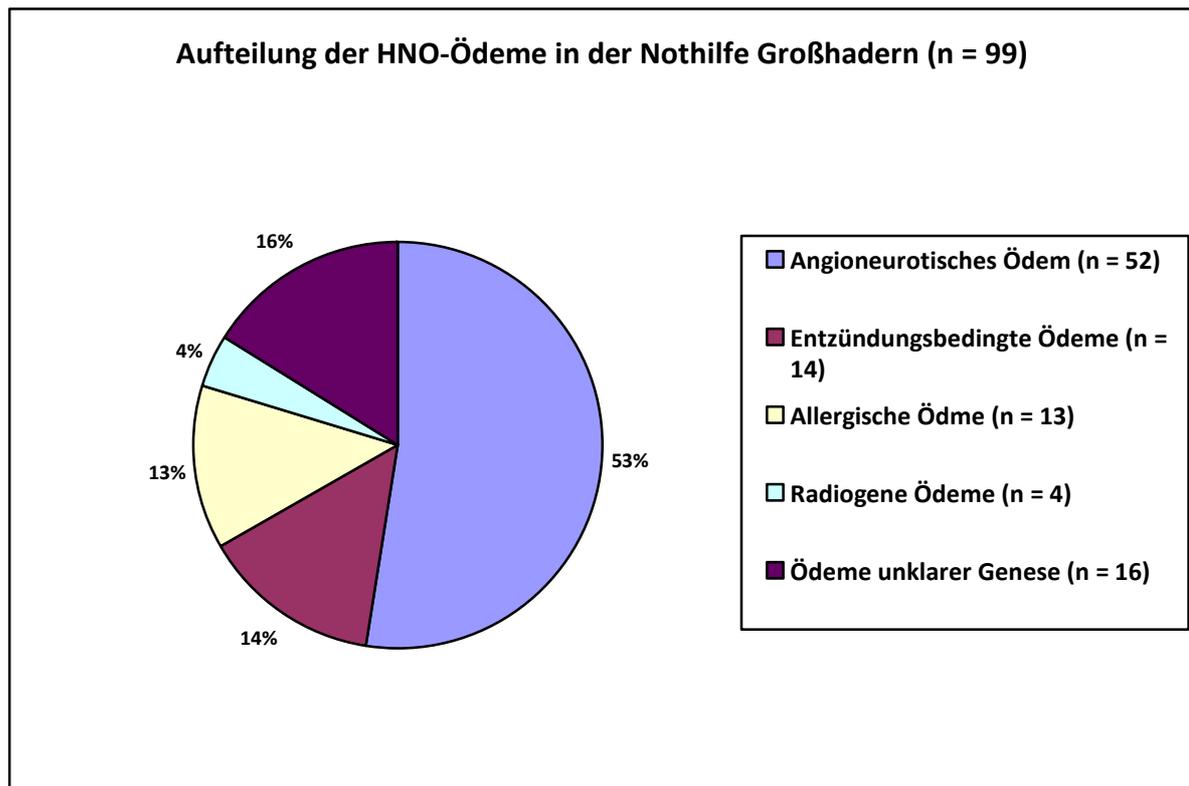
Die Gruppe der Quincke Ödeme teilt sich auf in angioneurotische Ödeme mit vorheriger Einnahme von ACE-Hemmern (n = 46), angioneurotische Ödeme ohne vorherige Einnahme von ACE-Hemmern (n = 10) und angioneurotische Ödeme bei unklarer Einnahme von ACE-Hemmern (n = 14).



**Abb. 11** Verteilung der Hauptdiagnosen des gesamten Patientenkollektivs

### 3.2.3. Ort der Versorgung

Von den Einheiten des Klinikums Großhadern, die als Primärversorger der Patienten des Gesamtkollektivs auftraten, ist lediglich die Nothilfe für die vorliegende Studie von Interesse, da dort die Fälle mit akutem Handlungsbedarf – und damit die meisten angioneurotischen Ödeme - initial vorstellig werden. Insgesamt trafen von allen Patienten des Kollektivs 115 zunächst in der Nothilfe ein. Davon erhielten 52 die Diagnose angioneurotisches Ödem ( $n = 52, 45\%$ ), 14 hatten ein entzündungsbedingtes Ödem ( $n = 14, 12\%$ ), 13 ein Ödem aufgrund einer allergischen Reaktion ( $n = 13, 11\%$ ), nur 4 ein postradiogenes Ödem ( $n = 4, 4\%$ ) und jeweils 16 ein Ödem unklarer Genese ( $n = 16, 14\%$ ) bzw. eine andere Diagnose ( $n = 16, 14\%$ ). Es fällt auf, dass angioneurotische Ödeme hier die größte Gruppe darstellen. Lässt man die Gruppe der Patienten mit anderer Diagnose heraus (beispielsweise Fremdkörper, Neubildung etc.), wird dieser Sachverhalt noch deutlicher: Dann nämlich machen Patienten mit angioneurotischem Ödem mehr als die Hälfte der in der Nothilfe von Großhadern vorstelligen Ödeme im HNO-Bereich aus. In folgender Abbildung ist dargestellt, welche Diagnose Patienten bekamen, die in der Nothilfe mit einem Ödem im HNO-Bereich vorstellig wurden. Die 16 Patienten, die kein Ödem im HNO-Bereich hatten, die aber trotzdem von der Abfrage erfasst wurden, sind nicht in der Abbildung aufgeführt.



**Abb. 12** Aufteilung der HNO Ödeme in der Nothilfe Großhadern

Weiterhin ist von Interesse, in welcher Einheit die Patienten nach der Nothilfe weiterbehandelt wurden.

Patienten, die an einem anderen Ödem im Hals-Nasen-Ohrenbereich litten und in der Nothilfe vorstellig wurden (n = 47), mussten in keinem einzigen Fall weiter auf der Intensivstation versorgt werden (n = 0; 0%). Von den Patienten jedoch, die mit einem angioneurotischen Ödem initial in der Nothilfe vorstellig wurden (n = 52), mussten vier auf einer Intensivstation weiter betreut werden (n = 4; 8%).

### 3.3. Patientenkollektiv: Angioneurotische Ödeme

Unter den Patienten des Gesamtkollektivs (n = 383) befanden sich 70 mit der Diagnose angioneurotisches Ödem. Im Folgenden soll nun das Kollektiv der Patienten mit angioneurotischem Ödem näher beschrieben werden.

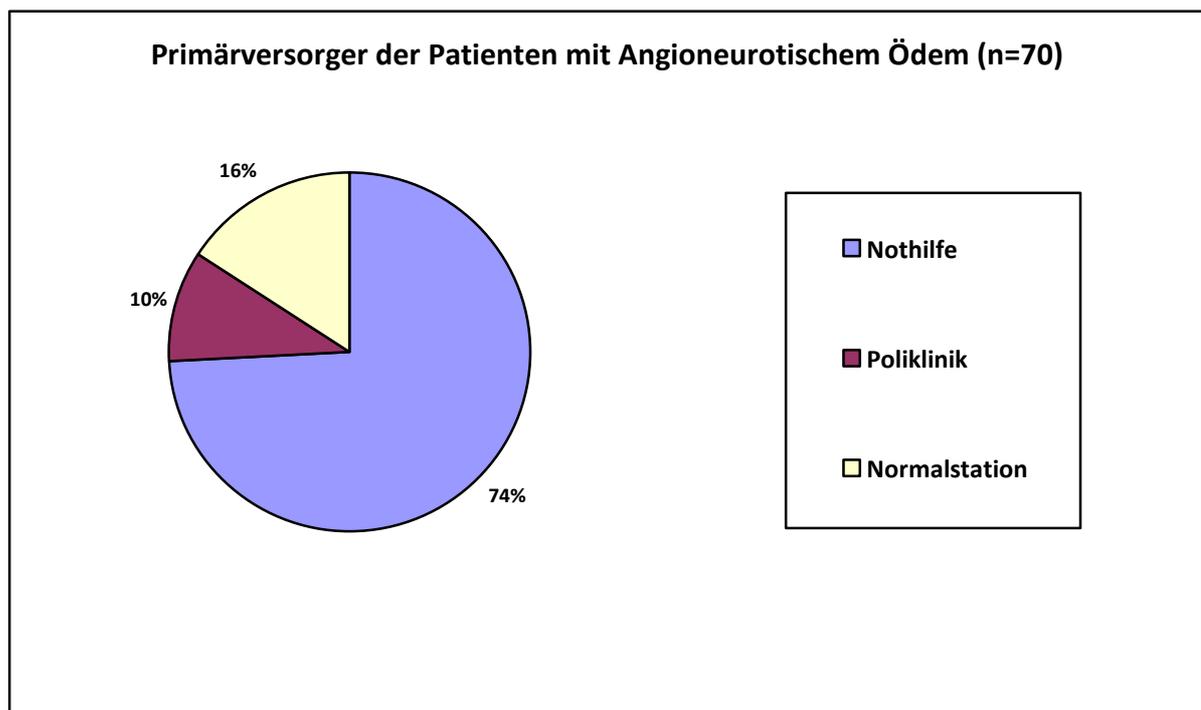
### 3.3.1. Alter und Geschlechtsverteilung

Von den Patienten mit angioneurotischem Ödem (n = 70) waren 38 männlich (54%) und 32 weiblich (46%).

Die Altersverteilung variierte stark, der jüngste Patient war 26 Jahre alt, der Älteste 94. Im Durchschnitt betrug das Alter 69 Jahre, der Median liegt bei 71 Jahren.

### 3.3.2. Primärversorger

Wie in der untenstehenden Abbildung zu sehen ist, gelangte der Hauptteil der Patienten, die mit einem angioneurotischem Ödem im Klinikum Großhadern vorstellig wurden, zunächst in die Nothilfe (74%). Der Rest teilte sich auf die HNO-Poliklinik und die einzelnen Normalstationen der HNO auf.

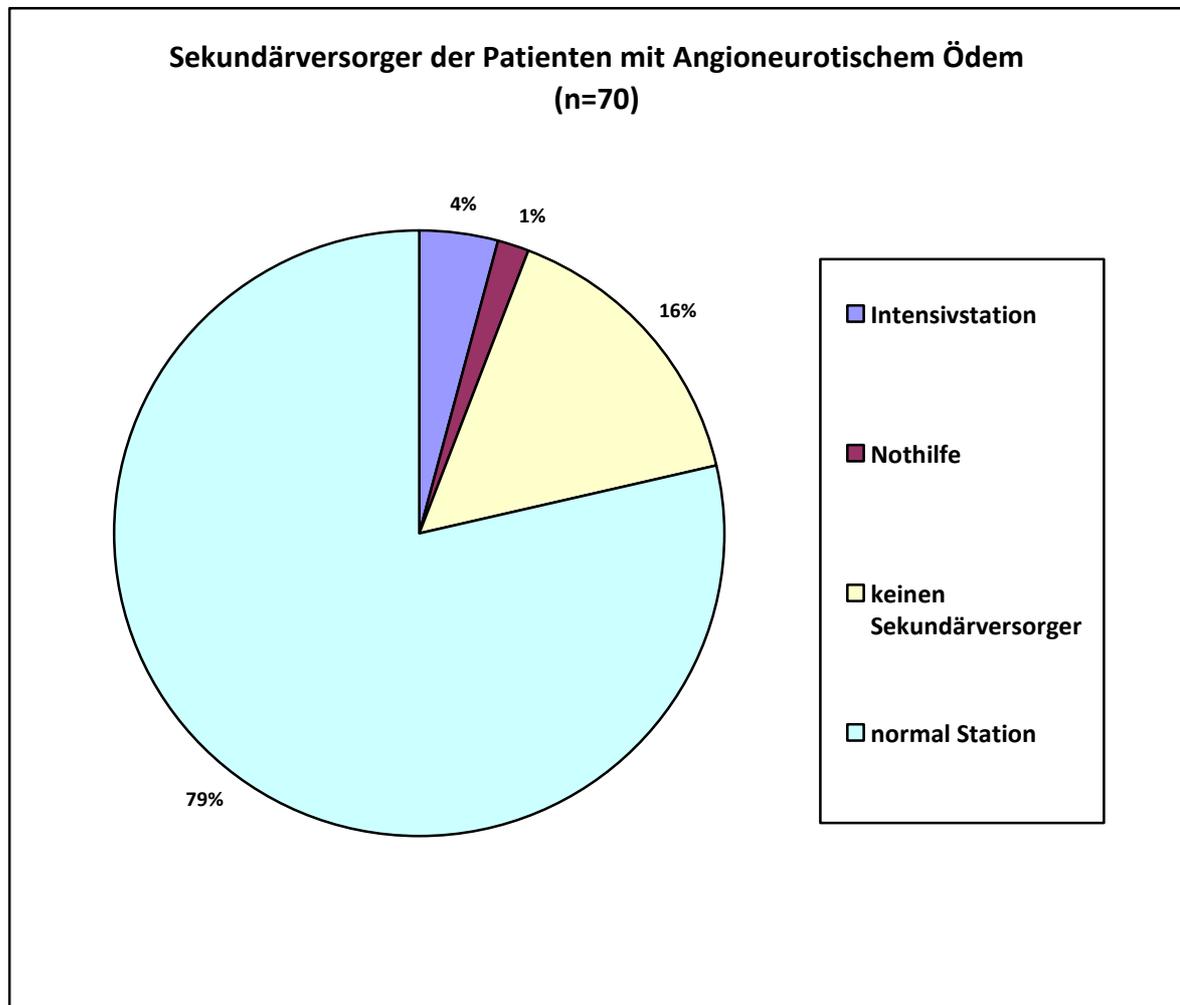


**Abb. 13** Primärversorger der Patienten mit angioneurotischem Ödem

### 3.3.3. Sekundärversorger

Nach der Primärversorgung wurden Patienten mit angioneurotischem Ödem meist auf den Stationen I6, I7 und I8 der HNO-Klinik Großhadern weiter versorgt. Drei der Patienten wurden sekundär intensivpflichtig. Elf Patienten verblieben in der

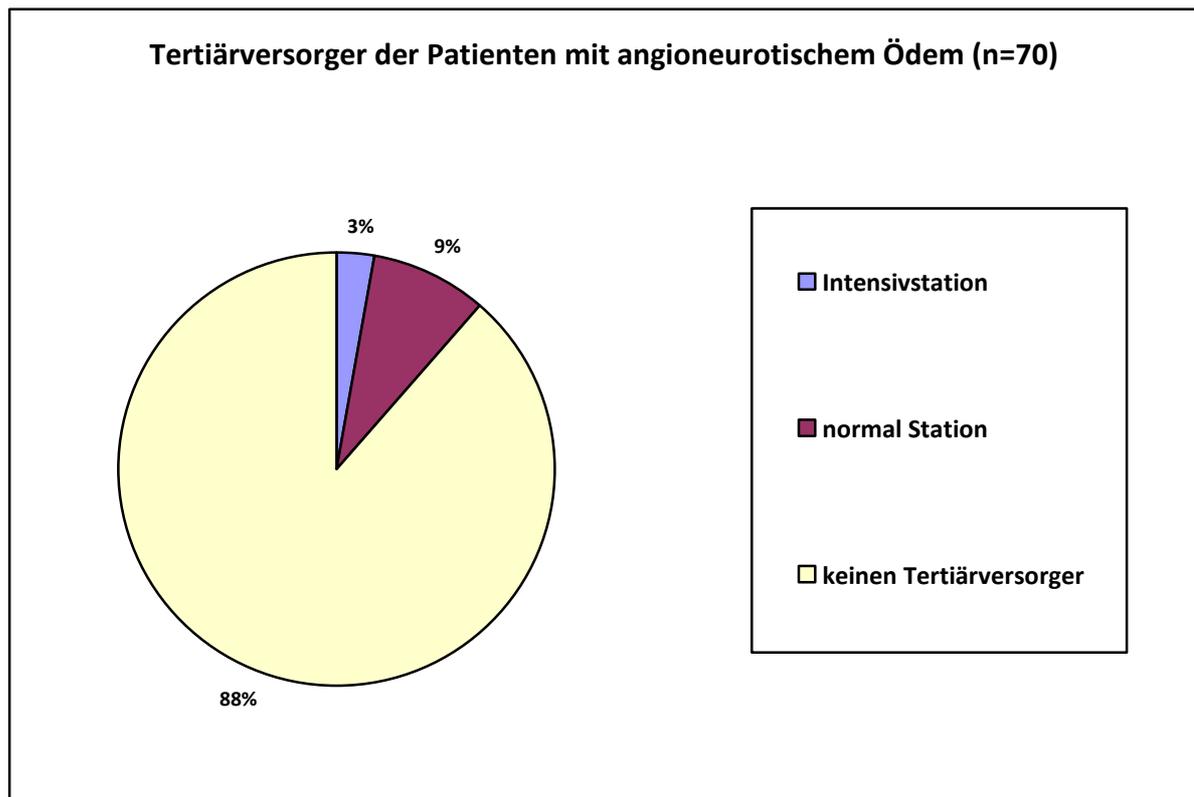
primärversorgenden Einheit, wobei es sich in zehn Fällen um eine Normalstation handelte und bei einem um die Nothilfe.



**Abb. 14** Sekundärversorger der Patienten mit angioneurotischen Ödem

#### 3.3.4. Tertiärversorger

Ein Patient wurde nach der Nothilfe zunächst auf eine Normalstation aufgenommen, musste dann jedoch auf eine Intensivstation verlegt werden. Einige Patienten wechselten die Stationen, ein weiterer wurde auf eine andere Intensivstation verlegt. Insgesamt wurden acht Patienten noch tertiär versorgt.



**Abb. 15** Tertiärversorger der Patienten mit angioneurotischem Ödem

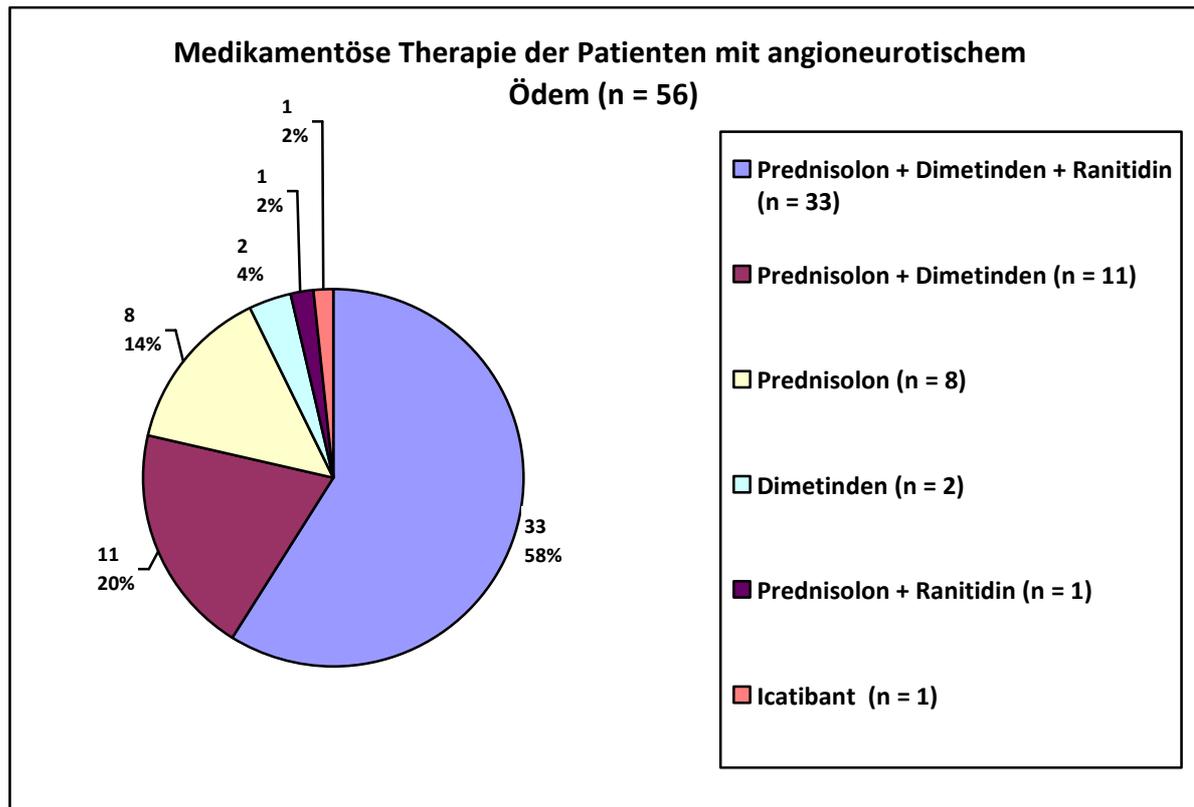
### 3.3.5. Intensivfälle

Insgesamt wurden 4 der 70 Patienten mit angioneurotischem Ödem, die im fraglichen Zeitraum im Klinikum Großhadern behandelt wurden, auf einer Intensivstation betreut (5,7%). Zwei der Patienten mussten koniotomiert werden, von diesen war einer reanimationspflichtig und verstarb im Verlauf an den Folgen eines hypoxischen Hirnschadens. Der dritte Patient wurde intubiert, dem letzten der vier blieben solche Maßnahmen erspart. Ein weiterer Patient wurde zwar nicht auf einer Intensivstation behandelt, musste aber einer Notfall-Koniotomie unterzogen werden.

### 3.3.6. Therapie

Von einem Großteil der 70 Patienten mit angioneurotischen Ödemen liegen Informationen über die medikamentöse Behandlung vor (n=56). Die Therapie bestand in 58% (n = 33) der Fälle aus einer Kombination der drei Wirkstoffe Prednisolon, Dimetinden und Ranitidin. Seltener wird nur ein Wirkstoff oder eine

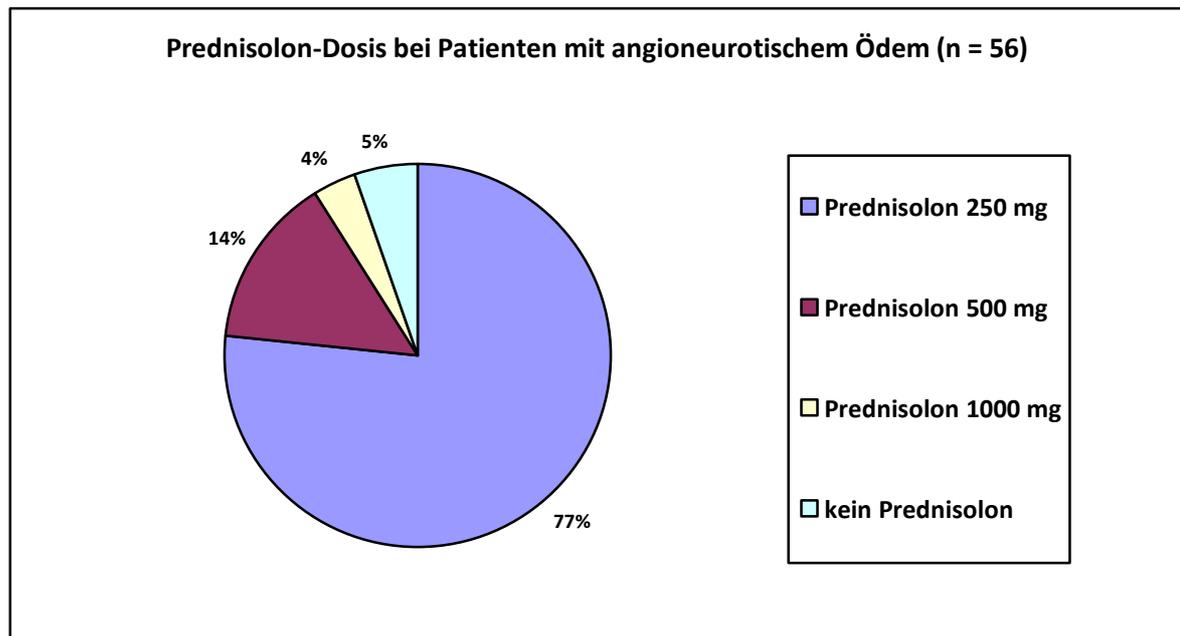
Zweifach-Kombination gegeben. Prednisolon plus Dimetinden wurden in 20% (n=11) der Fälle verabreicht, Prednisolon plus Ranitidin in 2% (n=1) der Fälle. Prednisolon allein kam in 14% (n=8), Dimetinden allein in 4% (n=2) aller Fälle zum Einsatz. Ein Patient wurde mit Icatibant behandelt. In folgender Abbildung ist die initiale medikamentöse Therapie der Patienten, die mit einem angioneurotischen Ödem vorstellig wurden, dargestellt.



**Abb. 16** Medikamentöse Therapie der Patienten mit angioneurotischem Ödem

Einige Patienten wurden mit einer zweiten Dosis oder dritten Dosis behandelt. Bei sieben Patienten musste eine zweite Dosis Prednisolon gegeben werden (12,5%), in fünf Fällen ein dritte (8,9%). Dimetinden wurde bei zwei Patienten noch einmal verabreicht (3,6%), Ranitidin in einem Fall (1,8%).

Im Folgenden soll das meistgegebene Medikament (Prednisolon) genauer beleuchtet werden. Fast alle Patienten mit angioneurotischem Ödem erhielten es (53 von 56; 94,6%). Nachstehende Abbildung zeigt welche Dosis bei der initialen Gabe gewählt wurde. In 43 Fällen betrug sie 250 mg, in 8 Fällen 500 mg, zwei Patienten wurden mit 1000 mg behandelt. Lediglich drei Patienten wurden nicht mit Prednisolon behandelt.



**Abb. 17** Prednisolon Dosis bei Patienten mit angioneurotischen Ödem

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Dosen der Prednisolongaben, und bei welchen Dosen noch eine zweite oder gar dritte Dosis nötig war. Es wird deutlich, dass bei denjenigen Patienten, die initial eine Dosis von 250 mg Prednisolon erhielten und noch eine zweite Dosis bekamen, in allen Fällen noch eine dritte Gabe notwendig wurde.

	1.Dosis	2.Dosis	3.Dosis
<b>Prednisolon 250 mg</b>	43	5	5
<b>Prednisolon 500 mg</b>	8	2	-
<b>Prednisolon 1000 mg</b>	2	-	-
<b>kein Prednisolon</b>	3	-	-

**Tab. 2** Prednisolon Therapie bei Patienten mit angioneurotischen Ödem

### 3.3.7. Therapie der Intensivfälle

Im Folgenden soll die medikamentöse Therapie der Intensivfälle mit Prednisolon, Dimetinden und Ranitidin genauer beleuchtet werden. In der Tabelle ist dargestellt,

welche Medikamente in welcher Dosis die Patienten, die später auf die Intensivstation verlegt werden mussten, initial erhielten.

		<b>Prednisolon</b>	<b>Dimetinden</b> 1 Ampulle = 4 mg	<b>Ranitidin</b> 1 Ampulle = 56 mg
<b>Intensivpatient</b> <b>1</b>	1. Gabe	500 mg	1 Ampulle	1 Ampulle
<b>Intensivpatient</b> <b>2</b>	1. Gabe	250 mg	1 Ampulle	1 Ampulle
	2. Gabe	500 mg	1 Ampulle	1 Ampulle
	3. Gabe	500 mg		
<b>Intensivpatient</b> <b>3</b>	1. Gabe	250 mg*		
	2. Gabe	250 mg*		
	3. Gabe	1000 mg	1 Ampulle	1 Ampulle
<b>Intensivpatient</b> <b>4</b>	1. Gabe	500 mg	1 Ampulle	
	2. Gabe	1000 mg	1 Ampulle	1 Ampulle

**Tab. 3** Initiale medikamentöse Therapie der Intensivfälle

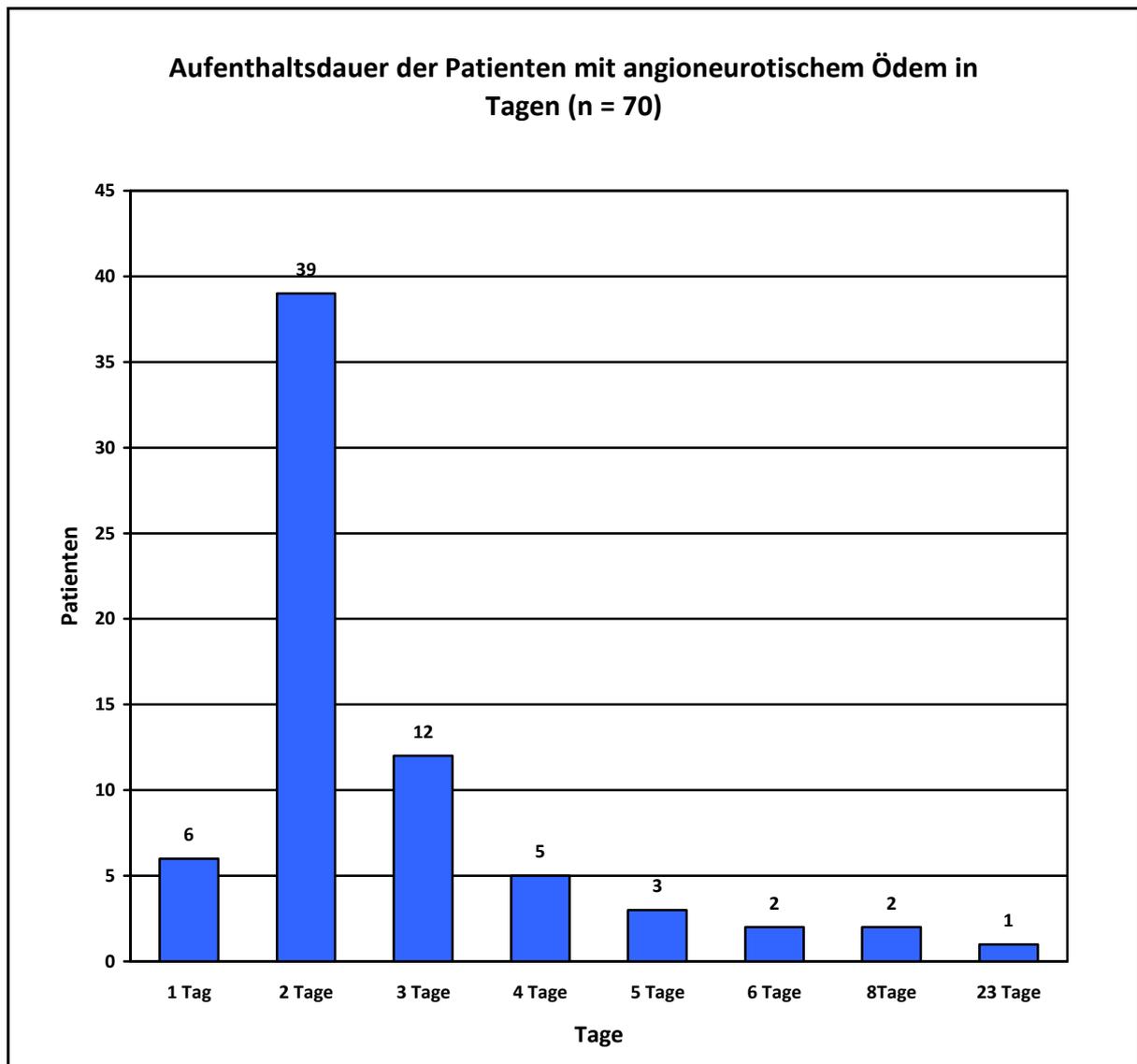
\* im Krankenhaus Penzberg gegeben

Insgesamt war bei den Patienten mit einem Quincke-Ödem in sieben Fällen eine 2. Dosis nötig. Von diesen mussten drei in Anschluss auf der Intensivstation behandelt werden (43%).

Die Tabelle zeigt außerdem, dass von den vier Patienten, die intensiv behandelt wurden, drei weitere Dosen der Medikamente bekamen und lediglich einer mit einer einmaligen Gabe behandelt wurde.

### 3.3.8. Aufenthaltsdauer

Die Aufenthaltsdauer der Patienten mit angioneurotischem Ödem im Klinikum Großhadern variierte zwischen 1 und 23 Tagen. Im Durchschnitt betrug sie 2,9 Tage, der Median lag bei 2 Tagen. Die meisten Patienten, also 39 von 70, blieben zwei Tage bzw. eine Nacht.

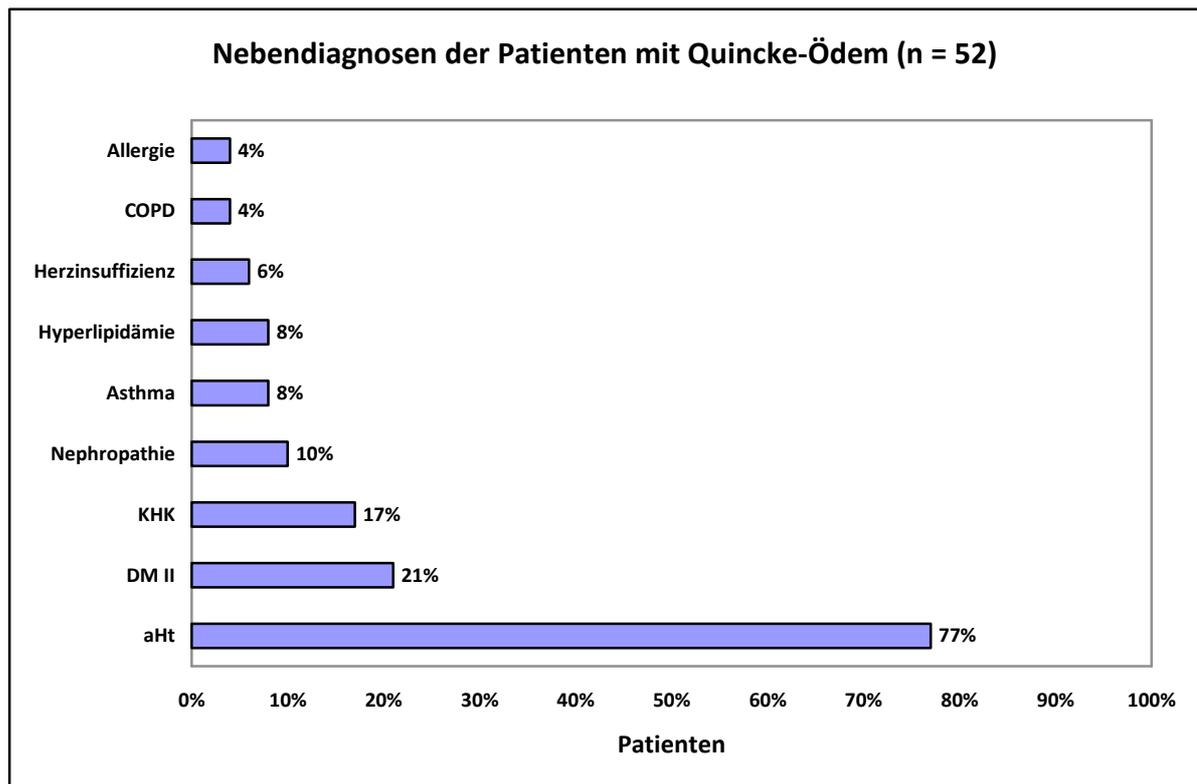


**Abb. 18** Aufenthaltsdauer der Patienten mit angioneurotischem Ödem in Tagen

### 3.3.9. Nebendiagnosen

Von den 70 Patienten des Kollektivs mit Quincke-Ödem wurden bei 52 Nebendiagnosen erfasst. Unter den registrierten Diagnosen befanden sich arterieller Hypertonus, Diabetes Mellitus Typ II, koronare Herzkrankheit, Nephropathie, Asthma, Hyperlipidämie, Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Allergie. Die mit 77% häufigste Nebendiagnose war der arterielle Hypertonus. An zweiter Stelle folgte Diabetes Mellitus Typ II, hiervon waren 21% der Patienten mit angioneurotischem Ödem betroffen.

Im nachstehenden Diagramm sind die registrierten Nebendiagnosen der Patienten mit Quincke-Ödem erfasst, dargestellt sind jeweils Prozentangaben.

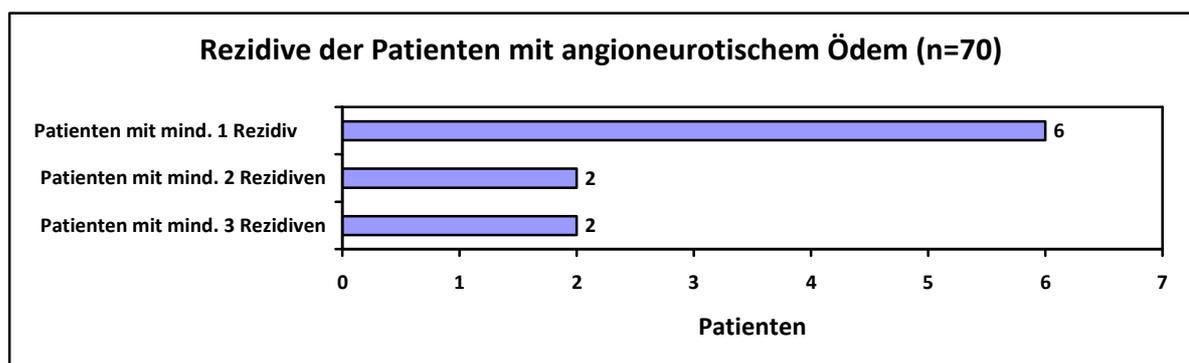


**Abb. 19** Nebendiagnosen der Patienten mit Quincke-Ödem

### 3.3.10. Rezidive

Von den 70 Patienten mit angioneurotischem Ödem wurden sechs wegen eines Rezidivs in der HNO-Klinik Großhadern stationär aufgenommen. Dies entspricht einer Rezidivrate von 9%. Nicht beachtet sind dabei Patienten, die mit einem Rezidiv in anderen Krankenhäusern aufgenommen wurden. Es kann also vermutet werden, dass die wirkliche Rezidivrate höher ist.

Bei zwei der sechs Patienten folgte auf das erste Rezidiv ein Zweites. In beiden Fällen kam es dann auch zu einem dritten Rezidiv. Dementsprechend entwickelten 3% aller Patienten mit Quincke-Ödem wiederholte Rezidive.



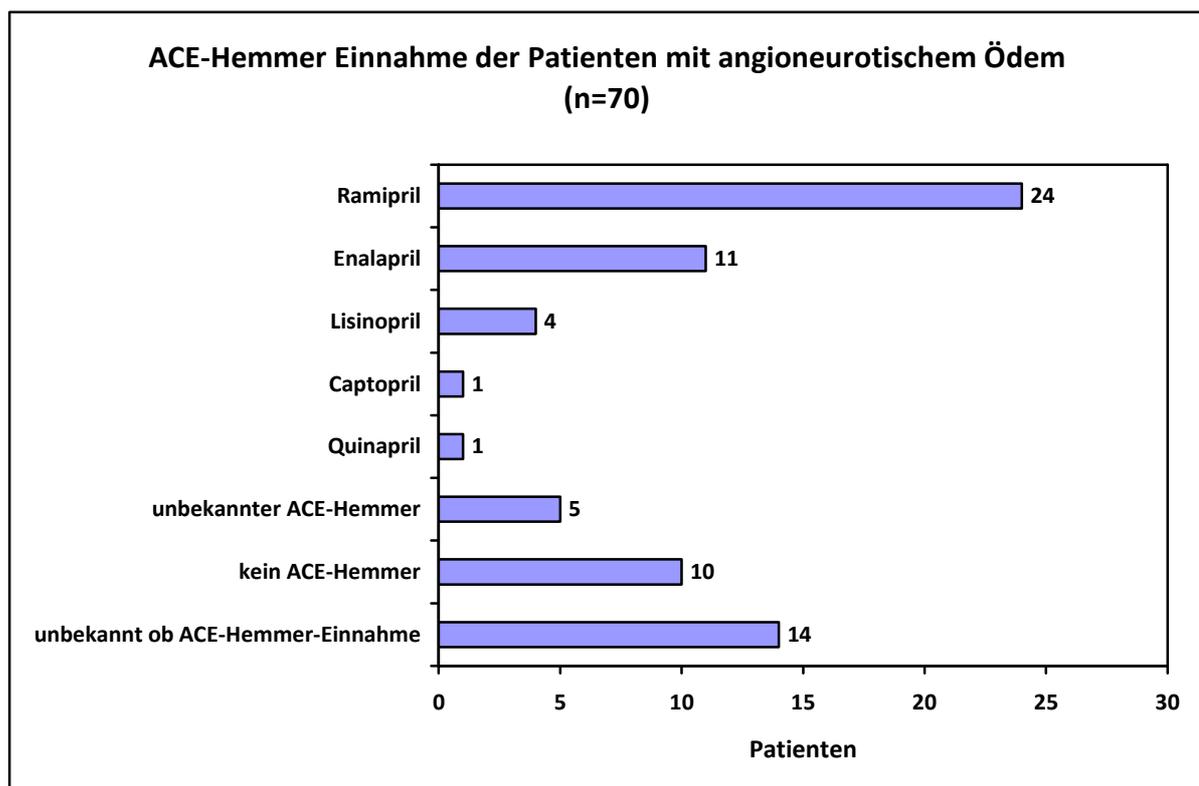
**Abb. 20** Rezidive der Patienten mit angioneurotischem Ödem

### 3.3.11. ACE-Hemmer Einnahme

Von den 70 Patienten mit angioneurotischem Ödem war bei 46 eine ACE-Hemmer-Einnahme bekannt (66%). Keinen ACE-Hemmer nahmen zehn Patienten (14%). Bei den restlichen 14 Patienten blieb offen, ob sie ACE-Hemmer genommen hatten oder nicht (20%).

Die meist verwendeten Wirkstoffe waren Ramipril und Enalapril. Ramipril wurde von 24 Patienten eingenommen (52%), Enalapril von 11 (24%). Die restlichen Patienten nahmen einen der Wirkstoffe Lisinopril (9%), Captopril (2%) und Quinapril (2%). Bei fünf Patienten war eine ACE-Hemmer-Einnahme bekannt, die Art des Wirkstoffs konnte jedoch nicht abgeklärt werden (11%).

Das nachstehende Diagramm veranschaulicht, welche ACE-Hemmer im Patientenkollektiv zur Anwendung kamen. Mit dargestellt sind die Patienten ohne bzw. mit unbekannter ACE-Hemmer-Einnahme.



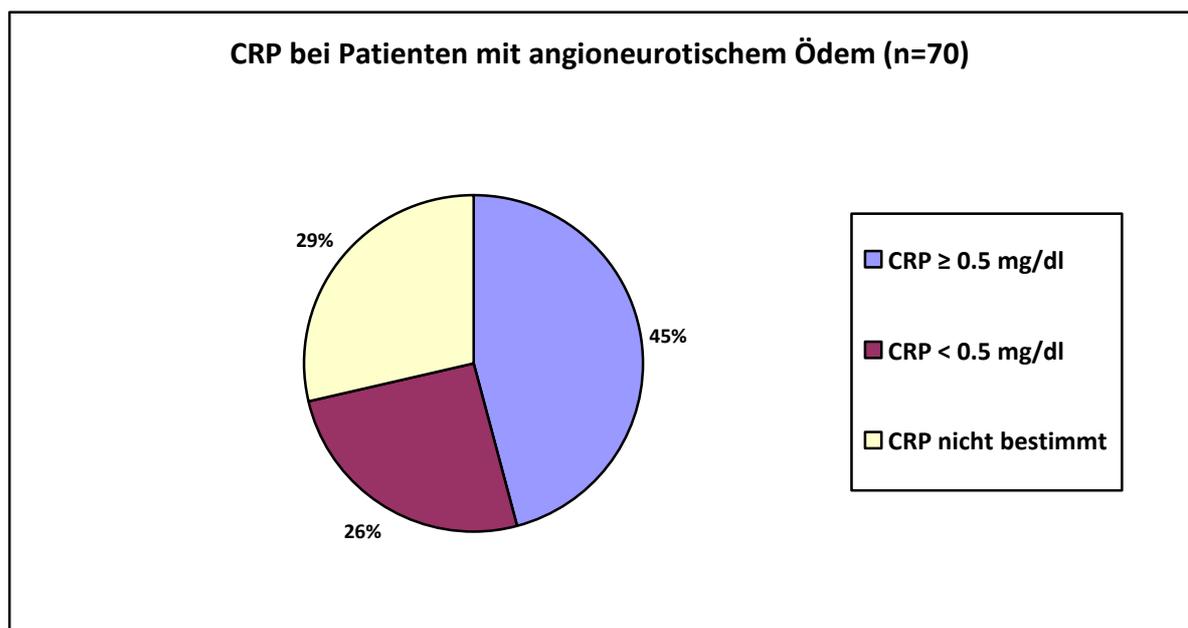
**Abb. 21** ACE-Hemmer Einnahme der Patienten mit angioneurotischem Ödem

### 3.3.12. Blutwerte

Im nächsten Abschnitt wird auf die Blutwerte eingegangen, die bei den Patienten mit angioneurotischem Ödem festgestellt und registriert wurden. Registriert wurden die Entzündungswerte CRP (mg/dl), Leukozyten (G/l), sowie die Gerinnungsparameter Quick (%) und aPTT (sec), des Weiteren Thrombozyten (G/l), C1-Esterase-Inh. Funkt. P (%) und C1-Esterase-Inh. Quant. P (g/l).

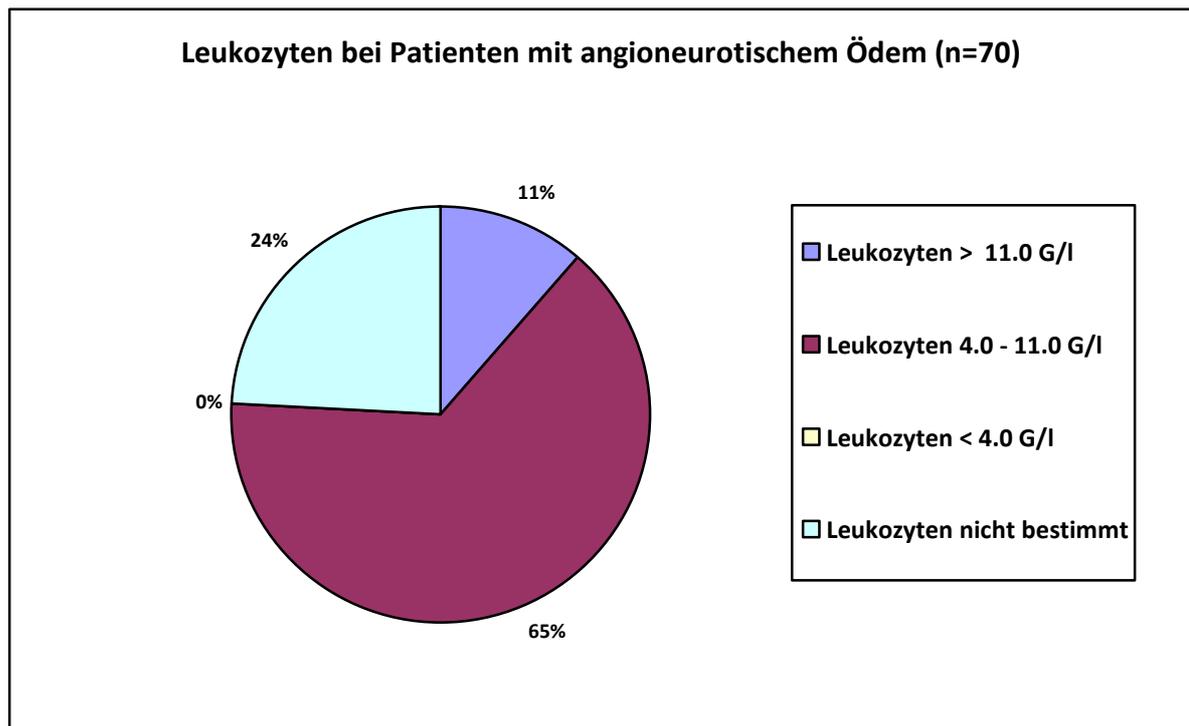
#### 3.3.12.1. Entzündungswerte

Bei den 70 Patienten mit angioneurotischem Ödem wiesen 18 ein CRP < 0.5 mg/dl auf (26%), 32 ein CRP  $\geq$  0.5 mg/dl (45%) und bei 20 wurde kein CRP bestimmt (29%).



**Abb. 22** CRP bei Patienten mit angioneurotischem Ödem

Die Leukozyten befanden sich bei 45 Patienten im Bereich zwischen 4,0 und 11,0 G/l (65%). Bei keinem konnten Leukozyten unter 4,0 G/l festgestellt werden, acht Patienten wiesen Werte über 11,0 G/l auf (11%). Keine Bestimmung erfolgte bei 17 Patienten (24%).

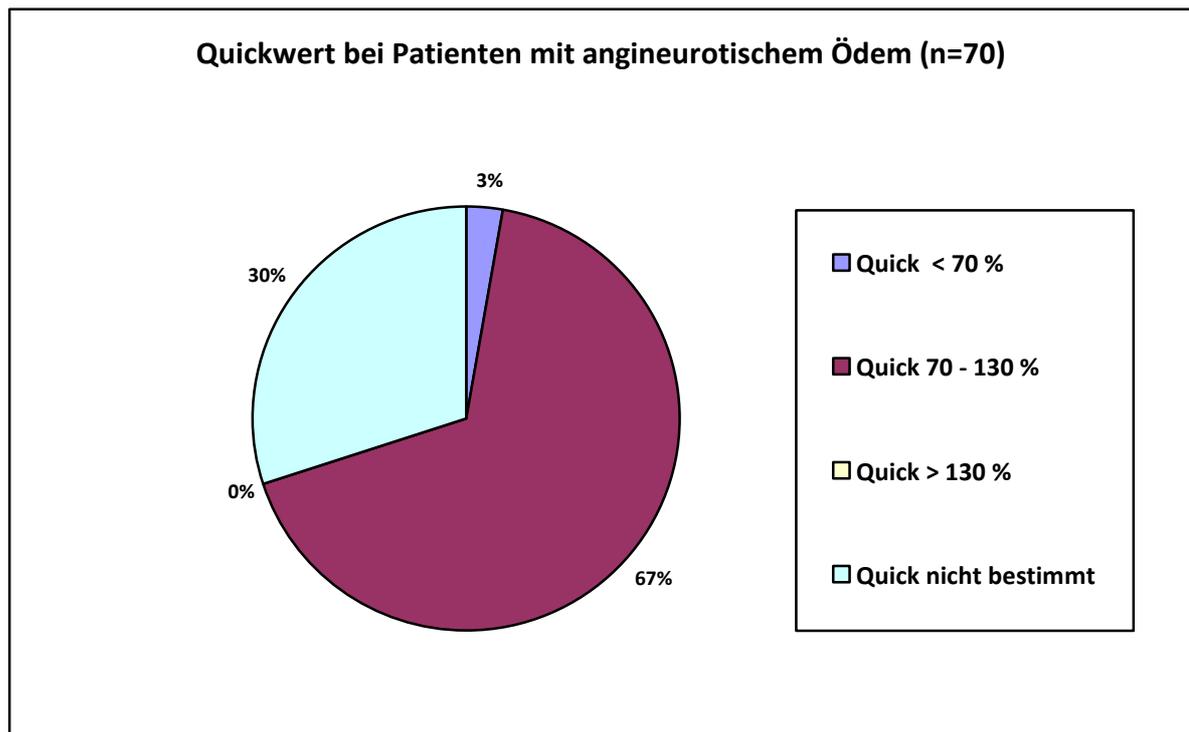


**Abb. 23** Leukozyten bei Patienten mit angioneurotischem Ödem

### 3.3.12.2. Gerinnung

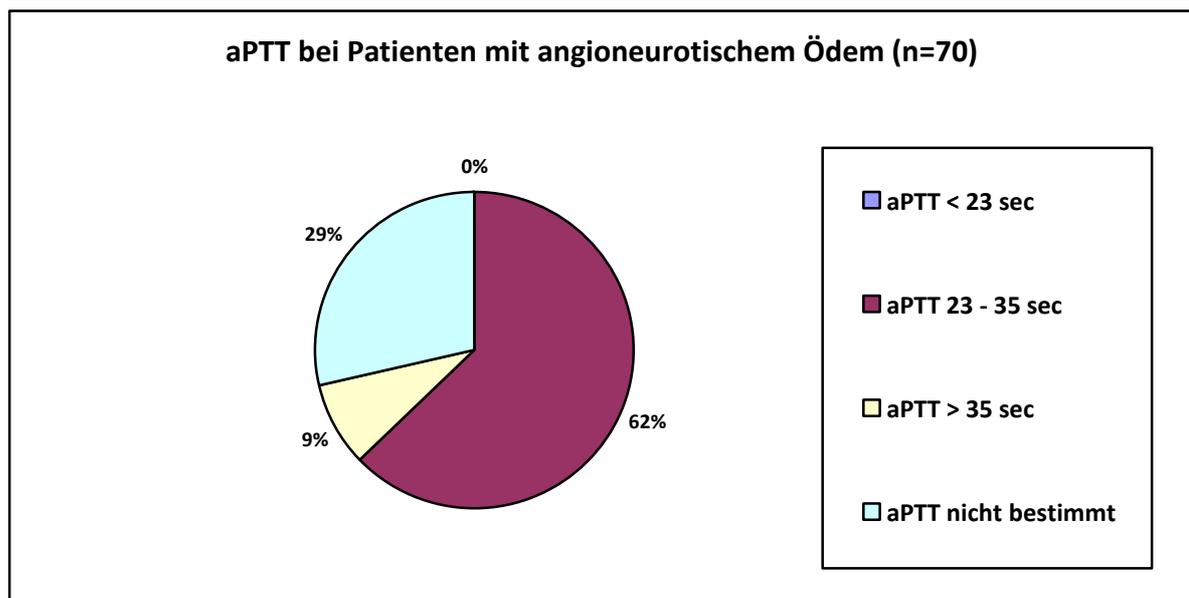
Um den Gerinnungsstatus zu erfassen, wurden bei den Patienten der Quickwert und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit registriert, soweit diese abgenommen wurden.

Der Quickwert befand sich bei zwei Patienten unter 70 % (3%), bei 47 zwischen 70% und 130% (67%) und bei keinem über 130 %. Bei 21 Patienten wurde kein Quickwert bestimmt (30%).



**Abb. 24** Quickwert bei Patienten mit angineurotischem Ödem

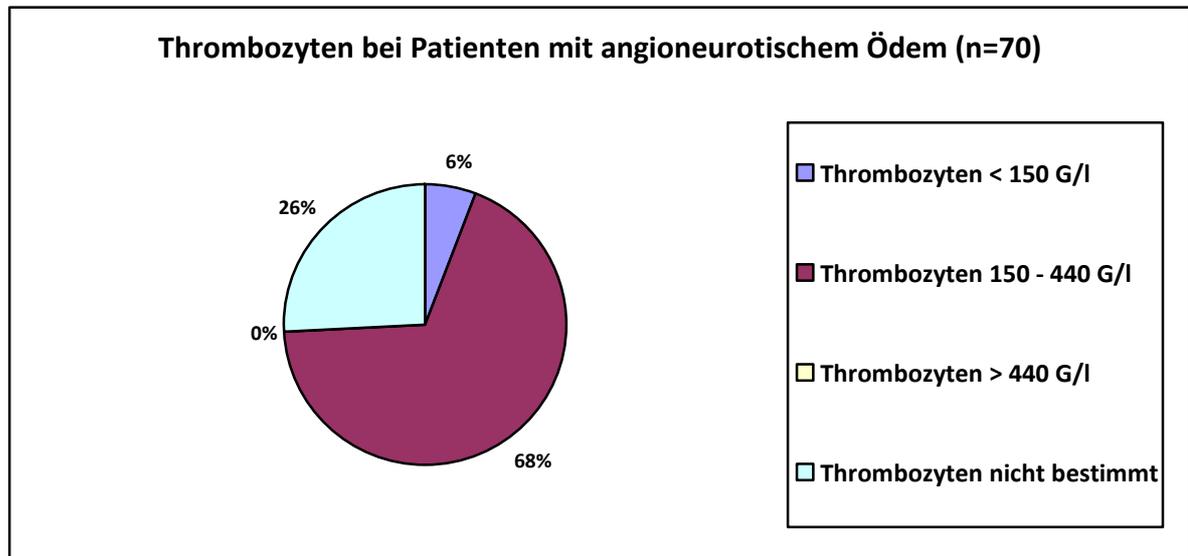
Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit war bei keinem Patienten unter 23 Sekunden, bei 44 Patienten zwischen 23 und 35 Sekunden und bei sechs Patienten über 35 Sekunden. Bei 20 Patienten wurde keine aktivierte partielle Thromboplastinzeit bestimmt.



**Abb. 25** aPTT bei Patienten mit angineurotischem Ödem

### 3.3.12.3. Thrombozyten

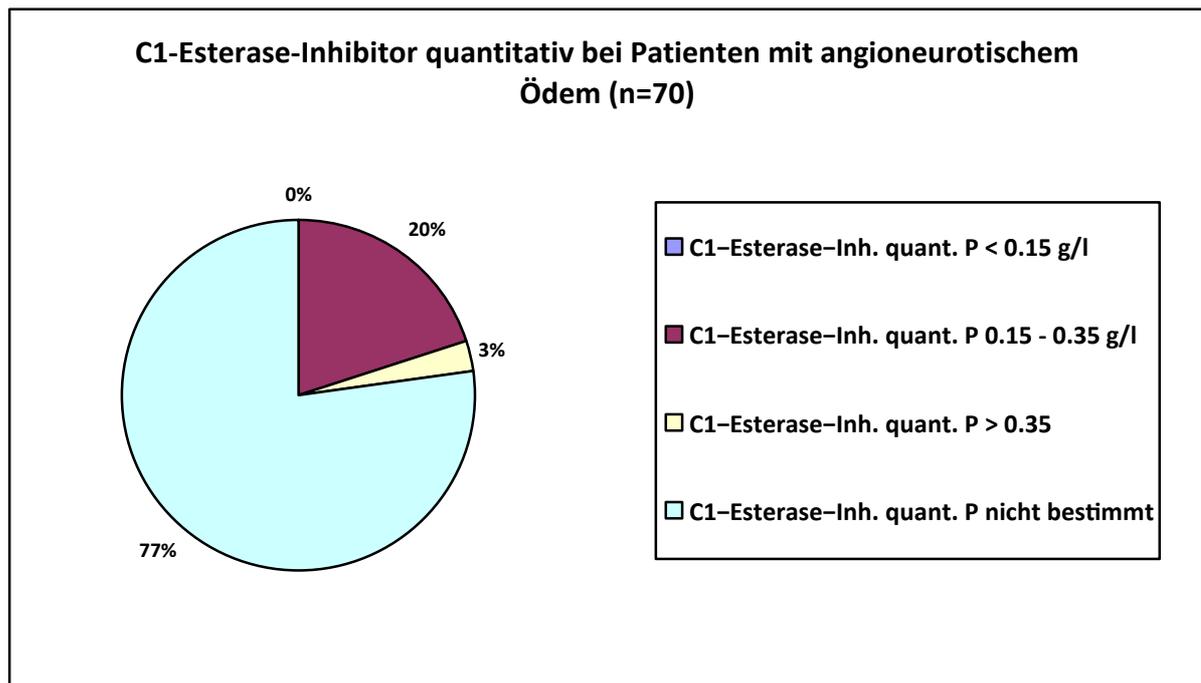
Die Thrombozyten bewegten sich bei 48 Patienten im Bereich zwischen 150 – 440 G/l (69%). Unter 150 G/l waren vier Patienten (6%) und über 440 G/l keiner. Bei 18 Patienten wurden die Thrombozyten nicht bestimmt.



**Abb. 26** Thrombozyten bei Patienten mit angioneurotischem Ödem

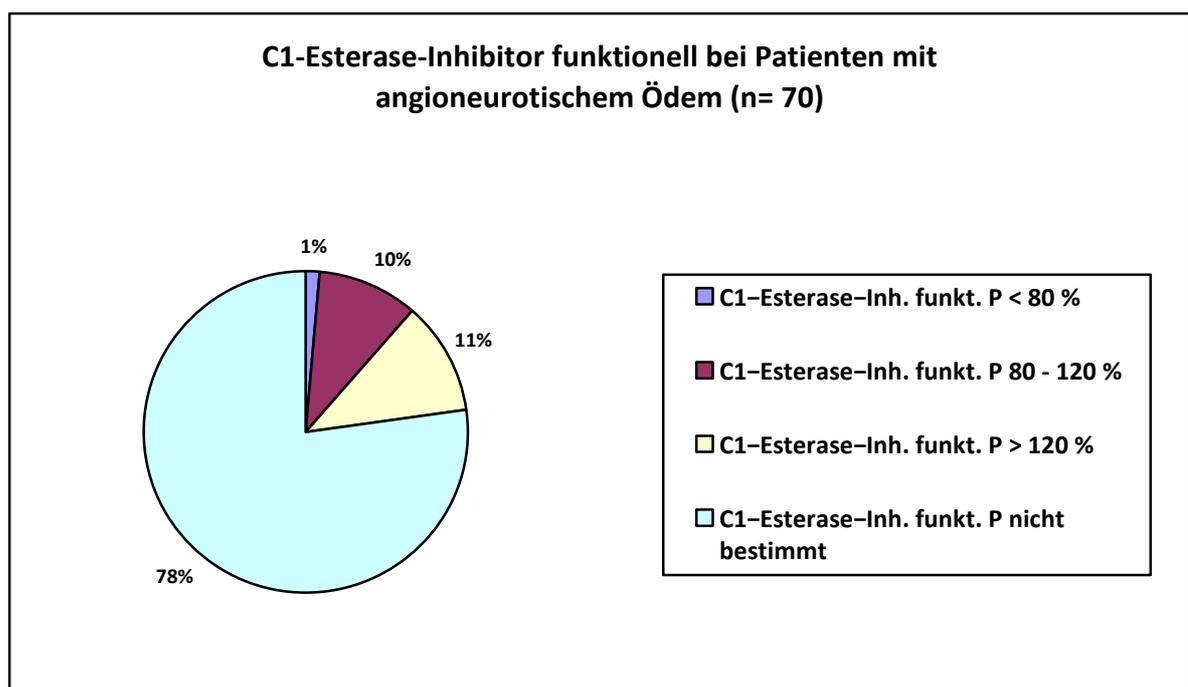
### 3.3.12.4. C1-Esterase-Inhibitor

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung des quantitativen C1-Esterase-Inhibitors bei Patienten mit angioneurotischem Ödem - soweit er bestimmt wurde. Der quantitative C1-Esterase-Inhibitor wurde bei 16 Patienten bestimmt. In keinem Fall war er < 0,15 g/l, in 14 Fällen war er im Bereich 0,15 g/l bis 0,35 g/l und bei zwei Patienten war der Wert > 0,35 g/l.



**Abb. 27** C1-Esterase-Inhibitor quantitativ bei Patienten mit angioneurotischem Ödem

Bei allen Patienten, bei denen der Blutwert quantitativen C1-Esterase-Inhibitor bestimmt wurde, wurde auch der funktionelle C1 INH bestimmt. In der untenstehenden Grafik ist dessen Verteilung dargestellt. Bei einem Patienten ist der Wert unter 80%, bei sieben zwischen 80% und 120% und in acht Fällen wurde ein funktionelles Level des C1 INH über 120 % festgestellt.



**Abb. 28** C1-Esterase-Inhibitor funktionell bei Patienten mit angioneurotischem Ödem

### 3.3.13. Verteilung der Angioödeme auf die Untertypen

Dieser Teil birgt seine Schwierigkeiten, da nur bei drei der 70 Patienten der Serum-Komplementfaktor 4 (C4) bestimmt wurde, dieser aber sehr wichtig ist für die Unterscheidung zwischen den Subtypen der angioneurotischen Ödeme. Laut dem „Internationalen Konsensus Algorithmus für Diagnose, Therapie und Management des hereditären Angioödems“ (Bowen et al., 2010) benötigt man C4, C1-Esterase-Inhibitor quantitativ und C1-Esterase-Inhibitor funktionell. Die beiden letzten genannten wurden bei 16 Patienten bestimmt. Es folgt eine Tabelle, die diese Ergebnisse zusammenführt, und auf Basis der vorhandenen Daten und des genannten Algorithmus mögliche Subtypen nennt.

	C1 INH quant. g/l		C1 INH funkt. %		C'4 g/l		ACE- Hemmer	Mögliche Untertypen
<b>Patient 1</b>	0.19	~	91	~	0.17	~		HAE Typ III
<b>Patient 2</b>	0.21	~	115	~			+	ACEi ind. AE, HAE Typ III
<b>Patient 3</b>	0.22	~	121	↑			-	HAE Typ III
<b>Patient 4</b>	0.22	~	119	~			+	ACEi ind. AE, HAE Typ III
<b>Patient 5</b>	0.22	~	104	~				HAE Typ III
<b>Patient 6</b>	0.23	~	143	↑			+	ACEi ind. AE, HAE Typ III
<b>Patient 7</b>	0.24	~	103	~			+	ACEi ind. AE, HAE Typ III
<b>Patient 8</b>	0.24	~	111	~			+	ACEi ind. AE, HAE Typ III
<b>Patient 9</b>	0.25	~	129	↑	0.11	~	+	ACEi ind. AE, HAE Typ III
<b>Patient 10</b>	0.28	~	66	↓			-	HAE Typ II, HAE Typ III
<b>Patient 11</b>	0.29	~	101	~			+	ACEi ind. AE, HAE Typ III
<b>Patient 12</b>	0.30	~	129	↑			+	ACEi ind. AE, HAE Typ III
<b>Patient 13</b>	0.31	~	146	↑			+	ACEi ind. AE, HAE Typ III
<b>Patient 14</b>	0.35	~	147	↑			+	ACEi ind. AE
<b>Patient 15</b>	0.42	↑	157	↑			+	
<b>Patient 16</b>	0.43	↑	182	↑	0.31	~	+	

**Tab. 4** Mögliche Untertypen der angioneurotischen Ödeme

### 3.3.14. Umstellung der antihypertensiven Therapie

Folgender Absatz beschäftigt sich mit der Umstellung der antihypertensiven Therapie, nachdem die Diagnose eines angioneurotischen Ödems feststand. Bei 37 der 70 Patienten konnte registriert werden, ob es zu einer Umstellung kam, oder zu einer Empfehlung dazu an den Hausarzt. Bei allen Patienten kam es zu einer

Umstellung, die Wahl des Präparats jedoch fiel nicht sehr einheitlich aus. Bei drei der Patienten wurde auf einen Betablocker umgestellt, bei vieren auf einen Calciumkanalblocker, bei zweien auf ein Diuretikum und bei dreien auf einen AT1-Antagonisten

Bei einem Patienten wurde der ACE-Hemmer über die Zeit des Aufenthaltes nicht abgesetzt und weiter verabreicht, am Ende des Aufenthalts wurde er jedoch auch auf ein anderes blutdrucksenkendes Mittel umgestellt.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Häufigkeit des ACE-Hemmer-induzierten Angioödems**

Das Angioödem ist ein seltenes, jedoch schon lange bekanntes Krankheitsbild. Durch die zunehmende Verwendung von ACE-Hemmern in der blutdrucksenkenden Therapie ist zu vermuten, dass es in den letzten 30 Jahren zu einem Anstieg der Prävalenz der ACE-Hemmer induzierten Angioödeme gekommen ist. Um unter anderem diesen Verdacht zu bestätigen, wurde die vorliegende Studie angefertigt. Zunächst sollte geklärt werden, wie häufig Patienten mit einem Angioödem unter den Patienten mit Schwellungen im HNO-Bereich vertreten sind, um dann in einem zweiten Schritt festzustellen, wie viele davon sich auf die Einnahme eines ACE-Hemmers zurückführen lassen.

Die vorliegende Studie wertet Diagnose, Verlauf und Therapie von 383 Patienten aus, die in einem Zeitraum von fünf Jahren in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der LMU München behandelt wurden. Es stellt sich heraus, dass von den insgesamt 383 Patienten 247 wegen einer Schwellung im HNO-Bereich behandelt wurden. Von diesen 247 Patienten bekamen 70 die Diagnose Angioödem (70/247; 28%). Damit machen Angioödeme die größte Gruppe unter den primären Schwellungen im HNO-Bereich aus. Die mit 44 Personen zweitgrößte Gruppe bilden Patienten mit einem Reinke-Ödem (44/247; 18%). Betrachtet man im Speziellen die Patienten, die initial in der Nothilfe Großhadern vorstellig wurden, nimmt die Diagnose Angioödem sogar eine noch prominentere Position ein. Von den 99 Patienten, die mit einem Ödem im HNO-Bereich in der Nothilfe vorstellig wurden, litten 52 – das sind mehr als die Hälfte - an einem angioneurotischen Ödem (52/99; 53%; Abb. 12). Somit lässt sich zunächst einmal festhalten, dass Angioödeme unter den Ödemen im HNO-Bereich nicht selten sind, sondern recht häufig anzutreffen sind.

Des Weiteren sollte der Frage nachgegangen werden, wie viele der Angioödeme auf die Einnahme eines ACE-Hemmers zurückzuführen sind, und ob diese nicht inzwischen sogar die größte Gruppe innerhalb der Angioödem-Untertypen ausmachen.

Von den 70 Patienten, die an einem Angioödem litten, hatten 46 vorher einen ACE-Hemmer eingenommen. Damit ist nicht gesagt, dass alle 46 auch an einem ACE-

Hemmer induzierten Angioödem erkrankt waren, es lässt sich jedoch eine Richtung vermuten. Nur 10 Patienten hatten zuvor keinen ACE-Hemmer eingenommen, bei weiteren 16 blieb unklar, ob eine Einnahme stattgefunden hatte. Zu einer sicheren Klassifikation des Angioödems bedarf es einer Bestimmung des C1-Inhibitor-Proteins quantitativ und funktionell, sowie der Komplementsystemkomponente C4. Bei der vorliegenden Stichprobe war die Bestimmung dieser Werte nur bei 16 der 70 Patienten mit einem Angioödem erfolgt, sodass insgesamt nur ein kleiner Teil der Gesamtgruppe wiedergespiegelt wird. Dennoch wurden alle Patienten mit Hilfe des Diagnose-Algorithmus des internationalen Konsensus-Dokuments aus dem Jahre 2010 (Bowen et al., 2010) (Abb. 7, Seite 9) bewertet, und nach möglichen Diagnosen unterteilt (Tab. 4, Seite 45). Es zeigt sich hier, dass eine Bestimmung in nur wenigen Fällen sicher ist. In den meisten Fällen bleiben zwei mögliche Differentialdiagnosen. Drei Patienten litten nach dem Algorithmus sicher an einem HAE Typ III, bei einem Patienten war die Diagnose ACE-Hemmer induziertes Angioödem sicher. Bei neun Patienten blieb die Auswahl zwischen ACE-Hemmer induziertem Angioödem und HAE Typ III. In nur einem Fall lieferte der Algorithmus HAE Typ II und HAE Typ III als mögliche Differentialdiagnosen, bei zwei Patienten schließlich ließ sich keinerlei Einteilung nach dem Algorithmus vornehmen. Festzuhalten bleibt, dass das ACE-Hemmer induzierte Angioödem bei den meisten Patienten (10/16; 62,5%) die wahrscheinlichste Diagnose ist, auch wenn in der vorliegenden Stichprobe nach den vorgegeben Kriterien die größte Gruppe der wahrscheinlichen Diagnosen das HAE Typ III war (13/16; 81,3%). Zieht man nämlich in Betracht, dass diese Form des Angioödems extrem selten ist und vorwiegend bei Frauen auftritt (Bork et al., 2000a), verringert sich die Zahl der wirklichen Fälle hier deutlich. Somit wird die Gruppe der Patienten, bei denen das ACE-Hemmer induzierte Angioödem die wahrscheinlichste Diagnose ist, in vorliegender Studie wohl zur größten Gruppe. Die Hypothese, dass inzwischen die meisten Angioödeme ACE-Hemmer induziert sind, ist also sehr wahrscheinlich, jedoch aufgrund der vorliegenden Studie nicht sicher zu bestätigen.

Im Folgenden werden zwei aktuelle Studien beschrieben, die ebenfalls Aussagen zum Anteil der ACE-Hemmer induzierten Angioödeme an allen Angioödemem treffen. Eine Studie von Bluestein aus dem Jahr 2009 untersuchte 166 Fälle von Angioödemem und stellte fest, dass in 50 Fällen ein ACE-Hemmer induziertes Angioödem vorlag, was einem Anteil von 30% entspricht. (50/166; 30%) (Bluestein

et al., 2009). In einer groß angelegten, multizentrischen Studie von Banerji aus dem Jahre 2008 wurden 228 Fälle von Angioödemen untersucht, die in der Nothilfe vorstellig wurden. Auch hier betrug der Anteil der ACE-Hemmer induzierten Angioödeme unter allen Angioödemen ca. 30%. Diese Studie setzt auch die Zahl der Fälle der ACE-Hemmer induzierten Angioödeme in Vergleich mit der Zahl der gesamten Zugänge der Nothilfe. Auf 10.000 Patienten, die in der Nothilfe vorstellig werden, kommen 0,7 Patienten mit einem ACE-Hemmer induzierten Angioödem (0,7/10000; 0,007%) (Banerji et al., 2008). Diese Zahlen verdeutlichen genauso wie die vorliegende Arbeit, dass ACE-Hemmer induzierte Angioödeme unter den Angioödemen einen großen Platz einnehmen, es sich aber insgesamt um eine sehr seltene Erkrankung handelt, die jedoch aufgrund ihres lebensbedrohlichen Verlaufes nicht aus dem Auge verloren werden darf.

Eine Schwierigkeit bei der Überprüfung der Hypothese, dass die meisten Angioödeme inzwischen ACE-Hemmer induziert sind, ist die Sicherheit der Zuordnung der Angioödeme zu den einzelnen Untertypen. Auch anhand vorliegender Studie wird deutlich, dass eine eindeutige Einteilung trotz Vorliegen aller relevanter laborchemischen Untersuchungen, Anamnesen und Befunde manchmal nicht möglich ist. Von allen Fällen dieser Studie, deren laborchemische Untersuchungen komplett sind, (n=16) ist in zehn Fällen das ACE-Hemmer induzierte Angioödem eine mögliche Diagnose. Nur in einem dieser zehn Fälle ist eine sichere Zuordnung möglich. Dies macht deutlich, dass die unsichere Zuordnung nach dem Algorithmus zu großen Unterschieden in den Prozentangaben führen kann. Dennoch kann man – wie oben dargestellt - aufgrund der eigenen Ergebnisse und der Ergebnisse anderer Studien mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass der Anteil der ACE-Hemmer induzierten Angioödeme unter den Angioödemen sehr groß ist.

## **4.2. Therapie der Angioödeme**

Der nächste Abschnitt beschäftigt sich mit der Hypothese, dass ACE-Hemmer induzierte Angioödeme nicht auf die Standardtherapie mit Steroiden und Antihistaminika reagieren. Zunächst einmal ist festzuhalten, dass allergische oder paraallergische histaminvermittelte Ödeme gut auf diese Therapie ansprechen. Daher besteht in vielen medizinischen Einrichtungen die medikamentöse

Standardtherapie bei einem pharyngolaryngealen Ödem aus Steroiden und Antihistaminika. Ein gewisser Anteil der Patienten mit einer laryngo-pharyngealen Schwellung reagiert jedoch nicht auf diese Therapie. Hier handelt es sich meist um Patienten mit einer eingeschränkten C1-Inhibitor-Quantität oder -Funktion (Agostoni and Cicardi, 2001). Die Ödeme sind hierbei nicht histaminvermittelt, sondern bradykininvermittelt. Eine Blockade der Histaminrezeptoren ist somit sinnlos und überflüssig (Agostoni et al., 1999). Da die Differenzierung der Krankheitsbilder aber schwierig ist, und oft ein allergischer Hintergrund nicht sicher ausgeschlossen werden kann, ist die Verwendung der Standardtherapie meist gerechtfertigt. Zumal die Entscheidung oft in einer Notfallsituation getroffen werden muss (Bas et al., 2007). Die Ergebnisse vorliegender Studie untermauern diese Aussagen. Bei fast allen Patienten mit einem Angioödem wurden Steroide verabreicht (94,6%), meist mit einer Dosis von 250 mg. 78% der Patienten erhielten zusätzlich einen H1-Antagonisten. Eine genaue Abbildung zu der medikamentösen Therapie bei Patienten mit Angioödem findet sich in Abb. 16. In der Nothilfe und der HNO-Klinik Großhadern kam bei Patienten mit Angioödem fast ausnahmslos die Standardtherapie bestehend aus Steroiden und Antihistaminika zum Einsatz. Problematisch ist jedoch, dass dieses Vorgehen bei Patienten mit bradykininvermittelten Ödemen unwirksam ist. In vorliegender Studie wird dieser Sachverhalt daran deutlich, dass mindestens vier der 70 Patienten mit Angioödem, die mit Steroiden und Antihistaminika behandelt wurden, nicht darauf ansprachen. Sie mussten weiter auf einer Intensivstation betreut werden, und es waren zum Teil drastische Airway-Maßnahmen wie Koniotomie nötig, um die Lebensgefahr abzuwenden. Bemerkenswert ist, dass die vier Patienten, die auf der Intensivstation betreut werden mussten, und ein weiterer Patient, der tracheotomiert werden musste ohne intensivpflichtig zu werden, alle ACE-Hemmer eingenommen hatten. Bei vier der genannten fünf Patienten bestätigte sich die Hauptdiagnose „Verdacht auf ACE-Hemmer induziertes Angioödem“. Man kann also festhalten, dass zumindest einige der Patienten an einem ACE-Hemmer induzierten Angioödem litten, und dass bei diesen die Standardtherapie mit Steroiden und Antihistaminika nicht wirksam war. Neben den praktischen Ergebnissen dieser Studie untermauert auch die Pathogenese die Hypothese, dass die Standardtherapie bei ACE-Hemmer induzierten Angioödem nicht wirkt. Dass hereditäre und erworbene Angioödem beruhen bekannterweise auf einer Einschränkung der C1-Inhibitor Funktion oder

Quantität. Letzten Endes gipfeln diese Einschränkungen in einem erhöhten Bradykininspiegel, der die krankheitstypischen Ödeme auslöst. Bei den ACE-Hemmer induzierten Angioödemen ist zwar das C1-Inhibitor Protein nicht betroffen, die ACE-Hemmer inhibieren jedoch ein Protein, das beim Abbau von Bradykinin eine Rolle spielt. Am Ende steht dann, wenn auch auf einem anderen Weg, die Erhöhung des Bradykininspiegels, der wiederum die typischen Ödeme induziert. Es ist also theoretisch logisch, dass die Standardtherapie, die bei den hereditären und erworbenen Angioödemen nicht wirkt, auch beim ACE-Hemmer induzierten Angioödem unwirksam ist. Zudem ist die Therapie mit Steroiden und Antihistaminika als Therapie beim ACE-Hemmer induzierten Angioödem nicht zugelassen und wird „off label“ als generell anti-ödematöse Therapie verabreicht. Die Kombination aus Steroiden und Antihistaminika wirkt bei histaminvermittelten Ödemen sehr gut, bei Kinin-induzierten-Angioödemen jedoch nicht. In diesem Punkt sind sich die Autoren der vielen Publikationen über das Thema einig (Bork et al., 2000a, Serrano et al., 2008, Grant et al., 2007). Daher tauchen im Internationalen Consensus Dokument von 2010 Steroide und Antihistaminika als Therapie-Option überhaupt nicht mehr auf (Bowen et al., 2010). Es wird zwar nicht immer explizit vom ACE-Hemmer induzierten Angioödem gesprochen, aufgrund der oben beschriebenen Ähnlichkeiten im Pathomechanismus kann man jedoch davon ausgehen, dass die Unwirksamkeit auch auf das ACE-Hemmer induzierte Angioödem zutrifft (Bas et al., 2010c). Umso verwunderlicher ist, dass trotz der Datenlage noch immer hauptsächlich Steroide und Antihistaminika als Standardtherapie zum Einsatz kommen.

### **4.3. Der Verlauf ACE-Hemmer induzierter Angioödeme**

„Ist der Verlauf ACE-Hemmer induzierter Angioödeme nicht vorhersehbar?“ Hier sind zunächst erneut die fünf Fälle zu nennen, die so unvorhersehbar waren, dass sie auf der Intensivstation oder im Operationssaal betreut werden mussten. Zwei mussten koniotomiert werden, von diesen war einer sogar reanimationspflichtig und verstarb im Verlauf an den Folgen eines hypoxischen Hirnödems. Der dritte Patient wurde intubiert, der vierte Patient verblieb ohne solche Maßnahmen auf der Intensivstation. Ein weiterer Patient wurde zwar nicht auf einer Intensivstation behandelt, musste aber einer Notfall-Koniotomie unterzogen werden. Alle hatten die Standardtherapie mit Steroiden und Antihistaminika erhalten, meist sogar mehrere Dosen. (Eine

genaue Aufstellung der medikamentösen Therapie der Intensivfälle ist Tab. 3 zu entnehmen) Drei der vier Intensivpatienten wurden mit mindestens einer weiteren Dosis Steroide behandelt werden, was einerseits die Unwirksamkeit der Medikamente, aber andererseits auch die Unvorhersehbarkeit dieser Erkrankung widerspiegelt.

Ein weiteres Ergebnis, das für die Unvorhersehbarkeit spricht, ist die Aufenthaltszeit der Patienten mit angioneurotischem Ödem. Eine Abbildung hierzu befindet sich auf Seite 37 (Abb. 18 „Aufenthaltsdauer der Patienten mit angioneurotischem Ödem in Tagen“). Die meisten wurden für mindestens zwei Tage stationär aufgenommen (64/70; 91%). Insgesamt war die Aufenthaltsdauer von einem bis zu 23 Tagen sehr variabel und weist einen Median von zwei Tagen auf. Wäre es eine völlig beherrschbare vorhersagbare Krankheit würde es wohl nicht zu diesen divergierenden Zahlen kommen. Von den 70 Patienten mit Angioödem wurden sechs wegen eines Rezidives vorstellig. Eine Abbildung, die Aufschluss über die Rezidive gibt, ist auf Seite 38 zu finden. Zwei dieser Patienten hatten sogar mit wiederholten Rezidiven zu kämpfen. Es sei auch angemerkt, dass hier nur die Rezidive aufgeführt sind, die in Großhadern vorstellig wurden. Sehr wahrscheinlich gab es weitaus mehr Rezidive, die während des Untersuchungszeitraums der Studie in anderen Einrichtungen behandelt wurden. „Rezidivierende Schwellungen“ werden auch in der Definition der Krankheit genannt, dies sagt schon aus, dass Rezidive oft beobachtet werden. In einer Publikation von Grant et al. aus dem Jahre 2007, welche die bisher zahlenmäßig größte Studie zu ACE-Hemmer induzierten Angioödem darstellt, mussten 23 der 228 Patienten mit ACE-Hemmer induziertem Angioödem intubiert werden (10,1%) (Grant et al., 2007). Also weisen auch andere Zentren eine sehr hohe Rate an Patienten auf, die intensivmedizinische Betreuung benötigen.

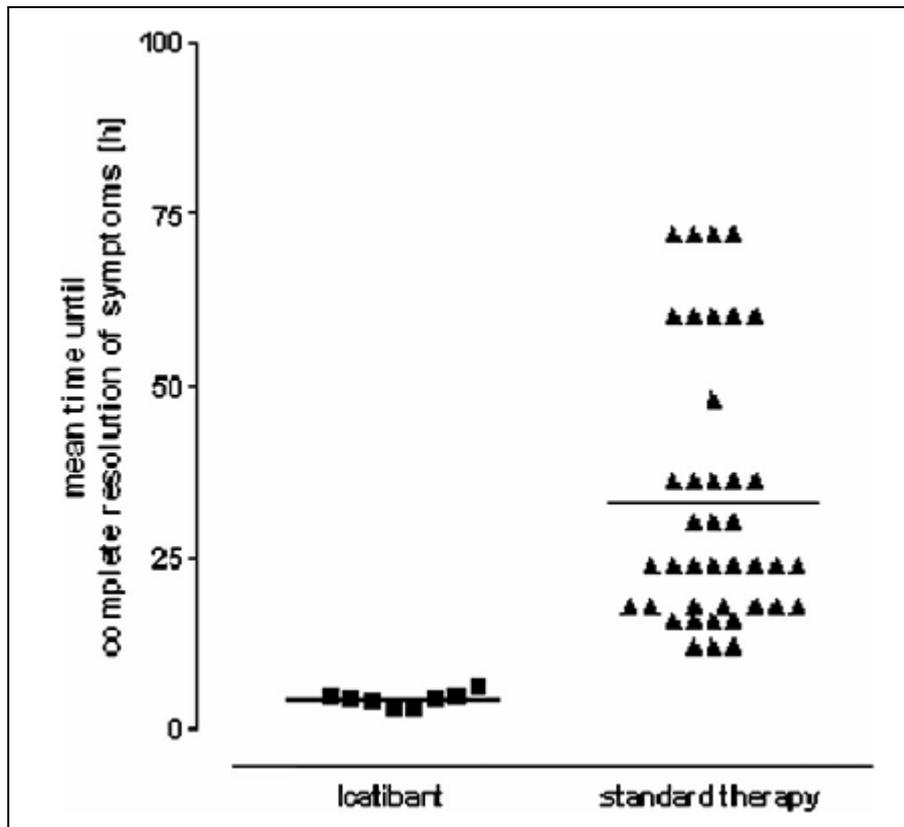
Ein weiterer Punkt, der ins Auge sticht, ist die Tatsache, dass bis heute kein Medikament für die Behandlung eines ACE-Hemmer induzierten Angioödems zugelassen ist, weder in Europa noch in den Vereinigten Staaten von Amerika. Für eine lebensbedrohliche Krankheit, die unbehandelt eine Mortalität von 30 - 40% aufweist (Frank et al., 1976, Bork et al., 2000b), ist das höchst bemerkenswert. Es liegt auf der Hand, dass der Verlauf durch fehlende zugelassene Medikamente umso unvorhersehbarer wird.

#### 4.4. Neue Medikamente für Angioödeme

Die fehlenden zugelassenen Medikamente führen gleich zur nächsten Hypothese. Es wird angenommen, dass neue Medikamente, die zur Behandlung von hereditären Angioödemem zugelassen sind, auch bei ACE-Hemmer induzierten Angioödemem wirken könnten und geprüft werden müssen. Dies bezieht sich in Europa insbesondere auf Icatibant, einen Bradykinin-B2-Rezeptorantagonisten, der seit Mitte 2008 zur Behandlung von Anfallssymptomen bei Patienten mit HAE zugelassen ist. Weiterhin kommen Ecallantide in Betracht, welche über die Hemmung von Kallikrein das gesamte Kallikrein-Kinin-System hemmen. Sie sind zur Behandlung von HAE in den USA seit 2009 zugelassen. Zwar nicht neu, aber trotzdem interessant, erscheint an dieser Stelle auch das C1-Inhibitor-Konzentrat, welches in Deutschland schon seit über 30 Jahren zur Behandlung von HAE zugelassen ist und vielleicht auch einen Effekt beim ACE-Hemmer induzierten Angioödem haben könnte. Der Vollständigkeit halber soll auch noch als Option für die Therapie das frische Gefrierplasma erwähnt werden.

Zur Überprüfung der Wirksamkeit genannter Medikamente kann die vorliegende Studie einen Fall beitragen. Bei einem Patienten, der an einem ACE-Hemmer induzierten Angioödem litt, kam Icatibant (Firazyr®, 30mg s.c.) zum Einsatz. Bemerkenswert ist, dass in den letzten fünf Jahren in Großhadern kein anderer Patient mit einem Angioödem eines der genannten Medikamente erhielt, obwohl in 70 Fällen ein angioneurotisches Ödem diagnostiziert wurde. C1-Inhibitor-Konzentrat (Berinert®), welches seit 30 Jahren auf dem Markt ist, wurde in keinem einzigen Fall verwendet, nicht einmal bei den Patienten, die intensivmedizinische Betreuung benötigten. Die Gründe hierfür liegen wohl in der schwierigen Diagnostizierbarkeit in einer Notfallsituation, dem hohen Preis für Icatibant und Berinert® und der etablierten Standardtherapie bei Schwellungen im HNO-Bereich, bestehend aus Steroiden und Antihistaminika. An dieser Stelle ist großes Potential zur Verbesserung vorhanden, wenn die behandelnden Ärzte an das Krankheitsbild des bradykininvermittelten Angioödemem denken und die Möglichkeit des Einsatzes eines neuen Medikamentes in Erwägung ziehen. Unterstrichen wird das durch den Fall, in dem Icatibant zur Therapie verwendet wurde. Als es nach der intravenösen Gabe von 500mg Prednisolon-21-Hydrogensuccinat (Solu-Decortin H®), einer Ampulle Dimetinden (Fenistil®, 1 Ampulle = 4mg) und einer Ampulle Ranitidin (Ranitic®, 1 Ampulle = 56mg) sogar zu einer Verschlechterung kam, wurden 30mg Icatibant (Firazyr®) s.c.

injiziert. Hiermit zeigte sich eine rasche Verbesserung der Symptome schon nach 45 Minuten. Nach vier Stunden konnte klinisch kaum noch ein Ödem festgestellt werden, und nach einer 15-stündigen stationären Überwachung konnte der Patient nach kompletter Remission entlassen werden. Auch andere Studien zeigen die Wirksamkeit von Icatibant bei ACE-Hemmer induzierten Angioödemen. M. Bas et al. beschrieben 2010 einen Fall, in dem ähnliche Beobachtungen wie in der vorliegenden Studie gemacht werden konnten. Dem Patienten mit ACE-Hemmer induziertem Angioödem wurde nach erfolgloser Therapie mit Steroiden und Sauerstoffgabe ebenfalls 30mg Icatibant subkutan injiziert. Hiermit stellte sich nach 55 Minuten eine Verbesserung der Symptome ein, nach vier Stunden kam es zur vollständigen Zurückbildung der Symptome (Bas et al., 2010c). P. W. Schmidt et al. berichten ebenfalls von einem Fall, in dem Steroide, Antihistaminika und C1-INH-Konzentrat versagten, aber eine Injektion von 30 mg Icatibant s.c. eine Verbesserung der Symptome innerhalb von 10 bis 15 Minuten brachte, und somit eine Tracheotomie verhindert werden konnte (Schmidt et al., 2010). Von M. Bas et al. stammt eine weitere Studie, in der eine Gruppe von acht Patienten, die Icatibant erhielten, mit einer historischen Gruppe von 47 Patienten, die Steroide und Antihistaminika erhielten, verglichen wurde. Die Zeit bis zur Verbesserung der Symptome betrug in der Icatibant-Gruppe im Durchschnitt 50 Minuten, bis zur kompletten Remission dauerte es durchschnittlich 4,4 Stunden. In der historischen Gruppe kam es im Durchschnitt erst nach 33 Stunden zu einer kompletten Remission. Abb. 29 veranschaulicht diese Zahlen. Interessant ist weiterhin, dass aus der Gruppe von Patienten, die mit Steroiden und Antihistaminika behandelt wurden, drei tracheotomiert und zwei intubiert werden mussten. In der Icatibant-Gruppe waren solche Maßnahmen nicht notwendig. (Bas et al., 2010b)



**Abb. 29** Durchschnittliche Zeit in Stunden bis zur kompletten Besserung der Symptome bei acht Patienten, die mit Icatibant behandelt wurden, und einer historischen Gruppe von Patienten, die Steroide und Antihistaminika erhielten (Bas et al., 2010b)

Trotz der kleinen Fallzahlen kann man vermuten, dass Icatibant bei ACE-Hemmer induzierten Angioödemem wirksam zu sein scheint. Diese Ergebnisse müssen noch durch groß angelegte prospektive, randomisierte und kontrollierte Arzneimittelgesetz Studien bestätigt werden.

Was die Wirksamkeit von C1-Inhibitor Konzentrat beim ACE-Hemmer induzierten Angioödem angeht, sind in der Literatur hingegen sehr unterschiedliche Aussagen anzutreffen. Bisher wurden einige Case Reports veröffentlicht, in denen die Autoren C1-Inhibitor-Konzentrat als wirksam beschreiben (Steinbach et al., 2001, Gelee et al., 2008). E.W. Nielsen vermutet, dass C1-INH-Konzentrat eine lokale Überproduktion von Bradykinin verhindern könnte, und stellt ebenfalls eine Wirksamkeit fest (Nielsen and Gramstad, 2006). Auf der anderen Seite sind auch Case Reports zu finden, in denen C1-Inhibitor-Konzentrat als unwirksam beschrieben wird. (Dehne et al., 2007); (Diehl and Wernze, 1992). Aufgrund dieser

Uneinigkeit sollte auch hier eine größere prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie angestrebt werden.

Zu frischem Gefrierplasma (FFP) bei ACE-Hemmer induzierten Ödemen gibt es nur sehr wenige Veröffentlichungen. In einem Case Report wird FFP als höchst wirksam bezeichnet (Warrier et al., 2004). In einer anderen Veröffentlichung wird das Gegenteil beschrieben (Dehne et al., 2007). Auch hier sollte man eine definitive Aussage erst nach dem Erscheinen größerer Studien treffen.

Das letzte Medikament, mit dem ACE-Hemmer induzierte Angioödeme möglicherweise behandelt werden können, sind die Ecallantide. Sie sind für die Therapie von HAE geeignet und in den USA seit 2009 dafür auch zugelassen (Schneider et al., 2007). Zu ihrer Wirksamkeit bei ACE-Hemmer induzierten Angioödemem fehlt jedoch jegliche Datengrundlage.

Es zeigt sich also, dass eine Reihe von Medikamenten zur Behandlung des ACE-Hemmer induzierten Angioödems in Frage kommen, jedoch praktisch immer die als unwirksam bekannte Standardtherapie bestehend aus Steroiden und Antihistaminika zur Anwendung kommt. Allen voran liegt bei Icatibant die beste Datenlage vor, hier besteht auch keine Uneinigkeit bezüglich der Wirksamkeit des Medikaments. Es sollte also bei einer Schwellung im HNO-Bereich, bei der Steroide und Antihistaminika keine zufriedenstellende Wirkung zeigen, immer auch an ein kininvermitteltes Angioödem gedacht werden und gegebenenfalls C1-INH-Konzentrat oder Icatibant verwendet werden. So könnten möglicherweise einigen Patienten anstrengende und gefährliche Maßnahmen wie Intubation, Tracheotomie und Koniotomie erspart bleiben und Todesfälle verhindert werden.

Wichtig ist es natürlich auch, die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Medikamente in großen prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien zu untersuchen. Doch bereits jetzt lässt sich anhand der erwähnten Studien und auch der vorliegenden Arbeit erkennen, welche Vorteile z. B. Icatibant gegenüber der Standardtherapie hat.

Die Arbeitsgruppe um M.Bas führt derzeit am Klinikum Rechts der Isar gemeinsam mit dem Klinikum der LMU und weiteren vier Unikliniken eine groß angelegte Multicenter Studie zur Wirksamkeit von Icatibant beim ACE-Hemmer induzierten Angioödem durch.

## **5. Zusammenfassung**

Das angioneurotische Ödem, Angioödem oder auch Quincke-Ödem ist eine episodisch wiederkehrende, sich rasch entwickelnde Schwellung der Haut, der Schleimhäute und des umliegenden Gewebes. Angioödeme können durch Gendefekte oder auch durch ACE-Hemmer ausgelöst werden. Sie betreffen hauptsächlich die Zunge, die oberen Atemwege, die Lippen, das Gesicht, sowie die Darmwand und Hände. Durch massive Schwellungen an diesen Stellen kann es zu einer lebensbedrohlichen Verlegung der Atemwege kommen. In den letzten fünf Jahren wurden in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde im Universitätsklinikum Großhadern fünf Patienten mit einem angioneurotischen Ödem auf der Intensivstation und im Operationssaal behandelt. Zwei mussten intubiert werden, zwei weitere wurden tracheotomiert. Bei einem Patienten kam es zu einem sehr schwerwiegenden Verlauf. Trotz erfolgter Reanimation verstarb dieser Patient schließlich an den Folgen des angioneurotischen Ödems. Es stellt sich die Frage, ob und wie man derart schwerwiegende Verläufe in Zukunft verhindern kann und inwiefern ACE-Hemmer dafür verantwortlich gemacht werden können.

**Material und Methoden:** Die Studie schließt alle Patienten ein, die von Januar 2005 bis Dezember 2009 in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der LMU München mit einem Ödem im Hals- Nasen- Ohrenbereich behandelt wurden (n=383). Mit Hilfe der digitalen Krankenakte im medizinischen Versorgungsnetz der LMU sowie der ambulanten und stationären Akten wurde eine umfangreiche Datenbank erstellt, die bedeutsame Parameter bezüglich der Diagnostik, der Therapie und des Verlaufes der Patienten enthält. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Auswertung der 70 Patienten gelegt, die an einem angioneurotischen Ödem litten.

**Ergebnisse:** Es stellte sich heraus, dass sehr viele der Schwellungen im HNO-Bereich in die Gruppe der Angioödeme einzuordnen sind. Von den Patienten des gesamten Kollektivs (n=383) ließen sich 70 Patienten mit einem Angioödem identifizieren. In der Nothilfe lag der Anteil der Patienten mit Angioödem unter den Patienten mit einem Ödem im HNO-Bereich sogar bei 53% (52/99). Vier der 70 Patienten, die mit einem angioneurotischen Ödem vorstellig wurden, mussten auf

einer Intensivstation betreut werden. Es waren Maßnahmen wie Intubation, Tracheotomie und Koniotomie notwendig. Einer verstarb an den Folgen des Angioödemes. Der Verlauf dieser Krankheit ist schwer vorhersehbar. In fast allen Fällen wurde eine Kombination der Standardmedikamente bei Schwellungen im HNO-Bereich aus Steroiden und Antihistaminika gegeben (55/56; 98%). In 12 Fällen wurden weitere Dosen dieser Medikamente verabreicht. In einem Fall kam Icatibant, ein B<sub>2</sub>-Bradykininrezeptorantagonist, zur Anwendung. 46 der 70 Patienten mit Angioödem hatten zuvor einen ACE-Hemmer eingenommen (66%). Bei 16 Patienten wurden Komplementfaktoren bestimmt, die eine Eingruppierung in die Angioödem Untertypen nach dem „Internationalen Konsensus Algorithmus für Diagnose, Therapie und Management des hereditären Angioödems“ zuließen. Drei Patienten litten danach sicher an einem HAE Typ III, einer sicher an einem ACE-Hemmer induzierten Angioödem, bei neun Patienten blieb die Auswahl zwischen ACE-Hemmer induzierten Angioödem und HAE Typ III und in nur einem Fall die Auswahl zwischen HAE Typ II und HAE Typ III. Bei zwei Patienten ließ sich keinerlei Einteilung vornehmen. Aufgrund der extremen Seltenheit eines HAE Typ III muss das ACE-Hemmer induzierte Angioödem bei den meisten Patienten (10/16; 62,5%) als Diagnose angenommen werden.

Schlussfolgerungen: Die Zahlen der Patienten, die als antihypertensive Therapie einen ACE-Hemmer erhalten, steigen. Damit erhöhen sich auch die Zahlen des bisher seltenen ACE-Hemmer induzierten Angioödems. Der Verlauf ist, wie die Intensivfälle zeigen, unvorhersehbar und die „off label“ verwendete Standardtherapie aus Steroiden und Antihistaminika ist unwirksam. Es erscheint also notwendig, eine medikamentöse Therapie für das ACE-Hemmer induzierte Angioödem zu etablieren. In Frage kämen dafür C1-Inhibitor-Konzentrate, Kallikrein Inhibitoren (Ecallantide) und Icatibant, dessen Wirksamkeit in jüngster Zeit einige Case Reports und kleinere Studien nahelegen. Hier müssen größere randomisierte und kontrollierte Studien Klarheit bringen. Doch auch ohne diese Studien sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dafür, dass statt der bisher „off label“ verwendeten Standardtherapie diese neuen, zur Verfügung stehenden Medikamente eingesetzt werden sollten. Offensichtlich wirken sie effektiver und möglicherweise könnte man mit diesen Medikamenten bei einigen Patienten schwerwiegende Komplikationen wie Tracheotomie, Koniotomie und letale Ereignisse verhindern.

## Literaturverzeichnis

- AGOSTONI, A., AYGOREN-PURSUN, E., BINKLEY, K. E., BLANCH, A., BORK, K., BOUILLET, L., BUCHER, C., CASTALDO, A. J., CICARDI, M., DAVIS, A. E., DE CAROLIS, C., DROUET, C., DUPONCHEL, C., FARKAS, H., FAY, K., FEKETE, B., FISCHER, B., FONTANA, L., FUST, G., GIACOMELLI, R., GRONER, A., HACK, C. E., HARMAT, G., JAKENFELDS, J., JUERS, M., KALMAR, L., KAPOSI, P. N., KARADI, I., KITZINGER, A., KOLLAR, T., KREUZ, W., LAKATOS, P., LONGHURST, H. J., LOPEZ-TRASCASA, M., MARTINEZ-SAGUER, I., MONNIER, N., NAGY, I., NEMETH, E., NIELSEN, E. W., NUIJENS, J. H., O'GRADY, C., PAPPALARDO, E., PENNA, V., PERRICONE, C., PERRICONE, R., RAUCH, U., ROCHE, O., RUSICKE, E., SPATH, P. J., SZENDEI, G., TAKACS, E., TORDAI, A., TRUEDSSON, L., VARGA, L., VISY, B., WILLIAMS, K., ZANICHELLI, A. & ZINGALE, L. 2004. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*, 114, S51-131.
- AGOSTONI, A. & CICARDI, M. 1992. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*, 71, 206-15.
- AGOSTONI, A. & CICARDI, M. 2001. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf*, 24, 599-606.
- AGOSTONI, A., CICARDI, M., CUGNO, M., ZINGALE, L. C., GIOFFRE, D. & NUSSBERGER, J. 1999. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology*, 44, 21-5.
- AWMF. 2011. *Leitlinien Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel* [Online]. Available: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/061-029.html> [Accessed].
- BANERJI, A., CLARK, S., BLANDA, M., LOVECCHIO, F., SNYDER, B. & CAMARGO, C. A., JR. 2008. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100, 327-32.
- BAS, M., ADAMS, V., SUVORAVA, T., NIEHUES, T., HOFFMANN, T. K. & KOJDA, G. 2007. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*, 62, 842-56.
- BAS, M., GREVE, J., BIER, H., KNOPF, A., STARK, T., SCHULER, P., HOFFMANN, T. K. & KOJDA, G. 2010a. [Emergency management of acute angioedema]. *Dtsch Med Wochenschr*, 135, 1027-31.
- BAS, M., GREVE, J., STELTER, K., BIER, H., STARK, T., HOFFMANN, T. K. & KOJDA, G. 2010b. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. *Ann Emerg Med*, 56, 278-82.
- BAS, M., KOJDA, G. & STELTER, K. 2010c. [Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced angioedema : New therapy options.]. *Anaesthesist*.
- BLUESTEIN, H. M., HOOVER, T. A., BANERJI, A. S., CAMARGO, C. A., JR., RESHEF, A. & HERSCU, P. 2009. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 103, 502-7.
- BORK, K. 2010a. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 6, 15.

- BORK, K. 2010b. Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation. *Dtsch Arztebl Int*, 107, 408-14.
- BORK, K. & BARNSTEDT, S. E. 2001. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med*, 161, 714-8.
- BORK, K., BARNSTEDT, S. E., KOCH, P. & TRAUPE, H. 2000a. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*, 356, 213-7.
- BORK, K., BYGUM, A. & HARDT, J. 2008a. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100, 153-61.
- BORK, K., FISCHER, B. & DEWALD, G. 2003a. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med*, 114, 294-8.
- BORK, K., FRANK, J., GRUNDT, B., SCHLATTMANN, P., NUSSBERGER, J. & KREUZ, W. 2007. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol*, 119, 1497-503.
- BORK, K., HARDT, J., SCHICKETANZ, K. H. & RESSEL, N. 2003b. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*, 163, 1229-35.
- BORK, K., MENG, G., STAUBACH, P. & HARDT, J. 2005. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion*, 45, 1774-84.
- BORK, K., MENG, G., STAUBACH, P. & HARDT, J. 2006a. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*, 119, 267-74.
- BORK, K., SIEDLECKI, K., BOSCH, S., SCHOPF, R. E. & KREUZ, W. 2000b. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*, 75, 349-54.
- BORK, K., STAUBACH, P., ECKARDT, A. J. & HARDT, J. 2006b. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*, 101, 619-27.
- BORK, K., STAUBACH, P. & HARDT, J. 2008b. Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. *Allergy*, 63, 751-7.
- BORK, K. & WITZKE, G. 1989. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 83, 677-82.
- BORK, K., WULFF, K., HARDT, J., WITZKE, G. & STAUBACH, P. 2009. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 124, 129-34.
- BOWEN, T., CICARDI, M., FARKAS, H., BORK, K., LONGHURST, H. J., ZURAW, B., AYGOEREN-PURUN, E., CRAIG, T., BINKLEY, K., HEBERT, J., RITCHIE, B., BOUILLET, L., BETSCHEL, S., COGAR, D., DEAN, J., DEVARAJ, R., HAMED, A., KAMRA, P., KEITH, P. K., LACUESTA, G., LEITH, E., LYONS, H., MACE, S., MAKO, B., NEURATH, D., POON, M. C., RIVARD, G. E., SCHELLENBERG, R., ROWAN, D., ROWE, A., STARK, D., SUR, S., TSAI, E., WARRINGTON, R., WASERMAN, S., AMERATUNGA, R., BERNSTEIN, J., BJORKANDER, J., BROSZ, K., BROSZ, J., BYGUM, A., CABALLERO, T., FRANK, M., FUST, G., HARMAT, G., KANANI, A., KREUZ, W., LEVI, M., LI, H., MARTINEZ-SAGUER, I., MOLDOVAN, D., NAGY, I.,

- NIELSEN, E. W., NORDENFELT, P., RESHEF, A., RUSICKE, E., SMITH-FOLTZ, S., SPATH, P., VARGA, L. & XIANG, Z. Y. 2010. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 6, 24.
- BREITBART, S. I. & BIELORY, L. 2010. Acquired angioedema: Autoantibody associations and C1q utility as a diagnostic tool. *Allergy Asthma Proc*, 31, 428-34.
- CICARDI, M., BANERJI, A., BRACHO, F., MALBRAN, A., ROSENKRANZ, B., RIEDL, M., BORK, K., LUMRY, W., ABERER, W., BIER, H., BAS, M., GREVE, J., HOFFMANN, T. K., FARKAS, H., RESHEF, A., RITCHIE, B., YANG, W., GRABBE, J., KIVITY, S., KREUZ, W., LEVY, R. J., LUGER, T., OBTULOWICZ, K., SCHMID-GRENDELMEIER, P., BULL, C., SITKAUSKIENE, B., SMITH, W. B., TOUBI, E., WERNER, S., ANNE, S., BJORKANDER, J., BOUILLET, L., CILLARI, E., HUREWITZ, D., JACOBSON, K. W., KATELARI, C. H., MAURER, M., MERK, H., BERNSTEIN, J. A., FEIGHERY, C., FLOCCARD, B., GLEICH, G., HEBERT, J., KAATZ, M., KEITH, P., KIRKPATRICK, C. H., LANGTON, D., MARTIN, L., PICHLER, C., RESNICK, D., WOMBOLT, D., FERNANDEZ ROMERO, D. S., ZANICHELLI, A., ARCOLEO, F., KNOLLE, J., KRAVEC, I., DONG, L., ZIMMERMANN, J., ROSEN, K. & FAN, W. T. 2010. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 363, 532-41.
- CICARDI, M., ZINGALE, L. C., ZANICHELLI, A., DELILIER, D. L. & CACCIA, S. 2007. The use of plasma-derived C1 inhibitor in the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Pharmacother*, 8, 3173-81.
- CRAIG, T. J., LEVY, R. J., WASSERMAN, R. L., BEWTRA, A. K., HUREWITZ, D., OBTULOWICZ, K., RESHEF, A., RITCHIE, B., MOLDOVAN, D., SHIROV, T., GRIVCHEVA-PANOVSKA, V., KIESSLING, P. C., KEINECKE, H. O. & BERNSTEIN, J. A. 2009. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*, 124, 801-8.
- CUGNO, M., CASTELLI, R. & CICARDI, M. 2008. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev*, 8, 156-9.
- DEHNE, M. G., ZIMMER, M., DEISZ, R. & BORK, K. 2007. [Angioedema caused by C1-esterase inhibitor deficiency or ACE inhibitors?]. *Anaesthesist*, 56, 335-6, 338.
- DEWALD, G. & BORK, K. 2006. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*, 343, 1286-9.
- DIEHL, K. L. & WERNZE, H. 1992. [Angioneurotic edema caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors]. *Dtsch Med Wochenschr*, 117, 727-32.
- EMA. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000899/human\\_med\\_000793.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000899/human_med_000793.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125) [Accessed].
- EMA. 2010. *Ruconest* [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001223/human\\_med\\_001382.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001223/human_med_001382.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125) [Accessed 12.05.2011 2011].
- FRANK, M. M., GELFAND, J. A. & ATKINSON, J. P. 1976. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med*, 84, 580-93.

- FRIGAS, E. & PARK, M. 2006. Idiopathic recurrent angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*, 26, 739-51.
- GAIG, P., OLONA, M., MUNOZ LEJARAZU, D., CABALLERO, M. T., DOMINGUEZ, F. J., ECHECHIPIA, S., GARCIA ABUJETA, J. L., GONZALO, M. A., LLEONART, R., MARTINEZ COCERA, C., RODRIGUEZ, A. & FERRER, M. 2004. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 14, 214-20.
- GELEE, B., MICHEL, P., HAAS, R. & BOISHARDY, F. 2008. [Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: emergency treatment with complement C1 inhibitor concentrate]. *Rev Med Interne*, 29, 516-9.
- GELFAND, J. A., SHERINS, R. J., ALLING, D. W. & FRANK, M. M. 1976. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med*, 295, 1444-8.
- GOMPELS, M. M., LOCK, R. J., ABINUN, M., BETHUNE, C. A., DAVIES, G., GRATTAN, C., FAY, A. C., LONGHURST, H. J., MORRISON, L., PRICE, A., PRICE, M. & WATTERS, D. 2005. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol*, 139, 379-94.
- GRANT, N. N., DEEB, Z. E. & CHIA, S. H. 2007. Clinical experience with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 137, 931-5.
- NIELSEN, E. W. & GRAMSTAD, S. 2006. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand*, 50, 120-2.
- PAPPALARDO, E., CICARDI, M., DUPONCHEL, C., CARUGATI, A., CHOQUET, S., AGOSTONI, A. & TOSI, M. 2000. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 106, 1147-54.
- PREMATTA, M., GIBBS, J. G., PRATT, E. L., STOUGHTON, T. R. & CRAIG, T. J. 2007. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 98, 383-8.
- ROCHE, O., BLANCH, A., CABALLERO, T., SASTRE, N., CALLEJO, D. & LOPEZ-TRASCASA, M. 2005. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 94, 498-503.
- SANCHEZ-BORGES, M. & GONZALEZ-AVELEDO, L. A. 2010. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2, 195-8.
- SCHMIDT, P. W., HIRSCHL, M. M. & TRAUTINGER, F. 2010. Treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *J Am Acad Dermatol*, 63, 913-4.
- SCHNEIDER, L., LUMRY, W., VEGH, A., WILLIAMS, A. H. & SCHMALBACH, T. 2007. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol*, 120, 416-22.
- SCHWABE & PAFFRATH 2010. *Arzneiverordnungs-Report 2010: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*, Springer-Verlag.
- SCULLY, C., LANGDON, J. & EVANS, J. 2011. Marathon of eponyms: 17 Quincke oedema (Angioedema). *Oral Dis*, 17, 342-4.
- SERRANO, C., GUILARTE, M., TELLA, R., DALMAU, G., BARTRA, J., GAIG, P., CERDA, M., CARDONA, V. & VALERO, A. 2008. Oestrogen-dependent hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor: description of six new

- cases and review of pathogenic mechanisms and treatment. *Allergy*, 63, 735-41.
- STEINBACH, O., SCHWEDER, R. & FREITAG, B. 2001. [C1-esterase inhibitor in ACE inhibitor-induced severe angioedema of the tongue]. *Anaesthesiol Reanim*, 26, 133-7.
- STELTER, K., LUBBERS, C. W., ANDRATSCHKE, M. & LEUNIG, A. 2007. [Quincke's edema: diagnosis and management of 102 patients with sudden upper airway obstruction]. *Laryngorhinootologie*, 86, 416-9.
- WARRIER, M. R., COPILEVITZ, C. A., DYKEWICZ, M. S. & SLAVIN, R. G. 2004. Fresh frozen plasma in the treatment of resistant angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92, 573-5.
- WAYTES, A. T., ROSEN, F. S. & FRANK, M. M. 1996. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med*, 334, 1630-4.
- YUSUF, S., TEO, K. K., POGUE, J., DYAL, L., COPLAND, I., SCHUMACHER, H., DAGENAIS, G., SLEIGHT, P. & ANDERSON, C. 2008. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 358, 1547-59.
- ZINGALE, L. C., BELTRAMI, L., ZANICHELLI, A., MAGGIONI, L., PAPPALARDO, E., CICARDI, B. & CICARDI, M. 2006. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ*, 175, 1065-70.
- ZURAW, B., CICARDI, M., LEVY, R. J., NUIJENS, J. H., RELAN, A., VISSCHER, S., HAASE, G., KAUFMAN, L. & HACK, C. E. 2010. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 126, 821-827 e14.
- ZURAW, B. L. 2008. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 359, 1027-36.

## Abkürzungsverzeichnis

C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
o.n.A.	Ohne nähere Angaben
DRG	Diagnostic Related Groups, Diagnosebezogene Fallgruppen
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ACE	Angiotensin Converting Enzyme, Angiotensin-konvertierendes Enzym
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
INR	International Normalized Ratio
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
IL-6	Interleukin-6
MS Excel	Microsoft Excel
aHt	arterieller Hypertonus
KHK	Koronare Herzkrankheit
FFP	fresh frozen plasma
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
AAE	acquired angioedema, erworbenes Angioödem
HAE	hereditary angioedema, hereditäres Angioödem
ACEi AE	ACE inhibitor induced angioedema, ACE-Hemmer induziertes Angioödem
FXII	Faktor XII
et al.	et alii
Abb.	Abbildung
C4	Komplementfaktor 4
EMA	European Medicines Agency
P	p-value, Signifikanzwert
h	hora, Stunde

min	Minute
U	Enzymeinheit
Kg	Kilogramm
H1	Histaminrezeptor 1
H2	Histaminrezeptor 2
N	Umfang der Stichprobe
Mio.	Millionen
DDD	Defined Daily Dose, Definierte Tagesdosis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
C1-Esterase-Inh. funkt. P	C1-Esterase-Inhibitor, funktionelles Protein
C1-Esterase-Inh. quant. P	C1-Esterase-Inhibitor, quantitatives Protein
IgE S	Immunglobulin E im Serum
C'3-Complement S	Komplementfaktor 3 im Serum
C'4-Complement S	Komplementfaktor 4 im Serum
mg	Milligramm
bzw.	beziehungsweise
DM II	Diabetes mellitus Typ II
dl	Deziliter
sec	Sekunde
g	Gramm
l	Liter
AE	Angioedema, Angioödem
Ind.	induziert
s.c.	subkutan
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
z.B.	zum Beispiel
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Hinweis zur Verwendung des generischen Maskulinums:

Das aus Gründen der besseren Lesbarkeit vornehmlich verwendete generische Maskulin schließt gleichermaßen weibliche und männliche Personen ein.

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	C1 INH im Kontaktsystem (Bas et al., 2010a)	4
Abb. 2	C1-INH Interaktionen (Bork, 2010b)	5
Abb. 3	Larynxödem bei HAE	6
Abb. 4	Zungenschwellung bei HAE	6
Abb. 5	Lippenschwellung bei HAE (Grant et al., 2007)	6
Abb. 6	Erythema marginatum bei HAE (Bork et al., 2006b)	6
Abb. 7	Hereditäres Angioödem - HAE - Diagnose Algorithmus (Bowen et al., 2010)	9
Abb. 8	Klinik hereditäres Angioödem im Vergleich zum ACE-Hemmer induzierten Angioödem (Bas et al., 2010a)	10
Abb. 9	Langzeitprophylaxe Algorithmus für Patienten mit HAE (Bowen et al., 2010)	15
Abb. 10	Die verordnungstärksten Arzneimittelgruppen 2009 –	20
Abb. 11	Verteilung der Hauptdiagnosen des gesamten Patientenkollektivs	28
Abb. 12	Aufteilung der HNO Ödeme in der Nothilfe Großhadern	30
Abb. 13	Primärversorger der Patienten mit angioneurotischem Ödem	31
Abb. 14	Sekundärversorger der Patienten mit angioneurotischem Ödem	32
Abb. 15	Tertiärversorger der Patienten mit angioneurotischem Ödem	33
Abb. 16	Medikamentöse Therapie der Patienten mit angioneurotischem Ödem	34
Abb. 17	Prednisolon Dosis bei Patienten mit angioneurotischem Ödem	35
Abb. 18	Aufenthaltsdauer der Patienten mit angioneurotischem Ödem in Tagen	37
Abb. 19	Nebendiagnosen der Patienten mit Quincke-Ödem	38
Abb. 20	Rezidive der Patienten mit angioneurotischem Ödem	38
Abb. 21	ACE-Hemmer Einnahme der Patienten mit angioneurotischem Ödem	39
Abb. 22	CRP bei Patienten mit angioneurotischem Ödem	40
Abb. 23	Leukozyten bei Patienten mit angioneurotischem Ödem	41
Abb. 24	Quickwert bei Patienten mit angioneurotischem Ödem	42
Abb. 25	aPTT bei Patienten mit angioneurotischem Ödem	42
Abb. 26	Thrombozyten bei Patienten mit angioneurotischem Ödem	43
Abb. 27	C1-Esterase-Inhibitor quantitativ bei Patienten mit angioneurotischem Ödem	44
Abb. 28	C1-Esterase-Inhibitor funktionell bei Patienten mit angioneurotischem Ödem	44

Abb. 29 Durchschnittliche Zeit in Stunden bis zur kompletten Besserung der Symptome bei acht Patienten, die mit Icatibant behandelt wurden, und einer historischen Gruppe von Patienten, die Steroide und Antihistaminika erhielten (Bas et al., 2010b) .....	55
---	----

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1	ICD 10 Codes der DRG Abfrage .....	23
Tab. 2	Prednisolon Therapie bei Patienten mit angioneurotischen Ödem.....	35
Tab. 3	Initiale medikamentöse Therapie der Intensivfälle .....	36
Tab. 4	Mögliche Untertypen der angioneurotischen Ödeme .....	45

## Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. A. Berghaus) durchgeführt.

Nach Abschluss dieser Arbeit gilt mein besonderer Dank:

Meinem Doktorvater und Doktorarbeitsbetreuer, Herrn Priv. Doz. Dr. med. Klaus Stelter, für seine ständige Bereitschaft zur Hilfestellung und unglaublich schnelle Reaktion auf diverse Anfragen. Seine großzügige fröhliche Art und die kompetente Heranführung an wissenschaftliches Arbeiten sowie die konstruktiven Gespräche und die Würdigung meiner Anstrengungen. Eine bessere Betreuung könnte ich mir nicht vorstellen.

Allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians Universität München, und des Archives Großhadern für stets freundliche und unkomplizierte Unterstützung.

Meiner Schwester Christina Bauernschmitt für die Durchsicht der Arbeit und Borys Frankewycz für die Hilfe beim Layout.

Mareike Haack für die Herstellung des Kontaktes zu Priv. Doz. Dr. med. Klaus Stelter.

Pierre Schmitz für die vielen Ratschläge und Hilfen bezüglich wissenschaftlichen Arbeitens.

Meiner lieben Familie, die alles überhaupt ermöglicht hat, und mich bei allem unterstützt.

## **Publikationen**

Veröffentlichung geplant in der internationalen Zeitschrift für HNO - Heilkunde  
"European Archives of Oto-Rhino-Laryngology"