

## Unerwünschte Nebenwirkungen

# Angioödeme durch Medikamente

**Sowohl durch erbliche Belastungen als auch durch bestimmte Medikamente kann es zu einem Mangel an bestimmten Esterase-Inhibitoren im Körper kommen. Der Unterschied zwischen hereditären und ACE-Hemmer-assoziierten Angioödemem liegt in der Geschwindigkeit und der Gefährlichkeit der Schwellungen. Patienten mit Angioödem und Zungenbeteiligung müssen sofort in die Notfallstation.**



Foto: KD

PD Dr. med. Thomas Harr

Sowohl beim hereditären Angioödem (HAE, siehe *Kasten*) als auch bei medikamenteninduzierten Angioödemem spielt das Hormon Bradykinin eine Rolle. Es erhöht die Durchlässigkeit der Blutgefäße, was zu einem Austritt des Blutplasmas in das Gewebe und zu einem Anschwellen des betroffenen Organs führt. Zudem spielt Bradykinin eine wichtige Rolle bei Entzündungen, Gerinnungsreaktionen und anderen Prozessen im Körper. Für die richtige Bradykininbalance im Organismus spielt der C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) eine zentrale

Rolle: Bei einem Mangel oder einer Dysfunktion des C1-INH, erblich bedingt oder durch Medikamente induziert, liegt zu viel Bradykinin vor – es kommt zu Angioödemem. Da Östrogene und Antiandrogene ebenfalls zu einem Abfall von C1 führen können, sind Angioödem-Firstmanifestationen bei pubertierenden Jugendlichen beziehungsweise bei Frauen, die zur Schwangerschaftsverhütung die Pille nehmen, möglicherweise auch auf hormonelle Ursachen zurückzuführen.

Isolierte Angioödemem können sowohl Bradykinin- als auch Histamin-vermittelte Ursachen haben. PD Dr. med. Thomas Harr, Hôpitaux Universitaires de Genève, erläuterte am 7. Burghalde-Allergologie-Symposium in Lenzburg die verschiedenen Wirkmechanismen sowie das Risiko medikamenteninduzierter Angioödemem.

### Histaminerge Angioödemem – auch durch Salade niçoise

Histamin verursacht eine Vasodilatation und erhöht die Permeabilität mit einem intradermalen oder subkutanen Austreten von Plasma in das Ödem. Teilweise sind auch die Nerven betroffen, und es entsteht Juckreiz. Typisch sind jedoch Schleimhautschwellungen mit Bronchokonstriktion. Histaminerge Angioödemem können als Angioödem ohne Urtikaria auftreten; dabei kann es auch ohne Hautsymptome zu einem anaphylaktischen Schock kommen. Häufiger manifestieren sie sich als Angioödem mit Urtikaria oder als reine Urtikaria. Sei eine Urtikaria festzustellen, sei eine histaminerge Ursache wesentlich wahrscheinlicher, sagte Harr. Dabei werden drei Formen unterschieden: Das klassische IgE-vermittelte Angioödem wird spezifisch aktiviert und geht auf bestimmte Medi-

kamente (z.B. Penicillin), gewisse Nahrungsmittel oder Bienen- und Wespengifte zurück. Es gibt aber auch unspezifische Verursacher histaminerger Angioödemem, wie die meisten klassischen Opiate, gewisse Nahrungsmittel (z.B. Krebstiere) oder bestimmte Gifte.

Schliesslich ist auch eine exogene Intoxikation durch Histamine möglich. «Gerade beim Thunfischsalat, beispielsweise einer Salade niçoise, braten die Köche den Thunfisch gerne kurz an, wenn er nicht mehr so ganz frisch ist. Dann merken es die Gäste nicht», berichtete der Genfer Allergologe. Während bei rohem Fisch eine bakteriell verursachte Histamin-kontamination (Scombrottoxine) am Geschmack eher zu erkennen sei, sei dies bei angebratenem Fisch deutlich schwieriger. Braten, Kochen oder Einfrieren führt aber nicht zu einer Inaktivierung der hitze- und kälteresistenten Scombrottoxine, die Gefahr bleibt bestehen, auch wenn man sie nicht mehr schmecken kann. So habe sich nach Verzehr einer Salade niçoise einmal eine ganze Familie mit ähnlichen Symptomen vorgestellt, berichtete der Spezialist.

Da die Symptome einer histaminerger Intoxikation und einer echten allergischen Reaktion die gleichen seien, könne bei jedem einzelnen Patienten weder eine echte allergische Reaktion noch eine Intoxikation a priori ausgeschlossen werden, so Harr.

### Bradykinin-Angioödemem ohne Urtikaria

Patienten mit Bradykinin-vermittelten Angioödemem haben in den allermeisten Fällen keine Nesselsucht. Dagegen sind gastrointestinale Beschwerden möglich.

Isolierte Angioödemem können also sowohl Bradykinin- als auch Histamin-vermittelte Ursachen haben. Prinzipiell empfehle es sich immer, den gesamten Körper der betroffenen Person anzuschauen, weil zusätzliche Anzeichen für urtikarische Läsionen eher für einen histaminerger Ursprung sprächen. Dieser Unterschied sei für eine Behandlung wichtig, erklärte Harr. Damit nichts verpasst werde, sollte auch ungeklärten Magen-Darm-Beschwerden nachgegangen werden.

### Vorsicht bei ACE-Hemmer-assoziierten Angioödemem

Nicht nur eine erbliche Belastung, sondern auch bestimmte Medikamente können den C1-Esterase-Inhibitor im Körper

Kasten:

### Hereditäres Angioödem (HAE)

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene autosomal-dominant vererbte Erkrankung, deren erste Attacken fast immer vor dem 30. Lebensjahr auftreten. Die Anzahl solcher Ereignisse ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich und kann einmal pro Jahr bis einmal pro Woche betragen. Laut Schätzungen sind etwa 2 bis 10 von 100 000 Menschen betroffen. In der Schweiz ist bei etwa 160 Patienten ein HAE diagnostiziert. Bei rund jedem vierten HAE-Betroffenen ist eine Spontanmutation des C1-Esterase-Inhibitors-(C1-INH-)Gens für die Erkrankung verantwortlich. Da HAE selten und relativ unbekannt sind, wird bei vielen Patienten die Diagnose erst nach Jahren gestellt.

#### Mangel an C1-Esterase-Inhibitor – zu viel Bradykinin

Heute werden drei Typen des HAE unterschieden, wobei die beiden häufigeren Formen durch einen Mangel respektive eine Dysfunktion des C1-INH gekennzeichnet sind. Der C1-INH reguliert unter anderem die körpereigene Produktion von Bradykinin. Bei der häufigsten Form der HAE (85% der Patienten) handelt es sich um einen Synthesedefekt des C1-INH, die etwas seltenere Form (15% der Patienten) beruht auf einer funktionellen Insuffizienz des C1-INH. Beides führt zu einem Mangel des Komplementfaktors C4. Die zumeist prallen, nicht erythematösen, sondern blassen Schwellungen der Haut treten bei beiden Typen meist im Gesicht, an den Händen und Füßen sowie im Genitalbereich auf. Die meisten Patienten haben ausser den Hautschwellungen auch eine gastrointestinale Symptomatik, wobei es zu krampfartigen Abdominalschmerzen sowie Übelkeit mit Brechreiz kommen kann. Ödeme des Rachens, der Nase oder der Zunge sind besonders gefährlich und können lebensbedrohlich sein.

Erst seit ein paar Jahren ist bekannt, dass es unter den HAE noch eine dritte Form gibt. Dieser Typ 3 tritt in weniger als 1 Prozent aller HAE auf und ist – genetisch bedingt – bei Frauen häufiger als bei Männern. Sowohl C1- als auch C4-Spiegel sind bei dieser Form normal.

reduzieren. Seine Verminderung hat weitreichende Konsequenzen, da der Inhibitor eine ganze Reihe unterschiedlicher Funktionen wahrnimmt. So wirkt er hemmend auf Plasmin, auf den Faktor XII und auf Kallikrein. Kommt es zu einer Störung des C1-Inhibitors, erhöht sich die Konzentration dieser drei Enzyme konstant, was zu einem Anstieg von Bradykinin führt. Letzteres bewirkt über die Aktivierung bestimmter Rezeptoren eine Vasodilatation und Permeabilitäts-erhöhung – alles ohne das Zutun von Histamin, wie Harr betonte.

Eine Reihe weiterer Enzyme (Kinase II, Aminopeptidase P, neutrale endogene Peptidase, Dipeptidylpeptidase IV) sorgen normalerweise dafür, dass Bradykinin wieder abgebaut wird. Bei Abbaustörungen durch Medikamente, wie zum Beispiel ACE-Hemmer, kann es zum Auftreten eines Bradykinin-vermittelten Angioödems kommen. Normalerweise sind ACE-Hemmer jedoch kein Problem, da sie nur eines der vier Enzyme blockieren (Kinase II) und die anderen diesen Verlust kompensieren. Allerdings können Zusatzfaktoren wie Stress, Traumata, Infektionen oder Operationen auch die übrig gebliebenen regulatorischen Enzyme stören und dadurch den Abbau von Bradykinin verhindern.

So ist übrigens auch erklärbar, warum manche Bradykinin-vermittelten, medikamentös verursachten Angioödeme erst nach fünf- oder zehnjähriger Behandlung mit ACE-Hemmern auftreten. Erst ein aussergewöhnliches Ereignis, wie eine Infektion oder eine andere Belastung, führt dann zur Entstehung des Angioödems.

#### Vorsicht auch bei weiteren Medikamenten

Die durch ACE-Hemmer getriggerten Angioödeme können noch 12 bis 24 Wochen nach Absetzen des Medikaments auftreten. Der Unterschied zwischen hereditären Angioödemern und ACE-Hemmer-assoziierten Angioödemern liegt in der Geschwindigkeit und der Gefährlichkeit der Schwellungen. «Wenn ein Patient unter ACE-Hemmung mit einem Angioödem in die Praxis kommt und seine Zunge geschwollen ist, sollte man ihn schnellstmöglich in ein Zentrumsspital überweisen. Die Entwicklung eines ACE-assoziierten Angioödems ist oft eine Frage von wenigen Stunden und daher sehr gefährlich», sagte der Genfer Spezialist warnend. Nicht alle ACE-Hemmer haben das gleiche Risiko: Während Captopril das relative Angioödemrisiko verdoppelt, wird es unter Lisinopril vervierfacht. Das absolute Risiko, ein ACE-assoziiertes Angioödem zu entwickeln, liegt unter allen mit ACE-Hemmern behandelten Patienten bei 0,65 Prozent, wobei Afroamerikaner rund doppelt so häufig betroffen sind wie andere Ethnien.

Neuerdings weiss man, dass auch die Kombination von ACE-Hemmern mit Gliptinen das Bradykinin-assoziierte Angioödemrisiko um den Faktor 4,5 erhöht. Auch Sartane führen zu einer vermehrten Akkumulation von Bradykinin; der Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Trotzdem könne bei leichten ACE-assoziierten Angioödemern der ACE-Hemmer durch ein Sartan ausgetauscht werden, sagte Harr. Handelte es sich jedoch um ein schweres Ereignis, wird empfohlen, auch die Sartane aus der Medikation zu streichen. Wer bereits einmal auf ACE-Hemmer reagiert hat, sollte auch mit dem Kombinationspräparat Sacubitril/Valsartan, das bei systolischer Herzinsuffizienz eingesetzt wird, mit dem Antihypertensivum Aliskiren und dem mTOR-Hemmer Rapamycin vorsichtig sein. ▲

Klaus Duffner

Quelle: Referat von PD Dr. med. Thomas Harr: «Angioödem durch Medikamente: ACE-Hemmer & Co.» 7. Burghalde-Allergologie-Symposium Lenzburg, 13. September 2018.