



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar

**Ursachen und Risikofaktoren akuter Angioödeme  
der oberen Atem-Schluckstraße**

- eine retrospektive Studie -

Matthias Hubert Janssen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar

## **Ursachen und Risikofaktoren akuter Angioödeme der oberen Atem- Schluckstraße**

- eine retrospektive Studie -

Matthias Hubert Janssen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. M. Bas

2. Prof. Dr. H. A. Bier

Die Dissertation wurde am 27.01.2015 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2016 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Einführung .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Grundlagen .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1. Histamin-induzierte Angioödeme .....</b>	<b>10</b>
2.1.1. Allergisch bedingte Angioödeme .....	11
<b>2.2. Bradykinin-induzierte Angioödeme.....</b>	<b>13</b>
2.2.1. Angioödeme durch BK-Abbaustörung .....	17
2.2.1.1. ACE-Hemmer-induzierte AÖ .....	17
2.2.1.2. AT1-Blocker-induzierte AÖ.....	20
2.2.1.3. Renin-Antagonisten-induzierte AÖ.....	21
2.2.2. Angioödeme durch Bradykininbildungsstörungen.....	21
2.2.2.1. Hereditäre Angioödeme (hereditary Angioedema – HAE).....	21
2.2.2.2. Erworbene Angioödeme (Acquired Angioedema – AAE) .....	24
<b>2.3. Inflammatorisch verursachte Angioödeme .....</b>	<b>25</b>
<b>2.4. Angioödeme aufgrund anderer Ursachen .....</b>	<b>27</b>
2.4.1. Idiopathische Angioödeme .....	27
2.4.2. Pseudoallergische Angioödeme .....	27
<b>2.5. Schweregradeinteilung und kritische Verläufe .....</b>	<b>28</b>
2.5.1. Schweregradeinteilung .....	28
2.5.2. Kritische Verläufe.....	29
<b>2.6. Diagnostik.....</b>	<b>29</b>
2.6.1. Histamin-induzierte Angioödeme .....	31
2.6.1.1. Allergisch bedingte Angioödeme .....	31
2.6.2. Bradykinin-induzierte Angioödeme .....	31
2.6.2.1. RAAS-Blocker-induziertes Angioödem.....	31
2.6.2.2. Hereditäre Angioödeme.....	32
2.6.2.3. Erworbene Angioödeme .....	33
2.6.3. Inflammatorisch verursachte Angioödeme.....	33
2.6.3.1. Infektiös bedingte Angioödeme .....	33
2.6.3.2. Malignombedingte Angioödeme .....	33

2.6.3.3. <i>Chemisch-physikalisch bedingte Angioödeme</i> .....	33
2.6.4. <i>Andere Angioödeme</i> .....	34
2.6.4.1. <i>Idiopathische Angioödeme</i> .....	34
2.6.4.2. <i>Pseudoallergische Angioödeme</i> .....	34
<b>2.7. Therapie</b> .....	<b>34</b>
2.7.1. <i>Histamin-induzierte AÖ</i> .....	35
2.7.2. <i>Bradykinin-induzierte AÖ</i> .....	36
2.7.2.1. <i>RAE /AAE</i> .....	38
2.7.2.2. <i>HAE mit C1-INH-Defizienz</i> .....	39
2.7.2.3. <i>HAE TYP III</i> .....	41
2.7.3. <i>Inflammatorisch bedingte Angioödeme</i> .....	42
2.7.3.1. <i>Infektiös bedingte Angioödeme</i> .....	43
2.7.3.2. <i>Malignombedingte Angioödeme</i> .....	43
2.7.3.3. <i>Chemisch-Physikalisch bedingte Angioödeme</i> .....	44
2.7.4. <i>Andere Angioödemursachen</i> .....	44
2.7.4.1. <i>Idiopathische Angioödeme</i> .....	44
2.7.4.2. <i>Pseudoallergische Angioödeme</i> .....	45
<b>3. Fragestellung</b> .....	<b>46</b>
<b>4. Material und Methoden</b> .....	<b>48</b>
<b>4.1. Auswahlkriterien des Patientengutes</b> .....	<b>48</b>
<b>4.2. Datenerfassung</b> .....	<b>50</b>
<b>4.3. Datenverarbeitung</b> .....	<b>51</b>
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>53</b>
<b>5.1. Ergebnisse zu den Hauptfragestellungen</b> .....	<b>53</b>
5.1.1. <i>Verteilung der verschiedenen Ätiologien</i> .....	53
5.1.2. <i>Altersverteilung</i> .....	55
5.1.3. <i>Lokalisationen und assoziiertes Risiko</i> .....	56
5.1.4. <i>Schweregradeinteilung und assoziiertes Risiko</i> .....	58
5.1.5. <i>Symptome und assoziiertes Risiko</i> .....	60
5.1.6. <i>Hospitalisierungsdauer</i> .....	63
5.1.7. <i>Darstellung der durchgeführten Therapien</i> .....	64
5.1.7.1. <i>Infektiös bedingte Angioödeme</i> .....	64
5.1.7.2. <i>RAAS-Blocker-induzierte Angioödeme</i> .....	65
5.1.7.3. <i>Idiopathische Angioödeme</i> .....	66
5.1.7.4. <i>Malignombedingte Angioödeme</i> .....	67
5.1.7.5. <i>Allergisch bedingte Angioödeme</i> .....	68

5.1.7.6. Traumatisch bedingte Angioödeme .....	68
5.1.7.7. Hereditäre Angioödeme.....	68
5.1.8. Labordiagnostik .....	68
<b>5.2. RAAS-Blocker-induzierte Angioödeme.....</b>	<b>70</b>
5.2.1. Genauere Betrachtung der RAE-Fälle .....	70
5.2.2. RAE im Vergleich mit anderen primären Angioödemem.....	76
5.2.2.1. Altersverteilung.....	76
5.2.2.2. Lokalisationen und Symptomatik.....	77
5.2.2.3. Schweregradeinteilung, kritische Verläufe und Hospitalisierungsdauer .....	77
5.2.2.4. Labordiagnostik .....	79
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>81</b>
<b>6.1. Diskussion der Hauptfragestellungen.....</b>	<b>81</b>
6.1.1. Verteilung der verschiedenen Ätiologien .....	81
6.1.2. Altersverteilung .....	82
6.1.3. Lokalisationen und assoziiertes Risiko .....	84
6.1.4. Schweregradeinteilung und assoziiertes Risiko.....	85
6.1.5. Symptome und assoziiertes Risiko .....	88
6.1.6. Hospitalisierungsdauer .....	89
6.1.7. Darstellung der durchgeführten Therapien .....	89
6.1.8. Labordiagnostik .....	90
<b>6.2. RAAS-Blocker-induzierte Angioödeme.....</b>	<b>91</b>
6.2.1. Genauere Betrachtung der RAAS-Blocker-induzierten Angioödeme.....	91
6.2.2. RAE im Vergleich mit anderen primären Angioödemem.....	94
6.2.2.1. Altersverteilung.....	94
6.2.2.2. Lokalisationen und Symptomatik.....	94
6.2.2.3. Schweregradeinteilung, kritische Verläufe und Hospitalisierungsdauer .....	95
6.2.2.4. Labordiagnostik .....	96
<b>7. Zusammenfassung.....</b>	<b>100</b>
<b>8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>101</b>
<b>8.1. Abbildungen .....</b>	<b>101</b>
<b>8.2. Tabellen .....</b>	<b>103</b>
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>105</b>
<b>10. Lebenslauf.....</b>	<b>116</b>
<b>11. Danksagung .....</b>	<b>117</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAE	= Acquired Angioedema
ACE	= Angiotensin-Converting-Enzyme
ACE-I	= ACE-Inhibitor
ALT	= Alanin-Aminotransferase
ANA	= Antinukleäre Antikörper
ANCA	= Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
ANOVA	= Varianzanalyse (analysis of variance)
AÖ	= Angioödem
aPTT	= aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	= Aspartat-Aminotransferase
ASS	= Acetylsalicylsäure
AT <sub>1</sub> -Blocker	= Angiotensin-Rezeptor-1-Antagonist
B2R	= Bradykinin-B2-Rezeptor
BK	= Bradykinin
C1-INH	= C1-Esterase-Inhibitor
C1q	= Untereinheit des Komplementproteins C1
cAMP	= cyclisches Adenosinmonophosphat
CRP	= C-reaktives Protein
DAG	= Diacylglycerol
EDHF	= endothelium-derived-hyperpolarisation-factor

ENA	= extrahierbare nukleäre Antigene
eNOS	= endotheliale NO-Synthase
ER	= endoplasmatisches Retikulum
FcεRI	= Fc-Epsilon-Receptor-1
GGT	= γ-Glutamyltransferase
HAE	= Hereditäres Angioödem
HMWK	= high-molecular-weight kininogen
IP <sub>3</sub>	= Inositol 1,4,5,-Triphosphat
ITN	= Intubationsnarkose
95%-KI	= 95%-Konfidenzintervall
NSAR	= Nicht-steroidales Antirheumatikum
NO	= Stickstoffmonoxid
OR	= odds ratio
PAE	= Pseudoallergisches Angioödem
PGI <sub>2</sub>	= Prostazyklin
PLA <sub>2</sub>	= Phospholipase A <sub>2</sub>
PLC	= Phospholipase C
RAAS	= Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAE	= Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Blocker- induziertes Angioödem
RAST	= Radio-Allergo-Sorbens-Test
SD	= Standardabweichung (standard deviation)

T3	= Triiodthyronin
T4	= Tetraiodthyronin
TSH	= Thyreotropin
UAW	= unerwünschte Arzneimittelwirkung



## 1. Einführung

Angioödeme, auch Quincke-Ödem oder veraltet angioneurotisches Ödem, sind sporadisch oder episodisch auftretende, vorübergehende, umschriebene Schwellungen der Subkutis beziehungsweise der Submukosa. Auch glatte Muskelzellen sind nach neuesten, bislang unveröffentlichten Erkenntnissen involviert. Erste genauere Beschreibung und Untersuchungen zu diesen Angioödemem gehen zurück auf John Laws Milton, 1876 und Heinrich Irenäus Quincke, 1882. Verursacht werden sie durch eine akute vaskuläre Hyperpermeabilität submuköser oder subkutaner Kapillaren beziehungsweise postkapillärer Venolen mit konsekutiver Flüssigkeitsverschiebung in das Interstitium. Im Gegensatz zur Urtikaria, bei der es zu einer histaminvermittelten Quaddelbildung als Ödem des Coriums (obere Hautschichten) kommt, verursachen Angioödeme in der Regel keinen Juckreiz und gehen primär nicht mit einer Rötung einher. Angioödeme sind als Symptom verschiedener Erkrankungen zu verstehen, deren Pathomechanismen sich teils deutlich voneinander unterscheiden. Unter der Vielzahl körpereigener Substanzen mit potentiell Einfluss auf die Gefäßpermeabilität nehmen Histamin und Bradykinin eine besondere Rolle ein. Histamin ist der pathophysiologisch bedeutsamste Mediator allergischer Angioödeme, Bradykinin nimmt eine Schlüsselrolle in der Entstehung der Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-(RAAS)-Blocker-induzierten Angioödeme (RAE), der hereditären (HAE) und der erworbenen (AAE) Angioödeme ein. Im Falle inflammatorisch bedingter Angioödeme, wie infektiös bedingten, malignombedingten und chemisch-physikalisch bedingten Angioödemem, sind eine Vielzahl von gefäßpermeabilitätserhöhenden Mediatoren und Prozessen bekannt, ohne dass einem dieser Faktoren eine ähnlich herausragende Schlüsselrolle zugewiesen werden kann. Eine spezielle Angioödemform stellen die pseudoallergischen Angioödeme dar, deren

Pathomechanismus eng mit spezifischen Eigenschaften der auslösenden Substanz zusammenhängt. Des Weiteren gibt es die idiopathischen, das heißt pathophysiologisch bislang nicht verstandenen Angioödeme unklarer Ursache. Aus klinischer Sicht scheint eine Einteilung der Angioödemursachen bezüglich der auslösenden Mediatoren beziehungsweise Prozesse sinnvoll, da sie sich jeweils zum einen pathophysiologisch, zum anderen in den pharmakologischen Angriffspunkten ähneln. Folglich lassen sich vier verschiedene Ursachengruppen unterscheiden (s. Abb. 1.1)

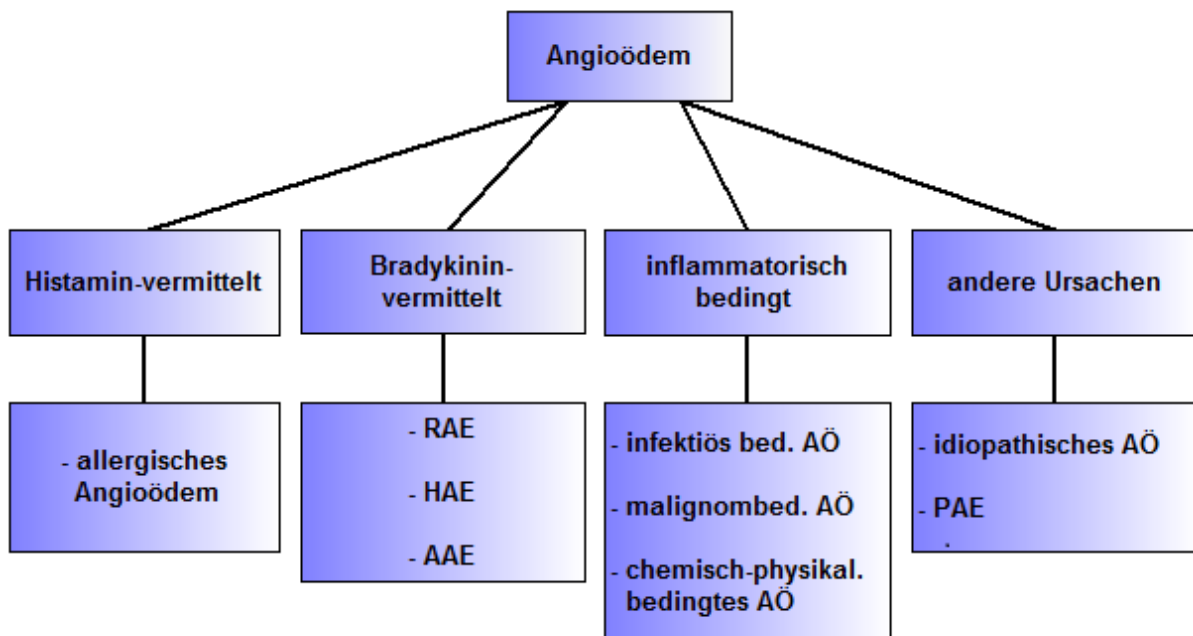


Abb. 1.1: Übersicht über die Einteilung der wichtigsten Angioödemursachen

In dieser Arbeit werden zur besseren Vergleichbarkeit der verschiedenen Ursachen alle nicht-entzündlich bedingten Angioödeme als „primäre Angioödeme“ bezeichnet, entzündliche Angioödeme entsprechend als „sekundäre Angioödeme“. Zwar können Angioödeme überall im Körper, einschließlich der inneren Organe, auftreten, jedoch manifestieren sie sich vorzugsweise im Gesicht, der oberen Atem-Schluckstraße und etwas seltener im Gastrointestinaltrakt.

Während solitäre Manifestationen an Rumpf, Extremitäten oder im Gesicht zu Druckgefühl, Schmerzen oder kosmetischen Einschränkungen führen können, kann ein Befall der oberen Atem-Schluckstraße zu einer lebensbedrohlichen Asphyxie führen und bedarf somit intensiver medizinischer Überwachung und Versorgung (Bas et al. 2006b). Die Beteiligung des Gastrointestinaltraktes führt neben starken Schmerzen, Erbrechen, Stuhlverhalt und Durchfall, bei Verkennen der Ursache, möglicherweise sogar zu unnötigen operativen Eingriffen, mit den damit verbundenen Risiken (Kothari et al. 2011). Selbst wenn sich ein Befund klinisch eindeutig als Angioödem darstellt, gestaltet sich eine sichere Diagnose der zugrunde liegenden Erkrankung, und damit die Wahl der Therapie, im Akutfall meist schwierig. Zum einen sind Angioödeme bezüglich ihrer Genese klinisch kaum zu differenzieren, zum anderen bedeutet die Generierung der notwendigen Laborwerte eine meist inakzeptable Zeitverzögerung. In Anbetracht des zunehmenden Verständnisses, insbesondere der Bradykinin-induzierten Angioödeme, sowie der Entwicklung neuer, zielgerichtet wirksamer Medikamente, wird somit die Diagnostik mehr und mehr zum Nadelöhr auf dem Weg zur erfolgreichen Therapie. Umso wichtiger ist die Kenntnis der möglichen Angioödemursachen und ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen.

## 2. Grundlagen

Zunächst sollen nun die einzelnen angioödemverursachenden Erkrankungen, der oben genannten Einteilung folgend (Abb. 1.1), näher erläutert werden. Des Weiteren folgt eine Übersicht über das diagnostische Vorgehen sowie die therapeutischen Möglichkeiten.

### 2.1. Histamin-induzierte Angioödeme

Histamin, ein biogenes Amin, welches durch die Histidindecaboxylase aus der Aminosäure Histidin gebildet wird, hat im menschlichen Organismus vielfältige Aufgaben. Neben der Beteiligung an Entzündungsreaktionen und seiner Rolle in der Immunabwehr ist es unter anderem auch im Gastrointestinaltrakt in Magensäureproduktion und Motilität sowie als Neurotransmitter im ZNS, in den Schlaf-Wach-Rhythmus und die Appetitkontrolle involviert. Seine zahlreichen Wirkungen vermittelt Histamin über vier verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> und H<sub>4</sub>. Histamin gilt als der hauptverantwortliche Mediator in der Pathogenese der allergisch bedingten Angioödeme. Dabei scheint vor allem die gefäßpermeabilitätserhöhende Wirkung des Histamins am H<sub>1</sub>-Rezeptor auf Gefäßendothelzellen pathogenetisch bedeutsam. Dies konnte aufgrund der guten Wirksamkeit von H<sub>1</sub>-Blockern bei allergisch bedingten Angioödemem vermutet und durch Untersuchungen an H<sub>1</sub>-Rezeptor-defizienten Mäusen bestätigt werden (Nakahara et al. 2000; Spada et al. 1986; Calonge et al. 1990). Durch Bindung an den H<sub>1</sub>-Rezeptor auf Endothelzellen kommt es unter anderem durch Phosphorylierung von Cadherinen,  $\beta$ -Catenin und Plakoglobin zu einer vorübergehenden Öffnung interzellulärer Lücken, und somit zu einer erhöhten

Permeabilität (MAJNO und PALADE 1961; Andriopoulou et al. 1999). Im Folgenden sollen lediglich die für die Pathogenese der Angioödeme relevanten physiologischen Prozesse der Histaminfreisetzung und -wirkung erläutert werden.

### **2.1.1. Allergisch bedingte Angioödeme**

Bei Allergien im Allgemeinen kommt es zu einer überschießenden Immunreaktion auf ein spezifisches, an sich harmloses Antigen, welches in diesem Fall als Allergen bezeichnet wird. Da diese Immunreaktion nur durch bereits bekannte, spezifische Allergene ausgelöst wird, muss eine Sensibilisierung bei einem früheren Kontakt mit eben diesem erfolgt sein. In Folge dieses Erstkontaktes kommt es in letzter Konsequenz zur Bildung von allergenspezifischen IgE-Antikörpern, welche dieses Allergen nun bei erneuter Exposition direkt erkennen und eine Immunreaktion induzieren. Im Falle der allergisch bedingten oder IgE-vermittelten Angioödeme handelt es sich um eine allergische Typ-1-Reaktion nach Coombs und Gell (Bernstein und Moellman 2012). Prädilektionstellen dieser histaminvermittelten Angioödembildung sind das Gesicht, insbesondere Lippen und der Periorbitalbereich, sowie der Genitalbereich. Besonders häufig identifizierte Allergene bei dieser, auch als Sofort-Typ bezeichneten Allergieform sind Pollen, Tierhaare, Bestandteile von Milben, Nahrungsmittel wie zum Beispiel Fisch, Hühnereiweiß, Nüsse aber auch Medikamente wie Penicillin. Auf zellulärer Ebene kommt hierbei den Mastzellen und basophilen Granulozyten die größte Bedeutung zu. Diese exprimieren an ihrer Oberfläche den hochaffinen IgE-Rezeptor  $Fc\epsilon RI$ , welcher bei dessen Aktivierung per Quervernetzung zweier  $Fc\epsilon RI$  durch Antigene spezifischer Allergene oder IgE-Antikörper, die Freisetzung einer Vielzahl proinflammatorischer Substanzen, einschließlich des Histamins, vermittelt. Die Freisetzung erfolgt durch Exozytose präformierter intrazellulärer Vesikel durch deren

Verschmelzung mit der Zellwand. Dieser Vorgang wird auch als Degranulation bezeichnet. Besagte Vernetzung der IgE-Rezeptoren führt über Phosphorylierung rezeptorassoziierter Tyrosinkinasen zur Aktivierung der Phospholipase C (PLC), welche wiederum Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP<sub>2</sub>) in die beiden Second Messenger Inositol-1,4,5-Trisphosphat (IP<sub>3</sub>) und Diacylglycerin (DAG) spaltet (Holowka et al. 2012; Sim et al. 2006). Während IP<sub>3</sub> über die entsprechenden Rezeptoren im endoplasmatischen Retikulum eine Kalziumausschüttung ins Cytosol induziert und im Verlauf auch zu einer Erhöhung der Offenwahrscheinlichkeit plasmamembranständiger Kalziumkanäle führt, trägt DAG zur Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) bei, welche wiederum an mehreren Signalkaskaden in Richtung Zellkern und somit an Aufrechterhalt und Fortgang der Immunreaktion beteiligt ist (Sim et al. 2006; Janeway 2002). Im Verlauf dieser komplexen Reaktionen, kommt es zur Degranulation der intrazellulären Vesikel durch Exozytose (s. Abb. 2.1). Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass neben dieser IgE-abhängigen Ausschüttung in basophilen Granulozyten noch alternative, IgE-unabhängige Prozesse existieren, die ebenfalls zur Degranulation und somit zur Histaminfreisetzung führen können. Unter anderem kann Komplement C5a, wohl über CD88 als Rezeptor die Exozytose einleiten (Schroeder et al. 1995; Falcone et al. 2000). Die Komplexität dieser Prozesse soll hier auf ein für diese Arbeit relevantes Maß reduziert wiedergegeben werden. Für eine vertiefte und aktuelle Darstellung sei an dieser Stelle auf entsprechende Arbeiten hingewiesen (Holowka et al. 2012; Sim et al. 2006; Nakagomi et al. 2012).

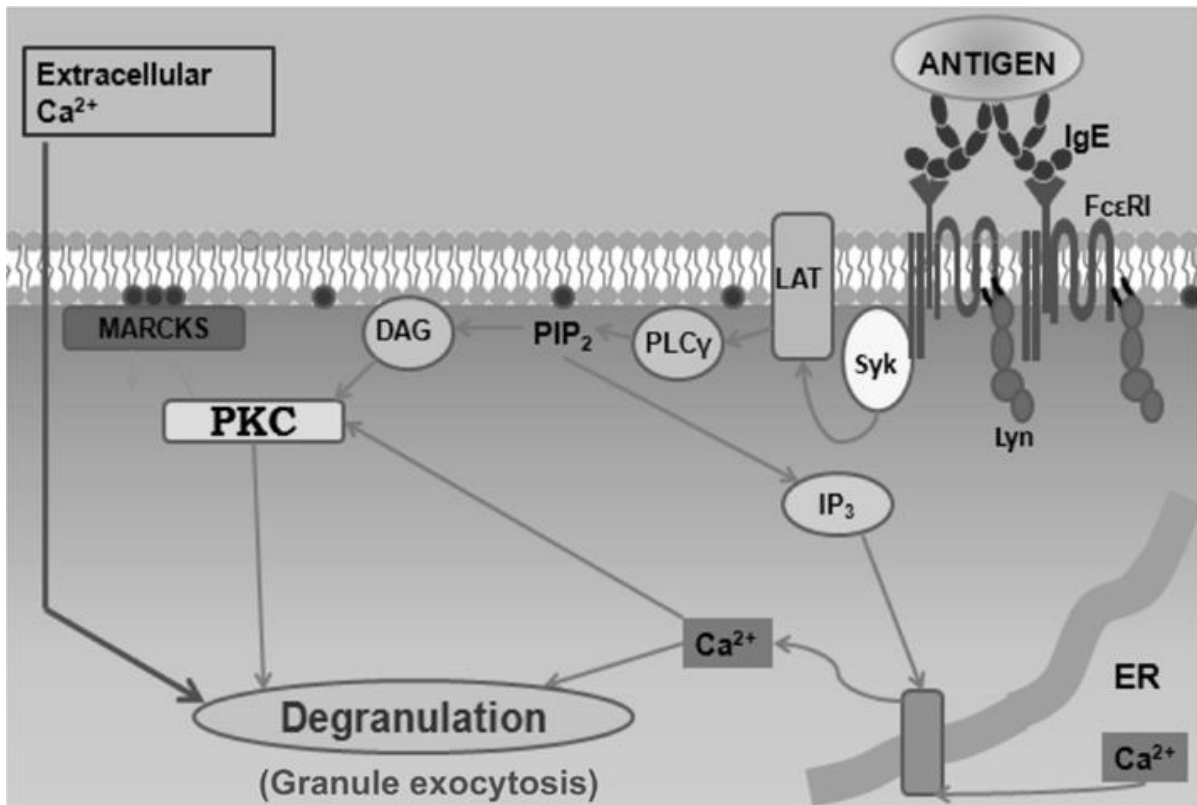


Abb. 2.1: Vereinfachte schematische Darstellung der FcεRI-Aktivierung und des daraus resultierenden Anstiegs des intrazellulären Kalziumspiegels mit konsekutiver Exozytose der Mastzellgranula. DAG=Diacylglycerin, ER=endoplasmatisches Retikulum, IP<sub>3</sub>=Inositoltriphosphat, lat=linker for activation of T-cells, lyn=ick/yes-verwandte neue Tyrosinkinase, MARCKS=Myristoylated alanine-rich C-kinase substrate, PKC=Proteinkinase C, PLCγ=Phospholipase C, PIP<sub>2</sub>=Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, syk=spleen tyrosine kinase. (Holowka et al. 2012).

## 2.2. Bradykinin-induzierte Angioödeme

Zu den Bradykinin-induzierten Angioödemem zählen neben den RAAS-Blocker-induzierten Angioödemem und den hereditären Angioödemem auch die wesentlich selteneren erworbenen Angioödeme (AAE). Die gemeinsame Endstrecke ist in diesen Fällen eine vorübergehende, lokale, episodisch auftretende und verstärkte Bradykininwirkung am Bradykinin-B2-Rezeptor (Nussberger et al. 1998; Nussberger et al. 1999; Cugno et al. 2003) mit konsekutiver Vasodilatation und Permeabilitätserhöhung des Endothels. Diese führt zum Flüssigkeitsaustritt in das Interstitium und somit zum Angioödem. Die erhöhte Bradykininwirkung beruht

entweder auf einer erhöhten Bradykininbiosynthese oder auf einer verminderten Bradykininelimination (s. Abb. 2.2)

<b>Bradykinin-induzierte Angioödeme</b>		
<b>Bradykinin-Abbaustörung</b>	<b>fehlregulierte Bradykinin-Bildung</b>	
<b>RAE (iatrogen)</b>	<b>HAE (hereditär)</b>	<b>AAE (erworben)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ACE-Hemmer</li> <li>- AT<sub>1</sub>-Antagonisten (Sartane)</li> <li>- direkte Reninhemmer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HAE Typ I (C1-INH-Mangel)</li> <li>- HAE Typ II (C1-INH-Dysfunktion)</li> <li>- HAE Typ III (Faktor XII-Dysfunktion)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhter C1-INH-Verbrauch</li> <li>- C1-INH-Antikörper (im Rahmen versch. systemischer Erkrankungen)</li> </ul>

Abb. 2.2: Einteilung von Bradykinin-induzierten Angioödemem nach der auslösenden Ursache (RAE: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Blocker-induziertes Angioödem, HAE: hereditäres Angioödem, AAE: Erworbenes Angioödem, C1 INH: C1-Inhibitor)

Bradykinin (BK) ist ein Nonapeptid aus der Familie der Kinine und wird physiologischerweise durch die Serinprotease Kallikrein vom High-Molecular-Weight-Kininogen (HMWK) abgespalten (Bhoola et al. 1992). Kallikrein wiederum wird mittels proteolytischer Spaltung durch den aktivierten Blutgerinnungsfaktor XII (Hageman-Faktor) aus Präkallikrein synthetisiert (Bhoola et al. 1992). Die Elimination des Bradykinins erfolgt auf mehreren Wegen. Neben der Carboxypeptidase N, der Aminopeptidase P, der neutralen Endopeptidase und der Dipeptidyl Peptidase IV (Erdos und Sloane 1962; Blais, JR et al. 1999; Farmer 1997), auch durch das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) (Yang HY und Erdös EG 1967), welches als Angriffspunkt der ACE-Hemmer von großer pharmakologischer Bedeutung ist (s.



Abb. 2.3). Eine wichtige Rolle in der Regulation der Bradykininsynthese spielt der C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH), ein Serin-Protease-Inhibitor aus der Familie der Serpine. C1-INH reguliert die Generierung von Kininen wie Bradykinin durch Inhibierung des Faktors XIIa (aktivierter Hageman-Faktor) und des Plasmakallikreins (Schreiber et al. 1973). Des Weiteren kommt C1-INH durch Inaktivierung des Faktors XIa und des Thrombins, als Inhibitor von C1r und C1s sowie als Plasmininhibitor eine wichtige Rolle in der Kontrolle des Gerinnungs-, des Komplement- und des fibrinolytischen Systems zu (s. Abb. 2.3) (Sim et al. 1979; Wuillemin et al. 1995; Ratnoff et al. 1969; Forbes et al. 1970).

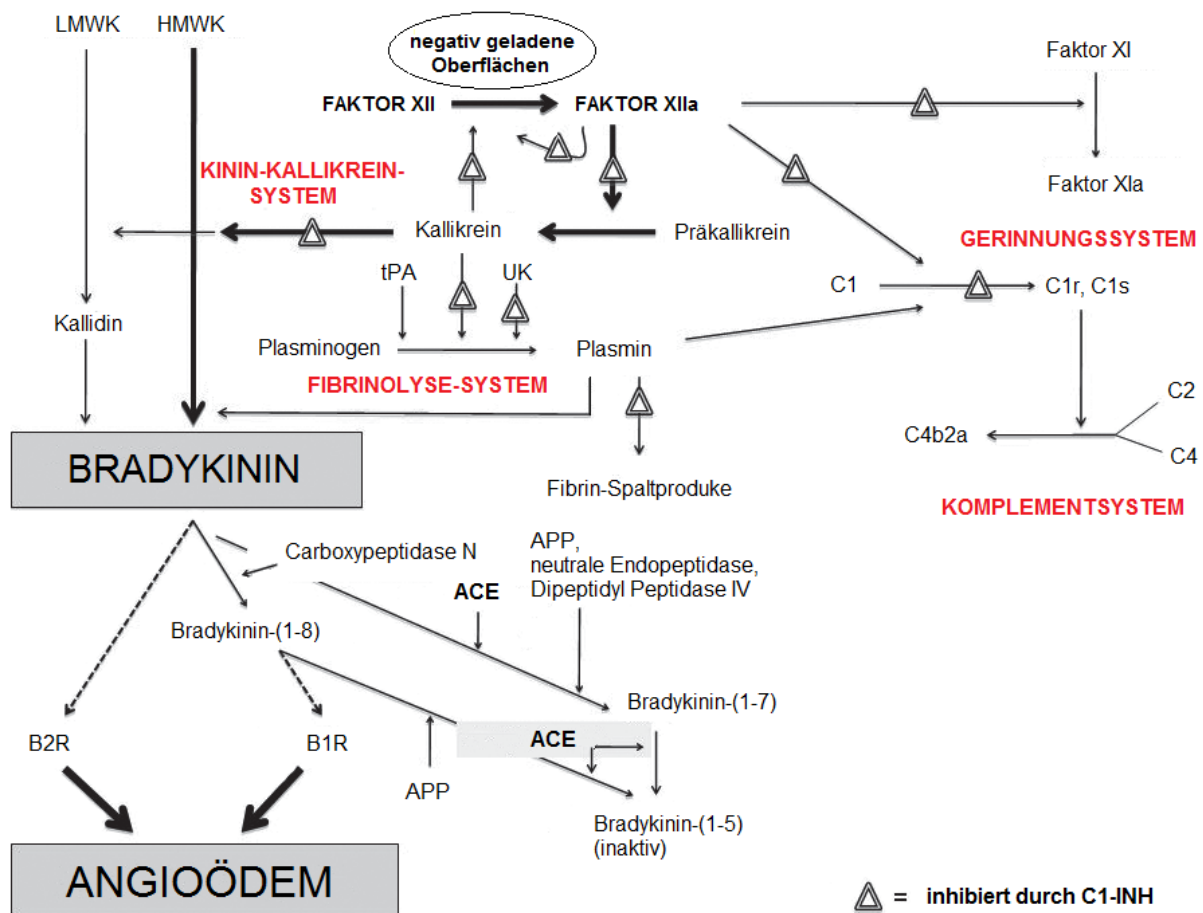


Abb. 2.3: Übersicht über die vielfältigen Wirkungen des C1-INH im Kinin-Kallikrein-System, im Gerinnungssystem, im Fibrinolyse-System und im Komplementsystem sowie über die Elimination des Bradykinins. BK = Bradykinin; B2R = Bradykinin-B2-Rezeptor; B1R = Bradykinin-B1-Rezeptor; LMWK = low-molecular-weight kininogen; HMWK = high-molecular-weight kininogen; ACE = Angiotensin-converting enzyme; C1-INH = C1-Esterase-Inhibitor; APP = Aminopeptidase P; UK = Urokinase; tPA = tissue plasminogen activator. Modifiziert aus (Caballero et al. 2011))

C1-INH inhibiert physiologischerweise das Kallikrein, welches die Bildung von Bradykinin aus Kininogenen katalysiert. Ist C1-INH in seiner Funktion gestört, sei es durch C1-INH-Mangel oder durch eine verringerte C1-INH-Aktivität, kommt es zu einer Zunahme der Bradykininkonzentration und damit B2R-vermittelt zu einer gesteigerten Gefäßpermeabilität (Han et al. 2002) (Abb. 2.4). Bislang konnten zwei unterschiedliche Bradykininrezeptoren beschrieben werden, von denen der ubiquitär auf Zelloberflächen exprimierte Bradykinin-B2-Rezeptor die entscheidende Rolle bei der Vermittlung der vasodilatativen und permeabilitätserhöhenden Eigenschaften des Bradykinins einzunehmen scheint. So konnte in Untersuchungen an C1-INH-defizienten Knock-out-Mäusen zum einen gezeigt werden, dass C1-INH-Mangel tatsächlich zu gesteigerter vaskulärer Permeabilität führt, zum anderen, dass diese unter pharmakologischer Blockade des B2R nicht mehr auftrat (Han et al. 2002). Abbildung 2.4 zeigt die durch Bradykininbindung am B2R aktivierte Signalkaskade im Endothel bis zu ihrer Wirkung an der glatten Muskelzelle (Bas et al. 2007).

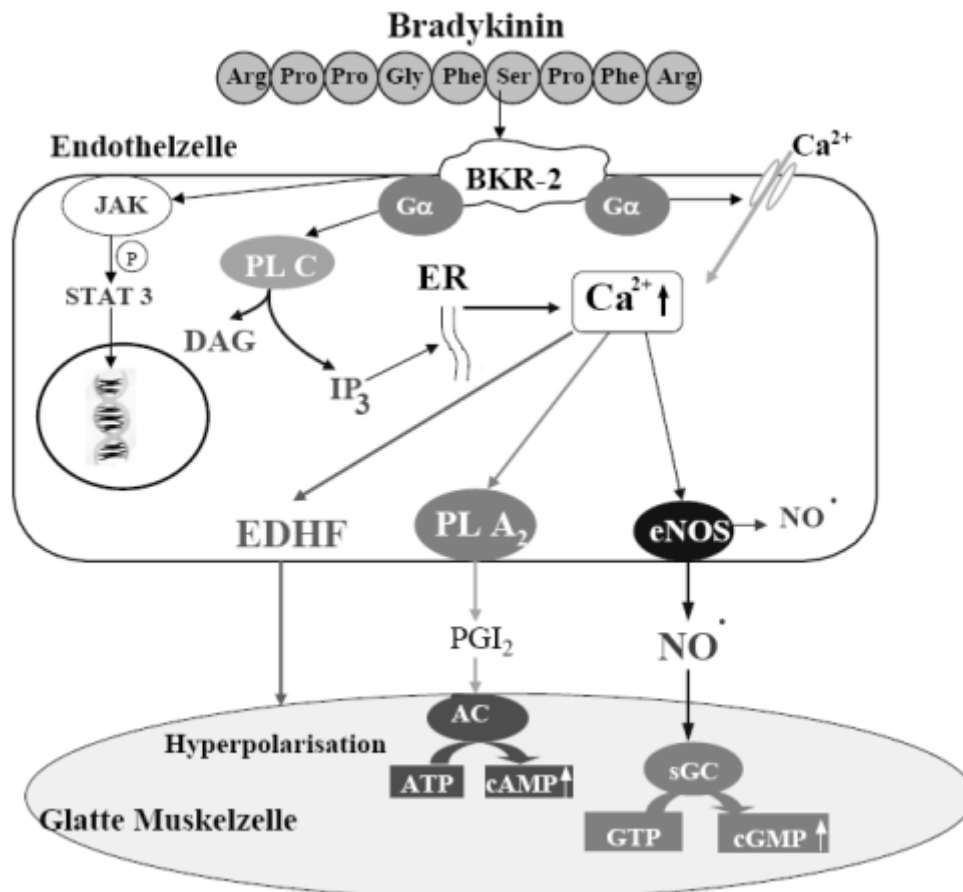


Abb. 2.4: Bradykininwirkung am Bradykinin-B2-Rezeptor. Die Aktivierung von BKR-2 (B2R) auf Endothelzellen führt über eine transiente Tyrosin-Phosphorylierung zur Aktivierung der Phospholipase C  $\gamma$  (PLC). Darauf folgt die vermehrte Bildung von Inositol 1,4,5,-Triphosphat (IP<sub>3</sub>) und Diacylglycerol (DAG). Das IP<sub>3</sub> erhöht intrazelluläres Kalzium durch Freisetzung aus intrazellulären Speichern (ER) und durch erhöhten Ca<sup>2+</sup>-Einstrom. Dies aktiviert die Ca<sup>2+</sup>-sensitive endotheliale NO-Synthase (eNOS). Zugleich kommt es zu einer Ca<sup>2+</sup>-induzierten Aktivierung der Ca<sup>2+</sup>-sensitive Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), die Membran-Phospholipide hydrolysiert und dabei Arachidonsäure freisetzt. Dies ist der limitierende Schritt in der Prostazyklinsynthese. (Bas et al. 2007)

## 2.2.1. Angioödem durch BK-Abbaustörung

### 2.2.1.1. ACE-Hemmer-induzierte AÖ

ACE-Hemmer sind in Deutschland zur Behandlung der Hypertonie, chronischer Herzinsuffizienz, links-ventrikulärer Dysfunktion, diabetische Nephropathie und in der Post-Myokardinfarkt-Phase zugelassen. Neben trockenem Reizhusten und Hyperkaliämie gelten Angioödem als klassische Nebenwirkung der ACE-Hemmer

(ACE-I). Die Inzidenzrate der ACE-Hemmer-induzierten Angioödeme bei Kaukasiern wird in der Literatur mit 0,1% – 0,7% angegeben, schwankt jedoch deutlich zwischen verschiedenen Ethnien (Weber und Messerli 2008; Messerli und Nussberger 2000). Schwarzafrikaner sind circa zweimal häufiger betroffen (Brown et al. 1996; Makani et al. 2012). Bei rund 7 Millionen Patienten deutschlandweit, die mit einem ACE-Hemmer behandelt werden, entspräche dies immerhin einer Anzahl von 7000 bis 49000 neu erkrankten Patienten pro Jahr. Damit stellen die ACE-Hemmer-induzierten Angioödeme die am häufigsten auftretende Form medikamenteninduzierter nicht-allergischer Angioödeme dar (Bas et al. 2006b). Das Angiotensin-Converting-Enzyme ist, wie bereits erwähnt, neben weiteren Enzymen für den Abbau des Bradykinins zuständig (s. Abb. 2.3). Da ACE sowohl im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System als auch im Kallikrein-Kinin-System eine wichtige Rolle spielt, sind diese beiden Systeme über ACE funktionell gekoppelt. Heute weiß man, dass Bradykinin entscheidend zu den günstigen kardioprotektiven Eigenschaften der ACE-Hemmer beiträgt und die Hemmung des Bradykininabbaus somit nicht unerwünscht ist (Maurer et al. 2011). Es konnte gezeigt werden, dass sich unter Einnahme von ACE-I die Halbwertszeit des Bradykinins im Serum signifikant verlängerte (Cyr et al. 2001). Auch kam es unter ACE-I-Gabe zu einem Anstieg der Bradykinin-Serumkonzentration (Nussberger et al. 1999). Dies führt allerdings neben den erwünschten kardioprotektiven Eigenschaften, B2R-vermittelt auch zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Angioödemem (s. Abb. 2.5).

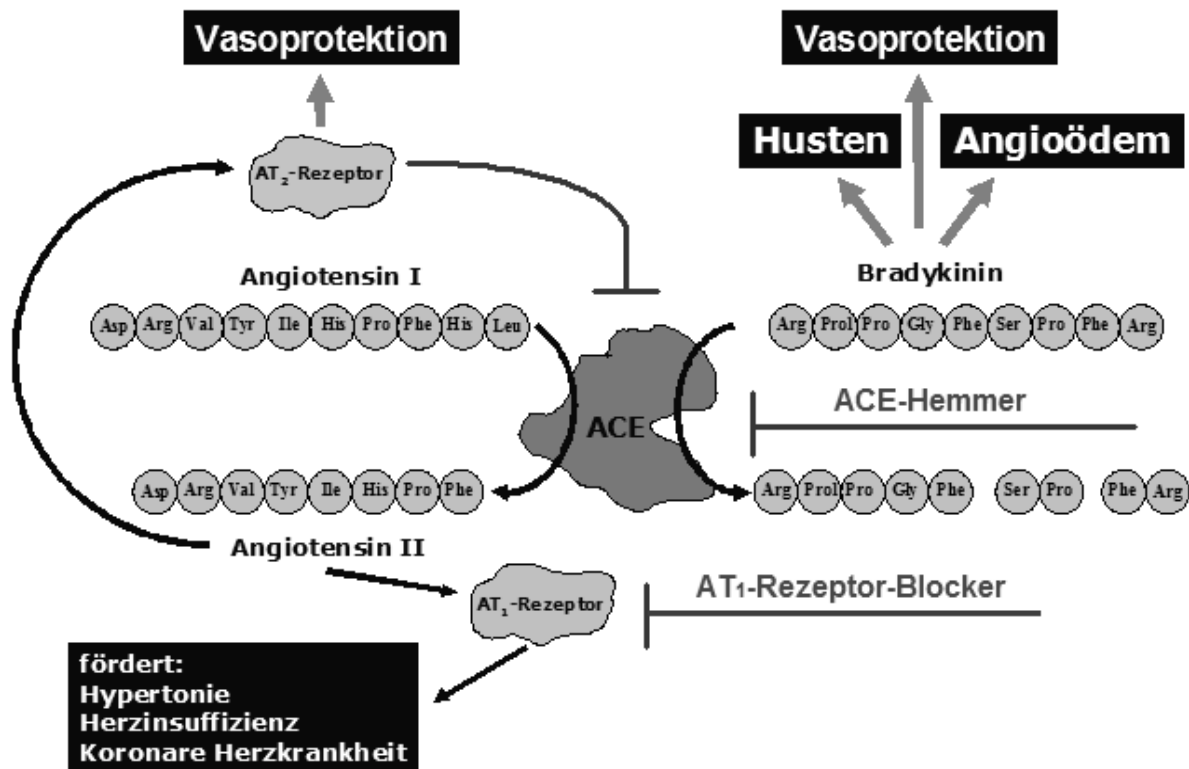


Abb. 2.5: Übersicht über die pharmakologische Wirkung der ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker an den jeweiligen Zielstrukturen und ihr Einfluss auf Bradykinin. (Bas et al. 2007)

Als Auslöser der RAE-Attacken werden neben Operationen, Zahnbehandlungen und invasiv-diagnostischen Eingriffen noch viele weitere Faktoren, unter anderem Traumata, Kälte oder emotionaler Stress beschrieben (Agostoni et al. 2004). Die Zeitperiode zwischen Beginn der Pharmakotherapie mit ACE-I und erstmaliger Angioödem-Attacke schwankt interindividuell deutlich. Es wurden Zeitintervalle zwischen einem Tag und 8 Jahren nach Therapiebeginn bei durchschnittlich 29,5 Monaten beschrieben (Bas et al. 2004). Nicht zuletzt deshalb ist davon auszugehen, dass es weitere auslösende Kofaktoren geben muss. Eine genetische Analyse auf mögliche Polymorphismen des ACE- und des Bradykinin-B2-Rezeptor-Gens ergab diesbezüglich keine Auffälligkeiten (Bas et al. 2010c). In weiteren Untersuchungen konnten erhöhte CRP-Konzentrationen und Fibrinogenspiegel in Patienten mit akuten RAE-Attacken festgestellt werden (Bas et al. 2005). Auch wurde gezeigt, dass

Fibrinogen die vasodilatatorische Potenz des Bradykinins deutlich steigert (Bas et al. 2008). Ob dieser Anstieg der Akute-Phase-Proteine jedoch tatsächlich in einem Kausalzusammenhang mit den RAE-Attacken steht, oder es sich um ein Epiphenomen handelt, ist bislang nicht endgültig geklärt. Gerade die mitunter lange Zeitspanne zwischen Therapiebeginn und Erstmanifestation der RAE birgt die Gefahr einer Fehldiagnose und somit frustraner Therapieversuche. Auch mit Blick auf die Rezidivprophylaxe, sprich der Umstellung der anti-hypertensiven Therapie und damit der Abwendung eines möglicherweise gefährlichen Rezidivs, ist bei weiter steigenden Verordnungszahlen der ACE-Hemmer eine gründliche Diagnostik unabdingbar.

#### *2.2.1.2. AT<sub>1</sub>-Blocker-induzierte AÖ*

AT<sub>1</sub>-Blocker, auch Sartane genannt, sind spezifische Hemmstoffe des Subtyps 1 der Angiotensin II-Rezeptoren. Zugelassen sind sie neben Hypertonie auch bei chronischer Herzinsuffizienz, in der Post-Myokartinfarkt-Phase und zur Blutdruckkontrolle bei diabetischer Nephropathie. Obwohl AT<sub>1</sub>-Blocker nicht direkt in den BK-Metabolismus eingreifen, konnte unter anderem in der Valiant-Studie kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der RAE-Fälle unter Therapie mit klassischen ACE-I und Valsartan, einem AT<sub>1</sub>-Blocker festgestellt werden (Pfeffer et al. 2003). In weiteren Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass es tatsächlich auch unter AT<sub>1</sub>-Blocker-Therapie zu einem Anstieg der BK-Konzentration kommt (Campbell et al. 2005). Dies schien zunächst verwunderlich, da ein direkter Einfluss der AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade auf den Bradykininspiegel nicht nachvollziehbar ist. Allerdings kommt es unter Einnahme von Sartanen zu einem Anstieg des Angiotensin II, weil diese Medikamente den physiologischen Rückkopplungsmechanismus unterbrechen, der die Angiotensin II-Synthese über die

Ausschüttung von Renin reguliert (Goodfriend et al. 1996). Da die AT<sub>1</sub>-Rezeptoren zumindest teilweise blockiert sind, führt die erhöhte Angiotensin II-Konzentration zu vermehrter Aktivierung von AT<sub>2</sub>-Rezeptoren. Diese wiederum scheint über einen bislang unbekanntem Mechanismus zu einer Inhibierung des ACE (Hiyoshi et al. 2004) und somit, über eine geringere Abbaurate, auch zu einem Anstieg des Bradykinins zu führen (s. Abb. 2.5).

#### 2.2.1.3. *Renin-Antagonisten-induzierte AÖ*

Obwohl Renin-Blocker weder das ACE direkt hemmen, noch zu einer verstärkten Aktivierung der AT<sub>2</sub>-Rezeptoren führen, und somit keine Erhöhung der Bradykininkonzentration nach bislang bekannten Mechanismen zu erwarten ist, zeigte sich schon in den Zulassungsstudien (Oparil et al. 2007; Yarows et al. 2008) sowie weiteren Untersuchungen eine ebenfalls erhöhte Angioödemneigung (Ali 2011; Toh et al. 2012). Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist bislang nicht bekannt.

### 2.2.2. **Angioödeme durch Bradykininbildungsstörungen**

#### 2.2.2.1. *Hereditäre Angioödeme (hereditary Angioedema – HAE)*

Hereditäre Angioödeme, zuerst beschrieben von William Osler 1888, sind autosomal dominant vererbte Störungen des C1-Esterase-Inhibitors (Donaldson und Evans 1963). Mit einer geschätzten Prävalenz von 1:50000 gehören sie zu den seltenen Erkrankungen (Nzeako et al. 2001). Nach Erstmanifestation, häufig im Kindesalter oder der Adoleszenz, persistiert die Krankheit meist lebenslang. Dabei sind wiederholte Schwellungen der Haut und episodische Bauchschmerzattacken die häufigsten Symptome. Obwohl wesentlich seltener, berichtet gut die Hälfte der

Patienten über stattgehabte Larynxödeme, welche aus anatomischen Gründen besonders gefährlich sind (Bork et al. 2006b). Ursache von HAE-1 und HAE-2 sind Veränderungen im SERPING1 Gen auf Chromosom 11 (11q12 – q13.1), welches für C1-INH kodiert. Es konnten bereits knapp 300 verschiedene Mutationen beschrieben werden (s. <http://hae.enzim.hu>), die größtenteils zum klinischen Bild der HAE führen (Bygum et al. 2011; Ferraro et al. 2011; Bork et al. 2011b). Neben den familiären, also vererbten Veränderungen, sind gut 25% der Fälle auf Neumutationen zurückzuführen (Nzeako et al. 2001). Man unterscheidet drei unterschiedliche HAE-Typen. Bei HAE-I, mit 80-85% der Fälle, liegt eine erniedrigte C1-INH Konzentration vor, während das seltenere HAE-II mit 15-20% der Fälle durch eine eingeschränkte C1-INH-Aktivität bei normaler oder gar erhöhter Konzentration gekennzeichnet ist (Zuraw 2008). C1-INH inhibiert physiologischerweise unter anderem die Serinprotease Kallikrein, welche die Abspaltung der Kinine, zu denen auch Bradykinin zählt, aus Kininogenen, in diesem Fall High-Molecular-Weight-Kininogen (HMWK), katalysiert. Kommt es also zu einer Minderung der C1-INH-Wirkung, sei es durch reduzierte Konzentration (HAE-I) oder eingeschränkte Funktion (HAE-II), ist eine konsekutiv überschießende Bradykininsynthese die Folge (s. Abb. 2.3). Eine dritte, östrogenabhängige Form des hereditären Angioödems (HAE-III), die vor allem bei Frauen in der Schwangerschaft oder unter Östrogensubstitution sowie bei einer wesentlich geringeren Zahl Männer beobachtet werden konnte, wurde beschrieben (Binkley und Davis 2000; Bork et al. 2000; Bork et al. 2006a). In weiteren Untersuchungen konnte eine autosomal dominant vererbte Mutation in Exon 9 des Faktor XII-Gens als Ursache identifiziert werden. Folge dieser Mutation ist eine gesteigerte Aktivität des Gerinnungsfaktors XII (Hageman-Faktor), der die Bradykininbildung induziert (Dewald und Bork 2006; Nagy et al. 2009) (s. Abb. 2.6).



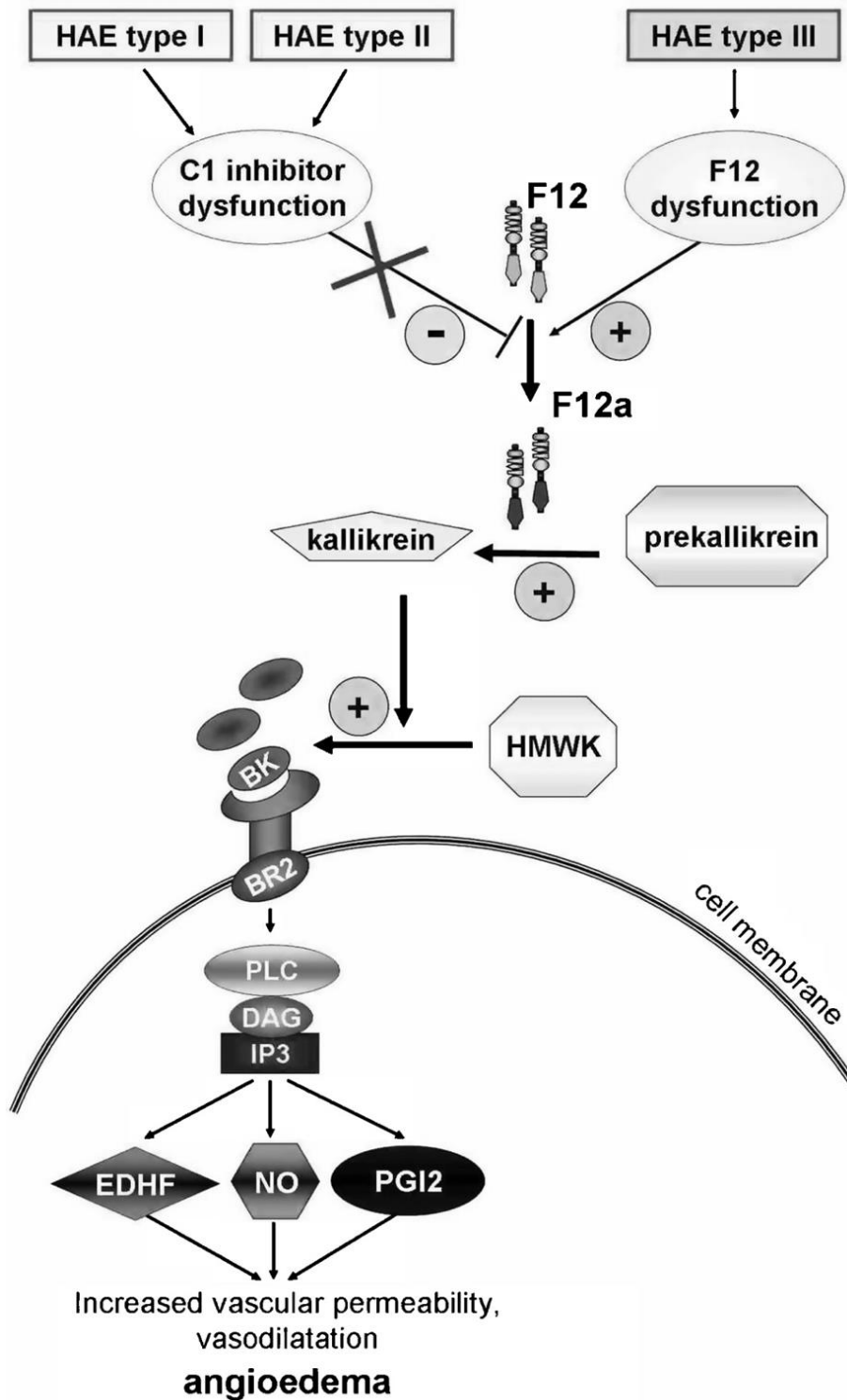


Abb. 2.6: Übersicht über die unterschiedlichen Pathomechanismen der HAE-Typen I, II und III. Während HAE-I und HAE-II auf einem Mangel bzw. einer Fehlfunktion der C1-INH beruhen, liegt dem HAE-III eine „gain-of-function“-Mutation des Faktors XII zugrunde. Aktivierter Faktor XII spaltet Präkallikrein zu Kallikrein, welches wiederum Bradykinin aus HMWK (high-molecular-weight kininogen) generiert. BK=Bradykinin, BR2=Bradykinin-Rezeptor-2, PLC=Phospholipase C, DAG=Diacylglycerin, IP3=Inositoltriphosphat, EDHF=Endothelium-derived-hyperpolarisation-factor, NO=Stickstoffmonoxid, PGI2=Prostazyklin. Abbildung übernommen aus (Nagy et al. 2009).

### 2.2.2.2. *Erworbene Angioödeme (Acquired Angioedema – AAE)*

Obwohl man von einer hohen Dunkelziffer ausgehen kann, gehören die AAE mit 168 beschriebenen Fällen (Stand 2010) (Breitbart und Bielory 2010) zu den sehr seltenen Erkrankungen. Aufgrund der Beobachtung von einem AAE-Fall auf 10 Fälle von HAE, wird die Inzidenz grob auf 1:100000 bis 1:500000 geschätzt (Cicardi und Zanichelli 2010b). Wie auch bei den hereditären AÖ, kommt es bei den AAE zu einer Beeinträchtigung der C1-INH-Aktivität. Diese ist jedoch nicht erblich bedingt oder familiär gehäuft zu beobachten, sondern im Laufe des Lebens erworben. Diese Beeinträchtigung resultiert aus einer massiven Aktivierung des klassischen Weges des Komplementsystems und einem beschleunigten C1-INH-Katabolismus (Melamed et al. 1986; Zingale et al. 2006). Das überdurchschnittlich häufige Auftreten von lymphoproliferativen Erkrankungen der B-Zellreihe bei AAE-Patienten ließ vermuten, dass die assoziierte Erkrankung entweder zu dieser massiven Komplementaktivierung mit sekundärem C1-INH-Verbrauch führe oder es zur Bildung von Antikörpern gegen C1-INH kommen könne. Tatsächlich konnten bei einigen AAE-Patienten Idiotyp-Antiidiotyp-Immunkomplexe, also Autoantikörper, nachgewiesen werden, die C1q und nachfolgend C1-INH verbrauchen (Geha et al. 1985). Bis auf den Zeitpunkt der Erstmanifestation und eine bezüglich Angioödem leere Familienanamnese, sind die erworbenen Angioödeme (v.a. ab der vierten Lebensdekade) von den hereditären Angioödem (meist in der zweiten Lebensdekade) klinisch kaum zu unterscheiden (Cicardi und Zanichelli 2010b; Agostoni und Cicardi 1992; Cicardi et al. 1993).

### 2.3. Inflammatorisch verursachte Angioödeme

Zu den inflammatorisch verursachten Angioödemem zählen die infektiösen Angioödeme, die chemisch-physikalisch verursachten Angioödeme und die malignombedingten Angioödeme. Inflammation oder Entzündung ist eine charakteristische Reaktion des Organismus auf einen externen oder internen, potentiell schädigenden Reiz. Mögliche Auslöser sind, neben Bakterien, Viren, Pilzen oder Parasiten, chemische und physikalische Reize wie Säuren, Laugen, Druck, mechanische und thermische Verletzungen, Strahlung und vieles mehr. Die fünf klassischen Zeichen einer Entzündungsreaktion sind rubor (Rötung), calor (Überwärmung), dolor (Schmerz), functio laesa (eingeschränkte Funktion) und tumor (Schwellung). Letzteres entspricht dem hier beschriebenen inflammatorisch bedingten Ödem, das durch eine Erhöhung der vaskulären Permeabilität mit konsekutiver Extravasation von Blutplasma in das Interstitium verursacht wird. Dieser Vorgang ist im Rahmen der akuten Entzündungsreaktion von enormer Bedeutung, da die im Blut befindlichen, löslichen Komponenten des Immunsystems wie Immunglobuline und Plasmaproteine sowie zelluläre Bestandteile des Immunsystems das geschädigte oder infizierte Gewebe außerhalb des Gefäßsystems erreichen müssen. Des Weiteren wird so lokal der Rückstrom der Lymphe zu den Lymphknoten verstärkt, wo Pathogene oder deren Bestandteile erkannt werden und eine spezifische Immunreaktion eingeleitet wird. Bislang sind viele verschiedene vasoaktive und permeabilitätserhöhende Entzündungsmediatoren sowie verstärkende Faktoren bekannt, jedoch ist keinem dieser Mediatoren eine pathophysiologisch so herausragende Rolle zuzuordnen, wie es zum Beispiel bei den bradykinin- oder histamininduzierten Angioödemem der Fall ist. Vielmehr interagieren diese Mediatoren in komplexen Abläufen mit gegenseitiger

Wirkungsverstärkung und einer Vielzahl von Feedbackmechanismen. Beteiligt sind unter anderem das Kinin-Kallekrein-System vor allem durch Bradykinin (Wilhelm 1971), das Komplementsystem mit C3a und C5a (Vallota und Müller-Eberhard 1973) und das Gerinnungssystem mit Fibrinopeptiden (Copley 1966) sowie vasoaktive Amine wie Histamin aus Mastzellen und Serotonin (MAJNO und PALADE 1961) und Prostaglandine (Crunkhorn und Willis 1971; Kaley und Weiner 1971). Neurokinine wie Substanz P und Neurokinin A sind die Haupteffektoren der sogenannten neurogenen Entzündung (Holzer 1992; Campos und Calixto 2000). Diese wird bei Reizung peripherer Nervenendigungen afferenter A $\delta$ - oder C-Fasern durch verschiedenartige Stimuli ausgelöst (Herbert und Holzer 2002). Zu diesen Stimuli zählen unter anderem physikalische Reize (thermisch, mechanisch, elektrisch, Strahlung) sowie chemische Substanzen wie Capsaicin oder Bradykinin (Andrews und Helme 1987; Benrath et al. 1995; Jancso et al. 1967; Geppetti et al. 1988). Zum einen hat Substanz P eine direkte permeabilitätssteigernde Wirkung auf das Gefäßendothel, zum anderen bewirkt es die Freisetzung zahlreicher weiterer Substanzen wie Histamin, Serotonin, Prostaglandine, Leukotriene und anderer Mastzellmediatoren (Herbert und Holzer 2002; Brain 1997). Des Weiteren wird im Rahmen der neurogenen Entzündung Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) ausgeschüttet, welches die Wirkung von Bradykinin, Histamin, Substanz P und C5a zusätzlich verstärkt (Brain und Williams 1985). Während die genannten Mediatoren und Prozesse besonders in der Frühphase der Entzündungsreaktion ausschlaggebend sind, scheinen im weiteren Verlauf vor allem Zytokine wie Interleukin-1, Tumor-necrosis-factor oder Interferon- $\gamma$  die vaskuläre Hyperpermeabilität durch Reorganisation des Zytoskeletts aufrechtzuerhalten (Seynhaeve et al. 2006; Puhlmann et al. 2005; Burke-Gaffney und Keenan 1993; Marcus et al. 1996).

## **2.4. Angioödeme aufgrund anderer Ursachen**

### **2.4.1. Idiopathische Angioödeme**

Als idiopathische Angioödeme bezeichnet man Angioödeme unklarer Genese. Da diese Diagnose per definitionem nur im Ausschlussverfahren gestellt werden kann, werden neben einer womöglich vorliegenden, bislang unbekanntem spezifischen Erkrankung auch Fälle anderer bekannter Angioödemursachen, deren diagnostischer Nachweis nicht gelingt als idiopathische Angioödeme bezeichnet. Des Weiteren unterscheiden einige Autoren zwischen histaminergen und nicht-histaminergen idiopathischen Angioödemem (Tedeschi et al. 2012; Du-Thanh et al. 2010; Sands et al. 2007). In Untersuchungen zu isolierten idiopathischen Angioödemem im Vergleich zu Angioödemem bei Urtikariapatienten konnten die Autoren ihre Vermutung, dass es sich bei diesen beiden Erkrankungen um unterschiedliche pathophysiologische Prozesse handelt, untermauern. Auch konnte eine Beteiligung histaminfreisetzender Autoimmunprozesse in Patienten mit idiopathischen Angioödemem nicht nachgewiesen werden (Tedeschi et al. 2012). Studien zu nicht-histaminergen idiopathischen Angioödemem lassen aufgrund der Ähnlichkeit der Symptomatik und einem guten Ansprechen auf Tranexamsäure, die auch in der Therapie der C1-INH defizienten Angioödemformen angewandt wird, eine Beteiligung des Mediators Bradykinin vermuten (Cicardi et al. 1999; Du-Thanh et al. 2010).

### **2.4.2. Pseudoallergische Angioödeme**

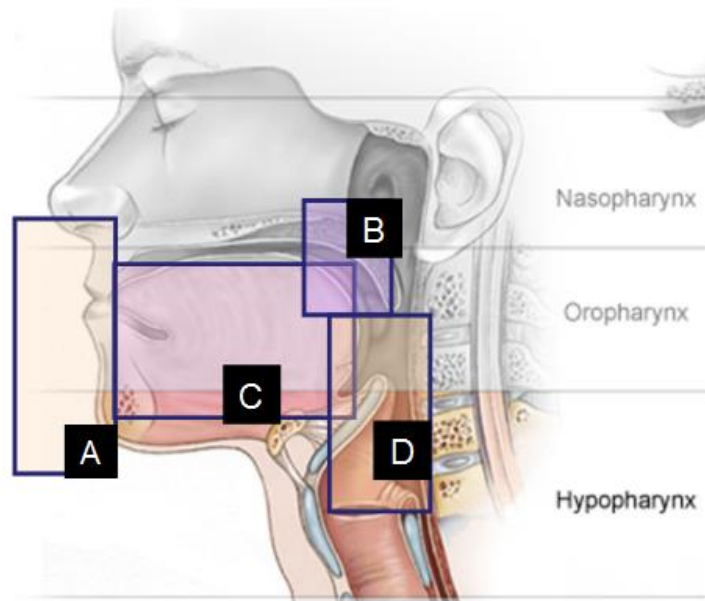
Die seltenen pseudoallergischen Angioödeme stellen aus pathophysiologischer Sicht keine homogene Gruppe dar. Der Begriff Pseudoallergie gründet auf einer häufig allergieähnlichen Symptomatik, ist jedoch irreführend, da es sich nicht um eine Antigen-Antikörper-Reaktion handelt und demnach auch keine Sensibilisierung auf

die auslösende Substanz stattfindet. Vielmehr scheinen solche Reaktionen auf spezifischen Eigenschaften der auslösenden Substanz beziehungsweise des auslösenden Pharmakons zurückzuführen zu sein. Im Falle der pseudoallergischen Reaktionen auf Acetylsalicylsäure und weitere NSAR zum Beispiel, spielt die Hemmung der Cyclooxygenase mit nachfolgend verstärkter Bildung von Cysteinyl-Leukotrienen eine Rolle in der Pathogenese (Morwood et al. 2005). Weitere bekannte Pseudoallergie-Auslöser sind unter anderem Röntgen-Kontrastmittel, Muskelrelaxantien, Lokalanästhetika, Dextrane, Protamin und Hirudin (Bircher 1999).

## **2.5. Schweregradeinteilung und kritische Verläufe**

### **2.5.1. Schweregradeinteilung**

Nach Bas et al. (Bas 2013) können Angioödeme der oberen Atem-Schluckstraße entsprechend ihrer Lokalisation in vier verschiedenen Zonen A-D eingeteilt werden. Die Einteilung des Schweregrades der Angioödeme folgt diesen anatomischen Zonen (s. Abb. 2.7). Zone A /Grad I entspricht allen Strukturen des Gesichts außerhalb der Mundhöhle. Zone B /Grad II beinhaltet den weichen Gaumen sowie die Uvula. Ist die Zunge oder der Mundboden betroffen, handelt es sich um Zone C /Grad III. Sind Zungengrund, Hypopharynx oder Larynx betroffen, entspricht dies Zone D /Grad IV. Rationale hinter dieser Gradeinteilung ist das von Grad I bis Grad IV zunehmende Risiko einer Verlegung der Atemwege und somit der Asphyxie. Ist die Angioödemausprägung stabil, also nicht progredient, besteht bei Grad I keine Notwendigkeit der Atemwegssicherung. Ab Grad II sollte laut Bas et al. eine Atemwegssicherung erwogen werden.



Zonen	A	B	C	D
<b>Manifestation</b>	Gesicht/ Lippen/ Wange	Mundrachen (Weichgaumen/ Uvula)	Zunge/ Mundboden	Zungengrund/ Kehlkopfrachen/ Kehlkopf
<b>Gradeinteilung</b>	I	II	III	IV

Abb. 2.7: Einteilung der Angioödeme in verschiedene Manifestationszonen (A-D) und die entsprechende Schweregradeinteilung (Grad I-IV) nach Bas *et al.* (Bas 2013)

### 2.5.2. Kritische Verläufe

Als kritische Verläufe werden in dieser Arbeit all diejenigen Fälle gewertet, in denen eine Verlegung auf die Intensivstation, Intubation oder eine Tracheotomie von Nöten war.

## 2.6. Diagnostik

Im Falle eines akuten Angioödems der oberen Atem-Schluckstraße unklarer Genese, gilt es zunächst das Risiko einer Verlegung der Atemwege abzuschätzen und diese gegebenenfalls zu sichern. In der Akutsituation ist die Erhebung von Laborparametern aufgrund der damit verbundenen Zeitverzögerung in den meisten

Fällen erst nach Einleitung der Therapie möglich. Somit kommt der Anamnese, der klinischen Untersuchung und nicht zuletzt der Erfahrung des behandelnden Arztes bei der Wahl der Therapie besondere Bedeutung zu. Während inflammatorisch verursachte Angioödeme anamnestisch und klinisch meist gut zu differenzieren sind, bereitet die Unterscheidung zwischen Histamin-vermittelten und Bradykinin-induzierten Angioödem häufig Schwierigkeiten. Anamnestisch sind insbesondere die Familien-, Medikamenten- und Allergianamnese von Interesse. Auch die genaue Erfragung zu möglicherweise bereits vorher erlittenen Angioödemattacken kann sehr hilfreich sein. Juckreiz ist ein Hinweis auf eine allergische Ursache. Urtikaria schließt eine nicht-allergische Ursache nahezu aus (Bas et al. 2010a). Folgende Laborparameter sollten im Akutfall routinemäßig bestimmt werden. Natrium, Kalium, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT),  $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT), C-reaktives Protein (CRP), Thyreotropin (TSH), Angiotensin-Converting-Enzyme-Aktivität (ACE), Quickwert, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Serum-Tryptase und bei Verdacht auf eine spezielle Allergie auch spezifisches IgE (RAST). Nach Abklingen des akuten Ödems werden zu weiteren Diagnostik zusätzlich Differentialblutbild, C1-INH-Antigen, Faktor XII-Aktivität, C1q-Konzentration, C4-Konzentration, Antinukleäre Antikörper (ANA), Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA), extrahierbare nukleäre Antigene (ENA; SSB-AK, SSA-AK, SLL-70-AK, Anti-Zentromer-AK), Triiodthyronin (T3), Tetraiodthyronin (T4) sowie Schilddrüsen-Antikörper bestimmt. Bei Bedarf wird zusätzlich eine genetische Analyse auf HAE Typ 3 durchgeführt. Neben den weiter oben beschriebenen Entitäten, sollten hier weitere, zum Teil wesentlich seltenere Differentialdiagnosen akuter Angioödeme ausgeschlossen werden. Unter anderem können Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (Kollagenosen, Vaskulitiden), Tumoren, Speicheldrüsenerkrankungen (Zysten, Steine, Infektionen) oder ein Vena-cava-superior-Syndrom als Angioödem imponieren (Bas et al. 2010a).



## **2.6.1. Histamin-induzierte Angioödeme**

### *2.6.1.1. Allergisch bedingte Angioödeme*

Vorübergehend erhöhte Konzentrationen von Serum-Tryptase und Gesamt-IgE deuten zwar auf eine allergische Genese hin, sind aber keineswegs beweisend. Im Akutfall können vielmehr das Auftreten von Quaddeln, Rötung und Juckreiz als Zeichen der Urtikaria sowie vorbekannte atopische Erkrankungen, wie allergische Rhinitis, allergisches Asthma oder atopische Dermatitis einen Hinweis auf eine allergische Ursache liefern. Anamnestisch verdächtige Substanzen sollten nach Abklingen der Symptomatik via Provokationstest, Pricktest oder Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST) überprüft werden, um eine erneute Exposition vermeiden zu können. Der RAST dient zum Nachweis substanzspezifischer IgE-Antikörper. Sind auch diese Tests negativ, ist eine allergische Ursache unwahrscheinlich, jedoch nicht ausgeschlossen.

## **2.6.2. Bradykinin-induzierte Angioödeme**

### *2.6.2.1. RAAS-Blocker-induziertes Angioödem*

Ein RAE-spezifischer Laborparameter existiert bislang nicht. Auch eine direkte Messung des Plasmabradikynins ist nur in ausgewählten Labors möglich und unterliegt großen Schwankungen. Bei Auftreten eines Angioödems im Kopf-Hals-Bereich unter ACE-Hemmer muss man von einem ACEH-AE ausgehen – bis eine andere Ursache dies ausschließt. Die Messung der ACE-Aktivität in Kombination mit der Klinik bleibt daher die einzige Nachweismöglichkeit dieser Angioödemursache. Grundvoraussetzung für die Diagnose RAE ist die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf das RAAS, wobei die Inzidenz in den ersten fünf Monaten mit 25% am höchsten ist (Bernstein und Moellman 2012). Schwarze Menschen haben ein

erhöhtes Risiko unter RAAS-Blokcker-Therapie Angioödeme zu entwickeln. Nach Abklingen des Ödems sollte eine gründliche Diagnostik zum Ausschluss anderer AÖ-Ursachen erfolgen. Kann keine andere Ursache ausgemacht werden, muss in jedem Fall die Umstellung des potentiell auslösenden Medikamentes auf ein nicht in das RAAS eingreifendes Präparat erfolgen.

#### 2.6.2.2. *Hereditäre Angioödeme*

Zum Nachweis eines HAE mit C1-INH-Defizienz, sprich HAE Typ 1 (C1-INH-Mangel) oder HAE Typ 2 (C1-INH-Funktionsstörung), sind die Laborparameter C1-INH-Konzentration, C1-INH-Aktivität, C4-Konzentration und C1q-Konzentration von Bedeutung. Während beim HAE Typ 1 die C1-INH-Konzentration und die C1-INH-Aktivität erniedrigt sind, ist das HAE Typ 2 durch erniedrigte C1-INH-Aktivität bei normaler oder gar erhöhter C1-INH-Konzentration gekennzeichnet. Die C4-Konzentration ist in beiden Subtypen erniedrigt, kann jedoch in Einzelfällen auch normal sein. Ist zusätzlich die C1q-Konzentration erniedrigt, muss an ein erworbenes Angioödem (AAE) gedacht werden. In Zusammenschau mit genetischen Tests, typischer Symptomatik und einer gegebenenfalls positiven Familienanamnese kann so die Diagnose HAE Typ 1 oder Typ 2 gestellt werden. Beim HAE Typ 3 kommt es per definitionem nicht zu einem C1-INH-Mangel. Diese Form betrifft vor allem Frauen in der Schwangerschaft und unter Östrogensubstitution. Allerdings können selten auch Männer betroffen sein. Kann also bei einem Angioödempatienten mit positiver Familienanamnese ohne Anzeichen einer Urtikaria oder ohne Verbesserung unter Antihistamin-Therapie kein C1-INH-Mangel nachgewiesen werden, sollte ein HAE Typ 3 in Betracht gezogen werden. Hier ist die genetische Analyse mit Nachweis einer Mutation in Exon 9 des Faktor XII-Gens diagnosesichernd. (Dewald und Bork

2006; Nagy et al. 2009). Umgekehrt jedoch schließt ein negatives Untersuchungsergebnis die Diagnose HAE Typ 3 nicht aus (Duan et al. 2009).

#### *2.6.2.3. Erworbene Angioödeme*

Erniedrigte Konzentrationen von C4 und C1-INH in Kombination mit einer ebenfalls erniedrigten C1q-Konzentration sprechen für diese Diagnose. Kann zusätzlich eine zugrunde liegende B-Zellerkrankung festgestellt oder C1-INH-Antikörper nachgewiesen werden, ist diese erworbene Form des Angioödems wahrscheinlich.

### **2.6.3. Inflammatorisch verursachte Angioödeme**

#### *2.6.3.1. Infektiös bedingte Angioödeme*

Entzündungsmarker wie C-reaktives Protein (CRP) und erhöhte Leukozytenzahlen sprechen in Kombination mit klinischen Anzeichen einer Entzündung (Rötung, Schmerzen, Fieber) und fehlenden Hinweisen auf eine andere Ursache für eine infektiöse Genese.

#### *2.6.3.2. Malignombedingte Angioödeme*

Da für malignombedingte Angioödeme keine spezifischen Laborparameter zur Verfügung stehen, kann lediglich der Nachweis eines Malignoms zusammen mit dem Ausschluss anderer Angioödemursachen die Verdachtsdiagnose festigen.

#### *2.6.3.3. Chemisch-physikalisch bedingte Angioödeme*

Auch diese Diagnose lässt sich laborchemisch nicht nachweisen. Ausschlaggebend sind hier vielmehr die Eigen- oder Fremdanamnese sowie der klinische Untersuchungsbefund.

## **2.6.4. Andere Angioödeme**

### *2.6.4.1. Idiopathische Angioödeme*

Kann die Angioödemursache keiner anderen, bekannten Ätiologie zugeordnet werden, handelt es sich per definitionem um ein idiopathisches Angioödem. Zeigt sich unter Antihistamin-Gabe eine deutliche Besserung, ist ein Histamin-vermittelt-idiopathisches Angioödem wahrscheinlich. Gleiches gilt umgekehrt für Bradykinin-vermittelt-idiopathische Angioödeme. Da es sich um eine Ausschlussdiagnose handelt, ist ein sicherer Ausschluss anderer Ursachen von großer Bedeutung.

### *2.6.4.2. Pseudoallergische Angioödeme*

Der Nachweis der Pseudoallergien gestaltet sich häufig schwierig. Steht eine Substanz, z.B. Acetylsalicylsäure oder ein anderes NSAR als Auslöser im Verdacht, können lediglich Provokationstest die Verdachtsdiagnose absichern (Chaudhry et al. 2012).

## **2.7. Therapie**

Therapeutisch muss zwischen der Behandlung einer akuten Attacke und einer prophylaktischen Pharmakotherapie unterschieden werden. Wie bereits weiter oben erwähnt, ist eine laborchemische, sichere Diagnosestellung im Akutfall selten möglich, so dass die Wahl der Akuttherapie häufig nach klinischen und anamnestischen Erkenntnissen zu treffen ist. Festzuhalten ist weiter, dass bei nicht-allergischen, zumeist bradykininvermittelten Angioödemem mit einer antiallergischen Pharmakotherapie keine Besserung zu erreichen ist. Umgekehrt ist eine Anti-Bradykinin-Therapie im Falle allergischer Angioödeme nicht wirksam (Göring et al.

1998; Bas et al. 2006a). Angioödeme der oberen Atem-Schluckstraße gehen immer mit einem nicht zu unterschätzenden Asphyxie-Risiko durch Verlegung der Atemwege einher. Gegebenenfalls ist die Sicherung der Atemwege durch Intubation oder gar Tracheotomie von Nöten. Selbst wenn das betreffende Angioödem die Atmung nicht unmittelbar behindert, ist es therapeutisch unabdingbar, durch eine schnell eingeleitete, zielgerichtete Therapie einen Etagenwechsel und somit eine Eskalation der Notfallsituation zu vermeiden. Neben Allgemeinmaßnahmen wie Kühlung und Sauerstoffgabe, stehen pharmakotherapeutisch sowohl für die Histamin-induzierten, meist allergischen Angioödeme als auch für die Bradykinin-induzierten Angioödeme adäquate Therapien zur Verfügung. Die Prophylaxe weiterer Angioödemattacken ist ebenso wichtig, wie die Akuttherapie. Ziel ist die Reduzierung der Anzahl und der Schwere von Angioödemattacken. Man unterscheidet zwei Formen der Prophylaxe. Zum einen die Langzeitprophylaxe zur kontinuierlichen Anwendung, zum anderen die Kurzzeitprophylaxe vor Exposition gegenüber einem bekannten oder vermuteten Auslöser. Je nach der zugrunde liegenden Ursache unterscheiden sich die empfohlenen Maßnahmen deutlich voneinander. Während zum Beispiel rein infektiöse oder traumatisch bedingte Angioödeme als einmalige Ereignisse keiner Langzeittherapie bedürfen, ist bei HAE-Patienten mit einer hohen Attackenfrequenz oder -schwere eine solche Therapie essentiell.

### **2.7.1. Histamin-induzierte AÖ**

Nach Unterbrechung der Allergenzufuhr, haben sich im Falle allergischer Angioödeme H<sub>1</sub>-Antihistaminika (z.B. Clemastin 2mg i.v. oder Cetirizin 10mg oral), Glukokortikoide (Kortison 500mg i.v.) und inhalativ verabreichtes Epinephrin (bis zu 8 mg) als wirksam erwiesen (Bas et al. 2010b). Ist das auslösende Allergen einmal

bekannt (s. Diagnostik), kann eine erneute allergische Angioödemattacke auf das spezifische Allergen durch Expositionsvermeidung erfolgreich verhindert werden. Falls ein erneuter Kontakt nicht sicher auszuschließen ist, kann eine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) die allergische Reaktion bei Reexposition abschwächen. Des Weiteren ist es sinnvoll, die Patienten mit einem Allergie-Notfallset auszustatten und sie im Umgang mit diesem zu schulen.

### **2.7.2. Bradykinin-induzierte AÖ**

Handelt es sich um ein Bradykinin-induziertes Angioödem oder kann aufgrund der Anamnese bzw. aufgrund eines Versagens der antiallergischen Therapie von einem solchen ausgegangen werden, ist eine Anti-Bradykinin-Therapie mit einer der folgenden Substanzen indiziert. Zugelassen sind diese jedoch ausschließlich zur Behandlung der hereditären Angioödeme, die Verwendung bei Diagnosen wie AAE oder RAE war bei einigen dieser Pharmaka im *off-label-use* erfolgreich.

Beriner P<sup>®</sup> (CSL Behring GmbH, Marburg), ein aus Spenderblut gewonnenes C1-INH-Konzentrat, ist seit vielen Jahren zur Akutbehandlung der HAE-Attacken mit C1-INH-Mangel zugelassen (Longhurst und Bork 2006; Bork et al. 2008a). Die Verabreichung erfolgt intravenös und gewichtsadaptiert (20IE/kg/KG). In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie an 125 Patienten konnte eine signifikante Überlegenheit des Medikaments gegenüber der Placebothherapie nachgewiesen werden (Craig et al. 2009). *Off-Label* wurde Beriner P<sup>®</sup> außerdem erfolgreich zur Behandlung von AAE eingesetzt (Cicardi et al. 2003). Seit Juni 2011 ist mit Cinryze<sup>®</sup> (ViroPharma Inc., USA) ein weiteres C1-INH-Konzentrat auf dem

europäischen Markt zugelassen. Cinryze hat sowohl die Zulassung für die Akutbehandlung als auch die Zulassung für die Prophylaxebehandlung.

Icatibant, ein Dekapeptid mit bradykininähnlicher Struktur ist ein selektiver Bradykinin-Antagonist am Bradykinin-B2-Rezeptor. Es verhindert so die B2R-vermittelte Permeabilitätserhöhung im Gefäßendothel und in der glatten Muskelzelle. Unter dem Namen Firazyr<sup>®</sup> (Shire Ltd) ist Icatibant zur Zeit in der EU als 30mg Injektionslösung zur subkutanen Verabreichung zur Behandlung erwachsener Patienten mit hereditärem Angioödem mit C1-INH-Mangel, sprich HAE Typ I und II zugelassen. Auch im Falle der RAAS-Blocker-induzierten Angioödeme (*off-label*), scheint Firazyr<sup>®</sup> wirkungsvoll zu sein (Bas et al. 2010b).

Conestat-alfa (Ruconest<sup>™</sup>/Rhucin<sup>®</sup>, Pharming Group NV, Niederlande) ist ein rekombinantes, in den Milchdrüsen transgener Kaninchen hergestelltes Analogon des humanen C1-INH. Es ist ebenfalls zur Behandlung der C1-INH-defizienten HAE zugelassen. Seine Wirksamkeit konnte in Studien nachgewiesen werden. Die Verabreichung erfolgt intravenös und gewichtsadaptiert (Zuraw et al. 2010b).

Ecallantid ist ein in den USA, bislang jedoch nicht in Europa zugelassener, aus 60 Aminosäuren bestehender Kallikreininhibitor. Als Kalbitor<sup>™</sup> (dyax corp.) subkutan in 3 Dosen à 10mg injiziert, führt es bei HAE-Patienten zu einer im Vergleich mit Placebo deutlich schnelleren Symptombesserung (Schneider et al. 2007).

Im Notfall, wenn keines der genannten Medikamente verfügbar ist, kann Fresh-frozen-Plasma (FFP) sowohl bei HAE Typ I und II sowie bei RAE-Patienten eingesetzt werden, da es ebenfalls C1-INH enthält. Allerdings besteht das Risiko, dass es durch ebenfalls enthaltene Proteine des Kallikrein-Kinin-Systems sogar zu

einer Verschlechterung der Symptomatik kommen könnte (Tang et al. 2012; Hassen et al. 2012; Bowen et al. 2010; Prematta et al. 2007).

#### 2.7.2.1. RAE /AAE

Für ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme existiert ebenso wie für erworbene Angioödeme bislang keine Leitlinie. Allerdings konnte in Fallserien und in einzelnen Fallberichten bezüglich RAE und AAE unter Verwendung von Icatibant eine schnelle Symptomverbesserung erzielt werden (Bas et al. 2010b; Gallitelli und Alzetta 2012; Perez et al. 2011; Schmidt et al. 2010; Cicardi und Zanichelli 2010b). Bei RAE besteht die Langzeitprophylaxe aus dem Absetzen des ACE-Hemmers, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockers oder Renin-Antagonisten und der Umstellung auf ein Alternativpräparat. Bei ACE-Hemmer-induzierten AÖ ist die Umstellung auf Sartane nicht zu empfehlen, da solche Patienten auch unter AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockertherapie ein erhöhtes Risiko zur Angioödementwicklung aufweisen (Howes und Tran 2002). Auch der Renin-Blocker Aliskiren ist nicht als Alternative geeignet und ist in diesen Fällen sogar kontraindiziert. (*Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):* <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-828/2009-05-28-AMR4-SN-Aliskiren.pdf>) Die Umstellung der blutdrucksenkenden Pharmakotherapie auf ein nicht direkt in das RAAS eingreifendes Präparat sollte von den behandelten Internisten durchgeführt werden. Bezüglich der Langzeitprophylaxe von Angioödemattacken bei erworbenen Angioödemem (AAE) steht die Therapie des Grundleidens an erster Stelle (Zingale et al. 2006). Pharmakotherapeutisch können attenuierte Androgene und Antifibrinolytika eingesetzt werden. Es gibt Hinweise, dass im Falle der AAE Antifibrinolytika den attenuierten Androgenen überlegen sind (Cicardi und Zanichelli 2010a). Auch C1-INH-Konzentrat kann erfolgreich eingesetzt werden (Levi et al. 2006)



### 2.7.2.2. HAE mit C1-INH-Defizienz

Lediglich für das hereditäre Angioödem durch C1-INH-Mangel existiert eine S1-Leitlinie (Bork 2012). Diese fordert für alle HAE-Attacken im HNO-Bereich eine möglichst frühzeitige Pharmakotherapie, da diese sich häufig bis hin zu einem Larynxödem mit konsekutiver Atemnot oder gar lebensbedrohlicher Asphyxie ausweiten können (Bork 2012; Bork et al. 2005; Kreuz et al. 2009). Grundsätzlich sind alle genannten Medikamente zur Therapie der akuten HAE-I und II-Attacken geeignet, jedoch sind nur für Berinert P<sup>®</sup> Langzeitergebnisse bekannt. Des Weiteren ist der Einsatz von Berinert P<sup>®</sup> laut Beobachtungsstudien auch in Schwangerschaft und Stillzeit unproblematisch (Czaller et al. 2010; Martinez-Saguer et al. 2010). Es ist ebenso für die Akuttherapie im Kindesalter zugelassen. Ein Therapieversuch mit FFP sollte laut Leitlinie nur dann unternommen werden, wenn keines der anderen Medikamente zur Verfügung steht. Wegen des verzögerten Wirkungseintritts sind Tranexamsäure und attenuierte Androgene der medikamentösen Langzeitprophylaxe des HAE Typs I und II vorbehalten (Bork 2012). Eine Langzeitprophylaxe ist gemäß der Leitlinie nur dann indiziert, wenn es trotz optimaler Akuttherapie zu mehr als 12 schweren Attacken pro Jahr oder zu mehr als 24 Tagen mit HAE-Symptomatik im gleichen Zeitraum kommt (Bork 2012). Der Ausdruck "schwere Attacke" ist jedoch in dieser Leitlinie nicht näher definiert. Es werden drei verschiedene Pharmaka zur Langzeitprophylaxe empfohlen.

#### Attenuierte Androgene

Attenuierte (abgeschwächte) Androgene wie Danazol können zwar sehr erfolgreich Anzahl und Schwere der Angioödemattacken bei HAE-Patienten senken (Bork et al. 2008b), verursachen jedoch insbesondere bei Frauen häufig schwere Nebenwirkungen. Neben Menstruationsstörungen, Virilisierung, Gewichtszunahme, Depressionen, arterieller Hypertonie und Hepatotoxizität, kann es auch zu

Leberzelladenomen und –karzinomen kommen (Bork und Schneiders 2002), so dass eine besonders gründliche Überwachung der Patienten in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen besonders wichtig ist (Bork et al. 2008b). Danazol ist in Deutschland nicht mehr zugelassen (wohl aufgrund des schlechten Risiko-Nutzen-Verhältnisses verzichteten die Hersteller auf 2005 auf eine Nachzulassung), so dass eine Verwendung nur bei Bezug aus dem Ausland möglich ist. Die Leitlinie beschränkt deshalb die Indikation auf besonders häufige und schwere Angioödemattacken oder mehrfache Beteiligung des Larynx und empfiehlt die Einleitung der Therapie in einem HAE-Zentrum (Bork 2012).

### Tranexamsäure

Tranexamsäure ist ein Antifibrinolytikum und wird seit vielen Jahren erfolgreich in der HAE-Therapie eingesetzt (Blohmé 1972; Sheffer et al. 1972). Aufgrund des verzögerten Wirkeintritts empfiehlt die Leitlinie die Verwendung der Tranexamsäure nur noch zur Langzeitprophylaxe bei C1-INH-defizienten HAE (Bork 2012). Da es sich um ein Antifibrinolytikum handelt, steigert Tranexamsäure das Risiko thrombotisch-embolischer Ereignisse und ist bei Patienten mit Thromboseneigung kontraindiziert. Wegen des dennoch wesentlich günstigeren Risikoprofils, ist die Tranexamsäure in weniger schweren Fällen trotz ihrer deutlich geringeren Wirksamkeit den attenuierten Androgenen vorzuziehen. Sie findet vor allem im Kindesalter Verwendung.

### C1-INH-Konzentrat

Seit Juni 2011 ist in Europa mit Cinryze<sup>®</sup> ein C1-INH-Konzentrat zur Langzeitprophylaxe der HAE-I und II zugelassen. Die Wirksamkeit konnte in einer doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie nachgewiesen werden

(Zuraw et al. 2010a). Allerdings kann es unter Langzeitanwendung zu einer Aktivitätssteigerung des HAE kommen (Bork et al. 2011a).

Vor chirurgischen Eingriffen, insbesondere wenn diese eine Intubation erfordern, oder zahnärztlichen Eingriffen ist eine Kurzzeitprophylaxe für HAE-Patienten ebenso wie für Patienten mit RAE sinnvoll (Ogbureke et al. 1996; O’Ryan et al. 2005; Bork et al. 2009). Geeignet scheint neben C1-INH-Konzentrat (Bork et al. 2011a) und FFP (Jaffe et al. 1975) bis zu sechs Stunden vor einem geplanten Eingriff auch die Gabe hochdosierter attenuierter Androgene für einen Zeitraum zwischen fünf bis sieben Tagen vor und zwei Tagen nach einem solchen Eingriff (Gelfand et al. 1976; Craig 2008). Des Weiteren sollte für alle Fälle ein geeignetes, schnell wirksames Notfallmedikament (C1-INH-Konzentrat, Ecallantid oder Icatibant) zur Verfügung stehen (Lang et al. 2012). Eine vergleichende Studie dieser unterschiedlichen Methoden existiert bislang nicht.

### 2.7.2.3. HAE TYP III

Das hereditäre Angioödem Typ III, welches nicht mit einem C1-INH-Mangel einhergeht, ist bezüglich der pharmakologischen Akuttherapie bislang kaum untersucht. In Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen konnte ein therapeutischer Benefit des C1-INH-Konzentrats gezeigt werden, obwohl diese Form der Angioödeme definitionsgemäß nicht mit einem C1-INH-Mangel einhergeht (Bork et al. 2009). Es wird vermutet, dass der zusätzliche C1-INH durch Hemmung des aktivierten Faktors XII und des Kallikreins den positiven Feedbackmechanismus, welcher deren Aktivität weiter steigert, unterbricht (s. Abb. 2.3). Therapieversuche mit Kortikosteroiden und Antihistaminpräparaten erwiesen sich diesbezüglich dagegen

als ineffektiv (Bork et al. 2009). Ecallantid, FFP und Icatibant könnten, dem bisherigen Verständnis dieser Erkrankung nach, ebenfalls zur Behandlung akuter Attacken geeignet sein (Binkley 2010). Langzeitergebnisse sind jedoch bislang noch nicht veröffentlicht worden. Bezüglich der Langzeitprophylaxe ist das HAE-III ebenso wenig erforscht. Progesteron konnte in einer kleinen Fallserie mit 8 Patientinnen über ein bis sechs Jahre erneute Attacken erfolgreich verhindern, in einem einzelnen Fallberichte war die Therapie mit Danazol, in einem anderen die Therapie mit Tranexamsäure erfolgreich (Bork et al. 2009).

### **2.7.3. Inflammatorisch bedingte Angioödeme**

Ziel der Akuttherapie inflammatorisch bedingter Angioödeme ist die Eindämmung der Entzündungsreaktion, in deren Rahmen es zu einer vaskulären Hyperpermeabilität mit konsekutiver Ödembildung kommt. Trotz hoher Nebenwirkungsrate sind Glucocorticoide aufgrund ihrer starken antiphlogistischen Potenz das Mittel der Wahl. Glucocorticoide vermitteln ihre Wirkung ebenso wie Cortisol auf verschiedenen Wegen. Es lassen sich genomische, spezifisch nichtgenomische und unspezifisch nichtgenomische Wirkungen unterscheiden (Buttgereit et al. 1998). Die genomische Wirkung wird dabei von ubiquitär vorhandenen zytoplasmatischen Glucocorticoidrezeptoren vermittelt (Munck und Brinck-Johnsen 1968). Diese bewirken als nukleäre Transkriptionsfaktoren durch Bindung an die Promoterregion bestimmter Gene deren Aktivierung oder Inhibierung (Schulz et al. 2000). Als Beispiel der vielfältigen Wirkungen sei die Induktion der Lipocortin-1-Synthese genannt, ein endogenes, die Arachidonsäurekaskade beeinflussendes, antiinflammatorisch wirksames Protein (Barnes 2005). Des Weiteren interagieren aktivierte Glucocorticoidrezeptoren mit anderen Transkriptionsfaktoren wie NF- $\kappa$ B, wodurch die Expression zahlreicher proinflammatorischer Cytokine wie Interleukin-1,

Interferon- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  herunterreguliert wird (Vanden Berghe et al. 1999). Die aufgrund des schnellen Wirkungseintritts in der Akuttherapie wahrscheinlich relevanteren spezifischen nichtgenomischen Wirkungen scheinen über eine Beeinflussung schneller second-messenger-Systeme via IP<sub>3</sub>, cAMP, PKC und Ca<sup>2+</sup> vermittelt zu werden (Buttgereit et al. 1998). Unspezifische nichtgenomische Glucocorticoidwirkungen treten erst bei Applikation hoher Dosen, wie sie auch in der Angioödemtherapie verwendet werden, auf. Es kommt, wahrscheinlich durch Interkalierung der Glucocorticoidmoleküle mit der Zellmembran zu Veränderungen der Zellmembraneigenschaften, unter anderem zu einer erhöhten osmotischen Resistenz (Buttgereit et al. 1998). Eine Langzeitprophylaxe ist bei diesen, für gewöhnlich einzeitigen Ereignissen nicht erforderlich, solange ihnen keine pathologisch erhöhte Angioödemneigung zugrunde liegt.

#### *2.7.3.1. Infektiös bedingte Angioödeme*

Eine mediatorspezifische Therapie infektiös bedingter Angioödeme im Sinne der histamin- oder bradykininvermittelten Angioödeme existiert bislang nicht. An erster Stelle steht hier die Beseitigung der Ursache, sprich der Infektion. Neben einer systematischen, antibiotischen Therapie kann die intravenöse Gabe von Steroiden zu einer symptomatischen Verbesserung führen. Liegt dem Angioödem ein Abszess zugrunde, kann eine Abszessentlastung die Symptome schnell und effektiv lindern.

#### *2.7.3.2. Malignombedingte Angioödeme*

Malignombedingte Angioödeme können in der Akuttherapie lediglich symptomatisch mit intravenös appliziertem Kortison behandelt werden. Langfristig muss die Ursache bekämpft werden.

### 2.7.3.3. *Chemisch-Physikalisch bedingte Angioödeme*

Diese Untergruppe der Angioödeme ist in sich sehr heterogen. Häufigste Ursachen sind hier wohl die traumatischen Angioödeme, vor allem nach intubationsbedingten Verletzungen des Hypopharynx und des Larynx, die Angioödeme in Folge einer Strahlentherapie und Verätzungen durch Laugen oder Säuren. Im Falle der intubationsbedingten Angioödeme haben sich Kortikosteroide sowohl prophylaktisch als auch in der Akuttherapie als effektiv erwiesen (Kil et al. 1995).

## 2.7.4. **Andere Angioödemursachen**

### 2.7.4.1. *Idiopathische Angioödeme*

Da die Ursache und damit die pathophysiologischen Prozesse und Mediatoren, die zu idiopathischen Angioödemem führen per definitionem unbekannt sind, sollte im Notfall neben den genannten Allgemeinmaßnahmen probatorsich eine antiallergische Pharmakotherapie (s.o.) durchgeführt werden. Zeigen diese Maßnahmen keine Wirkung, kann gegebenenfalls ein Therapieversuch mit Icatibant (30mg s.c.) unternommen werden (Bas et al. 2010a). Bislang existieren keine verlässlichen, systematisch belegten Studien zur Langzeitprophylaxe dieser Angioödemform. In einer Fallserie mit 3 Patienten wurde ein therapeutischer Benefit von Omalizumab, einem rekombinanten monoklonalen Anti-Ig-E-Antikörper beschrieben (Sands et al. 2007). Eine andere Untersuchung, welche zwischen "idiopathisch-bradykininergen" und "idiopathisch-histaminergen" Angioödemem unterscheidet, zeigte bei ersteren einen positiven Einfluss von Tranexamsäure auf Attackenschwere und -frequenz (Du-Thanh et al. 2010).

#### 2.7.4.2. *Pseudoallergische Angioödeme*

Die pseudoallergischen Angioödeme sind, wie bereits erwähnt, eine sehr heterogene Gruppe. Bezüglich der NSAR-bedingten pseudoallergischen Angioödeme ist keine spezifische Akuttherapie bekannt, so dass nur eine rein symptomatische Behandlung möglich ist. Wie bei den "echten" Allergien, besteht die Langzeitprophylaxe der pseudoallergischen Angioödeme lediglich im Vermeiden der Exposition gegenüber dem auslösenden Agens.

### 3. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Erhebung und der Vergleich klinischer und epidemiologischer Daten zu den verschiedenen im klinischen Alltag auftretenden Erkrankungen, die mit akuten Angioödememen des Kopf-Hals-Bereichs einhergehen. Besonderes Augenmerk soll dabei auf die RAAS-Blocker-induzierten Angioödeme gerichtet werden. Zusätzlich soll eine bereits durch Bas et al. vorgeschlagene lokalisationsabhängige Schweregradeinteilung für Angioödeme des Kopf-Hals-Bereichs anhand der gewonnenen Daten verifiziert, und weitere Risikofaktoren für kritische Verläufe untersucht werden. Im Einzelnen wurde folgenden Hauptfragestellungen nachgegangen:

#### Allgemein:

- 1) Darstellung der Verteilung verschiedener Ätiologien, die mit akuten Ödemen der oberen Atemwege und des Kopf-Hals-Bereichs einhergehen.
- 2) Altersverteilung der verschiedenen Angioödemursachen.
- 3) Darstellung der betroffenen Angioödemlokalisationen und Untersuchung des lokalisationsassoziierten Risikos kritischer Verläufe.
- 4) Charakterisierung der Symptome und Untersuchung des symptomassoziierten Risikos kritischer Verläufe.
- 5) Vergleich der Hospitalisierungsdauer je nach Angioödemursache.
- 6) Darstellung der durchgeführten Therapien verschiedener Angioödemursachen.
- 7) Laborchemische Unterschiede der verschiedenen Angioödemursachen.



**Speziell:**

- 1) Genauere Betrachtung der RAAS-Blocker-induzierten Angioödeme bezüglich Ursachen, Manifestationsformen und Risikofaktoren sowie Darstellung und Vergleich angewandter Therapien.
- 2) Vergleich der RAE-Fälle mit primären Angioödemem im Allgemeinen und idiopathischen Angioödemem im Speziellen.

## 4. Material und Methoden

### 4.1. Auswahlkriterien des Patientengutes

Einbezogen wurden all jene Fälle, die im Erfassungszeitraum vom 01.11.2007 bis zum 31.10.2010 mit einer der unten stehenden ICD-10-verschlüsselten Diagnosen stationär in der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Technischen Universität München am Klinikum Rechts der Isar aufgenommen wurden.

ICD-10-Code	Katalogtext Diagnose	Anzahl der Fälle
D84.1	- Defekte im Komplementsystem	14
J36	- Peritonsillarabszess	400
J38.4	- Larynxödem	100
J39.2	- sonstige Krankheiten des Rachenraumes	59
L50.8	- chronische Urtikaria	1
R06.0	- Dyspnoe	116
R06.1	- Stridor	54
T78.3	- Angioneurotisches Ödem	43
T78.4	- Allergie, nicht näher bezeichnet	24
T66	- Nicht näher bezeichnete Schäden durch Strahlung	21
T88.7	- Nicht näher bezeichnete UAW	30

Tab. 4.1: Abgefragte ICD-10-Diagnoseschlüssel zur Auffindung von Angioödempatienten.

Zusätzlich wurden folgende ICD-10 Diagnosen abgefragt, wenn es zu einer notfallmäßigen stationären Aufnahme kam.

ICD-10-Code	Katalogtext Diagnose	Anzahl der Fälle
C09	- Bösartige Neubildung der Tonsille	7
C10	- Bösartige Neubildung des Oropharynx	10
C12	- Bösart. Neubildung des Recessus piriformis	1
C13	- Bösartige Neubildung des Hypopharynx	20
C14	- Bösart. Nb., sonst. U. ungenau bez. Lokalisationen d. Lippe, d. Mundhöhle u. d. Pharynx	0
C32	- Bösartige Neubildung des Larynx	34

Tab. 4.2: Zusätzlich abgefragte ICD-10-Diagnoseschlüssel mit Bewegungsart „Notfall“.

Die Abfrage dieser ICD-10-verschlüsselten Diagnosen in der SAP-Verwaltungssoftware ergab für den gewählten Zeitraum insgesamt 934 Fälle. Die Patientenakten wurden im Archiv gesucht. Dabei konnten insgesamt 80,94% (n=756) der Akten gefunden werden, 19,06% (n=178) der Akten waren nicht auffindbar. Von den 756 aufgefundenen Akten wurden all diejenigen Fälle ausgeschlossen, in denen im Untersuchungsbefund nicht ein oder mehrere Angioödeme der oberen Atem-Schluckstraße beschrieben wurden. Für den untersuchten Erfassungszeitraum ergaben sich auf diese Weise insgesamt 412 verwertbare Fälle.

## 4.2. Datenerfassung

Folgende Datensätze wurden erhoben und, falls vorhanden in eine Microsoft® Excel® Tabelle übertragen.

### Allgemein:

Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Aufnahme, Entlassung, Aufenthaltsdauer

### Diagnose:

Allergisches AÖ, infektiöses AÖ (Retrotonsillarabszess, Parapharyngealabszess, Tonsillitis, Peritonsillitis, Hypopharynxabszess, Epiglottisabszess, Epiglottitis, Peritonsillarabszess, akute Laryngitis, Pharyngitis, Zungengrundabszess), Komplementdefekt, radiogenes AÖ, idiopathisches AÖ, RAE, HAE, AAE, PAE, AÖ durch Trauma, Urtikaria, malignombedingtes AÖ

### Symptomatik:

rezidivierend, Dysphagie, Odynophagie, Dyspnoe, kloßige Sprache, Heiserkeit, Kieferklemme, Fieber, Symptombeginn

### Lokalisation:

Larynx, Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Gaumen, Uvula, Wange, Lippen, Zunge, Zungengrund, Mundboden, Gesicht, Epiglottis, Vallecula, Tonsillenloge, andere Lokalisationen, Seite

Therapie:

Cortison, NSAR, Antihistaminika, Epinephrin,  $\beta_2$ -Sympathomimetika, C1-INH-Konzentrate, Antibiotika, Salbei-/Bepantheninhalation, Icatibant, Kühlung, Intubation, Intensivstation, Tracheotomie, OP, Beginn der Symptomverbesserung, Zeitpunkt der Restitutio, Notfall, Notfallmedikation

Begleiterkrankungen:

arterielle Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Hypothyreose, Gicht, Hyperlipoproteinämie, Niereninsuffizienz, Allergien, COPD/chron. Bronchitis, Reflux, Urtikaria

Medikamentenanamnese:

ACE-Hemmer, ASS, AT<sub>1</sub>-Antagonisten, NSAR, Reninblocker

Laborwerte:

Leukozyten, Erythrozyten, Hb, Hkt, MCV, MCH, MCHC, EVB, Thrombozyten, MTV, aPTT, Quick, INR, Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, Harnstoff, CRP, GOT, GPT, Gamma-GT, AP, TSH, Fibrinogen, ACE-Aktivität, C1-INH-Aktivität, C4, C3, C1q, Cholinesterase

### **4.3. Datenverarbeitung**

Die so erhobenen Datensätze wurden in eine Microsoft<sup>®</sup> Excel<sup>®</sup> 2010 Tabelle übertragen und mit IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Statistics Version 21 statistisch ausgewertet. Im Falle kontinuierlicher Variablen wurden arithmetisches Mittel und Standardabweichung angegeben. Zum Vergleich verschiedener Patientengruppen wurde bei kontinuierlichen, normalverteilten Variablen der t-Test mit Welch's correction angewandt. Konnte keine Normalverteilung angenommen werden, wurde

der nichtparametrische Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Bei Vergleichen zwischen drei und mehr Werten wurden die Daten durch eine Varianzanalyse (einseitige ANOVA) auf statistisch signifikante Unterschiede hin untersucht. Vergleiche bezüglich kategorialer Variablen erfolgten mit dem Fisher-exakt-Test. Odds ratios wurden mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall angegeben. Bei allen Analysen wurde für einen statistisch abgesicherten Unterschied ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt. Grafische Darstellungen wurden entweder mit Microsoft<sup>®</sup> Excel<sup>®</sup> 2010 oder mit IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Statistics Version 21 angefertigt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Ergebnisse zu den Hauptfragestellungen

#### 5.1.1. Verteilung der verschiedenen Ätiologien

Insgesamt machten Patienten mit Angioödemen infektiöser Genese, das Gros des Patientengutes aus. Abbildung 5.1 zeigt die Verteilung der verschiedenen Ursachen der Angioödeme.

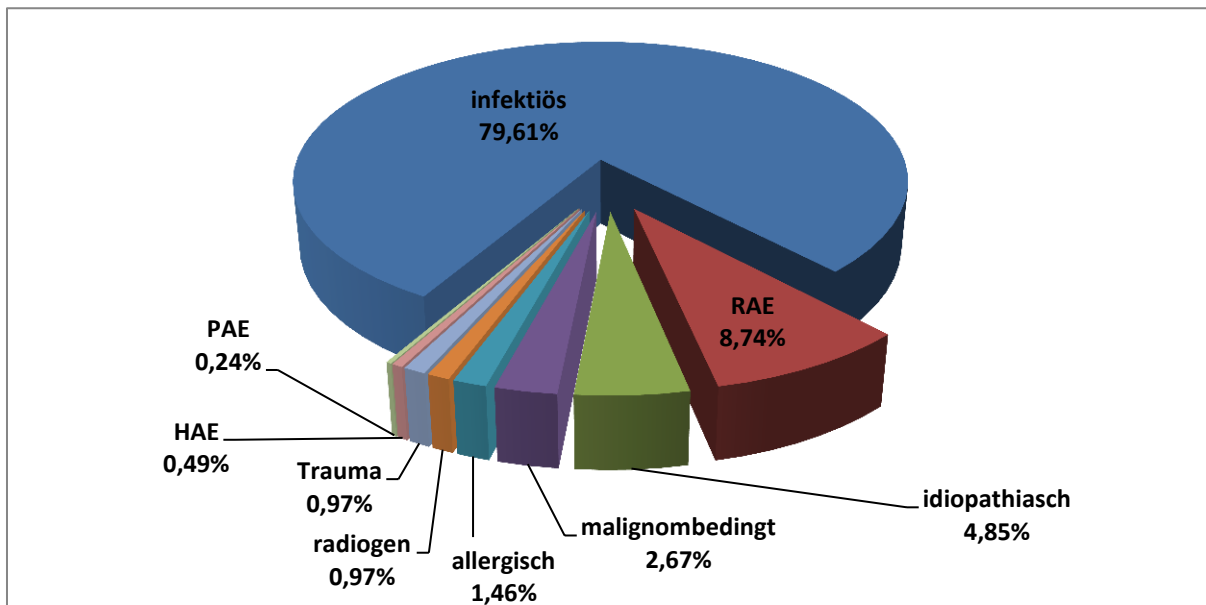


Abb. 5.1: Prozentuale Verteilung der Ursachen für Angioödeme der oberen Atem-Schluckstraße

Hier fällt auf, dass die infektiöse Genese mit 79,61% (n=328) aller hier untersuchten Fälle die häufigste Ursache für akute Angioödeme der Kopf-Hals-Region war, gefolgt von RAAS-Blocker-induzierten Angioödemen (RAE) mit 8,74% (n=36), idiopathischen Angioödemen mit 4,85% (n=20) und malignombedingten Angioödemen mit 2,67% (n=11). Weiter sieht man, dass Allergien mit 1,46% (n=6) einen geringen Anteil ausmachten. Radiogene (0,97%; n=4), traumatisch bedingte (0,97%; n=4), hereditäre (0,49%; n=2) und pseudoallergische Angioödeme (0,24%;

n=1) waren noch seltener. Unterteilt man die Fälle in primäre und sekundäre Angioödeme, wobei die inflammatorisch bedingten Angioödeme die sekundären darstellen, so zeigt sich, dass diese den wesentlich größeren Anteil ausmachen (84,22%; n=347). Primäre Angioödeme, also RAE, idiopathische AÖ, allergisch bedingte AÖ, HAE und PAE, machten zusammen 15,78% (n= 65) der Fälle aus. Zur besseren Übersicht sind in Abbildung 8 noch einmal die nicht-inflammatorisch bedingten, primären Angioödeme im prozentualen Verhältnis dargestellt. Dabei stellten RAE mit 55,38% und idiopathische Angioödeme mit 30,77% den größten Teil dar. Allergische Angioödeme mit 9,23%, HAE mit 3,08% und PAE mit 1,54% waren seltener zu beobachten.

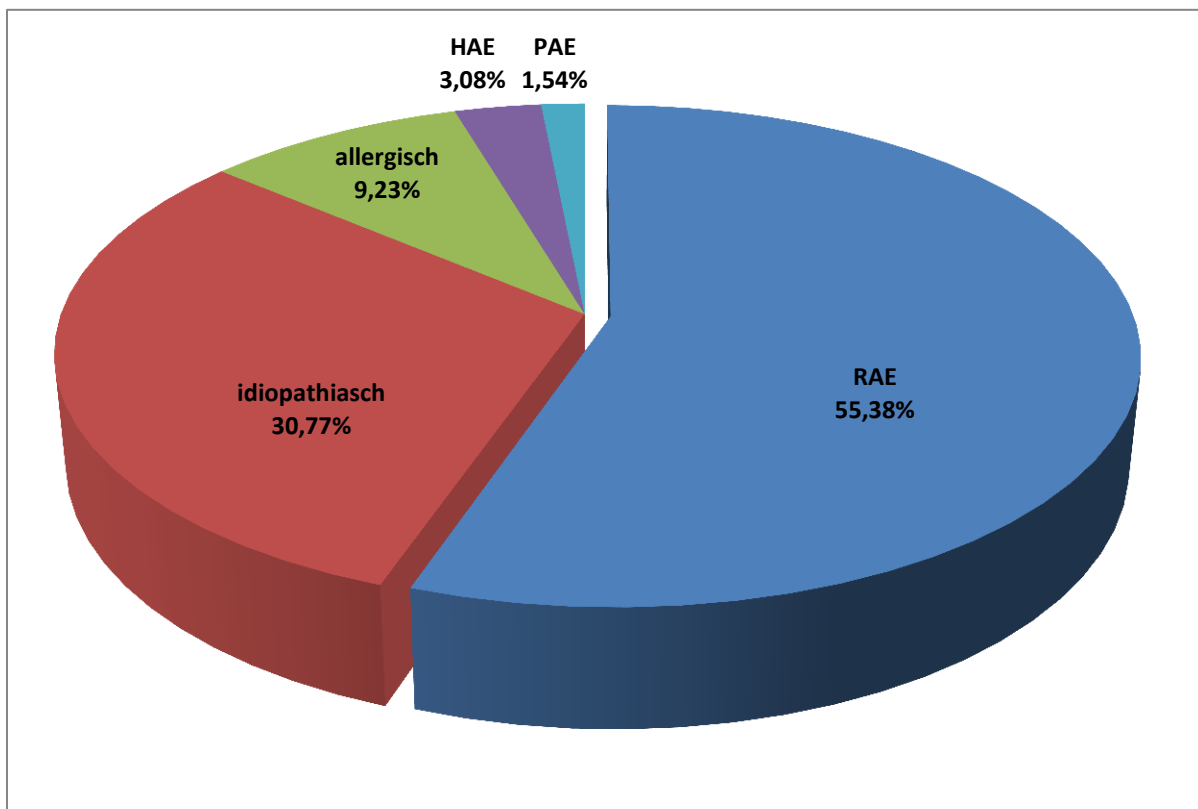


Abb. 5.2: Darstellung des prozentualen Häufigkeitsverteilung primärer Angioödeme.



### 5.1.2. Altersverteilung

Abbildung x zeigt die Boxplots der Altersverteilung der einzelnen Entitäten. Das Durchschnittsalter des gesamten Patientengutes betrug  $44,25 \pm 19,72$  Jahre, die Altersspanne reicht von 10 bis 94 Jahre.

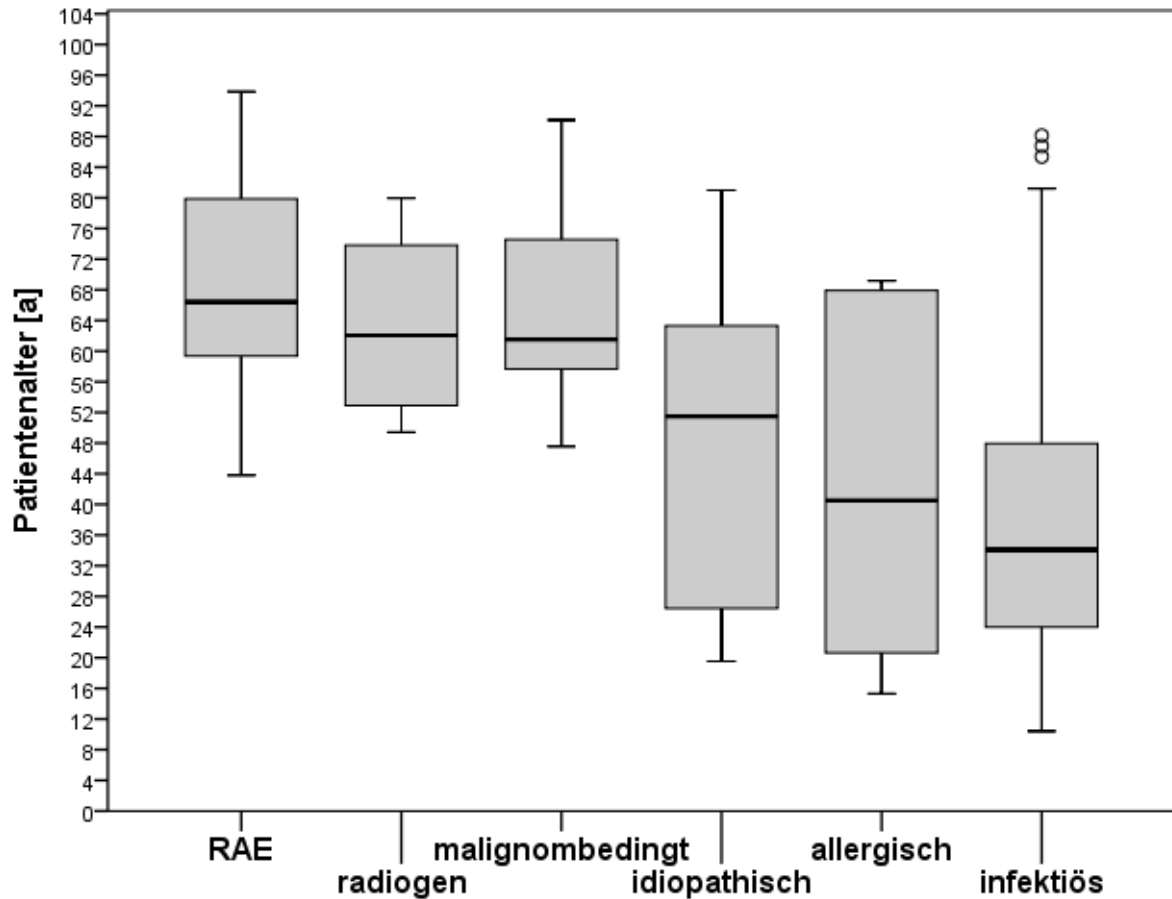


Abb. 5.3: Altersverteilung der am häufigsten beobachteten Angioödemursachen im Vergleich

In Tabelle 5.1. sind das Durchschnittsalter der Patienten bei Aufnahme und die zugehörige Standardabweichung für die einzelnen Angioödemursachen dargestellt.

	Alter bei Aufnahme $\bar{x}$ , SD [a]	Anzahl der Patienten [n]
<b>allergisch</b>	42,35 ±21,35	6
<b>infektiös</b>	37,88 ±17,42	328
<b>RAE</b>	68,65 ±12,38	36
<b>idiopathisch</b>	46,73 ±19,83	20
<b>malignombedingt</b>	65,92 ±12,31	11
<b>radiogen</b>	63,36 ±11,59	4
<b>gesamt</b>	42,25 ±19,72	412

Tab. 5.1: Durchschnittsalter der Patienten der unterschiedlichen AÖ-Ursachen.

### 5.1.3. Lokalisationen und assoziiertes Risiko

Die hier beobachteten Angioödeme manifestierten sich im Kopf-Hals-Bereich an verschiedenen Lokalisationen. In Tabelle 7.2 sind diese Lokalisationen mit der Anzahl und dem prozentualen Anteil an der Gesamtfallzahl, dem absoluten und relativen Anteil der kritischen Verläufe pro Lokalisation und der lokalisationsabhängigen Hospitalisierungszeit im Vergleich zu den jeweils anderweitig betroffenen Patienten dargestellt. Zur Abschätzung des lokalisationsbezogenen Risikos wurden die *odds ratios* der kritischen Verläufe pro Lokalisation, mit denen aller anderen Lokalisationen errechnet. Des Weiteren sind die Mittelwerte der Hospitalisierungsdauer pro Lokalisation im Vergleich zu allen anderen Lokalisationen angegeben. Da in vielen Fällen gleich mehrere Lokalisationen in unterschiedlichsten Kombinationen involviert sind, übersteigt die Summe der Fälle in Tabelle 7.2 die Gesamtfallzahl. Zu guter Letzt sind die einzelnen Lokalisationen den entsprechenden Schweregraden nach Bas *et al.* (s. 2.5.1) zugeordnet.

	Lokalisation	Patienten- anteil [n]	Kritische Verläufe [n]	OR	p-Wert (fischer- exakt)	t (stationär) bei Lokalisation [d]	t (stationär) andere Lokalisationen [d]	p (t-Test)
<b>Grad I (Zone A)</b>	<b>Lippen</b>	18 (4,37%)	1 (5,56%)	0,949	1,0000	1,88 ±1,72	5,39 ±8,09	<0,0001
	<b>Wange</b>	10 (2,43%)	0			2,20 ±2,04	5,32 ±8,03	0,0012
	<b>Andere Lokal.</b>	10 (2,43%)	0			2,40 ±1,69	5,32 ±8,04	0,0004
	<b>Gesicht</b>	8 (1,94%)	0			1,86 ±0,86	5,30 ±8,02	<0,0001
<b>Grad II (Zone B)</b>	<b>Gaumen</b>	286 (69,42%)	4 (1,40%)	0,075	<0,0001	4,81 ±1,95	6,23 ±14,03	0,2726
	<b>Uvula</b>	88 (21,36%)	4 (4,55%)	0,724	0,7975	4,35 ±3,38	5,49 ±8,78	0,0711
	<b>Oropharynx</b>	43 (10,44%)	4 (9,30%)	1,790	0,2522	5,37 ±4,27	5,33 ±8,28	0,8281
	<b>Nasopharynx</b>	14 (3,40%)	0			5,14 ±1,64	5,34 ±8,09	0,8985
<b>Grad III (Zone C)</b>	<b>Zunge</b>	27 (6,55%)	6 (22,22%)	5,825	0,0026	2,41 ±2,61	5,44 ±8,16	<0,0001
	<b>Mundboden</b>	15 (3,64%)	4 (26,67%)	6,855	<0,0001	1,80 ±1,05	5,37 ±8,07	<0,0001
<b>Grad IV (Zone D)</b>	<b>Larynx</b>	60 (14,56%)	14 (23,33%)	10,41	<0,0001	9,18 ±19,35	4,57 ±2,67	0,0708
	<b>Hypopharynx</b>	32 (7,77%)	6 (18,75%)	4,641	0,2752	9,19 ±20,56	5,00 ±5,62	0,2541
	<b>Epiglottis</b>	21 (5,10%)	5 (23,81%)	6,118	0,0047	8,48 ±15,28	5,07 ±7,32	0,3295
	<b>Vallecula</b>	10 (2,43%)	1 (10,00%)	1,831	0,0046	3,70 ±2,33	5,28 ±8,04	0,0957
	<b>Zungengrund</b>	9 (2,18%)	1 (11,11%)	2,065	0,4205	4,22 ±2,82	5,27 ±8,03	0,3639

Tab. 5.2: Angioödemlokalisationen mit zugehörigem Schweregrad, Anzahl/Anteil an der Gesamtfallzahl, Anzahl/Anteil kritischer Verläufe, „odds ratios“ und p-Werte kritischer Verläufe mit/ohne Befall der jeweiligen Lokalisation sowie mittlere Hospitalisierungszeit mit/ohne Befall dieser Lokalisation inklusive zugehöriger p-Werte.

Signifikant häufiger zeigten sich kritische Verläufe bei Befall von Zunge, Mundboden, Larynx, Epiglottis und Vallecula, signifikant seltener waren diese bei Befall des Gaumens. Signifikant überdurchschnittliche Hospitalisierungszeiten wurden für keine Lokalisation beobachtet. Patienten mit Angioödem an Lippen, Wangen, Gesicht und anderen erstgradigen Lokalisationen sowie solche mit Befall von Zunge oder Mundboden (Grad III) verblieben dagegen signifikant kürzer in stationärer Behandlung.

#### 5.1.4. Schweregradeinteilung und assoziiertes Risiko

Teilt man alle beobachteten Fälle in die lokalisationsabhängigen Schweregrade nach Bas *et al.* ein, so ergibt sich die in Tabelle 5.3 dargestellte Verteilung. Elf der 412 Patienten (2,68%) litten an einem Angioödem Grad I, 286 (69,76%) an einem AÖ Grad II, 15 (3,66%) an Grad III sowie 100 (24,39%) an Grad IV. Zusätzlich sind die *odds ratios* der Anzahl kritischer Verläufe pro Schweregrad mit der Anzahl kritischer Verläufe in den übrigen Schweregraden und der zugehörige p-Wert angegeben. Dabei wurde kein Patient mit erstgradigem AÖ intensiv- oder beatmungspflichtig, jedoch zwei der 286 Patienten (0,7%) mit einem Grad II, drei der 15 Patienten (20%) mit Grad III und 19 der 100 (19%) Patienten mit Grad IV. Die zugehörigen *odds ratios* steigen mit den Schweregraden an und unterscheiden sich untereinander signifikant. Die Hospitalisierungszeit steigt tendenziell mit zunehmendem Schweregrad an, die Gruppen unterscheiden sich diesbezüglich signifikant voneinander ( $p=0,0006$ ). Drittgradige Angioödeme gingen jedoch mit einer deutlich kürzeren Hospitalisierungszeit einher (s. Tab. 5.3).

Schweregrad	Fälle [n]	Anteil [%]	Kritische Verläufe [n]	Anteil krit. Verl. [%]	OR	P (fisher exakt)	t [d] (stationär)	P (ANOVA)
<b>Grad I</b>	11	2,68	0	0,00		0,7989	0,75	0,0006
<b>Grad II</b>	286	69,76	2	0,70	0,033	<0,0001	2,17	
<b>Grad III</b>	15	3,66	3	20,00	4,476	0,0497	0,81	
<b>Grad IV</b>	100	24,39	19	19,00	14,402	<0,0001	15,36	

Tab. 5.3: Schweregrade nach Bas *et al.*: Anzahl der Fälle, prozentualer Anteil kritischer Verläufe und mittlere Hospitalisierungszeit, mit statistischer Bewertung.

Betrachtet man nur die primären Angioödemfälle, so ergibt sich die in Tabelle 5.4 gezeigte Verteilung. Kritische Verläufe wurden nur in den Schweregraden III und IV

beobachtet, die in den errechneten *odds ratios* dargestellten Unterschiede sind, ebenso wie die Unterschiede in der Hospitalisierungszeit, statistisch nicht signifikant.

Schweregrad	Fälle [n]	Anteil [%]	Kritische Verläufe [n]	Anteil krit. Verl. [%]	OR	p	t [d] (stationär)	p (ANOVA)
<b>Grad I</b>	10	15,38	0				1,33	0,1981
<b>Grad II</b>	14	21,54	0				1,14	
<b>Grad III</b>	15	23,08	3	20,00	3,9167	0,1301	1,47	
<b>Grad IV</b>	26	40,00	3	11,54	1,5652	0,6764	2,31	

Tab. 5.4: Schweregrade nach Bas *et al.*: Anzahl der Fälle, prozentualer Anteil kritischer Verläufe und mittlere Hospitalisierungszeit primärer AÖ-Fälle, mit statistischer Bewertung.

In Abbildung 5.4 und 5.5 sind die Fallzahlen pro Schweregrad (rot) mit der Anzahl der kritischen Verläufe (blau) für die Gesamtheit aller beobachteten Fälle sowie noch einmal speziell für die Patienten mit primären Angioödemem übersichtlich dargestellt.

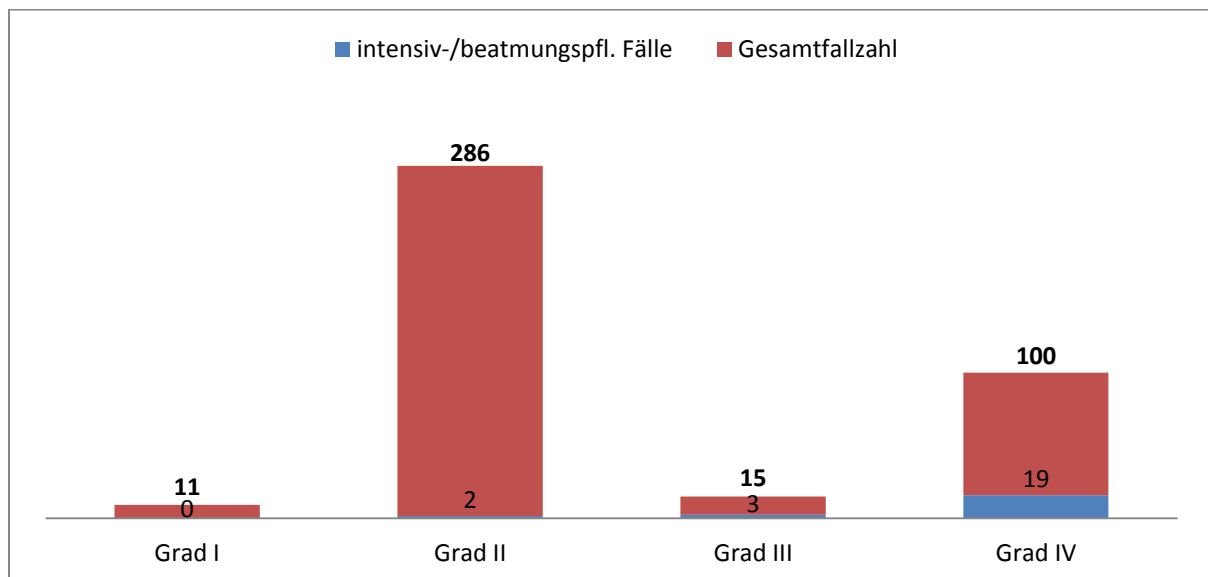


Abb. 5.4: Verteilung der Angioödeme auf die Schweregrade nach Bas *et al.* mit Anzahl der intensiv- bzw. beatmungspflichtigen Fälle (blau).

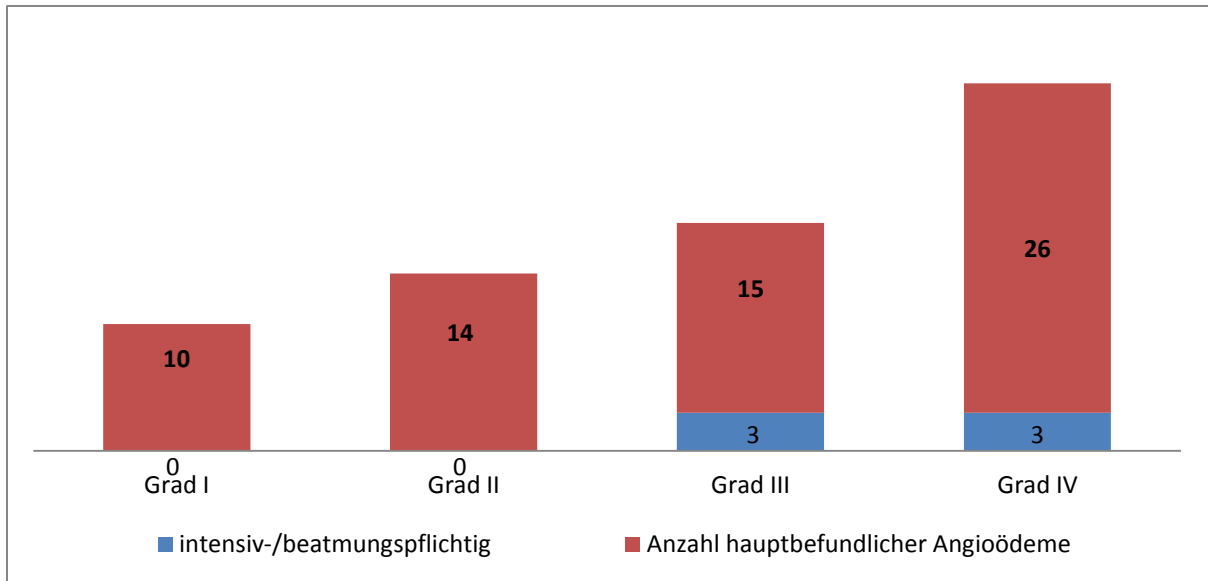


Abb. 5.5: Verteilung der primären Angioödeme auf die Schweregrade nach Bas *et al.* mit Anzahl der intensiv- bzw. beatmungspflichtigen Fälle (blau).

### 5.1.5. Symptome und assoziiertes Risiko

Abbildung 5.6 zeigt die auftretenden Symptome in absteigender Häufigkeit. Die Patienten klagten über Odynophagie, Kieferklemme, Dysphagie, kloßige Sprache, Dyspnoe, Fieber und Heiserkeit. Dabei führt das Zusammentreffen mehrerer Symptome pro Patient zu einer Summe größer als die Gesamtfallzahl.

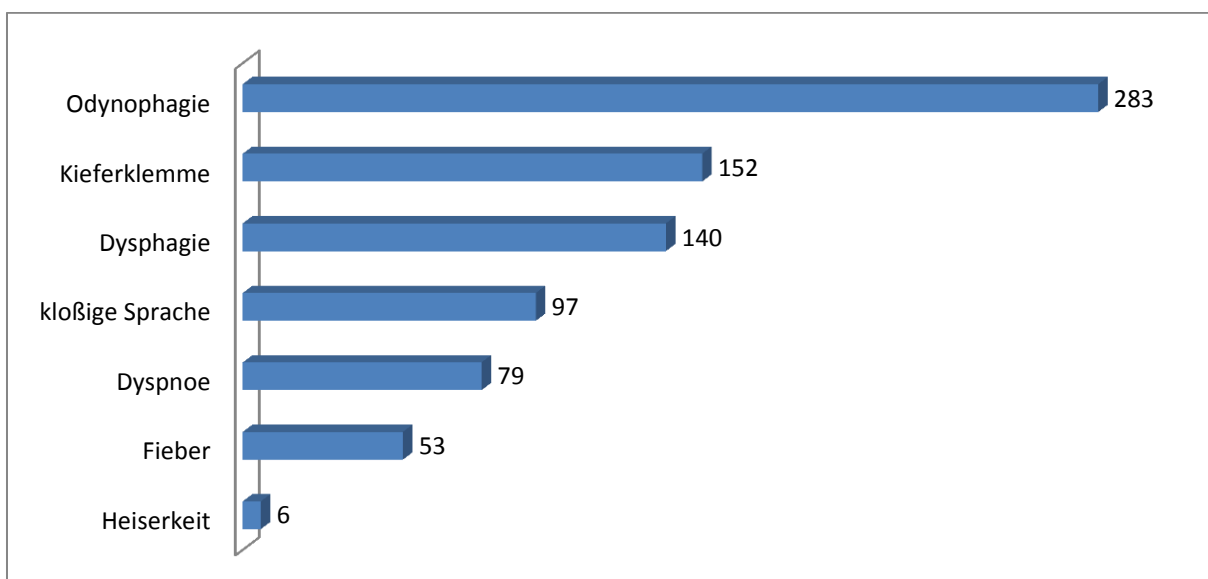


Abb. 5.6: Aufgetretene Symptome mit Anzahl der betroffenen Angioödempatienten über alle Entitäten.

Betrachtet man die Symptomatik der primären Angioödeme ohne die sekundären, inflammatorischen Angioödeme, so ergibt sich eine andere Verteilung. Kieferklemme und Fieber treten in dieser Gruppe nicht auf (s. Abb. 5.7).

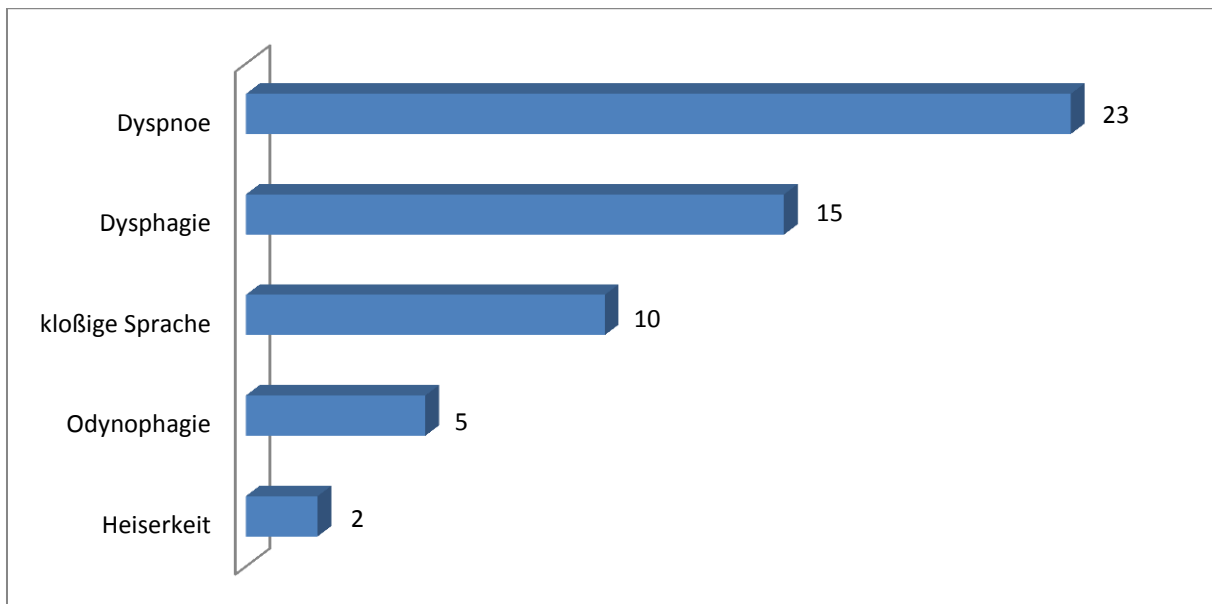


Abb. 5.7: Aufgetretene Symptome mit Anzahl der betroffenen Angioödempatienten aller primären Angioödeme.

Wie bereits in Punkt 5.1.3. für die Lokalisationen, sind nun in Tabelle 5.5 die Symptome bezüglich des Anteils kritischer Verläufe und der Hospitalisierungsdauer dargestellt.

Symptom	Patientenanteil [n];[%]	Kritische Verläufe [n];[%]	OR	p (fisher exakt)	t (stationär) mit diesem Sympt.[d]	t (stationär) ohne dieses Sympt.[d]	p (t-Test)
<b>Dysphagie</b>	140 (33,98)	13 (9,29)	2,429	0,0439	6,29 ±11,23	4,70 ±5,48	0,1110
<b>Odynophagie</b>	283 (68,69)	8 (2,83)	0,205	<0,0001	5,24 ±7,39	5,25 ±9,07	0,9884
<b>Dyspnoe</b>	79 (19,17)	19 (24,05)	20,773	<0,0001	8,57 ±17,16	4,45 ±2,27	0,0363
<b>kloßige Sprache</b>	97 (23,54)	7 (7,22)	1,363	0,4670	4,65 ±1,94	5,43 ±9,03	0,1740
<b>Kieferklemme</b>	152 (36,89)	4 (2,63)	0,324	0,0476	5,13 ±1,96	5,31 ±9,90	0,8287
<b>Fieber</b>	53 (12,86)	1 (1,89)	0,281	0,0034	4,70 ±1,89	5,32 ±8,49	0,2511

Tab. 5.5: Symptome der Angioödempatienten, Anzahl/Anteil an der Gesamtfallzahl, Anzahl/Anteil kritischer Verläufe, *odds ratios* und p-Werte kritischer Verläufe mit/ohne jeweiligem Symptom sowie mittlere Hospitalisierungszeit mit/ohne diesem Symptom inklusive zugehöriger p-Werte.

Patienten mit Dyspnoe und Patienten mit Dysphagie zeigten signifikant häufiger kritische Verläufe als Patienten mit anderen Symptomen. Bei Odynophagie, Kieferklemme und Fieber hingegen wurden signifikant weniger kritische Verläufe beobachtet. Bezüglich der Hospitalisierungsdauer zeigte sich nur in Fällen mit Dyspnoe eine signifikant längere stationäre Aufenthaltszeit.



### 5.1.6. Hospitalisierungsdauer

Die Verweildauer der Patienten mit Angioödemem verschiedener Ursachen unterscheidet sich deutlich. Sie reicht von durchschnittlich 29,45 Tagen bei malignombedingten und 26,5 Tagen bei radiogenen Angioödemem über 4,9 Tage bei infektiösen Angioödemem bis hin zu einem Tag im Falle des PAE-Patienten (s.Abb. 5.8).

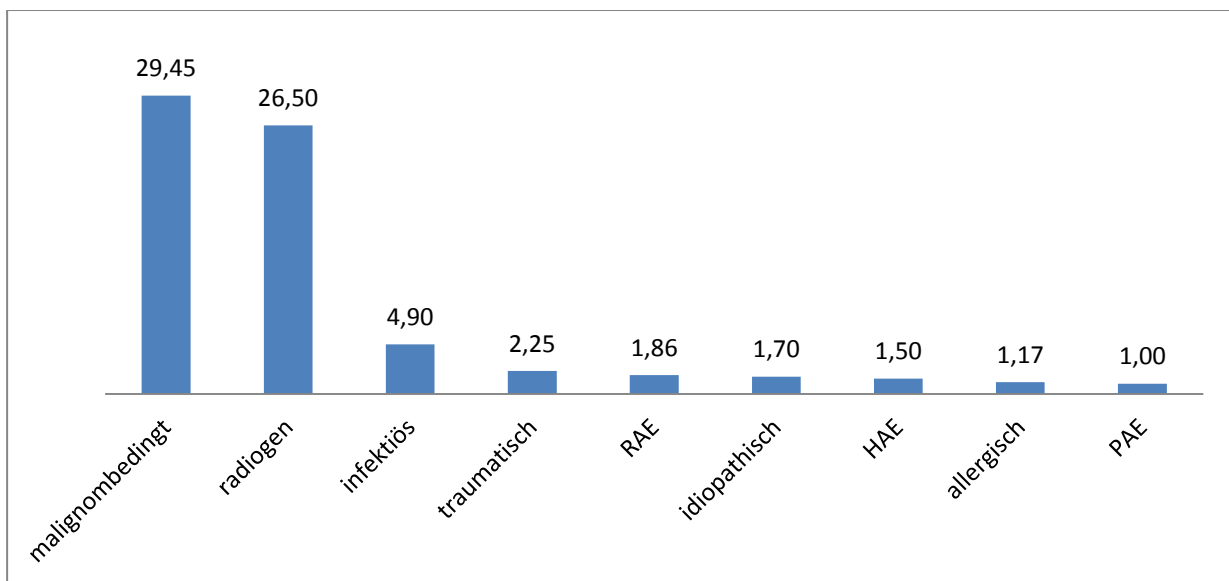


Abb. 5.8: Durchschnittliche stationäre Verweildauer der Patienten in Tagen

Tabelle 5.6 zeigt Mittelwerte, Standardabweichung und p-Werte für inflammatorische und primäre Angioödemem.

	primär		inflammatorisch		p
	mean	SD	mean	SD	
<b>Hospitalisierungsdauer [d]</b>	1,72	±0,24	5,90	±8,47	<0,0001

Tab. 5.6: Vergleich der Hospitalisierungsdauer der Patienten mit primären und sekundären (inflammatorischen) Angioödemem.

Sekundäre Angioödeme gehen mit einer signifikant längeren Hospitalisierungsdauer einher als primäre.

### **5.1.7. Darstellung der durchgeführten Therapien**

#### *5.1.7.1. Infektiös bedingte Angioödeme*

Da infektiös bedingte Angioödeme ein Symptom einer akuten Infektion sind, ist die Beseitigung der Ursache, sprich des infektiösen Geschehens, therapeutisch vorrangig. Im Folgenden werden daher zunächst die therapeutischen Maßnahmen zur Infektionsbekämpfung betrachtet, anschließend folgt die Darstellung der Maßnahmen zur Ödembehandlung. 75,61%, (n=248) der Patienten dieser Untergruppe wurden operativ chirurgisch versorgt, 24,39% (n=80) erhielten eine konservative Therapie. Die chirurgischen Eingriffe bestanden, wie in Abbildung 5.9 zu sehen, aus Abszesstonsillektomie in Intubationsnarkose (ITN) mit Tonsillektomie der Gegenseite (78,63%; n=195), beidseitiger Tonsillektomie in ITN (2,02%; n=5), Abszessspaltung in ITN (2,42%; n=6) oder Abszessspaltung in Lokalanästhesie (16,94%; n=42). In den 200 Fällen, die mit einer Tonsillektomie einhergingen, kam es bei 16 Patienten zu einer behandlungsbedürftigen Nachblutung (8%). Bei sechs Patienten mit Abszessbildung wurde aufgrund vorhergegangener Einnahme acetylsalicylsäurehaltiger Pharmaka und dem damit verbundenen erhöhten Blutungsrisiko eine konservative Therapie bevorzugt, sechs weiteren Patienten mit Abszessbildung und ASS-Einnahme wurden diese in Lokalanästhesie gespalten.

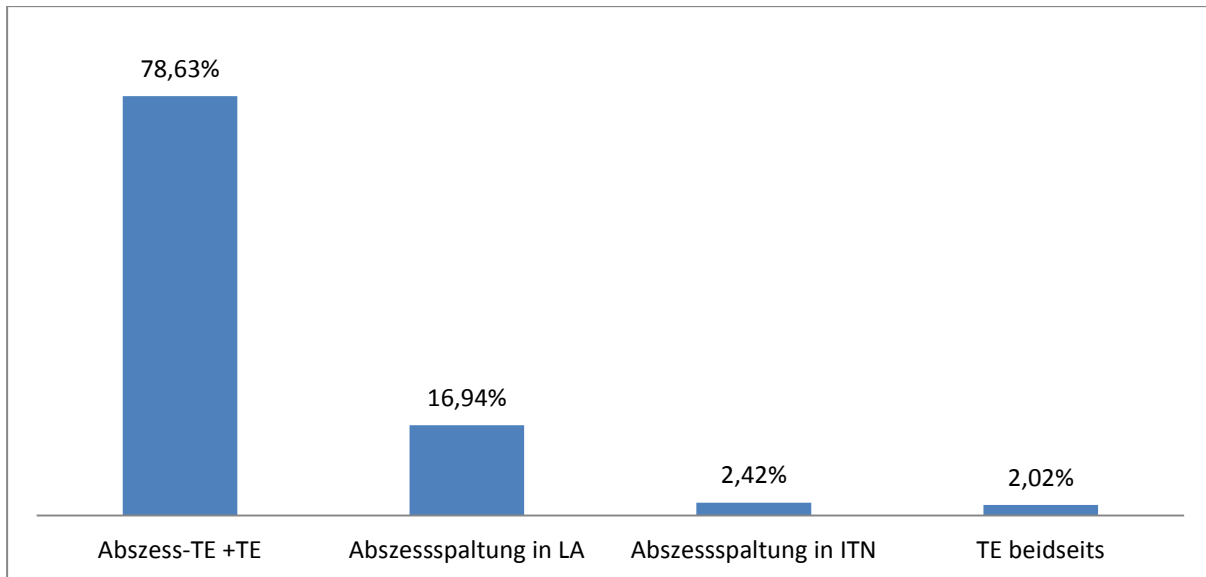


Abb. 5.9: Verteilung der unterschiedlichen chirurgischen Eingriffe an Patienten mit infektiös bedingten Angioödem.

Patienten die konservativ versorgt wurden, erhielten bis auf einen einzigen Fall von akuter viraler Laryngitis eine antibiotische Therapie. Diese bestand entweder aus Cefuroxim (3x1,5g/d i.v.), Clindamycin (3x600mg/d i.v.) oder einem Ampicillin-Sulbactam Kombinationspräparat (3x1,5g/d i.v.). Zur Behandlung des begleitenden Angioödems wurde in 51,52% (n=169) der Fälle Kortison intravenös verabreicht (Prednisolon-21-hydrogensuccinat; Solu-Decortin<sup>®</sup> H 250–500mg). Vier Patienten erhielten zusätzlich ein Antihistaminpräparat, drei Patienten vernebeltes Epinephrin zur Inhalation.

#### 5.1.7.2. RAAS-Blocker-induzierte Angioödeme

Die nähere Analyse der 36 beobachteten RAE-Fälle bezüglich der angewandten Therapien ergab ein recht uneinheitliches Bild. 38,89% (n=14) der Patienten erhielten eine Monotherapie mit entweder Icatibant (n=7), intravenös verabreichtem Kortison (n=3), C1-INH-Konzentrat (n=3) oder Antihistamin (n=1). Eine Doppeltherapie mit Kortison und Icatibant (n=5), Kortison und Antihistamin (n=4), Kortison und C1-INH-Konzentrat (n=1) oder Icatibant und C1-INH-Konzentrat (n=1) erhielten insgesamt

30,56% der Patienten. In 16,67% (n=6) der Fälle wurde eine Tripletherapie mit entweder Kortison, Antihistamin und Icatibant (n=5) oder Kortison, Antihistamin und C1-INH-Konzentrat (n=1) angewandt, 13,89% (n=5) der Patienten wurden bei rückläufigem Befund lediglich zur Beobachtung aufgenommen (s. Tab.5.7).

<b>Monotherapie</b>	Icatibant	Kortison	C1-INH-Konz.	Antihistamin
<b>Häufigkeit</b>	33,33% (n=7)	8,33% (n=3)	8,33% (n=3)	2,78% (n=1)
<b>Doppeltherapie</b>	Kortison + Icatibant	Kortison+ Antihistamin	Kortison + C1-INH-K.	Icatibant + C1-INH-K.
<b>Häufigkeit</b>	13,89% (n=5)	11,11% (n=4)	2,78% (n=1)	2,78% (n=1)
<b>Tripletherapie</b>	Kortison + Antihistamin + Icatibant		Kortison + Antihistamin + C1-INH-Konz.	
<b>Häufigkeit</b>	13,89% (n=5)		2,78% (n=1)	

Tab. 5.7: Übersicht der angewandten Pharmakotherapien bei RAE-Patienten (5 Patienten wurden lediglich zur Beobachtung aufgenommen)

### 5.1.7.3. Idiopathische Angioödeme

Bei allen Patienten mit idiopathischem Angioödem (n=20) wurde in der Akuttherapie Kortison intravenös gegeben (Prednisolon-21-hydrogensuccinat; Solu-Decortin® H 250-500mg). In 50% der Fälle wurde Kortison als Monotherapie angewandt (n=10), in 35% (n=7) als Doppeltherapie mit entweder Antihistamin (30%; n=6) oder Icatibant

(5%; n=1) sowie bei 15% (n=3) als Tripletherapie in Kombination mit Antihistamin und C1-INH-Konzentrat (s. Abb. 5.10).

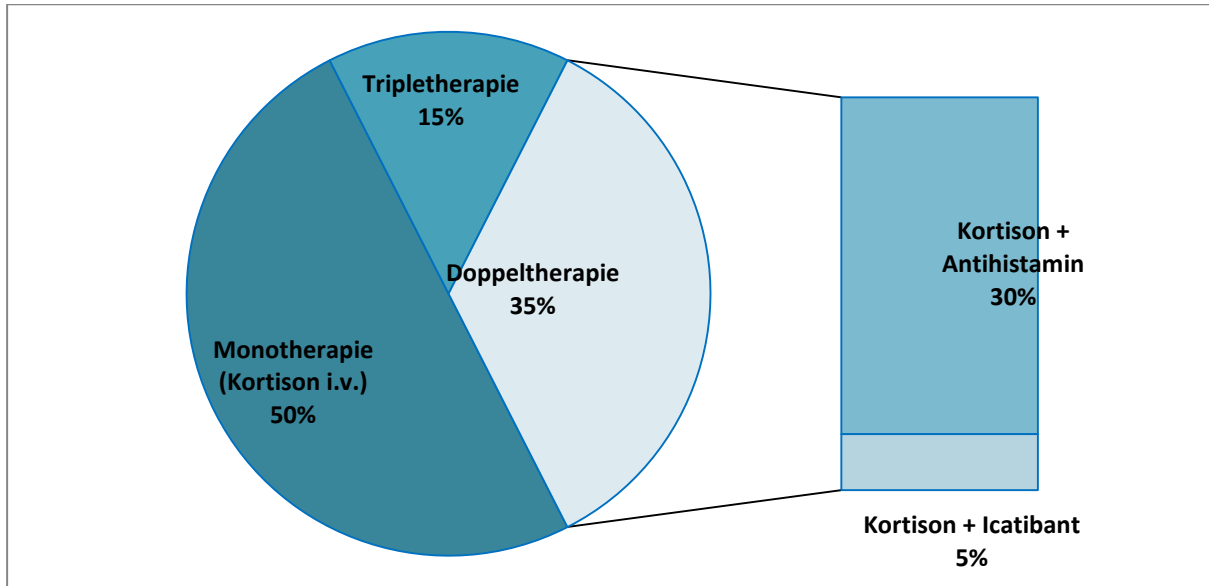


Abb. 5.10: Verteilung der verschiedenen angewandten Medikamente zur Akuttherapie idiopathischer Angioödeme. (Die Tripletherapie bestand aus Kortison i.v., Antihistamin und C1-INH-Konzentrat.)

#### 5.1.7.4. Malignombedingte Angioödeme

Sechs der elf Patienten (54,5%) mit malignombedingten Angioödemem bekamen als Erstmaßnahme Kortison intravenös appliziert (Prednisolon-21-hydrogensuccinat; Solu-Decortin® H 250-1000mg). Vier dieser sechs mit Kortison anbehandelten Patienten mussten aufgrund mangelnder Symptombesserung tracheotomiert werden, die anderen beiden zeigten unter zusätzlich verabreichtem vernebeltem Epinephrin zur Inhalation eine rasche Besserung. In drei Fällen (27,3%) musste wegen drohender respiratorischer Erschöpfung notfallmäßig initial tracheotomiert werden. Ein Patient wurde lediglich mit inhalativ verabreichtem Epinephrin erfolgreich behandelt, ein weiterer Patient stellte sich mit bereits rückläufigen Beschwerden vor, so dass er nur zur Beobachtung aufgenommen wurde.

#### 5.1.7.5. *Allergisch bedingte Angioödeme*

Alle Patienten mit allergischem Angioödem wurden mit intravenös verabreichtem Kortison (Prednisolon-21-hydrogensuccinat; Solu-Decortin® H 125–500mg i.v.) und einem Antihistaminpräparat behandelt. Zwei Patienten wurde wegen starker Dyspnoe zusätzlich vernebeltes Epinephrin zur Inhalation gegeben.

#### 5.1.7.6. *Traumatisch bedingte Angioödeme*

Alle vier Patienten mit traumatisch bedingten Angioödem bekamen intravenös appliziertes Kortison (Prednisolon-21-hydrogensuccinat; Solu-Decortin® H 250mg i.v.), zwei von ihnen zusätzlich eine antibiotische Abdeckung. In allen Fällen kam es zu einer raschen Symptombesserung, so dass auf weitere therapeutische Maßnahmen verzichtet werden konnte.

#### 5.1.7.7. *Hereditäre Angioödeme*

Einer der beiden HAE-I-Patienten wurde in der Akutphase erfolgreich mit Icatibant 30mg s.c. behandelt, zur Rezidivprophylaxe wurde er in eine Phase-2-Studie zur Langzeitprophylaxe C1-INH-defizienter hereditärer Angioödeme mit dem rekombinant hergestellten humanen C1-Esterase-Inhibitor Cinryze® aufgenommen. Der andere Patient erhielt in der Akutphase C1-INH-Konzentrat.

### **5.1.8. Labordiagnostik**

In Tabelle 5.8 sind die verschiedenen Angioödemursachen in primäre Angioödeme und inflammatorisch verursachte Angioödeme unterteilt. Angegeben sind jeweils das arithmetische Mittel, die Standardabweichung sowie der p-Wert für Geschlecht, Alter und verschiedene Laborparameter.

	primär		inflammatorisch		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
female [%]	41,54		42,36		
age [a]	58,40	±19,90	39,23	18,21	<0,0001
CRP [mg/dl]	1,46	±2,21	9,54	±7,91	<0,0001
Fibrinogen [mg/dl]	469,80	±124,52	716,45	±182,72	0,0019
Harnstoff [mg/dl]	21,07	±11,71	14,02	±6,75	0,0044
Leukozyten [G/l]	8,92	±2,48	13,45	±4,09	<0,0001
Kreatinin [mg/dl]	1,14	±1,05	0,83	±0,39	0,0290
Kalium [mmol/l]	4,35	±0,44	4,31	±0,39	0,4860
Hb [g/dl]	14,17	±1,88	14,49	±6,54	0,4537
Hkt [%]	41,76	±4,87	41,31	±4,03	0,4992
TSH [µIU/ml]	2,61	±3,26	1,66	±1,23	0,1625

Tab. 5.8: Vergleich primärer und inflammatorischer AÖ bezüglich Geschlecht, Alter und diversen Laborparametern mit arithmetischem Mittel, Standardabweichung und p-Wert.

Signifikante Unterschiede zwischen primären und sekundären, inflammatorischen Angioödemen fanden sich bei Entzündungsparametern wie Leukozytenzahl, CRP- und Fibrinogenkonzentration, dem Patientenalter, sowie der Harnstoff- und Kreatininkonzentration. Abbildung 5.9 zeigt die Leukozytenanzahl in G/l sowie die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) in mg/dl für die verschiedenen Angioödemursachen.

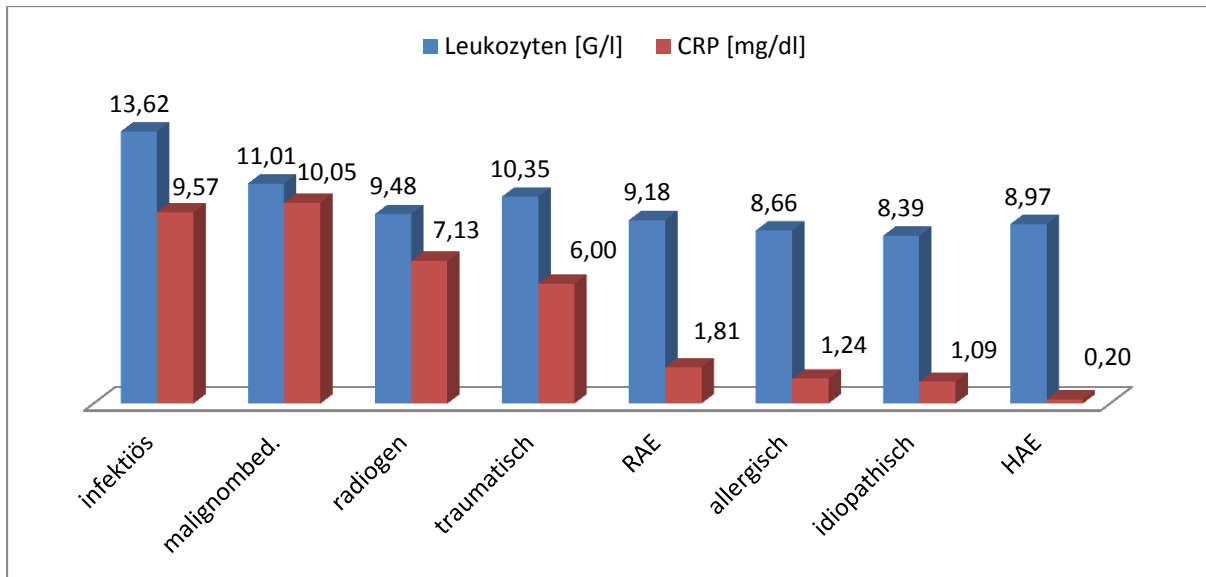


Abb. 5.11: Durchschnittliche Leukozytenzahl und CRP-Werte der Patienten mit verschiedenen Angioödemursachen

## 5.2. RAAS-Blocker-induzierte Angioödeme

### 5.2.1. Genauere Betrachtung der RAE-Fälle

#### Lokalisationen und Schweregradeinteilung

Bei der Hälfte der untersuchten RAE-Patienten zeigte sich eine Beteiligung der Zunge (n=18), gefolgt von Ödemen des Mundbodens und des Larynx mit je 31% (n=11). Diese Lokalisationen entsprechen Grad III und Grad IV der Schweregradeinteilung nach Bas *et al.*. Schwellungen der Lippen und der Wangen (Grad I) waren mit 28% (n=10) beziehungsweise 25% (n=9) seltener.



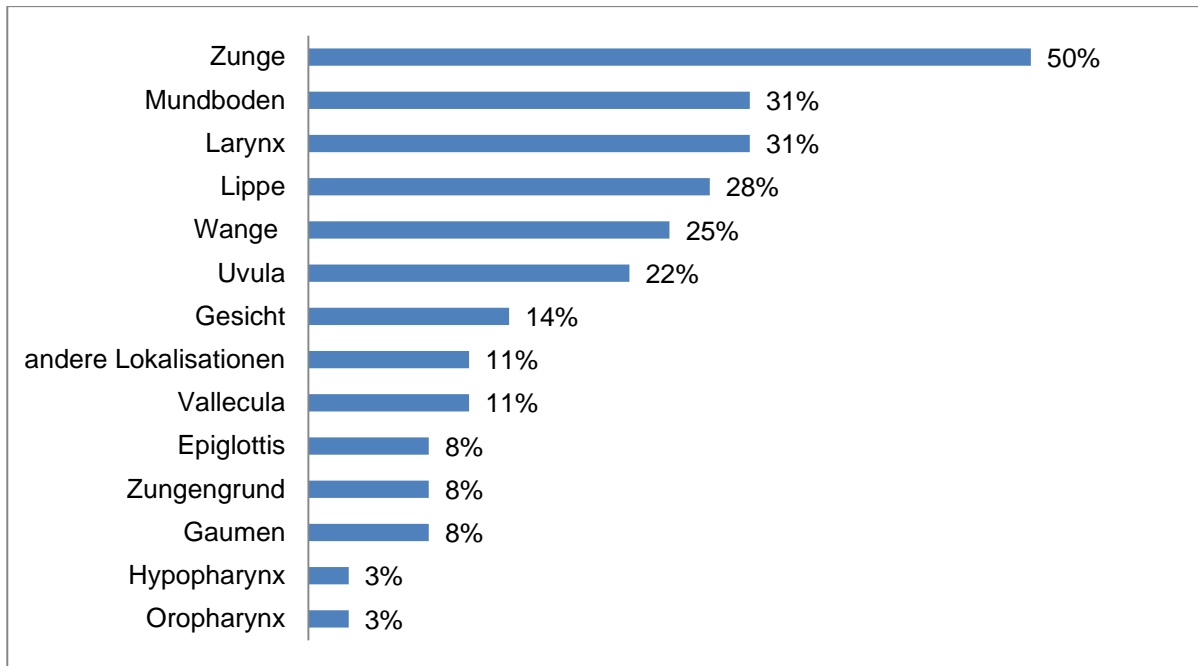


Abb. 5.12: Angioödemlokalisationen bei RAE-Patienten bezogen auf die Gesamtzahl der beobachteten RAE-Fälle.

Eingeteilt in die vier Schweregrade I-IV, wobei die dem höchsten Schweregrad entsprechende Lokalisation die Einteilung bestimmt, ergibt sich folgende Verteilung (s. Abb. 5.13). Zusätzlich ist der Anteil intensiv- und beatmungspflichtigen Fälle mit abgebildet.

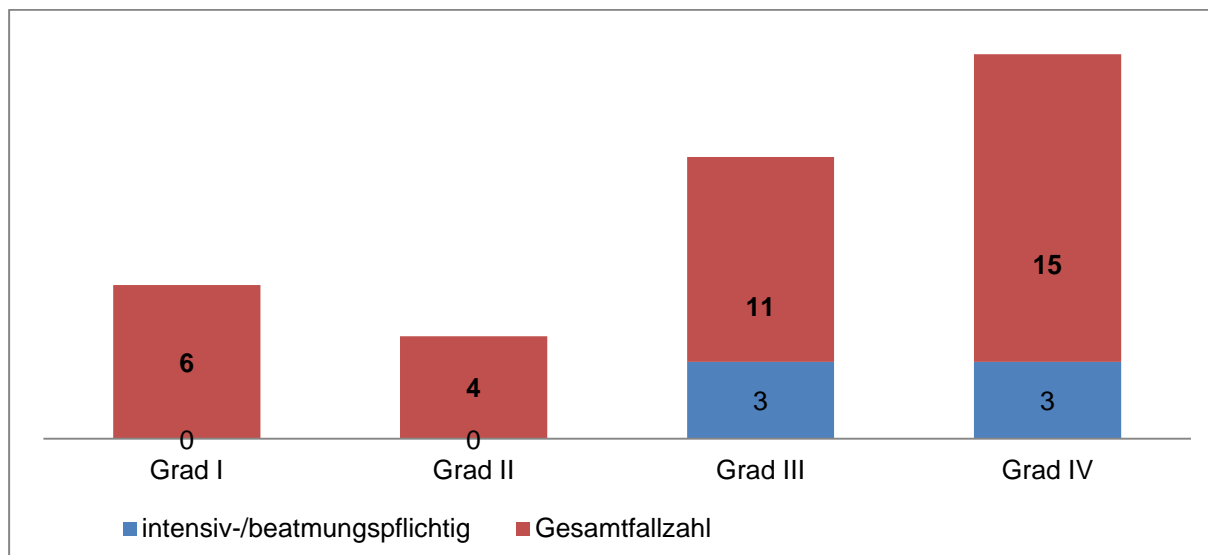


Abb. 5.13: Verteilung der RAE-Fälle auf die Schweregrade nach Bas *et al.* mit Anzahl der intensiv- bzw. beatmungspflichtigen Fälle (blau).

### Symptome

Dysphagie war mit 36,1% (n=13) der RAE-Patienten das am häufigsten beklagte Symptom, dicht gefolgt von subjektiv empfundener Dyspnoe mit 30,6% (n=11) und kloßiger Sprache mit 22,2% (n=8). Odynophagie sowie Heiserkeit wurden mit 5,6% (n=2) beziehungsweise 2,8% (n=1) wesentlich seltener angegeben (s. Abb. 5.14).

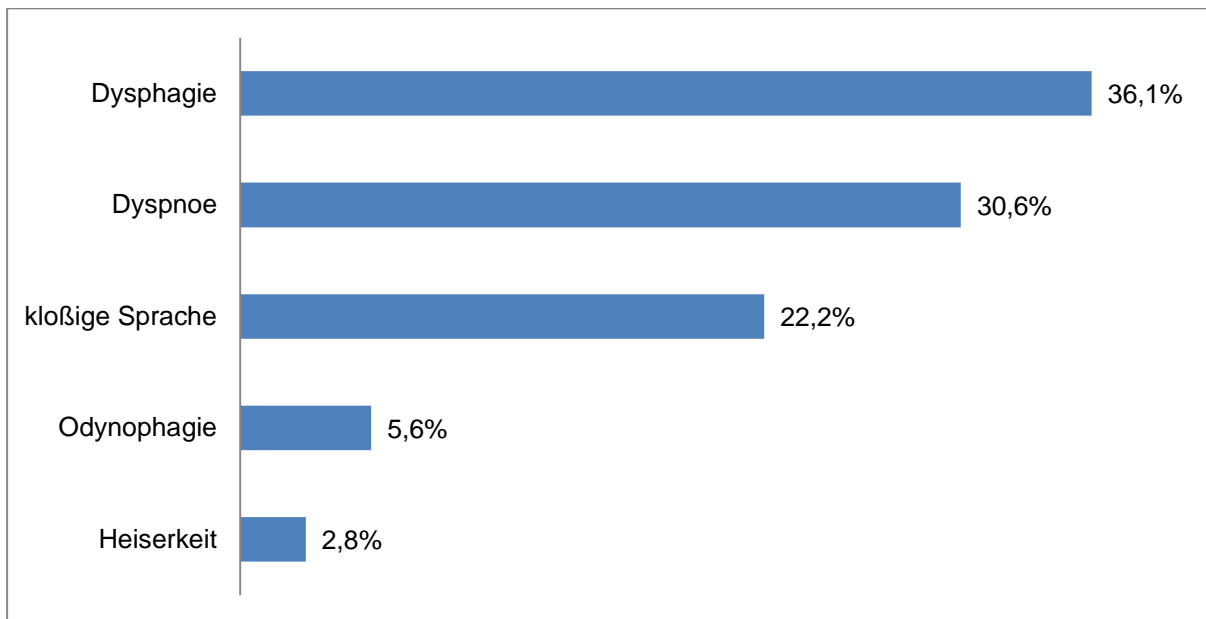


Abb. 5.14: Symptomatik der RAE-Patienten bezogen auf die Gesamtzahl der RAE-Fälle

### Rezidive

36,1% (n=13) der 36 RAE-Patienten waren zuvor bereits wegen einer oder mehrerer Angioödemattacken in ärztlicher Behandlung, ohne dass die ACE-Hemmer daraufhin abgesetzt wurden, bei den restlichen 63,9% (n=23) handelte es sich anamnestisch um ein Erstereignis.

### ACE-Hemmer-Einnahme

Insgesamt 14,8% (n=61) aller hier beobachteten Patienten nahmen regelmäßig ACE-Hemmer ein. Von diesen 61 Patienten litten 59,02% (n=36) an einem RAE, 29,51% (n=18) an einem infektiösen Angioödem, 8,20% (n=5) an einem idiopathischen

Angioödem und je 1,64% (n=1) an einem traumatisch bedingten beziehungsweise malignombedingten Angioödem (s.Abb. 5.17).

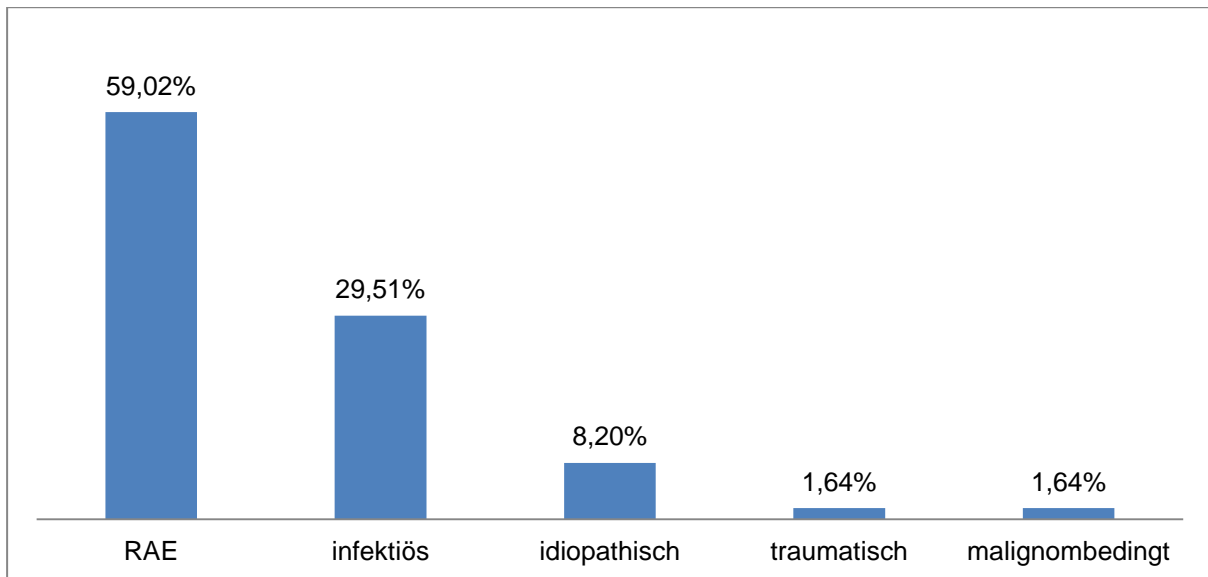


Abb. 5.15: Prozentuale Verteilung verschiedener Angioödemursachen bei Patienten mit regelmäßiger ACE-Hemmer-Einnahme.

Unter den primären Angioödemfällen (n=65) nahmen 63,08% (n=41) Patienten ACE-Hemmer ein. 87,8% (n=36) dieser Patienten litten unter einem ACE-Hemmer-induzierten Angioödem, 12,2% (n=5) unter einem idiopathischen Angioödem (s. Abb. 5.16).

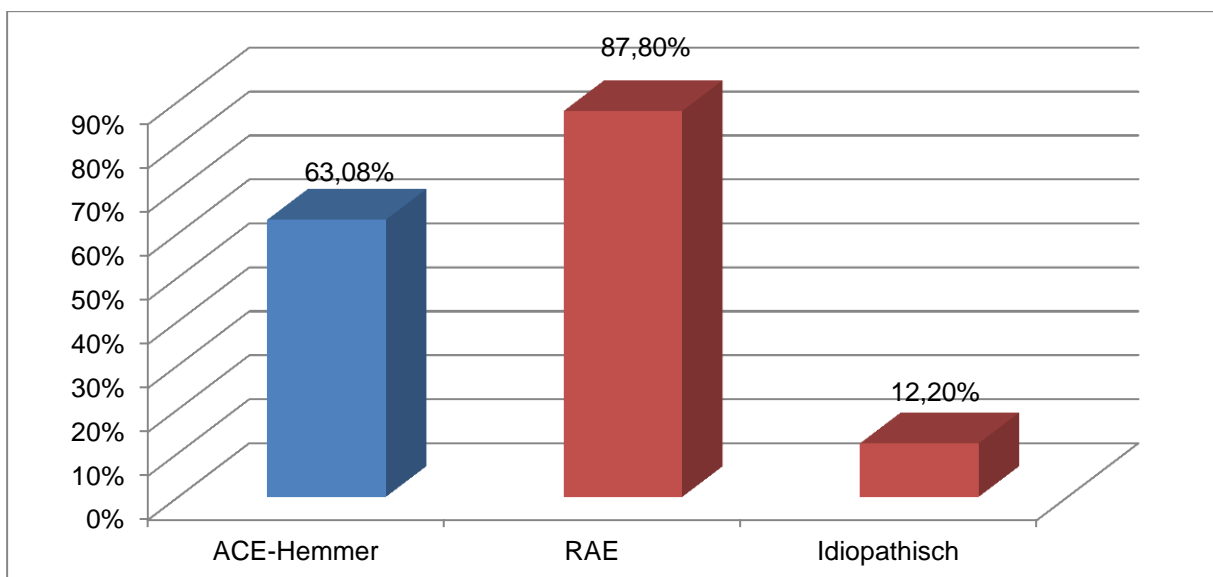


Abb. 5.16: ACE-Hemmer-Einnahme unter Patienten mit primären AÖ sowie Verteilung der AÖ-Ursachen in dieser Gruppe.

### Vergleich der angewandten Therapien

Die 36 Patienten mit ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem wurden, wie bereits in Punkt 5.1.7. gezeigt, uneinheitlich therapiert. Tabelle 5.9 vergleicht die verschiedenen Therapieschemata bezüglich der jeweiligen Hospitalisierungsdauer und dem Anteil der kritischen Verläufe. Sieben Patienten erhielten ausschließlich Icatibant (Firazyr® 30mg s.c.), ihre durchschnittliche stationäre Verweildauer betrug  $1,57 \pm 0,49$  Tage. Acht Patienten wurden mit Kortison i.v.  $\pm$ Antihistaminika behandelt, die Hospitalisierungsdauer betrug im Mittel  $1,38 \pm 0,70$  Tage. In beiden Subgruppen traten keine kritischen Verläufe auf. Icatibant und C1-INH-Konzentrat alleine oder in Kombination, also eine rein antibradykininerge Therapie wurde elf mal angewandt. Die Verweildauer betrug im Mittel  $1,73 \pm 0,75$  Tage, ein Patient zeigte einen kritischen Verlauf (9,09%). Kombinationstherapien aus Kortison und antibradykininerg wirksamen Substanzen zeigten in zwölf beobachteten Fällen eine Verweildauer von  $2,55 \pm 3,3$  Tagen und 41,67% (n=5) kritische Verläufe. Fünf Patienten wurden lediglich zur Beobachtung aufgenommen und erhielten keine spezielle Pharmakotherapie.

	<b>Icibt. (mono)</b>	<b>Crt. und/ oder Ahis.</b>	<b>reine Anti- bradykinin- Therapie</b>	<b>Kombinations- therapie</b>	<b>keine Therapie</b>
<b>Anzahl [n]</b>	7	8	11	12	5
<b>Anteil [%]</b>	19,44	22,22	30,56	33,33	13,89
<b>T (stationär) [d]</b>	1,57 $\pm 0,49$	1,38 $\pm 0,70$	1,73 $\pm 0,75$	2,55 $\pm 3,30$	1,40 $\pm 0,49$
<b>kritische Verläufe [n]</b>	0	0	1	5	0
<b>Anteil krit. Verläufe [%]</b>	0,00	0,00	9,09	41,67	0,00

Tab. 5.9: Vergleich der angewandten RAE-Therapien. Icibt.=Icatibant, Crt.=Cortison i.v., Ahis.=Antihistaminikum, mono= Monotherapie.

Icatibant als Monotherapie unterschied sich statistisch weder bezüglich der Hospitalisierungsdauer, noch bezüglich des Anteils kritischer Verläufe von den Fällen, in denen Kortison i.v. ±Antihistaminikum verabreicht wurden (s.Tab. 5.10)

	Icatibant		Kortison i.v. ± Antihistamin		p (t-Test)
	mittelwert	SD	mittelwert	SD	
<b>Hospitalisierungsdauer [d]</b>	1,57	±0,49	1,38	±0,70	0,5642

Tab. 5.10: Hospitalisierungsdauer der RAE-Patienten, Icatibant vs. Kortison/Antihistamin

Der Vergleich der RAE-Fälle, die entweder antibradykininerg oder antihistaminerg, also mit Kortison i.v. oder Antihistaminika, behandelt wurden, mit denen, die kombiniert antibradykininerg und antihistaminerg behandelt wurden, zeigt einen signifikant höheren Anteil kritischer Verläufe in der Gruppe der kombiniert therapierten Patienten. Bezüglich der Hospitalisierungsdauer sind die beobachteten Unterschiede statistisch nicht signifikant (s.Tab.5.11).

	Icatibant oder Kortison i.v. ± Antihistamin			Kombination Antibradykinin/ Kortison			p (t-Test)
	n	mittelwert	SD	n	mittelwert	SD	
<b>t (stationär) [d]</b>	19	1,58	±0,70	12	2,55	±3,53	0,3905
<b>Anteil krit. Verl. [%]</b>	1	5,26		5	41,67		0,0217

Tab. 5.11: Hospitalisierungsdauer und Anteil kritischer Verläufe, entweder antibradykininerg oder antihistaminerg behandelte RAE-Patienten im Vergleich mit kombiniert antibradykininerg/antihistaminerg therapierten Fällen.

### 5.2.2. RAE im Vergleich mit anderen primären Angioödemem

Da sich haupt- und sekundäre Angioödeme in vielerlei Hinsicht deutlich unterscheiden, sollen hier nun noch einmal die RAE-Fälle mit anderen primären Angioödemem im Allgemeinen, und den idiopathischen Angioödemem im Speziellen, verglichen werden.

#### 5.2.2.1. Altersverteilung

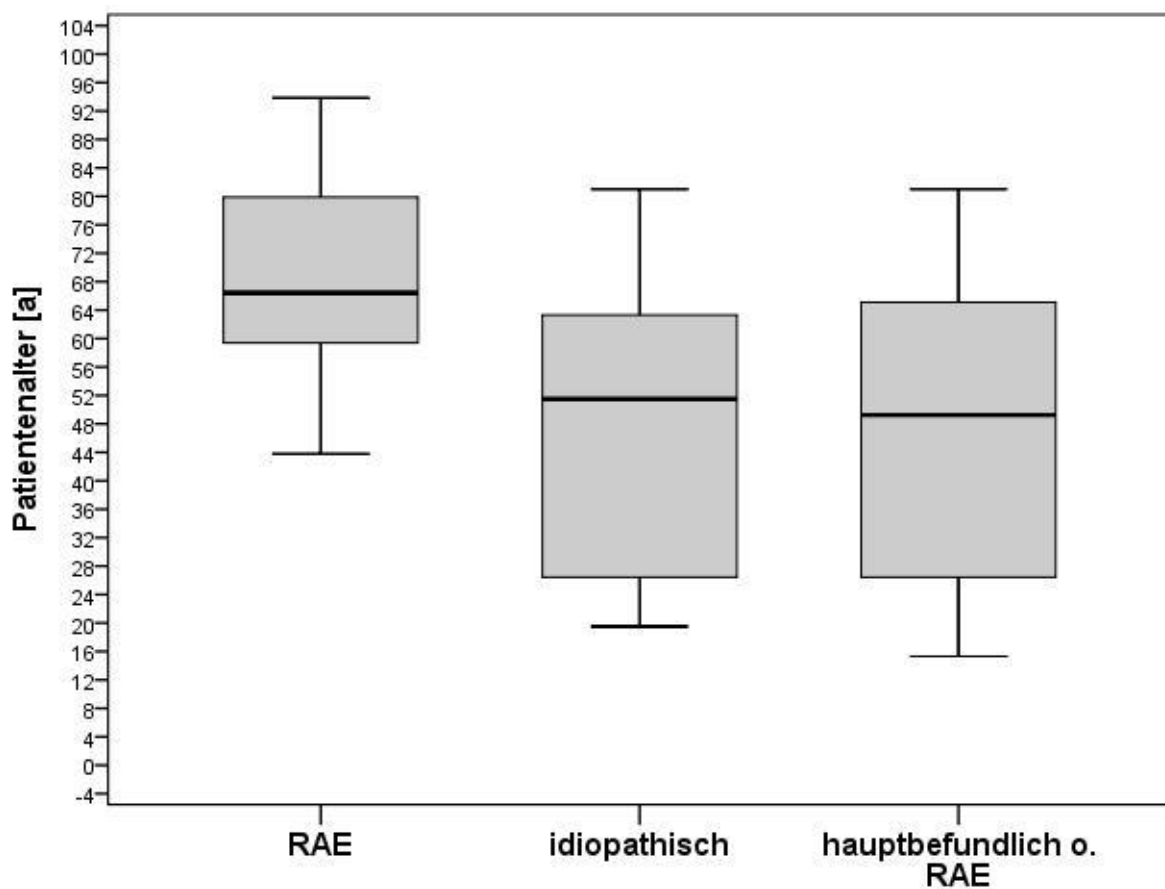


Abb. 5.17: Altersverteilung der RAE-Fälle im Vergleich mit idiopathischen und mit den restlichen primären Angioödemfällen.

RAE-Patienten waren mit durchschnittlich  $68,65 \pm 12,38$  Jahren signifikant älter als Patienten mit idiopathischen Angioödemem mit  $46,73 \pm 19,83$  Jahren ( $p=0,0002$ ) und die Gesamtheit der primären Angioödemfälle mit  $45,68 \pm 19,79$  Jahre ( $p<0,0001$ ).

### 5.2.2.2. Lokalisationen und Symptomatik

Signifikante Unterschiede zwischen RAE-Fällen und idiopathischen Angioödemfällen bezüglich Symptomatik und Lokalisation sind in den Tabelle 5.12 dargestellt. Tabelle 5.13 zeigt Selbiges für den Vergleich der RAE-Patienten mit der Gesamtheit der primären Angioödemfälle.

Symptom/ Lokalisation	RAE [n/36]	idiopathische AÖ [n/20]	odds ratio	95% Konfidenzintervall	
				Untere	Obere
Dysphagie	13	2	5,087	1,015	25,485
Zunge	18	4	4,000	1,117	14,324
Wange	9	0	1,333	1,104	1,610
Uvula	8	14	0,122	0,036	0,422

Tab. 5.12: Symptome und Lokalisationen mit signifikantem Unterschied zwischen RAE und idiopathischen AÖ.

Symptom/ Lokalisation	RAE [n/36]	primäre AÖ o. RAE [n/29]	odds ratio	95% Konfidenzintervall	
				Untere	Obere
Dysphagie	13	2	7,630	1,557	37,387
Zunge	18	7	3,143	1,075	9,185
Wange	9	0	1,333	1,104	1,610
Uvula	8	16	0,232	0,079	0,679

Tab. 5.13: Symptome und Lokalisationen mit signifikantem Unterschied zwischen RAE und anderen primären AÖ.

Sowohl im Vergleich mit idiopathischen als auch mit der Gesamtheit der primären Angioödeme, litten die RAE-Patienten signifikant häufiger an Dysphagie sowie Zungen- und Wangenödemen. Uvulaödeme waren hingegen unter RAE-Patienten signifikant seltener zu beobachten.

### 5.2.2.3. Schweregradeinteilung, kritische Verläufe und Hospitalisierungsdauer

Vergleicht man die Verteilung der Fälle auf die Schweregrade nach Bas *et al.*, ergibt sich folgendes Bild (s. Abb. 5.18). Dabei ist der Anteil dritt- und viertgradiger

Angioödeme unter RAE-Patienten weder im Vergleich mit idiopathischen ( $p=0,1457$ ) noch mit den primären ( $p= 0,1221$ ) Angioödemfällen statistisch signifikant erhöht.

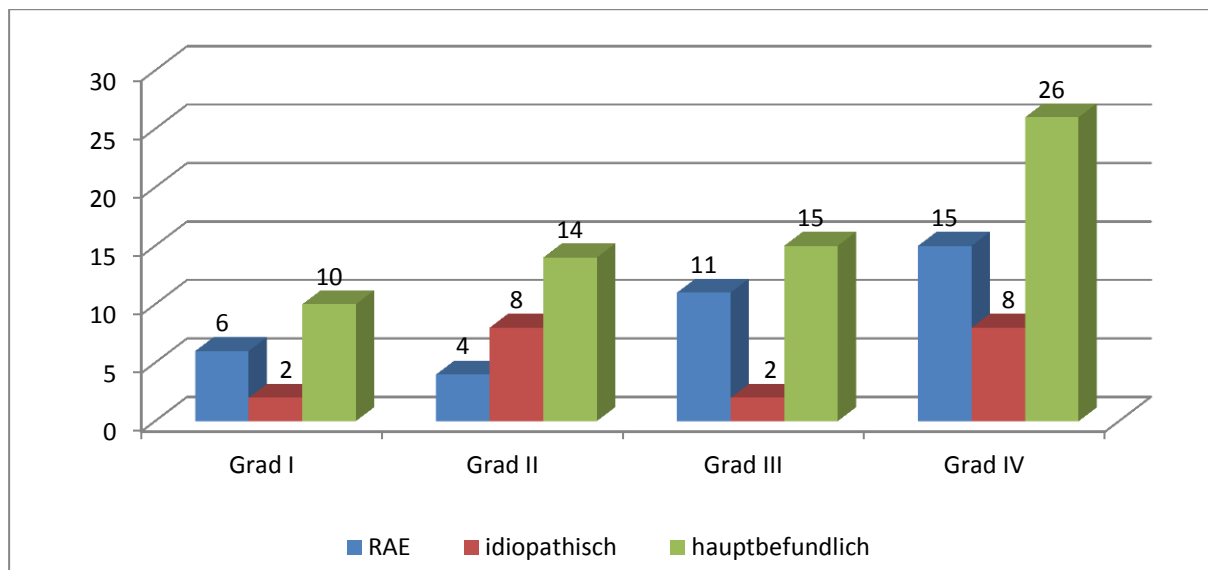


Abb. 5.18: Verteilung der RAE-, idiopathischen und primären Angioödemfälle auf die Schweregrade nach Bas *et al.*

Zu einem kritischen Verlauf kam es bei sechs der 36 RAE-Patienten (16,67%). Weder unter den Patienten mit idiopathischen Angioödemfällen, noch unter den restlichen primären Angioödemfällen entwickelten sich kritische Verläufe. Zwar war die in Tabelle 5.14 dargestellte Aufenthaltsdauer der RAE-Patienten im Vergleich mit idiopathischen und primären Angioödemfällen durchschnittlich länger, signifikant jedoch sind auch diese Unterschiede nicht.

	RAE		idiopathische AÖ			primäre AÖ ohne RAE		
	mean	SD	mean	SD	p	mean	SD	p
<b>Hospitalisierungsdauer [d]</b>	1,86	±2,03	1,70	±1,82	0,7740	1,55	±1,54	0,5746

Tab. 5.14: Vergleich der Hospitalisierungsdauer der RAE-Patienten mit idiopathischen und primären AÖ-Fällen.



## 5.2.2.4. Labordiagnostik

Tabelle 5.15 zeigt den Vergleich diverser Laborparameter sowie des Alters und Geschlechts der unterschiedlichen Ursachengruppen.

	RAE		idiopathische AÖ			primäre AÖ ohne RAE		
	mean	SD	mean	SD	p-Wert	mean	SD	p-Wert
female [%]	47,22		40,00			34,48		
Age [a]	68,65	±12,56	46,73	±20,35	0,0002	45,68	±20,15	<0,0001
CRP [mg/dl]	1,81	±2,76	1,09	±1,16	0,2157	1,06	±1,27	0,1903
Fibrinogen [mg/dl]	508,57	±112,90	396,50	±161,93	0,4977	379,33	±118,30	0,1900
Harnstoff [mg/dl]	22,44	±14,25	21,71	±8,48	0,8816	19,25	±7,31	0,4490
Leukozyten [G/l]	9,29	±2,64	8,40	±2,26	0,2048	8,52	±2,28	0,2282
Kreatinin [mg/dl]	1,00	±0,45	1,43	±1,68	0,2854	1,28	±1,41	0,3282
Kalium [mmol/l]	4,26	±0,53	4,44	±0,31	0,1373	4,45	±0,31	0,1019
Hb [g/dl]	13,71	±1,66	14,25	±2,12	0,3420	14,66	±2,00	0,0523
Hkt [%]	40,23	±3,89	42,20	±5,59	0,1810	43,34	±5,33	0,0136
TSH [µIU/ml]	2,28	±1,95	3,97	±5,47	0,4562	3,10	±4,69	0,6140
ACE [%]	17,50	±17,94	37,50	±12,02	0,1821	36,33	±8,74	0,0495

Tab. 5.15: Geschlecht, Alter sowie diverse Laborparameter der RAE-Fälle, idiopathischer und hauptbefundlicher AÖ im Vergleich. Die p-Werte sind jeweils auf die RAE-Fälle bezogen.

Im Vergleich der RAE-Fälle mit den idiopathischen Angioödemem erreicht nur der p-Wert des Altersunterschiedes das geforderte Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ . Die Unterschiede in den gemessenen Laborparametern sind somit nicht signifikant. Betrachtet man die RAE-Gruppe im Vergleich zu der Gesamtheit der primären Angioödemfälle, so ergeben sich neben dem Altersunterschied ( $p < 0,0001$ ) ein signifikant niedrigerer Hämatokrit ( $p = 0,0136$ ) und knapp signifikant erniedrigte Werte für die ACE-Aktivität ( $p = 0,0495$ ). In Abbildung 5.19 sind die CRP-Werte für die RAE-Fälle im Vergleich zu den weiteren primären Angioödemursachen zusammen und einzeln dargestellt.

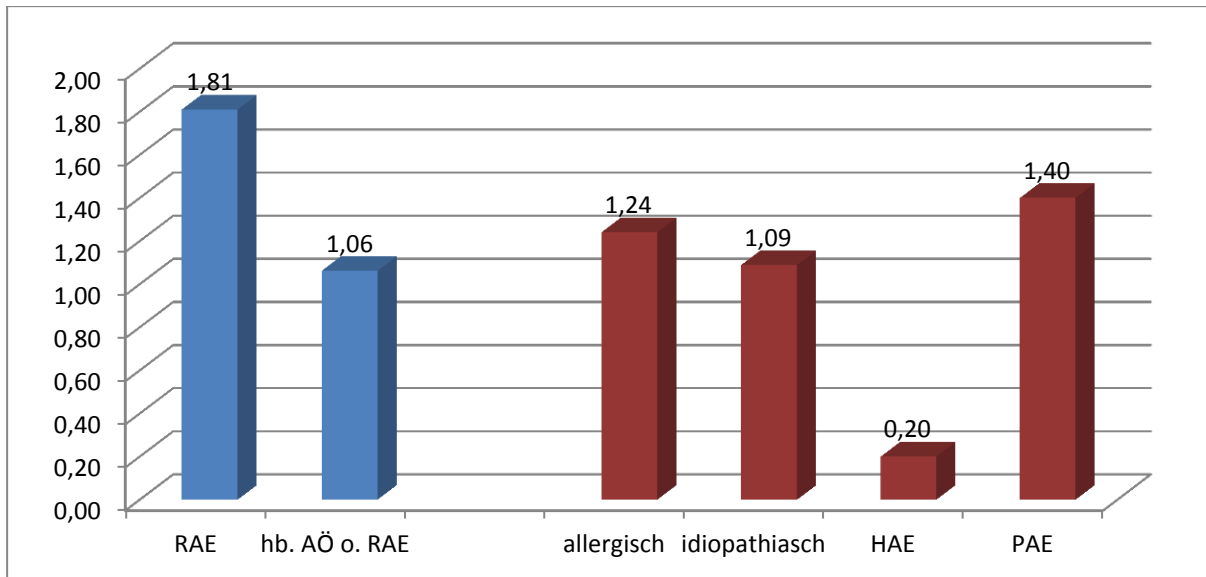


Abb. 5.19: Durchschnittliche CRP-Werte der RAE-Patienten im Vergleich mit denen der Patienten mit anderen primären Angioödemen (blau). In rot sind diese einzeln dargestellt.

In der RAE-Gruppe sind die CRP-Werte mit  $1,81 \pm 2,76 \text{ mg/dl}$  im Vergleich zu den anderen hauptbefundlichen Angioödemem mit  $1,06 \pm 1,27 \text{ mg/dl}$  ( $p=0,1903$ ) sowie zu den idiopathischen Angioödemem mit  $1,09 \pm 1,16 \text{ mg/dl}$  ( $p=0,2157$ ) nicht signifikant erhöht. Auch die Konzentrationen von Fibrinogen, ebenso wie CRP ein Akute-Phase-Protein, sind in der RAE-Gruppe mit  $508,57 \pm 112,90 \text{ mg/dl}$  zwar höher als bei den Patienten mit anderen primären Angioödemem mit  $379,33 \pm 118,30 \text{ mg/dl}$ , jedoch ist diese Differenz statistisch nicht signifikant ( $p=0,1900$ ). Die niedrigere mittlere ACE-Aktivität der RAE-Patienten ( $17,5 \pm 16,78 \text{ U/l}$ ) im Vergleich zu den idiopathischen Angioödemem ( $37,50 \pm 12,02 \text{ U/l}$ ;  $p=0,1821$ ) ist nicht signifikant, im Vergleich mit den anderen primäre Angioödemem ( $36,33 \pm 8,74 \text{ U/l}$ ) mit  $p=0,0495$  knapp signifikant. Die Richtwerte des Labors sind mit  $18\text{-}55 \text{ mg/dl}$  angegeben.

## 6. Diskussion

### 6.1. Diskussion der Hauptfragestellungen

#### 6.1.1. Verteilung der verschiedenen Ätiologien

Insgesamt waren die inflammatorischen, sekundären Angioödeme in dieser Untersuchung mit 84,22 (n=347) häufiger als die primären Angioödeme mit 15,78% (n=65). Die Erhöhung der Gefäßpermeabilität mit konsekutiver Ödembildung ist wichtiger Bestandteil der Entzündungsreaktion und eine physiologische Antwort auf den zugrunde liegenden pathogenen Reiz. Bei den hier als primär bezeichneten Angioödemformen hingegen, also RAE, HAE, PAE, allergische sowie idiopathische Angioödeme, ist die Ödembildung Folge pathologisch veränderter Abläufe. Von besonderem Interesse ist der Anteil der RAE-Fälle, der mit 8,74% aller beobachteten Angioödemfälle und mit 55,38% der primären Angioödemfälle die häufigste Angioödemursache nach infektiös bedingten AÖ ausmachte. Vergleiche mit anderen Untersuchungen zur RAE-Häufigkeit gestalten sich aufgrund der unterschiedlichen Fallauswahl- und Einschlusskriterien schwierig. Bezüglich des RAE-Anteils unter primären Angioödemformen in unserer Untersuchung von 55,38% vergleichbare Studien, ergaben RAE-Anteile von 25% (Megerian et al. 1992), 35% (Ishoo et al. 1999) und 53,5% (Roberts et al. 2008). Noch stärker unterschieden sich die Angaben zum Anteil allergischer und idiopathischer Angioödeme. In dieser Untersuchung wurden allergische Angioödeme, mit 9,23% aller primären Angioödemfälle, seltener beobachtet als RAE und idiopathische Angioödeme. Andere Arbeiten wiesen mit 17%, 26% und 33,3% (Megerian et al. 1992; Stelter et al. 2007; Zirkle und Bhattacharyya 2000) jeweils höhere Anteile allergischer Angioödeme auf. Diese Diskrepanz scheint durch unterschiedliche Diagnosekriterien bedingt zu sein. Leider machen die oben genannten Autoren keine genaue Angaben zur diagnostischen

Vorgehensweise beim Nachweis allergischer AÖ, womit sich ein möglicher Erklärungsansatz der Überprüfung entzieht. Die Diagnose "allergisches Angioödem" kann zwar durch erhöhte Serum-Tryptase-Werte, erhöhtes Serum-IgE, Anamnese, oder per Diagnosis ex juvantibus gestützt werden, eine sichere Unterscheidung zwischen idiopathischen und allergischen Angioödemem ist aber nur nach Identifikation des Allergens, zum Beispiel via RAST, in Verbindung mit einer genauen Anamnese möglich.

### **6.1.2. Altersverteilung**

Betrachtet man die Altersverteilung der verschiedenen Angioödemursachen, so zeigen sich teils deutliche Unterschiede. Während infektiöse Angioödeme sich in der dritten und vierten Lebensdekade häufen ( $37,88 \pm 17,42$  Jahre), treten die ebenfalls inflammatorisch verursachten malignombedingten ( $65,92 \pm 12,31$  Jahre) und radiogenen Angioödeme ( $63,36 \pm 11,59$ ) entsprechend der auslösenden Grunderkrankung deutlich später auf. Die 36 hier beobachteten Fälle von RAE waren allesamt durch die Einnahme von ACE-Hemmern verursacht. Patienten mit RAE waren im Durchschnitt  $68,65 \pm 12,38$  (43-93) Jahre alt und damit signifikant älter als Patienten mit idiopathischen oder primären Angioödemem (s. 5.2.2). Dieses recht hohe Durchschnittsalter erscheint im Vergleich mit dem Durchschnittsalter der ACE-Hemmer-einnehmenden Patienten von 67 Jahren in großen ACE-Hemmer-Studien plausibel (van Vark et al. 2012). Vorausgegangene Untersuchungen zu RAE berichteten von einem Durchschnittsalter von  $62 \pm 8,0$  (Bas et al. 2010c) beziehungsweise  $58,6 \pm 14,4$  Jahren (Byrd et al. 2008). Allergische Angioödeme zeigten sich in dieser Untersuchung bei nur sechs Patienten, sie waren bei Aufnahme im Mittel  $42,35 \pm 21,35$  Jahre alt. Während die bisher beschriebenen Entitäten allesamt eine eingipfelige Altersverteilung aufwiesen, zeigte sich bei den

Patienten mit idiopathischen Angioödemen eine zweigipfelige Altersstruktur. Bei einem mittleren Alter von  $46,73 \pm 19,83$  (19-81) Jahren ist hier eine Häufung der Fälle in der dritten und in der siebten Lebensdekade zu erkennen (s.Abb.6.1).

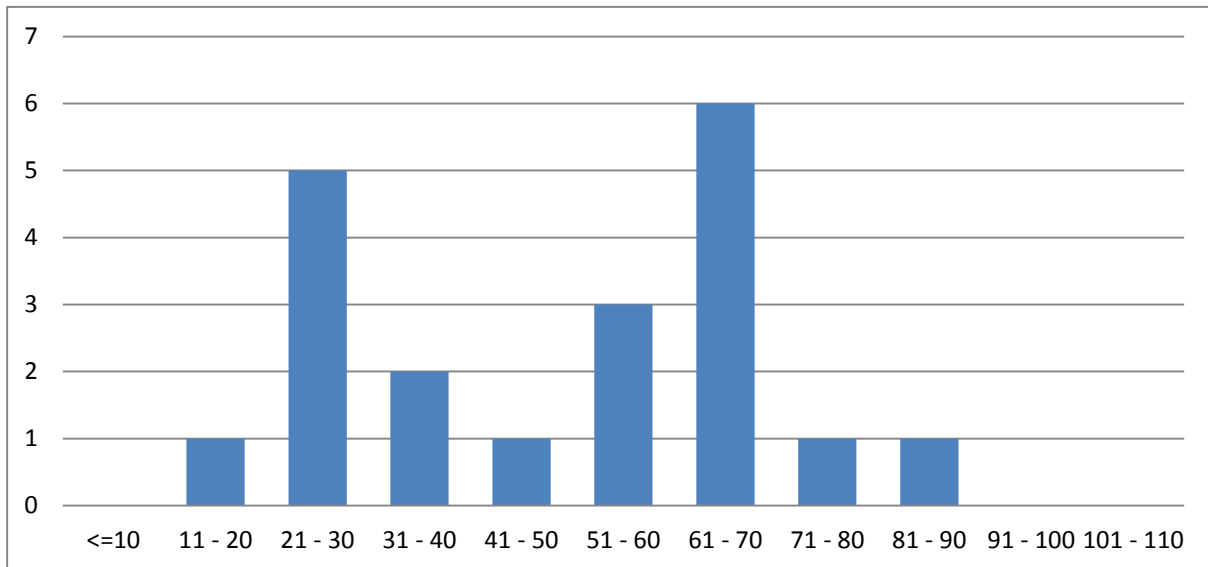


Abb. 6.1: Altersverteilung der Patienten mit idiopathisch bedingten Angioödemen. (Anzahl der Fälle über Altersgruppen)

In einer anderen Untersuchung zu nicht-histaminergen idiopathischen AÖ an 25 Patienten (Cicardi et al. 1999) ist diese Verteilung trotz vergleichbaren Durchschnittsalters (42 Jahre; 16-77) nicht beschrieben. Möglicherweise liegt die Ursache in der mangelnden Homogenität der Fälle idiopathischer Angioödeme in dieser Untersuchung. Die bereits von einigen Autoren angewandte Unterscheidung zwischen histaminergen und nicht-histaminergen idiopathischen Angioödemen (Tedeschi et al. 2012; Du-Thanh et al. 2010; Cicardi et al. 1999) ist in zukünftigen Untersuchungen zu idiopathischen Angioödemen sicherlich sinnvoll. Wegen der geringen Fallzahlen der traumatischen Angioödeme, der HAE und der PAE ist eine Beurteilung der Altersstruktur hier nicht möglich.

### 6.1.3. Lokalisationen und assoziiertes Risiko

Die quoad vitam bedeutenste Komplikation von Angioödemen des Kopf-Hals-Bereichs ist die Verlegung der Atemwege mit konsekutiver Asphyxie. Dabei spielen zum einen die Lokalisation des Angioödems, zum anderen dessen Ausmaß eine Rolle. Insbesondere bei Beteiligung der Strukturen aboral des Isthmus faucium besteht aufgrund der anatomischen Enge ein besonders hohes Asphyxierisiko. In Tabelle 8.1 sind noch einmal alle Lokalisationen mit statistisch signifikant erhöhtem Anteil kritischer Verläufe und/oder signifikant unterschiedlicher Hospitalisierungszeit dargestellt.

Lokalisation	OR	p (fischer- exakt)	t (stat.) bei Lokalisation [d]	t (stat.) andere Lokalisation [d]	p (t-Test)
Larynx	10,41	<0,0001	9,18 ±19,35	4,57 ±2,67	0,0708
Mundboden	6,855	<0,0001	1,80 ±1,05	5,37 ±8,07	<0,0001
Epiglottis	6,118	0,0047	8,48 ±15,28	5,07 ±7,32	0,3295
Zunge	5,825	0,0026	2,41 ±2,61	5,44 ±8,16	<0,0001
Vallecula	1,831	0,0046	3,70 ±2,33	5,28 ±8,04	0,0957
Lippen	0,949	1,0000	1,88 ±1,72	5,39 ±8,09	<0,0001
Gaumen	0,075	<0,0001	4,81 ±1,95	6,23 ±14,03	0,2726
and. Lokal.			2,40 ±1,69	5,32 ±8,04	0,0004
Wange			2,20 ±2,04	5,32 ±8,03	0,0012
Gesicht			1,86 ±0,86	5,30 ±8,02	<0,0001

Tab. 6.1: Lokalisationen mit statistisch signifikant erhöhtem Anteil kritischer Verläufe und/oder signifikant unterschiedlicher Hospitalisierungszeit. OR= *odds ratios* kritischer Verläufe mit/ohne jeweilige Lokalisation.

Bei Beteiligung des Larynx, des Mundbodens, der Epiglottis, der Zunge und der Vallecula kam es signifikant häufiger zu kritischen Verläufen als in den Fällen ohne Beteiligung der jeweiligen Lokalisation. Bei Angioödemen des Gaumens hingegen, kam es signifikant seltener zu kritischen Verläufen. Der Gaumen ist typischerweise bei Peritonsillarabszessen betroffen, die im Schnitt seltener zu kritischen Verläufen führten als die Gesamtheit der nicht-infektiösen Angioödemfälle. Angioödeme

anderer Lokalisationen wie Lippe, Wange, Gesicht und Nasopharynx führten hingegen gar nicht zu kritischen Verläufen, wodurch eine statistische Auswertung in diesen Fällen nicht sinnvoll ist. Dass die Hospitalisierungszeit bei Beteiligung von Lokalisationen wie Larynx und Epiglottis zwar durchschnittlich länger, jedoch nicht signifikant erhöht ist, erscheint insbesondere in Hinblick auf den signifikant höheren Anteil kritischer Verläufe ungewöhnlich, könnte jedoch durch die geringe Fallzahl begründet sein. Ebenfalls zunächst ungewöhnlich erscheint die Diskrepanz zwischen signifikant erhöhtem Anteil kritischer Verläufe unter Beteiligung von Zunge und Mundboden bei zugleich signifikant kürzerer Hospitalisierungsdauer, allerdings waren Angioödeme dieser Lokalisationen nur in zwei von 27, beziehungsweise keinem von 15 Fällen, inflammatorisch bedingt. Inflammatorisch verursachte Angioödeme gingen mit einer deutlich höheren Hospitalisierungszeit einher (s. 6.1.6). Die signifikant kürzere durchschnittliche Hospitalisierungszeit bei Befall von Lippen, Wangen, des Gesichts sowie anderen erstgradigen Lokalisationen erscheint hingegen plausibel.

#### **6.1.4. Schweregradeinteilung und assoziiertes Risiko**

Die Verteilung aller Angioödemfälle auf die vier verschiedenen Schweregrade nach Bas *et al.* (s. 2.5.1) zeigt eine deutlich Häufung der Fälle mit einem Angioödem Grad II (s.Tab. 5.4). Bei Betrachtung der Schweregradverteilung der einzelnen Entitäten in Tabelle 12.1 (s. Anhang) zeigt sich, dass diese auf der hohen Anzahl an Angioödemem der Gaumenbögen im Rahmen von Peritonsillarabszessen beruht. Eine getrennte Betrachtung der primären Angioödeme in Tabelle 5.5 zeigt gleichmäßig steigende Fallzahlen in Richtung höherer Schweregrade. Diese Tendenz ist möglicherweise insofern verzerrt, als dass Patienten mit niedriggradigen Angioödemem seltener stationär aufgenommen wurden. Anhand der beobachteten

kritischen Verläufe wurde überprüft, ob die von Bas *et al.* vorgeschlagene lokalisationsbasierte Schweregradeinteilung tatsächlich zur Risikoabschätzung beitragen kann. Während es bei erstgradigen Angioödemem nicht zu kritischen Verläufen kam, zeigt Tabelle 5.4 für die Gesamtheit aller beobachteten Patienten mit steigendem Schweregrad zunehmende *odds ratios*. Betrachtet man die 65 primären Angioödemfälle separat (s. Tab. 5.5), zeigen sich kritische Verläufe nur bei Schweregrad III und IV. Tabelle 6.2 zeigt den jeweiligen prozentualen Anteil kritischer Verläufe an der Anzahl der Fälle pro Grad aus unserer Untersuchung und einer vergleichbare Untersuchung aus dem Jahr 1999 (Ishoo *et al.* 1999). In dieser Studie aus Boston wurden jedoch nur Intubation und Tracheotomie, nicht jedoch die Unterbringung auf der Intensivstation als kritische Verläufe gewertet.

	<b>Grad I</b>	<b>Grad II</b>	<b>Grad III</b>	<b>Grad IV</b>
<b>alle Angioödemfälle</b>	0% (0/11)	0,7% (2/ 286)	20% (3/15)	19% (19/100)
<b>primäre Angioödeme</b>	0% (0/10)	0% (0/14)	20% (3/15)	11,54% (3/26)
<b>Ishoo et al. 1999</b>	0%	0%	7%	24%

Tab. 6.2: Prozentuale Anteile kritischer Verläufe an der Fallzahl pro Schweregrad.

Keiner der Patienten mit einem Angioödem Grad I und lediglich 0,7% (n=2) der Patienten mit zweitgradigem Angioödem zeigte einen kritischen Verlauf. Wesentlich höher war der Anteil kritischer Verläufe bei dritt- und viertgradigen Angioödemem mit 20% (n=3) und 19% (n=19). In den Fällen primärer Angioödeme verliefen die erst- und zweitgradigen Angioödemattacken unproblematisch, drittgradige Angioödeme erforderten in 20% (n=3) der Fälle weitergehende Maßnahmen zur Atemsicherung, viertgradige in 11,54% (n=3) der Fälle. Diese Ergebnisse decken sich insofern mit denen von Ishoo *et al.*, als dass das Asphyxierisiko bei Grad I und II sehr gering ist,



bei Grad III und IV jedoch wesentlich höher. Obwohl unter anatomischen Gesichtspunkten bei viertgradige Angioödeme ein erhöhtes Risiko kritischer Verläufe zu erwarten wäre, zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zu drittgradigen Angioödemem. Diese Beobachtung deckt sich mit denen anderer Autoren (Grant et al. 2007) und ist unter Umständen durch die Ausdehnung der Ödeme bedingt. Spätestens ab Grad III sollten die Patienten daher unter Intubations- oder Tracheotomiebereitschaft und O<sub>2</sub>-Monitoring beobachtet werden. Eine stationäre Aufnahme sollte jedoch in jedem Fall auch bei zweitgradigen Angioödemem erfolgen, um eine Ödemprogredienz verhindern, und im Falle einer Ödemprogression schnell handeln zu können. Bei erstgradigen Ödemem kann eine ambulante Behandlung erwogen werden, sofern es unter Therapie zu einer raschen Symptom- und Befundbesserung kommt. Als weitere Messgröße der Schwere einer Angioödemattacke wurde die Hospitalisierungsdauer der Patienten verwendet. Sowohl bei der Gesamtheit der beobachteten Angioödemfälle, als auch bei der isolierten Betrachtung der primären Angioödemfälle nimmt die Hospitalisierungsdauer mit steigendem Schweregrad tendenziell zu. Drittgradige Angioödeme zeigten bei der Betrachtung der gesamten Fälle eine deutlich kürzere Hospitalisierungszeit. Ursache ist die, bereits in Punkt 6.1.3 erläuterte, seltene Beteiligung von Mundboden und Zunge bei sekundären Angioödemem. Die wesentlich längere Aufenthaltsdauer der Fälle sekundärer Angioödeme ist durch die Behandlung der auslösenden Grunderkrankung zu erklären. Die vorgeschlagene lokalisationsabhängige Schweregradeinteilung konnte in dieser Untersuchung sowohl das Risiko kritischer Verläufe als auch überdurchschnittliche Hospitalisierungszeiten gut voraussagen und scheint somit als diagnostisches Werkzeug zur Entscheidungshilfe in der Akutsituation geeignet.

### 6.1.5. Symptome und assoziiertes Risiko

Die beobachteten Symptome unter Angioödempatienten waren Odynophagie, Kieferklemme, Dysphagie, kloßige Sprache, Dyspnoe, Fieber und Heiserkeit (s. Abb 5.8 und 5.9). Tabelle 6.4 zeigt die Verteilung dieser Symptome im gesamten Patientengut sowie separat für die primären Angioödemfälle.

	Ody- phagie	Kiefer- klemme	Dys- phagie	kloß. Sprache	Dys- pnoe	Fieber	Heiser- keit
<b>gesamt [n]</b>	283	152	140	97	79	53	6
<b>hb. AÖ [n]</b>	5	0	15	10	23	0	2

Tab. 6.3: Häufigkeit der verschiedenen Symptome im gesamten Patientengut sowie in den primären (hb.) Angioödemfällen

Odynophagie war das meistgeäußerte Symptom aller Angioödempatienten, gefolgt von Kieferklemme und Dysphagie. Dyspnoe trat bei insgesamt 79 Patienten auf und lag damit an fünfter Stelle. Unter den Patienten mit primären Angioödemem hingegen stand Dyspnoe mit 23 Fällen an erster Stelle, Fieber und Kieferklemme konnten hier nicht beobachtet werden. Odynophagie und Kieferklemme gelten als die Leitsymptome des Peritonsillarabszesses, Fieber ist typisches Symptom infektiöser Geschehen. Bei der großen Zahl infektiös bedingter Angioödeme ist es also durchaus nachvollziehbar, dass diese Symptome in der Betrachtung des gesamten Patientengutes dominieren. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des symptomassoziierten Risikos, anhand der Korrelation zwischen bestimmten Symptomen und der Entwicklung kritischer Verläufe beziehungsweise der Hospitalisierungszeit. Dafür wurde der prozentuale Anteil kritischer Verläufe an der Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Symptom, das entsprechende *odds ratio* sowie der zugehörige p-Wert errechnet. Wenig erstaunlich ist, dass Dyspnoe mit einem OR von 20,773 ( $p < 0,0001$ ) besonders häufig mit einem kritischen Verlauf

assoziiert war. Daneben konnte ansonsten nur für Dysphagie mit einem OR = 2,429 ( $p=0,0439$ ) eine statistische Häufung kritischer Verläufe nachgewiesen werden. In einer Studie von Ishoo et al. 1999 gingen neben Dyspnoe auch Stridor, Heiserkeit, Veränderungen der Stimme und Hautauschlag mit einem erhöhten Anteil an intensiv- oder beatmungspflichtigen Fällen einher (Ishoo et al. 1999). Odynophagie, Kieferklemme und Fieber als typische Symptome des Peritonsillarabszesses führten mit OR zwischen 0,205 und 0,325 signifikant seltener zu kritischen Verläufen. Eine signifikant verlängerte Hospitalisierungszeit ergab sich mit  $8,57 \pm 17,16$  Tagen zu  $4,45 \pm 2,27$  Tagen ( $p=0,0363$ ) nur bei Patienten mit Dyspnoe.

#### **6.1.6. Hospitalisierungsdauer**

Die deutlich längere Verweildauer der sekundären, inflammatorisch verursachten Angioödeme von  $5,90 \pm 8,47$  Tagen zu  $1,72 \pm 0,24$  Tagen bei primären Angioödem (s. 5.1.6.) ist wenig überraschend, da neben dem Angioödem die Grunderkrankung einer oftmals aufwendigen Therapie oder Diagnostik bedarf. Im Falle der malignombedingten und radiogenen Angioödeme erfolgte meist eine umfangreiche Diagnostik zum Staging beziehungsweise Rezidivausschluss, infektiöse Angioödeme, vor allem in Verbindung mit Abszessen bedurften meist einer chirurgischen Versorgung und/oder einer stationären, intravenös antibiotischen Therapie über mehrere Tage.

#### **6.1.7. Darstellung der durchgeführten Therapien**

Die Therapie der inflammatorisch verursachten Angioödeme bestand, neben der Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung, aus der intravenösen Verabreichung von Kortison, in manchen Fällen zusätzlicher Inhalation vernebelten Epinephrins und supportiven Maßnahmen wie Maskenbeatmung oder Kühlung. Bezüglich der primären Angioödeme sei das Augenmerk hier auf die Therapien der

RAE und der idiopathischen Angioödeme gerichtet, da nur diese sich aufgrund der Fallzahlen für eine weitere Analyse eignen (s. 5.2.2). RAE, oder in dieser Untersuchung ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme, wurden entweder mit Antihistaminika, intravenösem Kortison, C1-INH-Konzentrat, Icatibant oder einer Kombination aus zwei beziehungsweise drei dieser Präparate behandelt. Gleiches gilt für die idiopathischen Angioödeme. Diese uneinheitliche, stark variierende therapeutische Vorgehensweise ist aus zwei Gründen nachvollziehbar. Zum einen ist eine sichere, auf Laborparameter gestützte Diagnostik aufgrund des raschen Handlungsbedarfs in der Akutsituation häufig nicht möglich, so dass sich der behandelnde Arzt bezüglich der Therapie auf Anamnese klinische Untersuchung und nicht zuletzt seine klinische Erfahrung stützen muss, zum anderen existieren für RAE und idiopathische Angioödeme keine Leitlinien, in denen ein standardisiertes Vorgehen empfohlen wird.

#### **6.1.8. Labordiagnostik**

Signifikante laborchemische Unterschiede zeigten sich, wie zu erwarten, im Vergleich inflammatorisch verursachter Angioödeme und primärer Angioödeme bezüglich der Entzündungsparameter wie Leukozytenzahl, CRP- und Fibrinogenkonzentration (s. 5.1.8.). Da inflammatorisch verursachte Angioödeme, im Gegensatz zu den primären Angioödemem, im Zuge einer Entzündungsreaktion auftreten, ist der Anstieg der Leukozytenzahl und der Akute-Phase-Proteine keineswegs verwunderlich. Des Weiteren waren die Harnstoff- und die Serumkreatininkonzentration unter den primären Angioödemfällen signifikant erhöht. Bei einem Altersunterschied von knapp 20 Jahren in den beiden Gruppen, ist die Erhöhung der Harnstoffkonzentration, auch in ihrem Ausmaß, durchaus plausibel (Musch et al. 2006). Die Serumkreatininkonzentrationen lagen in beiden Gruppen im Referenzbereich.

## **6.2. RAAS-Blocker-induzierte Angioödeme**

### **6.2.1. Genauere Betrachtung der RAAS-Blocker-induzierten Angioödeme**

Unter allen Patienten mit primären Angioödemem, kam es ausschließlich bei RAE-Patienten zu kritischen Verläufen mit der Notwendigkeit intensivmedizinischer Überwachung beziehungsweise Sicherung der Atemwege . Eine mögliche Ursache für das erhöhte Risiko liegt in der Lokalisation der RAE und der damit zusammenhängenden Symptomatik. Die Hälfte der RAE-Patienten zeigte eine Beteiligung der Zunge, knapp ein Drittel litt unter Ödemen des Mundbodens und des Larynx. Angioödeme dieser Lokalisationen gehen allesamt mit einem signifikant erhöhten Risiko eines kritischen Verlaufs einher. Selbiges gilt für die beiden hier beobachteten häufigsten Symptome der RAE-Patienten Dysphagie und Dyspnoe. Ob RAE-Patienten möglicherweise auch zu stärker ausgeprägten Ödemen neigen, konnte anhand der vorhandenen Daten leider nicht überprüft werden. Ein weiteres Risiko ergibt sich aus der Verkennung der RAAS-Blocker-Einnahme als Angioödemursache. In unserem Patientengut hatten sich 36,1% der RAE-Patienten bereits zumindest einmal wegen einer Angioödemattacke in ärztliche Behandlung befunden, ohne dass der ACE-Hemmer abgesetzt worden war. Ursachen wiederkehrender RAE-Attacken trotz diesbezüglicher Arztkonsultation sind einer Studie zufolge mangelnde Dokumentation, Verwechslung mit Angioödemem allergischer Genese, Unkenntniss der UAW von RAAS-Blockern und die sehr variablen Zeitintervalle zwischen Therapiebeginn und Ödemmanifestation (Roberts et al. 2008). Unter den 65 primären Angioödemfällen nahmen insgesamt 41 Patienten ACE-Hemmer ein. Bei 87,8% (n=36) dieser Patienten konnte RAE diagnostiziert werden, lediglich 12,2% (n=5) wurden als idiopathische Angioödeme diagnostiziert.

Gelingt also der Ausschluss einer inflammatorischen Genese via Anamnese, klinischem Befund und Laborparametern, sollte bei Patienten mit RAAS-Blocker-Einnahme grundsätzlich RAE in Betracht gezogen werden. Der Vergleich der angewandten Therapieschemata, im Hinblick auf die durchschnittliche Hospitalisierungsdauer sowie den prozentualen Anteil kritischer Verläufe, wurde durch das in 6.1.7. erwähnte, uneinheitliche therapeutische Vorgehen erschwert. Der Vergleich der ausschließlich mit Icatibant behandelten RAE-Patienten (n=7), mit denen die eine Kombination aus Kortison i.v. und einem Antihistaminpräparat erhalten hatten (n=8), ergab weder bezüglich der Hospitalisierungsdauer (1,38 vs. 1,57 Tage;  $p=0,5642$ ), noch bezüglich des Anteils kritischer Verläufe (je 0%) signifikante Unterschiede. In einer kleinen Fallserie zur Wirksamkeit von Icatibant an acht RAE-Patienten im Vergleich zu einer historischen Patientengruppe von 47 RAE-Patienten, die mit Methylprednisolon i.v. und Clemastin behandelt worden waren, zeigte sich neben einer deutlich schnelleren Symptombesserung ( $4,4 \pm 0,8h$  vs.  $33 \pm 19,4h$ ) auch eine geringere Rate intubations- bzw. tracheotomiepflichtiger Fälle (0% vs. 10,64%) in der Icatibantgruppe (Bas et al. 2010b). Die Hospitalisierungsdauer war nicht Gegenstand der Untersuchung. Eine verlängerte Verweildauer sowie ein höherer Anteil kritischer Verläufe zeigte sich bei Behandlung mit Icatibant in Kombination mit Kortison i.v.  $\pm$  Antihistamin (n=10). Hier betrug die Hospitalisierungszeit 2,89 Tage, drei Patienten zeigten einen kritischen Verlauf (30%). Ursache der längeren Hospitalisierungszeit und des höheren Anteils an kritischen Verläufen bei einer Kombination aus antibradykininerner und antihistaminerner Therapie ist möglicherweise, dass bei drohendem kritischem Verlauf, in Unkenntnis der Angioödemursache, vorsichtshalber polypragmatisch therapiert wurde. Dagegen spricht, dass die durchschnittliche Anzahl verwendeter Pharmazeutika mit zunehmendem Schweregrad nicht ansteigt. Eine gegenseitige Wirkhemmung antibradykinerner und antihistaminerner Pharmakotherapien scheint

mit Blick auf die Wirkmechanismen nicht plausibel. Die Literaturrecherchen nach einem solchen Zusammenhang beziehungsweise nach Untersuchungen zur Kombination der beiden Therapieansätze blieben ergebnislos. Prospektive Untersuchungen zum Vergleich der Wirksamkeit von Icatibant mit Kortison/Antihistamin sowie deren Kombination sollten mit einer möglichst höheren Fallzahl und klar definierten Therapieschemata durchgeführt werden. Dabei sollte neben der Zeit bis zur ersten Symptombesserung und zur Restitutio vor allem der Anteil kritischer Verläufe sowie die Hospitalisierungszeit verglichen werden. Betrachtet man die Verteilung der in Tabelle 6.2 dargestellten Therapieschemata auf die vier Schweregrade nach Bas *et al.*, zeigt sich keine Häufung der Kombinationstherapien gegenüber den nicht kombinierten Therapien in höheren Schweregraden.

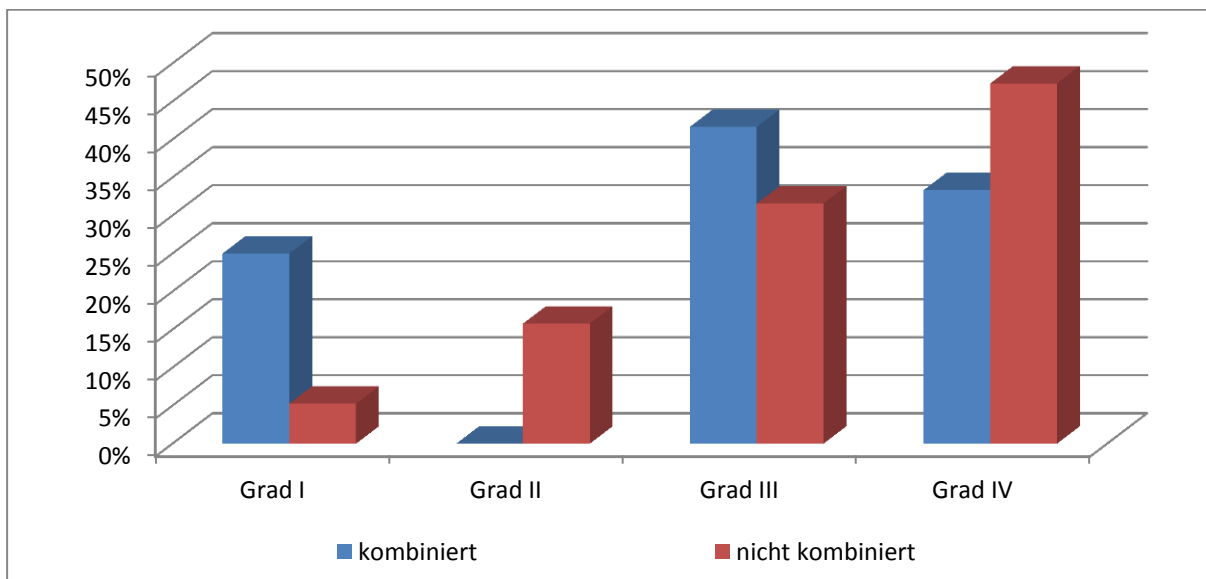


Abb. 6.2: Anteil kombiniert antibradykininerger/antihisteminiger Therapien im Vergleich mit dem Anteil nicht-kombinierter Therapien pro Schweregrad.

## 6.2.2. RAE im Vergleich mit anderen primären Angioödemem

### 6.2.2.1. Altersverteilung

Die in Abbildung 5.17 gezeigten Altersunterschiede wurden bereits in Punkt 6.1.2. behandelt

### 6.2.2.2. Lokalisationen und Symptomatik

RAE-Patienten litten in dieser Untersuchung signifikant häufiger unter Dysphagie, Angioödemem der Zunge sowie Angioödeme der Wangen und signifikant seltener an Uvulaödemem als Patienten mit anderen primären Angioödemem im Allgemeinen und idiopathischen Angioödemfällen im Speziellen. Die Errechnung der *odds ratios* bestimmter Lokalisationen bei RAE-Patienten im Vergleich mit anderen primären Angioödempatienten aus Daten einer vorhergehenden Studie (Roberts et al. 2008), ergab hingegen signifikant häufigere Beteiligung der Lippen, des Mundbodens und des Larynx. Die Zunge war in beiden Gruppen ähnlich häufig betroffen, Angioödeme der Wangen und der Uvula waren nicht aufgeführt. Tabelle 6.4 zeigt unsere Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen, die aus den Daten von Roberts et al. errechnet wurden.



	<b>Unsere Untersuchung</b>	<b>Roberts et al. (Roberts et al. 2008)</b>
	<b>OR (95% KI)</b>	<b>OR (95% KI)</b>
<b>Zunge</b>	3,143 (1,075 - 9,185)	0,793 (0,563 – 1,116)
<b>Wange</b>	1,333 (1,104 - 1,610)	nicht angegeben
<b>Uvula</b>	0,232 (0,079 - 0,679)	nicht angegeben
<b>Lippen</b>	1,010 (0,338 – 3,012)	1,502 (1,108 - 2,035)
<b>Gesicht</b>	1,398 (0,305 – 6,412)	0,492 (0,361 – 0,671)
<b>Mundboden</b>	2,750 (0,771 – 9,808)	2,412 (1,105 – 5,269)
<b>Larynx</b>	0,978 ( 0,339 – 2,820)	1,873 (1,203 – 2,917)

Tab. 6.4: Häufigkeitsvergleich betroffener Lokalisationen bei RAE-Patienten und Patienten mit anderen primären Angioödeme, in unserer Studie und einer Studie von Roberts et al. (Roberts et al. 2008)

Dennoch zeigen diverse Untersuchungen zur Symptomatik und Lokalisation der RAE, dass Zunge, Wangen, Gesicht, Lippen und der Mundboden zu den häufigsten Manifestationsorten der RAE zählen. Insbesondere die Angaben zur Beteiligung der Zunge schwanken dabei allerdings von 23,5% (Roberts et al. 2008) bis 100% (Grant et al. 2007).

#### 6.2.2.3. Schweregradeinteilung, kritische Verläufe und Hospitalisierungsdauer

Unter allen primären Angioödemfällen kam es bei sechs Patienten zu einem kritischen Verlauf. Diese litten allesamt unter RAE und machten somit 16,67% der RAE-Fälle aus. Alle anderen Fälle mit primären Angioödemem verliefen dagegen komplikationslos. Auch in einer großen Untersuchung an 370 RAE-Patienten und 322 Patienten mit anderen Angioödemursachen, zeigte sich unter den RAE eine mit

OR 1,8495 (1,3088 – 2,6136) signifikant höhere Rate an intensivpflichtigen Fällen (Roberts et al. 2008). Ein gegenüber anderen Angioödemursachen erhöhter Anteil an kritischen Verläufen wurde von mehreren Autoren berichtet (Megerian et al. 1992; Gunkel et al. 1996; Ishoo et al. 1999). Der Anteil dritt- und viertgradiger Angioödeme, die wie in Punkt 5.1.4. beschrieben mit einem höheren Komplikationsrisiko einhergehen, ist jedoch in den RAE-Fällen gegenüber den restlichen primären Fällen nicht signifikant erhöht. Auch bezüglich der Hospitalisierungsdauer konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung könnte in der unterschiedlichen Ausdehnung der Angioödeme liegen, welche mit den hier verwendeten Daten retrospektiv leider nicht beurteilt werden kann. Auch in der einschlägigen Literatur ist ein solcher Unterschied bislang nicht beschrieben. Obwohl sich bezüglich der Verläufe, wie in Punkt 6.2.1. dargestellt, keine signifikanten Unterschiede zwischen antihistaminerg und antibradykinerg therapierten RAE-Patienten nachweisen ließen, kann eine inadäquate oder zu spät initiierte Therapie als Ursache der kritischen Verläufe nicht ausgeschlossen werden. Randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien zum Vergleich der Wirksamkeit von Icatibant und antihistaminerg (Kortikosteroide und Antihistaminika) RAE-Therapie sind Gegenstand aktueller Forschung (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01154361>).

#### *6.2.2.4. Labordiagnostik*

Laborchemisch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen RAE-Fällen und idiopathischen Angioödempatienten. Lediglich im Vergleich der RAE-Patienten mit der Gesamtheit der primären Angioödemfälle konnten signifikant erniedrigte Werte für Hämatokrit sowie ACE-Aktivität bei RAE-Patienten festgestellt werden. Die erniedrigte ACE-Aktivität erklärt sich durch die Einnahme von ACE-Hemmern, der erniedrigte Hämatokrit ist möglicherweise durch den höheren Anteil an weiblichen

Patienten, mit physiologisch niedrigeren Hämatokritwerten, unter RAE-Patienten bedingt. Wesentlich interessanter ist die Betrachtung der Konzentrationen der Akute-Phase-Proteine CRP und Fibrinogen bei RAE-Patienten im Vergleich mit denen anderer primärer Angioödemfälle im Allgemeinen, sowie idiopathischen Angioödemfällen im Speziellen (s. 5.2.2.4). Im Gegensatz zu einer bereits 2005 durch Bas *et al.* veröffentlichten Untersuchung (Bas *et al.* 2005), in der eine signifikante Erhöhung der Akute-Phase-Proteine CRP und Fibrinogen bei RAE-Patienten im Vergleich mit idiopathischen Angioödemfällen nachgewiesen werden konnte, erwiesen sich die in dieser Arbeit beobachteten Konzentrationserhöhungen als statistisch nicht signifikant. Auch im Vergleich mit der Gesamtheit der primären Angioödeme, konnte keine signifikante Erhöhung der Akute-Phase-Protein-Konzentrationen in der RAE-Gruppe nachgewiesen werden. Tabelle 6.5 stellt die Ergebnisse beider Untersuchungen nocheinmal gegenüber. Dabei ist zu beachten, dass hier nicht wie bisher die Standardabweichung, sondern der Standardfehler angegeben ist, da dieser in der Arbeit von Bas *et al.* verwendet wurde.

	Unsere Untersuchung		Bas et al. 2005 (Bas et al. 2005)		p-Wert des Vergleichs			
	RAE	Idiopathische AÖ	RAE	Idiopathische AÖ	RAE	Idiopathische AÖ		
<b>Patienten [n]</b>	36	20	25	18	0,5334			
	<b>mw ±SF</b>	<b>mw ±SF</b>	<b>p</b>	<b>mw ±SF</b>	<b>mw ±SF</b>	<b>p</b>	<b>p (RAE)</b>	<b>p (idiop.)</b>
<b>weiblich [%]</b>	47	40	0,6028	68	22	0,0048	0,4211	0,2444
<b>Alter [a]</b>	68,65 ±2,06	46,73 ±4,43	0,0002	69,3 ±2,3	49,2 ±3,0	<0,0001	0,8341	0,6461
<b>CRP [mg/dl]</b>	1,81 ±0,50	1,09 ±0,27	0,2157	4,32 ±0,15	0,59 ±0,13	<0,0001	<0,0001	0,1082
<b>Fibrinogen [mg/dl]</b>	509 ±39,5	396,50 ±80,96	0,4977	476 ±31	309 ±17	<0,0001	0,5217	0,4821
<b>Harnstoff [mg/dl]</b>	22,44 ±3,45	21,71 ±2,97	0,8816	25,16 ±3,5	15,68 ±1,5	0,0162	0,5833	0,1034
<b>Leukozyten [G/l]</b>	9,18 ±0,48	8,39 ±0,51	0,2747	9,58 ±0,48	9,47 ±0,62	0,8794	0,5582	0,1858
<b>Kreatinin [mg/dl]</b>	1,00 ±0,08	1,43 ±0,37	0,2854	1,34 ±0,31	0,87 ±0,05	0,1487	0,2977	0,1501
<b>Kalium [mmol/l]</b>	4,26 ±0,10	4,44 ±0,07	0,1373	4,32 ±0,15	4,39 ±0,12	0,7004	0,7409	0,7210
<b>Hämoglobin [g/dl]</b>	13,62 ±0,28	14,29 ±0,47	0,2456	13,63 ±0,06	14,64 ±0,06	0,0160	0,9724	0,4691
<b>Hämatokrit [%]</b>	40,29 ±0,69	42,13 ±1,24	0,2144	41,57 ±0,90	43,90 ±0,73	0,0500	0,2648	0,2279

Tab. 6.5: Gegenüberstellung unserer Ergebnisse und denen einer früheren Untersuchung (Bas et al. 2005) bezüglich eines Vergleichs diverser Laborparameter bei RAE und idiopathischen AÖ. Mw = Mittelwert, SF= Standardfehler

Im Vergleich der Patienten mit RAE und solchen mit idiopathischen Angioödemern erzielten wir in unserer Untersuchung lediglich bezüglich der Altersunterschiede ähnlich signifikante Ergebnisse wie in der Studie von 2005 (Bas et al. 2005). Trotz vergleichbarer Fallzahlen konnten wir die signifikanten Unterschiede in CRP-, Fibrinogen-, Harnstoff- und Hämoglobinkonzentration sowie Hämatokrit und Geschlechterverteilung in dieser Untersuchung nicht reproduzieren. Vergleicht man die Mittelwerte der einzelnen Laborparameter in der vorigen Untersuchung mit denen dieser Untersuchung, so zeigt sich, dass die 2005 gemessenen CRP-Werte in der

RAE-Gruppe signifikant höher waren als die in unserer Untersuchung. Für alle anderen Werte konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Zwar wurden nur diejenigen Laborwerte in die Auswertung übernommen, die noch am Tage des ersten Patientenkontaktes generiert worden waren, jedoch ist nicht auszuschließen, dass es zu dem jeweiligen Zeitpunkt teilweise schon zu einer Normalisierung der betreffenden Werte gekommen war.

## 7. Zusammenfassung

Akute Angioödeme der oberen Atem-Schluckstraße können im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten. Sie stellen wegen des Obstruktions- und Asphyxierisikos ein potentiell lebensbedrohliches Symptom bzw. Krankheitsbild dar. Während inflammatorische (z.B. infektiöse) und allergische Angioödeme gut auf eine Antihistamin- und Glukokortikoidtherapie ansprechen, ist eine antihistaminerge Therapie bei Bradykinin-vermittelten Angioödemem wirkungslos. Die Auswertung von insgesamt 412 stationären Fällen aus drei Jahren zeigt jedoch, dass nach Ausschluss einer infektiösen Genese (79,61%; n=328) eben diese Bradykinin-vermittelten Angioödeme, allen voran RAAS-Hemmer-induzierte Angioödeme (RAE) (8,74%; n=36) weitaus häufiger auftreten, als histaminerge, allergische Angioödeme (1,46%; n=6). Obwohl beispielsweise mit Icatibant, einem selektiven Bradykinin-Antagonisten am Bradykinin-B2-Rezeptor, ein wirkungsvolles Notfallmedikament zur Verfügung steht, wird in der Akutsituation häufig lediglich eine Antihistamintherapie initiiert. Schließt man die inflammatorischen Angioödeme aus, so traten kritische Verläufe, d.h. Fälle mit der Notwendigkeit intensivmedizinischer Überwachung oder atemwegssichernden Maßnahmen, ausschließlich bei RAE-Patienten auf. Wir konnten zeigen, dass das erhöhte Risiko eng mit der Lokalisation der Angioödeme korreliert und mittels der lokalisationbasierten Schweregradeinteilung nach Bas et al. (Bas 2013) vorausgesagt werden kann. Auch bezüglich der Hospitalisierungszeit erwies sich die Schweregradeinteilung als valide.

## 8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 8.1. Abbildungen

Abb. 1.1: Übersicht über die Einteilung der wichtigsten Angioödemursachen .....	8
Abb. 2.1: Vereinfachte schematische Darstellung der FcεRI-Aktivierung und des daraus resultierenden Anstiegs des intrazellulären Kalziumspiegels mit konsekutiver Exozytose der Mastzellgranula.....	13
Abb. 2.2: Einteilung von Bradykinin-induzierten Angioödemem nach der auslösenden Ursache .....	14
Abb. 2.3: Übersicht über die vielfältigen Wirkungen des C1-INH im Kinin-Kallikrein-System, im Gerinnungssystem, im Fibrinolyse-System und im Komplementsystem sowie über die Elimination des Bradykinins. (Modifiziert aus Caballero et al. 2011).	15
Abb. 2.4: Bradykininwirkung am Bradykinin-B2-Rezeptor. (Bas et al. 2007) .....	17
Abb. 2.5: Übersicht über die pharmakologische Wirkung der ACE-Hemmer und AT <sub>1</sub> -Rezeptor-Blocker an den jeweiligen Zielstrukturen und ihr Einfluss auf Bradykinin. (Bas et al. 2007) .....	19
Abb. 2.6: Übersicht über die unterschiedlichen Pathomechanismen der HAE-Typen I, II und III. (Nagy et al. 2009) .....	23
Abb. 2.7: Einteilung der Angioödemem in verschiedene Manifestationszonen (A-D) und die entsprechende Schweregradeinteilung (Grad I-IV) nach Bas <i>et al.</i> ....	29
Abb. 5.1: Prozentuale Verteilung der Ursachen für Angioödemem der oberen Atem-Schluckstraße .....	53
Abb. 5.2: Darstellung der prozentualen Häufigkeitsverteilung primärer Angioödemem. ....	54
Abb. 5.3: Altersverteilung der am häufigsten beobachteten Angioödememursachen im Vergleich.....	55
Abb. 5.4: Verteilung der Angioödemem auf die Schweregrade nach Bas <i>et al.</i> mit Anzahl der intensiv- bzw. beatmungspflichtigen Fälle (blau) .....	59
Abb. 5.5: Verteilung der primären Angioödemem auf die Schweregrade nach Bas <i>et al.</i> mit Anzahl der intensiv- bzw. beatmungspflichtigen Fälle (blau).....	60
Abb. 5.6: Auftretene Symptome mit Anzahl der betroffenen Angioödemempatienten über alle Entitäten.....	60
Abb. 5.7: Auftretene Symptome mit Anzahl der betroffenen Angioödemempatienten aller primären Angioödemem.....	61
Abb. 5.8: Durchschnittliche stationäre Verweildauer der Patienten in Tagen .....	63
Abb. 5.9: Verteilung der unterschiedlichen chirurgischen Eingriffe an Patienten mit infektiös bedingten Angioödemem.....	65
Abb. 5.10: Verteilung der verschieden angewandten Medikamente zur Akuttherapie idiopathischer Angioödemem. (Die Tripletherapie bestand aus Kortison i.v., Antihistamin und C1-INH-Konzentrat.) .....	67
Abb. 5.11: Durchschnittliche Leukozytenzahl und CRP-Werte der Patienten mit verschiedenen Angioödememursachen .....	70
Abb. 5.12: Angioödememlokalisierungen bei RAE-Patienten bezogen auf die Gesamtzahl der beobachteten RAE-Fälle. ....	71
Abb. 5.13: Verteilung der RAE-Fälle auf die Schweregrade nach Bas <i>et al.</i> mit Anzahl der intensiv- bzw. beatmungspflichtigen Fälle (blau) .....	71

Abb. 5.14: Symptomatik der RAE-Patienten bezogen auf die Gesamtzahl der RAE-Fälle.....	72
Abb. 5.15: Prozentuale Verteilung verschiedener Angioödemursachen bei Patienten mit regelmäßiger ACE-Hemmer-Einnahme. ....	73
Abb. 5.16: ACE-Hemmer-Einnahme unter Patienten mit primären AÖ sowie Verteilung der AÖ-Ursachen in dieser Gruppe. ....	73
Abb. 5.17: Altersverteilung der RAE-Fälle im Vergleich mit idiopathischen und mit den restlichen primären Angioödemfällen.....	76
Abb. 5.18: Verteilung der RAE-, idiopathischen und primären Angioödemfälle auf die Schweregrade nach Bas <i>et al.</i> .....	78
Abb. 5.19: Durchschnittliche CRP-Werte der RAE-Patienten im Vergleich mit denen der Patienten mit anderen primären Angioödeme (blau). In rot sind diese einzeln dargestellt. ....	80
Abb. 6.1: Altersverteilung der Patienten mit idiopathisch bedingten Angioödemem. (Anzahl der Fälle über Altersgruppen) .....	83
Abb. 6.2: Anteil kombiniert antibradikinerger/antihisteminiger Therapien im Vergleich mit dem Anteil nicht-kombinierter Therapien pro Schweregrad. ....	93



## 8.2. Tabellen

Tab. 4.1: Abgefragte ICD-10-Diagnoseschlüssel zur Auffindung von Angioödempatienten.....	48
Tab. 4.2: Zusätzlich abgefragte ICD-10-Diagnoseschlüssel mit Bewegungsart „Notfall“.....	49
Tab. 5.1: Durchschnittsalter der Patienten der unterschiedlichen AÖ-Ursachen.....	56
Tab. 5.2: Angioödemlokalisationen mit zugehörigem Schweregrad, Anzahl/Anteil an der Gesamtfallzahl, Anzahl/Anteil kritischer Verläufe, „odds ratios“ und p-Werte kritischer Verläufe mit/ohne Befall der jeweiligen Lokalisation sowie mittlere Hospitalisierungszeit mit/ohne Befall dieser Lokalisation inklusive zugehöriger p-Werte.....	57
Tab. 5.3: Schweregrade nach Bas <i>et al.</i> : Anzahl der Fälle, prozentualer Anteil kritischer Verläufe und mittlere Hospitalisierungszeit, mit statistischer Bewertung...	58
Tab. 5.4: Schweregrade nach Bas <i>et al.</i> : Anzahl der Fälle, prozentualer Anteil kritischer Verläufe und mittlere Hospitalisierungszeit primärer AÖ-Fälle, mit statistischer Bewertung.....	59
Tab. 5.5: Symptome der Angioödempatienten, Anzahl/Anteil an der Gesamtfallzahl, Anzahl/Anteil kritischer Verläufe, <i>odds ratios</i> und p-Werte kritischer Verläufe mit/ohne jeweiligem Symptom sowie mittlere Hospitalisierungszeit mit/ohne diesem Symptom inklusive zugehöriger p-Werte.....	62
Tab. 5.6: Vergleich der Hospitalisierungsdauer der Patienten mit primären und sekundären (inflammatorischen) Angioödemem.....	63
Tab. 5.7: Übersicht der angewandten Pharmakotherapien bei RAE-Patienten (5 Patienten wurden lediglich zur Beobachtung aufgenommen).....	66
Tab. 5.8: Vergleich primärer und inflammatorischer AÖ bezüglich Geschlecht, Alter und diversen Laborparametern mit arithmetischem Mittel, Standardabweichung und p-Wert.....	69
Tab. 5.9: Vergleich der angewandten RAE-Therapien. Icbt.=Icatibant, Crt.=Cortison i.v., Ahis.=Antihistaminikum, mono= Monotherapie.....	74
Tab. 5.10: Hospitalisierungsdauer der RAE-Patienten, Icatibant vs. Kortison/Antihistamin.....	75
Tab. 5.11: Hospitalisierungsdauer und Anteil kritischer Verläufe, entweder antibradykininerg oder antihistaminerg behandelter RAE-Patienten im Vergleich mit kombiniert antibradykininerg/antihistaminerg therapierten Fällen.....	75
Tab. 5.12: Symptome und Lokalisationen mit signifikantem Unterschied zwischen RAE und idiopathischen AÖ.....	77
Tab. 5.13: Symptome und Lokalisationen mit signifikantem Unterschied zwischen RAE und anderen primären AÖ.....	77
Tab. 5.14: Vergleich der Hospitalisierungsdauer der RAE-Patienten mit idiopathischen und primären AÖ-Fällen.....	78
Tab. 5.15: Geschlecht, Alter sowie diverse Laborparameter der RAE-Fälle, idiopathischer und hautbefundlicher AÖ im Vergleich. Die p-Werte sind jeweils auf die RAE-Fälle bezogen.....	79

Tab. 6.1: Lokalisationen mit statistisch signifikant erhöhtem Anteil kritischer Verläufe und/oder signifikant unterschiedlicher Hospitalisierungszeit. OR= <i>odds ratios</i> kritischer Verläufe mit/ohne jeweilige Lokalisation.....	84
Tab. 6.2: Prozentuale Anteile kritischer Verläufe an der Fallzahl pro Schweregrad.	86
Tab. 6.3: Häufigkeit der verschiedenen Symptome im gesamten Patientengut sowie in den primären (hb.) Angioödemfällen.....	88
Tab. 6.4: Häufigkeitsvergleich betroffener Lokalisationen bei RAE-Patienten und Patienten mit anderen primären Angioödeme, in unserer Studie und einer Studie von Roberts et al. (Roberts et al. 2008).....	95
Tab. 6.5: Gegenüberstellung unserer Ergebnisse und denen einer früheren Untersuchung (Bas et al. 2005) bezüglich eines Vergleichs diverser Laborparameter bei RAE und idiopathischen AÖ. Mw = Mittelwert, SF= Standardfehler .....	98

## 9. Literaturverzeichnis

- Agostoni, A.; Cicardi, M. (1992): Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. In: *Medicine (Baltimore)* 71 (4), S. 206–215.
- Agostoni, Angelo; Aygören-Pürsün, Emel; Binkley, Karen E.; Blanch, Alvaro; Bork, Konrad; Bouillet, Laurence et al. (2004): Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 114 (3 Suppl), S. S51-131.
- Ali, Ayad K. (2011): Pharmacovigilance analysis of adverse event reports for aliskiren hemifumarate, a first-in-class direct renin inhibitor. In: *Ther Clin Risk Manag* 7, S. 337–344.
- Andrews, P. V.; Helme, R. D. (1987): Neurogenic plasma extravasation in response to mechanical, chemical and thermal stimuli. In: *Clin Exp Neurol* 23, S. 95–100.
- Andriopoulou, P.; Navarro, P.; Zanetti, A.; Lampugnani, M. G.; Dejana, E. (1999): Histamine induces tyrosine phosphorylation of endothelial cell-to-cell adherens junctions. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19 (10), S. 2286–2297.
- Barnes, Peter J. (2005): Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. In: *Immunol Allergy Clin North Am* 25 (3), S. 451–468.
- Bas, M.; Adams, V.; Suvorava, T.; Niehues, T.; Hoffmann, T. K.; Kojda, G. (2007): Nonallergic angioedema: role of bradykinin. In: *Allergy* 62 (8), S. 842–856.
- Bas, M (2013): Das Angioödem als Notfall der Kopf- Hals-Region. In: *Allergologie*, Jahrgang 36 - März (100 - 107)
- Bas, M.; Bier, H.; Greve, J.; Kojda, G.; Hoffmann, T. K. (2006a): Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. In: *Allergy* 61 (12), S. 1490–1492.
- Bas, M.; Hoffmann, T. K.; Bier, H.; Kojda, G. (2005): Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema. In: *Br J Clin Pharmacol* 59 (2), S. 233–238.
- Bas, M.; Kojda, G.; Bier, H.; Hoffmann, T. K. (2004): ACE inhibitor-induced angioedema in the head and neck region. A matter of time? In: *HNO* 52 (10), S. 886–890.
- Bas, Murat; Greve, J.; Bier, H.; Knopf, A.; Stark, T.; Schuler, P. et al. (2010a): Notfallsituation akutes Angioödem. In: *Dtsch. Med. Wochenschr.* 135 (20), S. 1027–1031.
- Bas, Murat; Greve, Jens; Stelter, Klaus; Bier, Henning; Stark, Thomas; Hoffmann, Thomas K.; Kojda, Georg (2010b): Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. In: *Ann Emerg Med* 56 (3), S. 278–282.
- Bas, Murat; Hoffmann, Thomas K.; Kojda, Georg (2006b): Evaluation and management of angioedema of the head and neck. In: *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 14 (3), S. 170–175.

- Bas, Murat; Hoffmann, Thomas K.; Tiemann, Bernd; Dao, Vu Thao-Vi; Bantis, Christos; Balz, Vera et al. (2010c): Potential genetic risk factors in angiotensin-converting enzyme-inhibitor-induced angio-oedema. In: *Br J Clin Pharmacol* 69 (2), S. 179–186.
- Bas, Murat; Kirchhartz, Nadine; Hochfeld, Jessica; Tüllmann, Cornelia; Kumpf, Stephanie; Suvorava, Tatsiana et al. (2008): Potential role of vasomotor effects of fibrinogen in bradykinin-induced angioedema. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 121 (4), S. 969-75.e2.
- Benrath, J.; Eschenfelder, C.; Zimmerman, M.; Gillardon, F. (1995): Calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide are involved in cutaneous inflammation following ultraviolet irradiation. In: *Eur J Pharmacol* 293 (1), S. 87–96.
- Bernstein, Jonathan A.; Moellman, Joseph (2012): Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. In: *Int J Emerg Med* 5 (1), S. 39.
- Bhoola, K. D.; Figueroa, C. D.; Worthy, K. (1992): Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. In: *Pharmacol. Rev.* 44 (1), S. 1–80.
- Binkley, K. E.; Davis, A. 3rd (2000): Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. In: *J Allergy Clin Immunol* 106 (3), S. 546–550.
- Binkley, Karen E. (2010): Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. In: *Allergy Asthma Clin Immunol* 6 (1), S. 16.
- Bircher, A. J. (1999): Drug-induced urticaria and angioedema caused by non-IgE mediated pathomechanisms. In: *Eur J Dermatol* 9 (8), S. 657-63; quiz 663.
- Blais, C., JR; Marc-Aurele, J.; Simmons, W. H.; Loute, G.; Thibault, P.; Skidgel, R. A.; Adam, A. (1999): Des-Arg9-bradykinin metabolism in patients who presented hypersensitivity reactions during hemodialysis: role of serum ACE and aminopeptidase P. In: *Peptides* 20 (4), S. 421–430.
- Blohmé, G. (1972): Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. In: *Acta Med Scand* 192 (4), S. 293–298.
- Bork, K. Maurer M. Bas M. Hartmann K. Biedermann T. Kreuz W. Aygören-Pürsün E. Martinez-Saguer I. Ott H. Wedi B. (2012): Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. In: *Allergo J.* ;. 2012 (2), S. 109–118.
- Bork, K.; Barnstedt, S. E.; Koch, P.; Traupe, H. (2000): Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. In: *Lancet* 356 (9225), S. 213–217.
- Bork, K.; Gul, D.; Dewald, G. (2006a): Hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. In: *Br J Dermatol* 154 (3), S. 542–545.
- Bork, K.; Staubach, P.; Hardt, J. (2008a): Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. In: *Allergy* 63 (6), S. 751–757.
- Bork, Konrad; Bygum, Anette; Hardt, Jochen (2008b): Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. In: *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 100 (2), S. 153–161.

- Bork, Konrad; Hardt, Jochen; Staubach-Renz, Petra; Witzke, Guenther (2011a): Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112 (1), S. 58–64.
- Bork, Konrad; Meng, Gabriele; Staubach, Petra; Hardt, Jochen (2005): Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. In: *Transfusion* 45 (11), S. 1774–1784.
- Bork, Konrad; Meng, Gabriele; Staubach, Petra; Hardt, Jochen (2006b): Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. In: *Am. J. Med.* 119 (3), S. 267–274.
- Bork, Konrad; Schneiders, Volker (2002): Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. In: *J. Hepatol.* 36 (5), S. 707–709.
- Bork, Konrad; Wulff, Karin; Hardt, Jochen; Witzke, Günther; Staubach, Petra (2009): Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 124 (1), S. 129–134.
- Bork, Konrad; Wulff, Karin; Meinke, Peter; Wagner, Nicola; Hardt, Jochen; Witzke, Günther (2011b): A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. In: *Clin. Immunol.* 141 (1), S. 31–35.
- Bowen, Tom; Cicardi, Marco; Farkas, Henriette; Bork, Konrad; Longhurst, Hilary J.; Zuraw, Bruce et al. (2010): 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. In: *Allergy Asthma Clin Immunol* 6 (1), S. 24.
- Brain, S. D. (1997): Sensory neuropeptides: their role in inflammation and wound healing. In: *Immunopharmacology* 37 (2-3), S. 133–152.
- Brain, S. D.; Williams, T. J. (1985): Inflammatory oedema induced by synergism between calcitonin gene-related peptide (CGRP) and mediators of increased vascular permeability. In: *Br J Pharmacol* 86 (4), S. 855–860.
- Breitbart, Seth Ilias; Bielory, Leonard (2010): Acquired angioedema: Autoantibody associations and C1q utility as a diagnostic tool. In: *Allergy Asthma Proc* 31 (5), S. 428–434.
- Brown, N. J.; Ray, W. A.; Snowden, M.; Griffin, M. R. (1996): Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. In: *Clin. Pharmacol. Ther.* 60 (1), S. 8–13.
- Burke-Gaffney, A.; Keenan, A. K. (1993): Modulation of human endothelial cell permeability by combinations of the cytokines interleukin-1 alpha/beta, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma. In: *Immunopharmacology* 25 (1), S. 1–9.
- Buttgereit, F.; Wehling, M.; Burmester, G. R. (1998): A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: steroid treatment of rheumatic diseases revisited. In: *Arthritis Rheum* 41 (5), S. 761–767.
- Bygum, A.; Fagerberg, C. R.; Ponard, D.; Monnier, N.; Lunardi, J.; Drouet, C. (2011): Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. In: *Allergy* 66 (1), S. 76–84.

- Byrd, James Brian; Touzin, Karine; Sile, Saba; Gainer, James V.; Yu, Chang; Nadeau, John et al. (2008): Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. In: *Hypertension* 51 (1), S. 141–147.
- Caballero, T.; Baeza, M. L.; Cabañas, R.; Campos, A.; Cimbollek, S.; Gómez-Traseira, C. et al. (2011): Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. In: *J Investig Allergol Clin Immunol* 21 (5), S. 333-47; quiz follow 347.
- Calonge, M. C.; Pastor, J. C.; Herreras, J. M.; González, J. L. (1990): Pharmacologic modulation of vascular permeability in ocular allergy in the rat. In: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 31 (1), S. 176–180.
- Campbell, Duncan J.; Krum, Henry; Esler, Murray D. (2005): Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. In: *Circulation* 111 (3), S. 315–320.
- Campos, M. M.; Calixto, J. B. (2000): Neurokinin mediation of edema and inflammation. In: *Neuropeptides* 34 (5), S. 314–322.
- Chaudhry, T.; Hissaria, P.; Wiese, M.; Heddle, R.; Kette, F.; Smith, W. B. (2012): Oral drug challenges in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria, angioedema and anaphylaxis. In: *Intern Med J* 42 (6), S. 665–671.
- Cicardi, M.; Bergamaschini, L.; Zingale, L. C.; Gioffré, D.; Agostoni, A. (1999): Idiopathic nonhistaminergic angioedema. In: *Am. J. Med.* 106 (6), S. 650–654.
- Cicardi, M.; Bisiani, G.; Cugno, M.; Spath, P.; Agostoni, A. (1993): Autoimmune C1 inhibitor deficiency: report of eight patients. In: *Am J Med* 95 (2), S. 169–175.
- Cicardi, M.; Zanichelli, A. (2010a): The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema. In: *Curr. Mol. Med.* 10 (4), S. 354–360.
- Cicardi, Marco; Zanichelli, Andrea (2010b): Acquired angioedema. In: *Allergy Asthma Clin Immunol* 6 (1), S. 14.
- Cicardi, Marco; Zingale, Lorenza C.; Pappalardo, Emanuela; Folcioni, Anna; Agostoni, Angelo (2003): Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. In: *Medicine (Baltimore)* 82 (4), S. 274–281.
- Copley, A. JP Hanig BW Luchini RL AllenL (1966): Capillary permeability enhancing action of fibrinopeptides isolated during fibrin monomer formation.
- Craig, Timothy J. (2008): Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema. In: *Allergy Asthma Proc* 29 (3), S. 225–231.
- Craig, Timothy J.; Levy, Robyn J.; Wasserman, Richard L.; Bewtra, Agandra K.; Hurewitz, David; Obtulowicz, Krystyna et al. (2009): Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 124 (4), S. 801–808.
- Crunkhorn, P.; Willis, A. L. (1971): Cutaneous reactions to intradermal prostaglandins. In: *Br J Pharmacol* 41 (1), S. 49–56.
- Cugno, Massimo; Nussberger, Jürg; Cicardi, Marco; Agostoni, Angelo (2003): Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. In: *Int. Immunopharmacol.* 3 (3), S. 311–317.

- Cyr, M.; Lepage, Y.; Blais, C., JR; Gervais, N.; Cugno, M.; Rouleau, J. L.; Adam, A. (2001): Bradykinin and des-Arg(9)-bradykinin metabolic pathways and kinetics of activation of human plasma. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281 (1), S. H275-83.
- Czaller, Ibolya; Visy, Beata; Csuka, Dorottya; Fust, George; Toth, Ferenc; Farkas, Henriette (2010): The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. In: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 152 (1), S. 44–49.
- Dewald, Georg; Bork, Konrad (2006): Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. In: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343 (4), S. 1286–1289.
- DONALDSON, V. H.; EVANS, R. R. (1963): A BIOCHEMICAL ABNORMALITY IN HEREDIATRY ANGIONEUROTIC EDEMA: ABSENCE OF SERUM INHIBITOR OF C' 1-ESTERASE. In: *Am J Med* 35, S. 37–44.
- Duan, Qing Ling; Binkley, Karen; Rouleau, Guy A. (2009): Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 123 (4), S. 906–910.
- Du-Thanh, A.; Raison-Peyron, N.; Drouet, C.; Guillot, B. (2010): Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic bradykinin angioedema. In: *Allergy* 65 (6), S. 793–795.
- ERDOS, E. G.; SLOANE, E. M. (1962): An enzyme in human blood plasma that inactivates bradykinin and kallidins. In: *Biochem. Pharmacol.* 11, S. 585–592.
- Falcone, F. H.; Haas, H.; Gibbs, B. F. (2000): The human basophil: a new appreciation of its role in immune responses. In: *Blood* 96 (13), S. 4028–4038.
- Farmer, Stephen G. (1997): *The Kinin system*. San Diego: Academic Press.
- Ferraro, M. F.; Moreno, A. S.; Castelli, E. C.; Donadi, E. A.; Palma, M. S.; Arcuri, H. A. et al. (2011): A single nucleotide deletion at the C1 inhibitor gene as the cause of hereditary angioedema: insights from a Brazilian family. In: *Allergy* 66 (10), S. 1384–1390.
- Forbes, C. D.; Pensky, J.; Ratnoff, O. D. (1970): Inhibition of activated Hageman factor and activated plasma thromboplastin antecedent by purified serum C1 inactivator. In: *J Lab Clin Med* 76 (5), S. 809–815.
- Gallitelli, Mauro; Alzetta, Michele (2012): Icatibant: a novel approach to the treatment of angioedema related to the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. In: *Am J Emerg Med* 30 (8), S. 1664.e1-2.
- Geha, R. S.; Quinti, I.; Austen, K. F.; Cicardi, M.; Sheffer, A.; Rosen, F. S. (1985): Acquired C1-inhibitor deficiency associated with antiidiotypic antibody to monoclonal immunoglobulins. In: *N. Engl. J. Med.* 312 (9), S. 534–540.
- 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. In: *N. Engl. J. Med.* 295 (26), S. 1444–1448.
- Geppetti, P.; Maggi, C. A.; Perretti, F.; Frilli, S.; Manzini, S. (1988): Simultaneous release by bradykinin of substance P- and calcitonin gene-related peptide immunoreactivities from capsaicin-sensitive structures in guinea-pig heart. In: *Br J Pharmacol* 94 (2), S. 288–290.

- Goodfriend, T. L.; Elliott, M. E.; Catt, K. J. (1996): Angiotensin receptors and their antagonists. In: *N Engl J Med* 334 (25), S. 1649–1654.
- Göring, H. D.; Bork, K.; Späth, P. J.; Bauer, R.; Ziemer, A.; Hintner, H.; Wüthrich, B. (1998): Untersuchungen zum hereditären Angioödem im deutschsprachigen Raum. In: *Hautarzt* 49 (2), S. 114–122.
- Grant, Nazaneen N.; Deeb, Ziad E.; Chia, Stanley H. (2007): Clinical experience with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 137 (6), S. 931–935.
- Gunkel, A. R.; Thurner, K. H.; Kanonier, G.; Sprinzi, G. M.; Thumfart, W. F. (1996): Angioneurotic edema as a reaction to angiotensin-converting enzyme inhibitors. In: *Am J Otolaryngol* 17 (2), S. 87–91.
- Han, Eun D.; MacFarlane, Ryan C.; Mulligan, Aideen N.; Scafidi, Jennifer; Davis, Alvin E. (2002): Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. In: *J. Clin. Invest.* 109 (8), S. 1057–1063.
- Hassen, Getaw Worku; Kalantari, Hossein; Parraga, Monica; Chirugi, Roger; Meletiche, Carlos; Chan, Christopher et al. (2012): Fresh Frozen Plasma for Progressive and Refractory Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-induced Angioedema. In: *J Emerg Med.*
- Herbert, M. K.; Holzer, P. (2002): Why are substance P(NK1)-receptor antagonists ineffective in pain treatment? In: *Anaesthetist* 51 (4), S. 308–319.
- Hiyoshi, Hiromi; Yayama, Katsutoshi; Takano, Masaoki; Okamoto, Hiroshi (2004): Stimulation of cyclic GMP production via AT2 and B2 receptors in the pressure-overloaded aorta after banding. In: *Hypertension* 43 (6), S. 1258–1263.
- Holowka, David; Calloway, Nathaniel; Cohen, Roy; Gadi, Deepti; Lee, Jinmin; Smith, Norah L.; Baird, Barbara (2012): Roles for ca(2+) mobilization and its regulation in mast cell functions. In: *Front Immunol* 3, S. 104.
- Holzer, P. (1992): Peptidergic sensory neurons in the control of vascular functions: mechanisms and significance in the cutaneous and splanchnic vascular beds. In: *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 121, S. 49–146.
- Howes, Laurence G.; Tran, Diane (2002): Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? In: *Drug Saf* 25 (2), S. 73–76.
- Ishoo, E.; Shah, U. K.; Grillone, G. A.; Stram, J. R.; Fuleihan, N. S. (1999): Predicting airway risk in angioedema: staging system based on presentation. In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 121 (3), S. 263–268.
- Jaffe, C. J.; Atkinson, J. P.; Gelfand, J. A.; Frank, M. M. (1975): Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 55 (6), S. 386–393.
- Jancso, N.; Jancso-Gabor, A.; Szolcsanyi, J. (1967): Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. In: *Br J Pharmacol Chemother* 31 (1), S. 138–151.
- Janeway, Charles A. (2002): Immunologie. 5. Aufl. Heidelberg [u.a.]: Spektrum, Akad. Verl.
- Kaley, G.; Weiner, R. (1971): Prostaglandin E-1: a potential mediator of the inflammatory response. In: *Ann N Y Acad Sci* 180, S. 338–350.



- Kil, H. K.; Kim, W. O.; Koh, S. O. (1995): Effects of dexamethasone on laryngeal edema following short-term intubation. In: *Yonsei Med. J.* 36 (6), S. 515–520.
- Kothari, Shivangi T.; Shah, Anish M.; Botu, Deviprasad; Spira, Robert; Greenblatt, Robert; Depasquale, Joseph (2011): Isolated angioedema of the bowel due to C1 esterase inhibitor deficiency: a case report and review of literature. In: *J Med Case Rep* 5, S. 62.
- Kreuz, Wolfhart; Martinez-Saguer, Inmaculada; Aygoren-Pursun, Emel; Rusicke, Eva; Heller, Christine; Klingebiel, Thomas (2009): C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. In: *Transfusion* 49 (9), S. 1987–1995.
- Lang, David M.; Aberer, Werner; Bernstein, Jonathan A.; Chng, Hiok Hee; Grumach, Anete Sevciovic; Hide, Michihiro et al. (2012): International consensus on hereditary and acquired angioedema. In: *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 109 (6), S. 395–402.
- Levi, Marcel; Choi, Goda; Picavet, Charles; Hack, C. Erik (2006): Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 117 (4), S. 904–908.
- Longhurst, Hilary J.; Bork, Konrad (2006): Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment. In: *Br J Hosp Med (Lond)* 67 (12), S. 654–657.
- MAJNO, G.; PALADE, G. E. (1961): Studies on inflammation. 1. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. In: *J Biophys Biochem Cytol* 11, S. 571–605.
- Makani, Harikrishna; Messerli, Franz H.; Romero, Jorge; Wever-Pinzon, Omar; Korniyenko, Aleksander; Berrios, Ronaldo Sevilla; Bangalore, Sripal (2012): Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. In: *Am. J. Cardiol.* 110 (3), S. 383–391.
- Marcus, B. C.; Wyble, C. W.; Hynes, K. L.; Gewertz, B. L. (1996): Cytokine-induced increases in endothelial permeability occur after adhesion molecule expression. In: *Surgery* 120 (2), S. 411-6; discussion 416-7.
- Martinez-Saguer, Inmaculada; Rusicke, Eva; Aygören-Pürsün, Emel; Heller, Christine; Klingebiel, Thomas; Kreuz, Wolfhart (2010): Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 203 (2), S. 131.e1-7.
- Maurer, M.; Bader, M.; Bas, M.; Bossi, F.; Cicardi, M.; Cugno, M. et al. (2011): New topics in bradykinin research. In: *Allergy* 66 (11), S. 1397–1406.
- Megerian, C. A.; Arnold, J. E.; Berger, M. (1992): Angioedema: 5 years' experience, with a review of the disorder's presentation and treatment. In: *Laryngoscope* 102 (3), S. 256–260.
- Melamed, J.; Alper, C. A.; Cicardi, M.; Rosen, F. S. (1986): The metabolism of C1 inhibitor and C1q in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. In: *J Allergy Clin Immunol* 77 (2), S. 322–326.
- Messerli, F. H.; Nussberger, J. (2000): Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. In: *Lancet* 356 (9230), S. 608–609.
- Morwood, K.; Gillis, D.; Smith, W.; Kette, F. (2005): Aspirin-sensitive asthma. In: *Intern Med J* 35 (4), S. 240–246.

- Munck, A.; Brinck-Johnsen, T. (1968): Specific and nonspecific physicochemical interactions of glucocorticoids and related steroids with rat thymus cells in vitro. In: *J. Biol. Chem.* 243 (21), S. 5556–5565.
- Musch, Wim; Verfaillie, Lies; Decaux, Guy (2006): Age-Related Increase in Plasma Urea Level and Decrease in Fractional Urea Excretion: Clinical Application in the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 1 (5), S. 909–914.
- Nagy, Nikoletta; Greaves, Malcolm W.; Tanaka, Akio; McGrath, John A.; Grattan, Clive E. (2009): Recurrent European missense mutation in the F12 gene in a British family with type III hereditary angioedema. In: *J. Dermatol. Sci.* 56 (1), S. 62–64.
- Nakagomi, Daiki; Suzuki, Kotaro; Nakajima, Hiroshi (2012): Critical roles of IκB kinase subunits in mast cell degranulation. In: *Int Arch Allergy Immunol* 158 Suppl 1, S. 92–95.
- Nakahara, H.; Izushi, K.; Sugimoto, Y.; Watanabe, T.; Kamei, C. (2000): Vascular permeability in allergic conjunctivitis in mice lacking histamine H1 receptors. In: *Eur. J. Pharmacol.* 409 (3), S. 313–317.
- Nussberger, J.; Cugno, M.; Amstutz, C.; Cicardi, M.; Pellacani, A.; Agostoni, A. (1998): Plasma bradykinin in angio-oedema. In: *Lancet* 351 (9117), S. 1693–1697.
- Nussberger, J.; Cugno, M.; Cicardi, M.; Agostoni, A. (1999): Local bradykinin generation in hereditary angioedema. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 104 (6), S. 1321–1322.
- Nzeako, U. C.; Frigas, E.; Tremaine, W. J. (2001): Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. In: *Arch. Intern. Med.* 161 (20), S. 2417–2429.
- Ogbureke, K. U.; Cruz, C.; Johnson, J. V.; Helfrick, J. F. (1996): Perioperative angioedema in a patient on long-term angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitor therapy. In: *J Oral Maxillofac Surg* 54 (7), S. 917–920.
- Oparil, Suzanne; Yarows, Steven A.; Patel, Samir; Fang, Hui; Zhang, Jack; Satlin, Andrew (2007): Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. In: *Lancet* 370 (9583), S. 221–229.
- O’Ryan, Felice; Poor, David B.; Hattori, Masami (2005): Intraoperative angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: overview and case report. In: *J. Oral Maxillofac. Surg.* 63 (4), S. 551–556.
- Perez, D. V.; Infante, S.; Marco, G.; Zubeldia, J. M. (2011): Angioedema Induced By Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors: Two Cases Of Successful Treatment With A Novel B2 Bradykinin Antagonist. In: *J Allergy Clin Immunol* 127 (2), S. AB105.  
Online verfügbar unter  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674910023614?showall=true>.
- Pfeffer, Marc A.; McMurray, John J. V.; Velazquez, Eric J.; Rouleau, Jean-Lucien; Køber, Lars; Maggioni, Aldo P. et al. (2003): Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. In: *N. Engl. J. Med.* 349 (20), S. 1893–1906.
- Prematta, Michael; Gibbs, Joshua G.; Pratt, Ellen L.; Stoughton, Tracy R.; Craig, Timothy J. (2007): Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. In: *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 98 (4), S. 383–388.

- Puhlmann, Markus; Weinreich, David; Farma, Jeffrey; Carroll, Nancy; Turner, Ewa; Alexander, H. Richard (2005): Interleukin-1beta induced vascular permeability is dependent on induction of endothelial Tissue Factor (TF) activity. In: *Journal of Translational Medicine* 3 (1), S. 37. Online verfügbar unter <http://www.translational-medicine.com/content/3/1/37>.
- Ratnoff, O. D.; Pensky, J.; Ogston, D.; Naff, G. B. (1969): The inhibition of plasmin, plasma kallikrein, plasma permeability factor, and the C'1r subcomponent of the first component of complement by serum C'1 esterase inhibitor. In: *J Exp Med* 129 (2), S. 315–331.
- Roberts, Daniel S.; Mahoney, Elizabeth J.; Hutchinson, Christoph T.; Aliphas, Avner; Grundfast, Kenneth M. (2008): Analysis of recurrent angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema. In: *Laryngoscope* 118 (12), S. 2115–2120.
- Sands, Mark F.; Blume, Jessica W.; Schwartz, Stanley A. (2007): Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 120 (4), S. 979–981.
- Schmidt, Peter W.; Hirschl, Michael M.; Trautinger, Franz (2010): Treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. In: *J Am Acad Dermatol* 63 (5), S. 913–914.
- Schneider, Lynda; Lumry, William; Vegh, Arthur; Williams, Anthony H.; Schmalbach, Tess (2007): Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. In: *J Allergy Clin Immunol* 120 (2), S. 416–422.
- Schreiber, A. D.; Kaplan, A. P.; Austen, K. F. (1973): Inhibition by C1INH of Hagemann factor fragment activation of coagulation, fibrinolysis, and kinin generation. In: *J Clin Invest* 52 (6), S. 1402–1409.
- Schroeder, J. T.; Kagey-Sobotka, A.; MacGlashan, D. W.; Lichtenstein, L. M. (1995): The interaction of cytokines with human basophils and mast cells. In: *Int. Arch. Allergy Immunol.* 107 (1-3), S. 79–81.
- Schulz, M.; Zhang, R.; Eggert, H.; Boeke, J.; Neeck, G.; Eggert, M.; Renkawitz, R. (2000): Distinct proteins interacting with the glucocorticoid receptor. In: *Z Rheumatol* 59 Suppl 2, S. II/6-11.
- Seynhaeve, A. L. B.; Vermeulen, C. E.; Eggermont, A. M. M.; Hagen, T. L. M. (2006): Cytokines and vascular permeability. In: *Cell Biochem Biophys* 44 (1), S. 157-169. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1385/CBB%3A44%3A1%3A157>.
- Sheffer, A. L.; Austen, K. F.; Rosen, F. S. (1972): Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. In: *N. Engl. J. Med.* 287 (9), S. 452–454.
- Sim, Alistair T. R.; Ludowyke, Russell I.; Verrills, Nicole M. (2006): Mast cell function: regulation of degranulation by serine/threonine phosphatases. In: *Pharmacol. Ther.* 112 (2), S. 425–439.
- Sim, R. B.; Reboul, A.; Arlaud, G. J.; Villiers, C. L.; Colomb, M. G. (1979): Interaction of 125I-labelled complement subcomponents C-1r and C-1s with protease inhibitors in plasma. In: *FEBS Lett* 97 (1), S. 111–115.
- Spada, C. S.; Woodward, D. F.; Hawley, S. B.; Nieves, A. L. (1986): Leukotrienes cause eosinophil emigration into conjunctival tissue. In: *Prostaglandins* 31 (4), S. 795–809.

- Stelter, K.; Lübbers, C. W.; Andratschke, M.; Leunig, A. (2007): Quincke-Odem: Diagnose und Management von 102 Patienten mit plötzlichem Larynxödem. In: *Laryngorhinootologie* 86 (6), S. 416–419.
- Tang, Rui; Chen, Shi; Zhang, Hong-yu (2012): Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema acute attacks. In: *Chin. Med. Sci. J.* 27 (2), S. 92–95.
- Tedeschi, A.; Asero, R.; Lorini, M.; Marzano, A. V.; Cugno, M. (2012): Different rates of autoreactivity in patients with recurrent idiopathic angioedema associated or not with wheals. In: *J Investig Allergol Clin Immunol* 22 (2), S. 87–91.
- Toh, Sengwee; Reichman, Marsha E.; Houstoun, Monika; Ross Southworth, Mary; Ding, Xiao; Hernandez, Adrian F. et al. (2012): Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the Renin-Angiotensin-aldosterone system. In: *Arch Intern Med* 172 (20), S. 1582–1589.
- Vallota, E. H.; Müller-Eberhard, H. J. (1973): Formation of C3a and C5a anaphylatoxins in whole human serum after inhibition of the anaphylatoxin inactivator. In: *J. Exp. Med.* 137 (5), S. 1109–1123.
- van Vark, Laura C.; Bertrand, Michel; Akkerhuis, K. Martijn; Brugts, Jasper J.; Fox, Kim; Mourad, Jean-Jacques; Boersma, Eric (2012): Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. In: *Eur. Heart J.* 33 (16), S. 2088–2097.
- Vanden Berghe, W.; Francesconi, E.; Bosscher, K. de; Resche-Rigon, M.; Haegeman, G. (1999): Dissociated glucocorticoids with anti-inflammatory potential repress interleukin-6 gene expression by a nuclear factor-kappaB-dependent mechanism. In: *Mol. Pharmacol.* 56 (4), S. 797–806.
- Weber, Michael A.; Messerli, Franz H. (2008): Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema: estimating the risk. In: *Hypertension* 51 (6), S. 1465–1467.
- Wilhelm, D. L. (1971): Kinins in human disease. In: *Annu Rev Med* 22, S. 63–84.
- Wuillemin, W. A.; Minnema, M.; Meijers, J. C.; Roem, D.; Eerenberg, A. J.; Nuijens, J. H. et al. (1995): Inactivation of factor XIa in human plasma assessed by measuring factor XIa-protease inhibitor complexes: major role for C1-inhibitor. In: *Blood* 85 (6), S. 1517–1526.
- Yang HY; Erdös EG (1967): Second kininase in human blood plasma. In: *Nature* 215 (5108), S. 1402–1403. Online verfügbar unter <http://pubget.com/paper/6055465>.
- Yarows, Steven A.; Oparil, Suzanne; Patel, Samir; Fang, Hui; Zhang, Jack (2008): Aliskiren and valsartan in stage 2 hypertension: subgroup analysis of a randomized, double-blind study. In: *Adv Ther* 25 (12), S. 1288–1302.
- Zingale, Lorenza Chiara; Castelli, Roberto; Zanichelli, Andrea; Cicardi, Marco (2006): Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. In: *Immunol Allergy Clin North Am* 26 (4), S. 669–690.
- Zirkle, M.; Bhattacharyya, N. (2000): Predictors of airway intervention in angioedema of the head and neck. In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 123 (3), S. 240–245.
- Zuraw, Bruce L. (2008): Clinical practice. Hereditary angioedema. In: *N. Engl. J. Med.* 359 (10), S. 1027–1036.

Zuraw, Bruce L.; Busse, Paula J.; White, Martha; Jacobs, Joshua; Lumry, William; Baker, James et al. (2010a): Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. In: *N. Engl. J. Med.* 363 (6), S. 513–522.

Zuraw, Bruce; Cicardi, Marco; Levy, Robyn J.; Nuijens, Jan H.; Relan, Anurag; Visscher, Sonja et al. (2010b): Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. In: *J Allergy Clin Immunol* 126 (4), S. 821-827.e14.

## 10. Lebenslauf

**Matthias Hubert Janssen**

---

- |                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Persönliche Informationen</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Familienstand: ledig</li> <li>• Nationalität: deutsch</li> <li>• Geburtstag: 30.11.1984</li> <li>• Geburtsort: Hadamar</li> <li>• Eltern: Dr. Marie-Therese Janssen (Ärztin)<br/>Dr. Johannes Janssen (Arzt)</li> </ul>  |
| <b>Angestrebte Tätigkeit</b>     | Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin   |
| <b>Ausbildung</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1991 -1995 Grundschule Westerburg</li> <li>• 1995-2004 Konrad-Adenauer Gymnasium Westerburg</li> <li>• 18.03.2004 Abitur am Konrad-Adenauer-Gymnasium</li> <li>• Mai 2004 - Februar 2005 Zivildienst beim DRK-Fahrdienst</li> <li>• Februar 2005 - Mai 2005 Patiententransportim Herz-Jesu KH Dernbach</li> <li>• Mai 2005 - Juli 2005 Krankenpflegepraktikum im HJK Dernbach</li> <li>• August 200 - März 2006 Aushilfe bei MTP KurzRennerod (Sanitätshaus)</li> <li>• April 2006 - Februar 2008 Medizinstudium an der LMU München</li> <li>• 02.04.2008 Erfolgreicher Abschluss des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung</li> <li>• März 2008 - Juni 2012 Medizinstudium an der TU München</li> <li>• 15.06.2012 Erfolgreicher Abschluss des zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung</li> <li>• 15.06.2012 - Dezember 2013 Verfassen der Dissertatiosschrift</li> <li>• Seit Januar 2014 Weiterbildungsassistent in der Klinik für Gastroenterologie und Diabetologie im Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin</li> </ul> |

## 11. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater Murat Bas für die nette Betreuung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt dem gesamten Team der HNO-Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar für die fachliche, organisatorische und seelisch-moralische Unterstützung.

Frau Himmelstoß danke ich insbesondere für die regelmäßige Hilfe bei der Suche nach Personen und Schlüsseln.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung des Medizinstudiums auf juristischem Wege, die Aufmunterungen und den Rückhalt sowie die Finanzierung des Studiums.

Weiter danke ich all meinen Freunden, insbesondere Robert Guido Alfons Bonse-Hattler, für die gemeinsame Zeit.

Und zu guter Letzt der Baroness Eleonora Gisela Freherrin von Ow für die Beherbergung in der Villa Kunterbunt und die Einblicke in das Leben der gehobenen Gesellschaft.