

Universitätsklinikum Ulm  
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,  
Kopf- und Halschirurgie  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. T. Hoffmann

**Akute Angioödeme**  
**- Eine retrospektive Analyse zu Diagnose, Krankheitsverlauf und  
Therapiemanagement an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,  
Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm -**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Anja Nadine Pfaue

Ulm

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jens Greve

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Gebhard Fröba

Tag der Promotion: 12. Dezember 2019

Teile aus dieser Dissertation wurden im Rahmen eines freien Vortrags auf der 89. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. 2018 in Lübeck unter dem Titel „Akute Angioödeme - retrospektive Analyse zu Diagnose, Krankheitsverlauf und Therapie“ durch die Verfasserin dieser Dissertation vorgestellt [119].

Teilergebnisse zu den Medikamenten-induzierten Angioödemem wurden nach Einreichen der Dissertation in folgendem Fachartikel veröffentlicht:

Pfaue A, Schuler P J, Mayer B, Hoffmann T K, Greve J, Hahn J: Clinical features of angioedema induced by renin-angiotensin-aldosterone system inhibition: a retrospective analysis of 84 patients. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 9: 453-459 (2019) [120]

(Lizenz CC BY-NC 4.0, <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Einführung .....	1
1.2. Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme.....	3
1.3. Bradykinin-vermittelte Angioödeme .....	5
1.3.1. Hereditäre Angioödeme .....	6
1.3.2. Medikamenten-induzierte Angioödeme.....	7
1.3.3. Sonstige erworbene Angioödeme .....	8
1.4. Angioödeme aufgrund anderer Ursachen.....	9
1.4.1. Idiopathische Angioödeme.....	9
1.4.2. Inflammatorische Angioödeme.....	9
1.5. Therapie.....	11
1.5.1. Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme .....	11
1.5.2. Bradykinin-vermittelte Angioödeme .....	12
1.5.3. Angioödeme anderer Ursachen .....	16
1.6. Fragestellung und Zielsetzung.....	17
2. Material und Methoden.....	18
2.1. Beschreibung des Patientenkollektivs .....	18
2.2. Retrospektive Datenerhebung .....	19
2.3. Datenverarbeitung und statistische Auswertung .....	21
3. Ergebnisse .....	22
3.1. Verteilung der Angioödemursachen .....	22
3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung .....	26
3.3. Lokalisation und Symptomatik der Schwellungen .....	29

3.4. Zeitliches Auftreten und Krankheitsverlauf .....	31
3.4.1. Saisonale Verteilung .....	31
3.4.2. Tageszeitliche Verteilung .....	32
3.4.3. Dauer der Symptomatik .....	35
3.5. Einnahmedauer der RAAS-beeinflussenden Medikamente .....	36
3.6. Behandlungsablauf .....	37
3.6.1. Ambulante Behandlung .....	38
3.6.2. Stationäre Überwachung .....	39
3.7. Therapie .....	42
3.8. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	46
4. Diskussion .....	48
4.1. Studienaufbau .....	48
4.2. Verteilung der Angioödemursachen .....	48
4.3. Alters- und Geschlechtsverteilung .....	51
4.4. Schwellungslokalisationen .....	53
4.5. Zeitliches Auftreten der Symptomatik .....	55
4.6. Einnahmedauer der RAAS-beeinflussenden Medikamente .....	57
4.7. Behandlungsablauf und Krankheitsverlauf .....	59
4.8. Therapie .....	64
4.9. Schlussfolgerung .....	68
5. Zusammenfassung .....	69
6. Literaturverzeichnis .....	71
Danksagung .....	88
Lebenslauf .....	89

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AE	Angioödeme
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
BMI	Body-Mass-Index
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
CAP	Carrier-Polymer-System
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
et al.	und andere
Faktor XII	Gerinnungsfaktor XII, Hageman-Faktor
Faktor XIIa	aktivierte Form des Gerinnungsfaktors XII
FAST	For Angioedema Subcutaneous Treatment
FcεRI	hoch affiner Immunglobulin-E-Rezeptor
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
H1	Histamin-1
HAE	hereditäre Angioödeme
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
ID	Identifikationsnummer
IE	Internationale Einheit
IgE	Immunglobulin E
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LJ	Lebensjahr

LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MMAE	Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme
n	Fallzahl
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalz)
NEDS	Nationwide Emergency Department Sample
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAE	Medikamenten-induzierte Angioödeme
s.c.	subkutan
SERPING1	Serpin Family G Member 1
SoAE	sonstige Angioödeme
UAE	Angioödeme unklarer Genese
US	United States
USA	United States of America

## **1. Einleitung**

### **1.1. Einführung**

Bei der Entstehung von Angioödemen, früher auch Quincke-Ödeme oder angioneurotische Ödeme genannt, kommt es zu einer Mastzellmediator- oder Bradykinin-vermittelten Vasodilatation und Erhöhung der Gefäßpermeabilität mit einer daraus resultierenden umschriebenen sowie vorübergehenden Flüssigkeitsansammlung und somit Schwellung in der Kutis/Subkutis und Mukosa/Submukosa [92]. Bei den Mastzellmediator-vermittelten Angioödemen handelt es sich in den meisten Fällen um allergische, Histamin-vermittelte Angioödeme [6, 142].

Erstmals systematisch beschrieben und untersucht wurde dieses Phänomen 1882 durch Heinrich Irenäus Quincke [124]. Sir William Osler wies 1888 auf eine genetische Determinierung hin und prägte somit den Begriff des hereditären Angioödems [115]. Ende des 20. Jahrhunderts gewannen die Medikamenten-induzierten Angioödeme, insbesondere die ACE-Hemmer-induzierten Angioödeme, zunehmend an klinischer Bedeutung [88, 157].

Im Gegensatz zur Urtikaria sind bei Angioödemen die tieferen Hautschichten betroffen [156]. Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme gehen häufig mit einer oberflächlichen Quaddelbildung und Juckreiz einher, wohingegen diese Symptome bei Bradykinin-vermittelten Angioödemen immer fehlen [15]. Die Schwellungen können an der Haut und Schleimhaut des gesamten Körpers, von den Extremitäten, über den Gastrointestinaltrakt, bis hin zum Kopf-Hals-Bereich, auftreten [103]. Bei ACE-Hemmer-induzierten Angioödemen ist vergleichsweise häufig der obere Aerodigestivtrakt betroffen, wodurch es zu lebensbedrohlichen Obstruktionen kommen kann [8].

Angioödeme können als Symptome von unterschiedlichen Pathomechanismen auftreten. Eine für die klinische Praxis sinnvolle Einteilung kann anhand der vermittelnden Mediatoren vorgenommen werden [11], da diese ausschlaggebend für die Wahl der akuten Therapie sind.

**Tabelle 1:** Einteilung der Angioödemursachen entsprechend der vermittelnden Mediatoren

<b>Angioödem</b>		
<b>Bradykinin-vermittelt</b>	<b>Mastzellmediator-vermittelt</b>	<b>Andere Ursachen</b>
Hereditäre Angioödem	Allergische Angioödem	Entzündliche Angioödem
Erworbene Angioödem	Pseudoallergische Angioödem	Mechanische Angioödem
		Idiopathische Angioödem

Da die entsprechende Labordiagnostik sehr komplex und zeitaufwändig ist, käme es im akuten Notfall zu einer inakzeptablen Zeitverzögerung. Dementsprechend erfolgt die notfallmäßige Diagnosestellung und Auswahl der entsprechenden Therapie anhand des charakteristischen klinischen Erscheinungsbildes sowie einer sehr ausführlichen Eigen- und Fremdanamnese, insbesondere in Bezug auf die Schwellungshäufigkeit, Medikamenteneinnahme, Vorerkrankungen, Allergien und Familienanamnese.

Oftmals wird bereits vor genauer Diagnosestellung mit einer antiallergischen Standardtherapie mit Glukokortikoiden und Antihistaminika begonnen. Diese ist jedoch bei Bradykinin-vermittelten Angioödemem der gezielten Therapie, z.B. mit dem Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonisten (Firazyr®), unterlegen [16]. Bereits bei milden Befunden im Bereich der oberen Atemwege ist eine stationäre Überwachung und Therapie, ggf. auf einer Intensivstation, bis zur vollständigen Rückbildung der Schwellungen indiziert [51]. Bei akuten, potentiell lebensbedrohlichen Schwellungsattacken hat die Sicherung der Atemwege mit Intubation in Koniotomie- bzw. Tracheostomiebereitschaft oberste Priorität. Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem sollten mit einem entsprechenden medikamentösen Notfallset ausgestattet werden [54, 161].

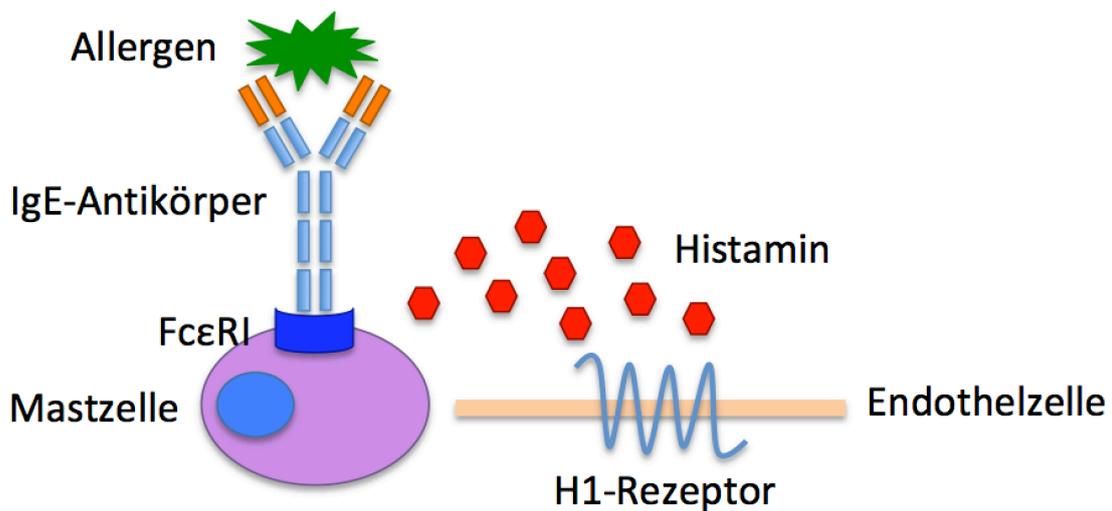
## 1.2. Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme

Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme treten oft im Zusammenhang mit einer Urtikaria auf und können durch eine Vielzahl unterschiedlichster Triggerfaktoren, wie z.B. Pollen, Tierhaare, Milben, Insektenstiche, Nahrungsmittel und Medikamente, ausgelöst werden. Besonders die akute Verlaufsform der Urtikaria ist mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 20 % eine vergleichsweise häufige Erkrankung, bei der vor allem junge Patienten betroffen sind [63, 156]. Bei fast der Hälfte aller anaphylaktischen Reaktionen kommt es zur Ausbildung von Angioödemem, in 67 % zeigen sich Symptome wie Dyspnoe und Stridor aufgrund einer Mitbeteiligung der oberen Luft- und Speisewege [160].

Der Pathomechanismus typischer allergischer, Histamin-vermittelter Angioödeme entspricht einer überschießenden Immunreaktion auf ein harmloses Antigen nach erfolgtem Erstkontakt und Sensibilisierung mit Bildung von IgE-Antikörpern. Im Sinne einer Typ-1-Reaktion nach Coombs und Gell kommt es beim Zweitkontakt daraufhin innerhalb von Minuten zu einer IgE-vermittelten Degranulation von Mastzellen und basophilen Granulozyten mit einer Ausschüttung von vasoaktiven und proinflammatorischen Mediatoren. Dazu zählt das biogene Amin Histamin, welches seine Wirkung über vier unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermittelt. Eine besondere Rolle bei allergischen Angioödemem spielt hierbei der Histamin-1-Rezeptor auf den Gefäßendothelzellen, über welchen die Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Vasodilatation vermittelt wird (siehe Abbildung 1) [6].

Mit der sogenannten pseudoallergischen Reaktion oder Intoleranz wird eine Unverträglichkeitsreaktion bezeichnet, bei welcher es ohne eine vorausgehende Sensibilisierung bereits beim Erstkontakt zu einer nicht immunologischen Mastzellaktivierung und Freisetzung von entsprechenden Mediatoren, wie z.B. Leukotrienen, kommt. Aufgrund der gemeinsamen pathophysiologischen Endstrecke ist sie, anhand der Symptomatik, nicht von einer klassisch IgE-vermittelten allergischen Reaktion zu unterscheiden. Der genaue Pathomechanismus ist jedoch noch unklar [61, 62].

In der Akutsituation ist eine ausführliche Anamnese und gezielte klinische Untersuchung unabdingbar. Hierbei können atopische Vorerkrankungen, wie eine allergische Rhinitis oder ein allergisches Asthma, eine Allergenexposition sowie typische Hautbefunde, wie Quaddelbildung und Juckreiz, wegweisende Indizien auf eine allergische Genese sein. Eine erhöhte Serum-Tryptase- und Gesamt-IgE-Konzentration in der Labordiagnostik können die allergische Verdachtsdiagnose unterstützen. Im weiteren Verlauf sollte eine detaillierte Abklärung mittels Haut- und Provokationstests sowie Bestimmung der Allergen-spezifischen IgE-Antikörper, z.B. mit einem CAP-Test (ImmunoCAP®), erfolgen [66, 82, 128]. Trotz einer ausführlichen Allergiediagnostik kann der genaue Auslöser jedoch oft nicht abschließend geklärt werden [15].



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der IgE-vermittelten Mastzelldegranulation aufgrund des Allergen-zweitkontakts bei der Entstehung Histamin-vermittelter Angioödeme (in Anlehnung an [6], FcεRI = hoch affiner Immunglobulin-E-Rezeptor, H1 = Histamin-1, IgE = Immunglobulin E)

### 1.3. Bradykinin-vermittelte Angioödeme

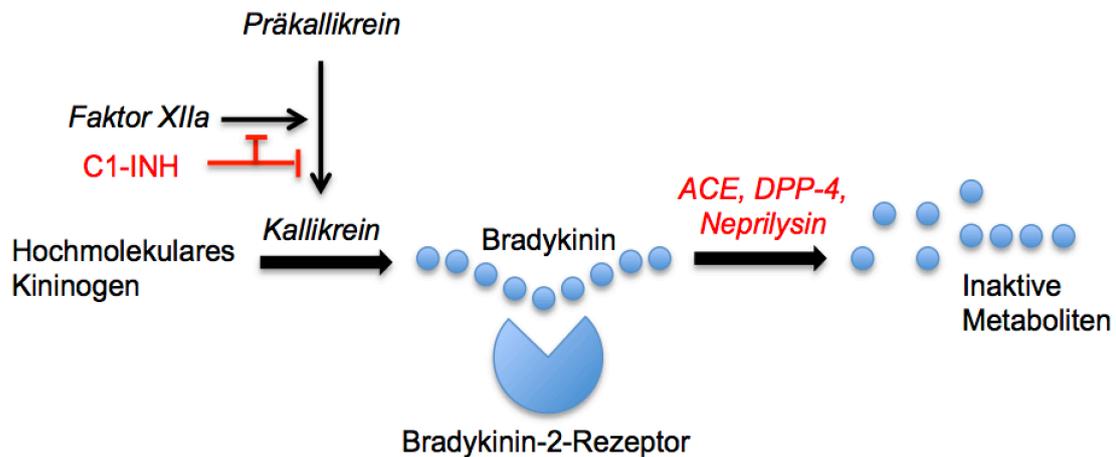
Bei Bradykinin-vermittelten Angioödemem wird zwischen den hereditären und den erworbenen Erscheinungsformen unterschieden. Erworbene Angioödeme können durch die Einnahme von Medikamenten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, oder im Rahmen von malignen sowie autoimmunen Grunderkrankungen, wie z.B. B-Zell-Lymphomen, verursacht werden [60, 113].

**Tabelle 2:** Einteilung der Bradykinin-vermittelten Angioödeme nach den unterschiedlichen Pathomechanismen (ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme, AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1, C1-INH = C1-Esterase-Inhibitor, DPP-4 = Dipeptidylpeptidase-4, Faktor XII = Gerinnungsfaktor XII / Hageman-Faktor, HAE = hereditäre Angioödeme)

<b>Bradykinin-vermittelte Angioödeme</b>		
<b>Hereditär</b>	<b>Erworben</b>	
	<b>Medikamenten-induziert</b>	<b>Sonstige</b>
<p><b>HAE Typ I</b> C1-INH-Konzentration und -Aktivität vermindert</p> <p><b>HAE Typ II</b> C1-INH-Konzentration normal oder erhöht, C1-INH-Aktivität vermindert</p> <p><b>HAE Typ III</b> Normale C1-INH-Konzentration und -Aktivität, positive Familienanamnese, +/- Faktor-XII- oder Plasminogen-Genmutation</p>	<p><b>ACE-Hemmer</b></p> <p><b>AT1-Antagonisten</b></p> <p><b>Renin-Inhibitoren</b></p> <p><b>DPP-4-Inhibitoren</b></p> <p><b>Neprilysin-Inhibitoren</b></p>	<p><b>Gesteigerter C1-INH-Verbrauch</b></p> <p><b>C1-INH-Antikörper</b></p> <p>Im Rahmen von malignen oder autoimmunen Systemerkrankungen</p>

In der gemeinsamen Endstrecke dieser Pathomechanismen kommt es, durch eine vermehrte Bradykinin-Bildung oder einen verminderten Bradykinin-Abbau, zu einer Bradykininakkumulation [16, 50, 111, 112]. Bradykinin ist ein vasoaktives Peptidhormon, welches durch die Serinprotease Kallikrein von hochmolekularem Kininogen abgespalten wird. Durch den C1-INH kann dieser Vorgang gehemmt werden [21, 59]. An der Bradykinin-Inaktivierung sind mehrere Enzyme, unter anderem das ACE, die DPP-4 sowie die neutrale Endopeptidase (Neprilysin),

beteiligt [17, 114]. Durch die Bindung von Bradykinin an den Bradykinin-2-Rezeptor kommt es zu einer Vasodilatation und Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Der daraus resultierende Flüssigkeitsaustritt führt zu Angioödemem [84, 138].



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der einzelnen Schritte der Bradykininbildung und des Bradykininabbaus (in Anlehnung an [10, 17], ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme, C1-INH = C1-Esterase-Inhibitor, DPP-4 = Dipeptidylpeptidase-4, Faktor XIIa = aktivierte Form des Gerinnungsfaktors XII, —| = Hemmung)

### 1.3.1. Hereditäre Angioödemem

Es gibt nur wenige und teils stark schwankende Daten zur Epidemiologie von Angioödemem. Bei den selten auftretenden hereditären Angioödemem geht man von einer Prävalenz von 1:50.000 bis 1:100.000, unabhängig von Ethnie und Geschlecht, aus [40, 131]. Dementsprechend könnten in Deutschland bis zu 1.600 Menschen betroffen sein. Im Jahr 1963 beschrieben Virginia H. Donaldson und Richard R. Evans den C1-INH-Mangel als Genese der hereditären Angioödemem [67]. Durch den hereditären C1-INH-Mangel und die dadurch herabgesetzte Hemmung von Kallikrein sowie von Faktor-XIIa kommt es zu einer vermehrten Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems und somit zu einer gesteigerten Bradykininsynthese [111]. Es gibt eine Vielzahl genetischer Mutationen in dem für den C1-INH kodierenden Gen namens SERPING1, meist mit einem autosomal-dominanten Erbgang und einer Neumutationsrate von ca. 25 % [99, 117, 118]. Grundsätzlich unterscheidet man drei Formen der hereditären Angioödemem. Patienten mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik und positiven

Familienanamnese werden in der Regel einem laborchemischen Screening unterzogen. Bei Patienten mit HAE Typ I und II kommt es aufgrund des C1-INH-Mangels zu einer verstärkten Aktivierung des Komplementsystems, einem erhöhten Verbrauch und somit zu einer erniedrigten Konzentration der Komplementfaktoren 4 und 2 [68]. In ca. 85 % der Fälle handelt es sich um HAE Typ I mit einer verminderten C1-INH-Konzentration und -Aktivität und in ca. 15 % um HAE Typ II mit einem funktionellen Defekt des C1-INH [92, 132, 162]. Bei einer positiven Familienanamnese für rezidivierende Angioödeme ohne Juckreiz und Quaddelbildung, mit über 24 bis 72 Stunden anhaltenden Schwellungen, einer normalen C1-INH-Konzentration und -Aktivität sowie einem guten Ansprechen auf die für HAE Typ I und II zugelassenen antibradykinergen Medikamente kann die Diagnose eines HAE Typ III gestellt werden. Bei einigen dieser Patienten kann eine Mutation im Plasminogen- oder Faktor XII-Gen nachgewiesen werden [28, 36, 65].

Die Häufigkeit der Angioödemattacken variiert inter- und intraindividuell stark, sie manifestieren sich bereits in jüngerem Lebensalter und Schwellungen im Bereich des Larynx sind im Vergleich zu abdominellen Beschwerden oder Hautschwellungen im Bereich der Extremitäten eher selten. Es erleidet jedoch ungefähr die Hälfte aller HAE-Patienten einmal im Leben eine laryngeale Attacke [2, 26, 143]. Viele der Angioödemattacken treten ohne erkennbaren Auslöser auf. In der Literatur werden jedoch unterschiedlichste Triggerfaktoren, wie z.B. Traumata, Infektionen, Hormone, Medikamente, Kälte, operative Eingriffe im HNO-Bereich, Zahnbehandlungen und psychischer Stress, beschrieben [26, 29, 152].

### **1.3.2. Medikamenten-induzierte Angioödeme**

Die meisten Bradykinin-vermittelten Angioödeme im Kopf-Hals-Bereich sind Medikamenten-induzierte Angioödeme. Durch die Hemmung der für den Bradykininabbau zuständigen Enzyme, wie ACE, DPP-4 und Nephylisin, kommt es zu einem Anstieg der Bradykininkonzentration. Schwellungen, ausgelöst durch die Einnahme von ACE-Hemmern, sind zwar mit einer Inzidenzrate von 0,1 bis 0,7 % relativ seltene Nebenwirkungen, aufgrund der weit verbreiteten Einnahme dieser Medikamente treten sie dennoch mehrere 10.000 Mal im Jahr in Deutschland auf.

Die Häufigkeit schwankt zwischen den verschiedenen Ethnien [8, 102, 108, 150]. Angioödeme können am gesamten Körper lokalisiert sein. Bei ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem sind vergleichsweise häufig die oberen Luft- und Speisewege, insbesondere die Lippen, Zunge und der Larynx, betroffen [8, 90]. Dadurch kann es zu akut lebensbedrohlichen Obstruktionen der Atemwege kommen. Die Einnahmedauer der ACE-Hemmer-Medikation vor dem erstmaligen Auftreten der Angioödeme schwankt in der Literatur von wenigen Stunden bis zu mehr als 10 Jahren, die genaue Ursache hierfür ist unbekannt [9, 78]. In Studien wurde dokumentiert, dass selbst nach Absetzen der RAAS-beeinflussenden Medikation Angioödemattacken noch über einen Zeitraum von mehreren Wochen auftreten können [20, 70]. Auch neuere Medikamente wie DPP-4-Inhibitoren, welche in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden, oder Nephrylsin-Inhibitoren, zur antihypertensiven Therapie, greifen in den Bradykinin-Stoffwechsel ein und können, vor allem bei simultaner Einnahme von ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten, Angioödeme auslösen [39, 93].

### **1.3.3. Sonstige erworbene Angioödeme**

Die sogenannten erworbenen Angioödeme sind die seltensten bekannten Bradykinin-vermittelten Angioödeme [50]. Man unterscheidet zwei Formen in dieser Gruppe. Die Assoziation mit lymphoproliferativen Grunderkrankungen, wie B-Zell-Lymphomen, wurde erstmals 1972 von Caldwell et al. beschrieben und wird als Typ I (paraneoplastisch) bezeichnet [42]. Der Zusammenhang zwischen Autoantikörpern gegen den C1-INH und Angioödemem wurde wenig später, 1986, von Jackson et al. publiziert und wird als Typ II (autoimmun) aufgeführt [89]. Beide Formen sind nur schwer von den hereditären Angioödemem zu unterscheiden, treten jedoch meist erst im späten Erwachsenenalter auf und gehen nicht nur mit einem quantitativ erniedrigten C1-INH und Komplementfaktor C4, sondern auch mit einer verminderten C1q Untereinheit des Komplementfaktors C1 einher [2, 44].

## **1.4. Angioödeme aufgrund anderer Ursachen**

### **1.4.1. Idiopathische Angioödeme**

Wenn der genaue Pathomechanismus angioödematöser Schwellungen nicht abschließend geklärt werden kann, spricht man von idiopathischen Angioödemem. Die Diagnosesicherung erfolgt durch ein Ausschlussverfahren, d.h. es handelt sich in der Regel um Angioödeme ohne Juckreiz und Rötung, mit unauffälligen Laborwerten, regelrechtem genetischem Status sowie leerer Familien- und Medikamentenanamnese. Bei fehlendem Therapieerfolg mit der antiallergischen Standardmedikation und gleichzeitig in der Literatur beschriebenem Ansprechen auf den Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonisten Icatibant sowie das Antifibrinolytikum Tranexamsäure wird eine bislang ungeklärte Störung im Bradykininstoffwechsel als Ursache vermutete [47, 52]. Andererseits zeigte sich in mehreren Studien ein therapeutischer Benefit durch die Anwendung des humanisierten, monoklonalen Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab, was auf einen Mastzellmediator-vermittelten Pathomechanismus hindeutet [116, 134]. Des Weiteren wurde eine verstärkte Manifestation im Kopf-Hals-Bereich beobachtet [133].

### **1.4.2. Inflammatorische Angioödeme**

Lokale Entzündungen mit Ödembildung sind mit Abstand die häufigste Ursache für Schwellungen im HNO-Bereich [15]. Beispielsweise kommt es im Rahmen eines Peritonsillarabszesses zur Ausbildung der fünf klassischen Zeichen einer Entzündungsreaktion mit rubor (Rötung), calor (Überwärmung), dolor (Schmerz), functio laesa (eingeschränkte Funktion) und tumor (Schwellung) [127]. Als Reaktion auf eine Infektion oder auch mechanische Gewebsschädigung kommt es im Rahmen einer Akuten-Phase-Reaktion zur Ausschüttung eines komplexen Cocktails proinflammatorischer Mediatoren, wie z.B. Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-1 und -6, und durch diese zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Der anschließende Austritt von Plasmaproteinen und Leukozyten in das umliegende Gewebe führt unter anderem zu einer lokalen Ödementstehung [18, 107, 125]. Differentialdiagnostisch sollten dementsprechend auch Schwellungen aufgrund einer mechanischen Irritation bzw. Vibration im Rahmen einer primären

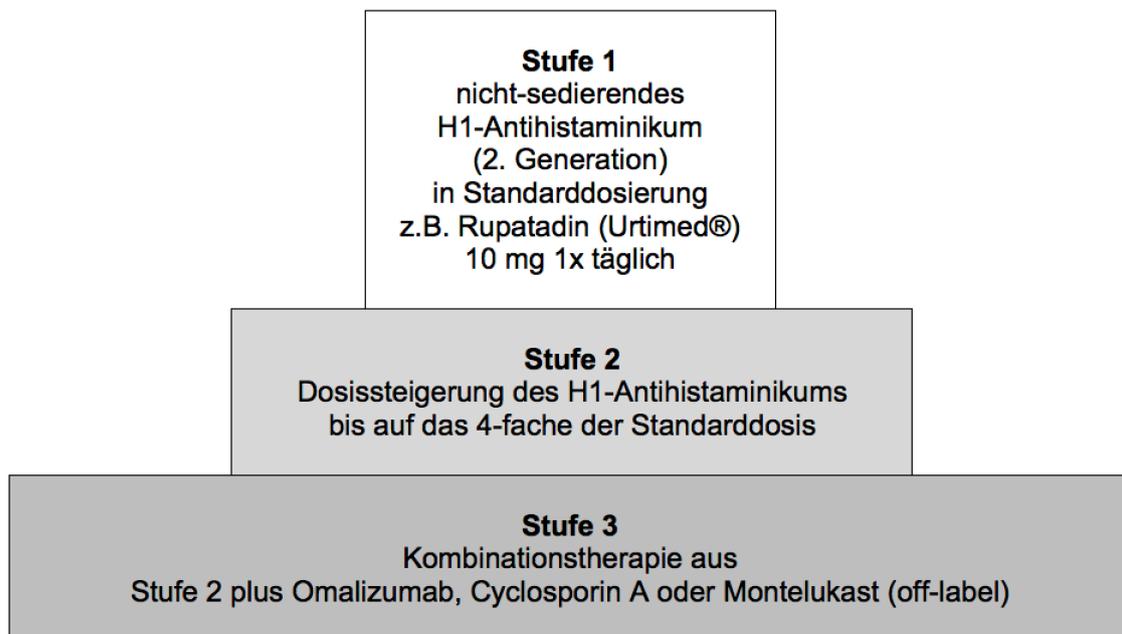
Rhonchopathie oder eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms bedacht werden. Hier kann es vor allem in der Nacht bzw. den frühen Morgenstunden zur Ausbildung isolierter Uvulaödeme, wobei hauptsächlich Männer betroffen sind, kommen [4, 126].

## 1.5. Therapie

### 1.5.1. Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme

Bei einem akut symptomatischen Mastzellmediator-vermittelten Angioödem sollte zu allererst das potentielle Allergen identifiziert und so schnell wie möglich die Zufuhr unterbrochen werden. Die medikamentöse Akuttherapie besteht aus hochdosierten Glukokortikoiden und Antihistaminika, welche je nach Situation oral oder intravenös verabreicht werden können. Bei anaphylaktischen Reaktionen und potentiell lebensbedrohlichen Schwellungen ist eine intravenöse oder intramuskuläre Applikation von Adrenalin, z.B. mit einem Autoinjektor, indiziert. Bei Symptomen im Bereich der Atemwege kann auch eine inhalative Verabreichung von Adrenalin und/oder einem Beta-2-Sympathomimetikum erfolgen. Jeder Patient sollte im weiteren Verlauf mit einem Allergiepass sowie einem antiallergischen Notfallset ausgestattet werden [87, 129].

In der symptomatischen Therapie der Urtikaria erfolgt die Eskalation gemäß einem speziellen Stufenschema [105].



**Abbildung 3:** Stufenschema in der Behandlung der Urtikaria (in Anlehnung an [105], H1 = Histamin-1)

### **1.5.2. Bradykinin-vermittelte Angioödeme**

Bei Patienten mit bereits diagnostizierten hereditären Angioödemem oder im Falle eines Versagens der antiallergischen Standardtherapie kommen in der Akuttherapie Bradykinin-spezifische Medikamente zum Einsatz. Zugelassen sind diese jedoch bisher nur in der Behandlung von hereditären Angioödemem Typ I und Typ II. In der Therapie hereditärer Angioödeme Typ III und Medikamenten-induzierter, Bradykinin-vermittelter Angioödeme muss die Behandlung bisher ggf. im Sinne einer Off-Label-Therapie erfolgen. Die Zielsetzung aktueller Studien besteht darin, eine Zulassung der Bradykinin-spezifischen Medikamente zur kausalen Therapie dieser Angioödeme zu erreichen [16, 75, 80]. Auch in der Therapie erworbener Angioödeme kommen C1-INH-Konzentrate und der Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonist off-label bereits zur Anwendung [44, 50].

#### Hereditäre Angioödeme Typ I und Typ II

In Deutschland sind aktuell drei C1-INH-Konzentrate zur intravenösen Substitutionstherapie, insbesondere auch zur Selbstapplikation, zugelassen. Das älteste Präparat Berinert® (CSL Behring) wird aus humanem Spenderplasma gewonnen, speziell aufbereitet und gewichtsadaptiert verabreicht [27, 55]. Auch bei Kindern und in der Schwangerschaft kann dieses zur Anwendung kommen [71]. Auch Cinryze® (Shire) wird aus humanem Plasma hergestellt [81, 164]. Ruconest® (Pharming Group NV) ist ein rekombinantes, aus genetisch veränderter Kaninchenmilch hergestelltes C1-INH-Konzentrat [54]. Alle C1-INH-Konzentrate müssen mit einem Lösungsmittel zur intravenösen Injektion rekonstituiert werden.

Icatibant (Firazyr®, Shire) ist ein Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonist, der in Europa zur subkutanen Therapie zugelassen ist. In Form einer Fertigspritze können so 30 mg Icatibant subkutan durch den behandelnden Arzt oder den Patienten selbst verabreicht werden [49, 54]. In mehreren Studien konnte eine gute Wirksamkeit, mit Beginn der Symptomrückbildung bereits 45 Minuten nach subkutaner Applikation, sowie eine gute Verträglichkeit, mit in der Regel nur lokalen Reaktionen im Bereich der Einstichstelle, gezeigt werden [31, 79].

Im Therapiemanagement der hereditären Angioödeme unterscheidet man zwischen einer Akuttherapie bei plötzlich auftretenden Schwellungsattacken, einer periinterventionellen Prophylaxe im Rahmen von elektiven operativen Eingriffen, einer Kurzzeitprophylaxe in besonderen Lebensabschnitten (z.B. in stressigen Lernphasen) und einer Langzeitprophylaxe bei besonders schweren Verläufen.

Gemäß aktueller Studienlage befindet sich der optimale Zeitpunkt für die Medikamentenapplikation in der Therapie akuter Angioödemattacken innerhalb der ersten 60 Minuten nach Symptombeginn [104]. Dementsprechend kann durch eine frühzeitige Selbstapplikation der kausalen Medikation die Dauer der Schwellungssymptomatik deutlich reduziert und ein kritischer Verlauf verhindert werden.

**Tabelle 3:** Übersicht über die in Deutschland zur Akuttherapie zugelassenen Medikamente bei hereditären Angioödem Typ I und II (IE = Internationale Einheiten, i.v. = intravenös, LJ = Lebensjahr, kg KG = Kilogramm Körpergewicht, s.c. = subkutan) [54, 57, 121, 136, 137]

	<b>Erwachsene</b>	<b>Kinder</b>
<b>Firazyr®</b>	30 mg s.c. (Fertigspritze)	gewichtsadaptiert s.c. ab 2. LJ
<b>Berinert®</b>	20 IE/kg KG i.v. in jedem Alter	
<b>Cinryze®</b>	1000 IE i.v. ab $\geq$ 12. LJ	2.-11. LJ 10-25 kg KG: 500 IE i.v. > 25 kg KG: 1000 IE i.v.
<b>Ruconest®</b>	50 IE i.v. ab dem 13. LJ	

Um lebensbedrohliche obstruktive Schwellungen zu vermeiden, wird vor allem bei elektiven Eingriffen im Bereich der oberen Atem- und Schluckstraße, wie z.B. umfangreicheren zahnärztlichen Behandlungen und Operationen in Intubationsnarkose, eine periinterventionelle Kurzzeitprophylaxe mit C1-INH-Konzentraten wie Cinryze® (Erwachsene, Jugendliche  $\geq$  12. LJ.: 1000 IE i.v.; Kinder 2.-11. LJ.: bei 10-25 kg KG 500 IE i.v. / > 25 kg KG 1000 IE i.v.) oder Berinert® (Erwachsene: 1000 IE i.v.; Kinder: 20 IE/kg KG i.v.) empfohlen [34, 57, 73, 137]. Cinryze® ist unter anderem das Mittel der ersten Wahl in der Kurz- und Langzeitprophylaxe bei schweren Verläufen. Im Rahmen dieser sollte zu Beginn

eine intravenöse Applikation von 1000 IE alle drei bis vier Tage erfolgen, diese Dosierung kann je nach Ansprechen im weiteren Verlauf angepasst werden [81, 137]. Die Indikation zur medikamentösen Langzeitprophylaxe sollte mindestens einmal jährlich überprüft werden [81] und erfolgt leitliniengerecht unter Berücksichtigung folgender Punkte: Anzahl und Schweregrad der Angioödemattacken, der daraus resultierenden Einschränkungen im Berufsleben, des Einflusses auf die Lebensqualität, der jeweiligen Ressourcenverfügbarkeit sowie der aktuellen Symptomkontrolle unter der Anwendung einer Bedarfsmedikation [38, 53]. Trotz einiger teils gravierender Nebenwirkungen können auch Androgen-Derivate wie Danazol zur Kurz- und Langzeitprophylaxe hereditärer Angioödeme verwendet werden. Aufgrund des schlechten Risiko-Nutzen-Verhältnisses ist Danazol seit 2005 in Deutschland nicht mehr zugelassen, kann jedoch in Ausnahmefällen zur Off-Label-Therapie aus dem Ausland bezogen werden [32, 81]. Zum Nebenwirkungsprofil gehören Veränderungen wie z.B. Gewichtszunahme, Virilisierung, Störungen des Menstruationszyklus sowie Lipidstoffwechsels, Blutbildveränderungen und Leberwerterhöhungen [148, 165]. Wer eine Androgen-Behandlung bei einem Patienten mit HAE durchführt, hat auch für die erforderliche Überwachung hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen Sorge zu tragen.

### Hereditäre Angioödeme Typ III

Die oben genannten Bradykinin-spezifischen Medikamente kommen in der Akuttherapie und Prophylaxe bei hereditären Angioödemem vom Typ III nur im Sinne eines Off-Label-Gebrauchs zur Anwendung. In mehreren Studien konnte eine gute Wirksamkeit der Bradykinin-spezifischen Medikamente sowie ein fehlendes Ansprechen auf die antiallergische Standardtherapie mit Glukokortikoiden und Antihistaminika aufgezeigt werden [33, 37].

## Medikamenten-induzierte Angioödeme

Auch in der Therapie der Medikamenten-induzierten, Bradykinin-vermittelten Angioödeme zeigt sich Icatibant wirkungsvoll. In einer multizentrischen, doppelblinden Phase-2-Studie konnte die Überlegenheit von Icatibant gegenüber der antiallergischen Standardtherapie mit Glukokortikoiden und Antihistaminika bei ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem aufgezeigt werden [16]. In anderen aktuellen Studien zur Therapie ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme mit Icatibant konnte dagegen jedoch keine Unterschied in der Wirksamkeit zur Placebothherapie festgestellt werden [139, 146]. Wobei hier angemerkt werden muss, dass sich die Studien hinsichtlich der Endpunkte sowie Ein- und Ausschlusskriterien deutlich unterscheiden. In der Studie von Sinert et al. wurde der Ödemverlauf nur anhand der klinischen Symptome, in der Studie von Bas et al. hingegen durch eine visuelle Inspektion beurteilt. Um Rezidive bei Medikamenten-induzierten Angioödemem zu vermeiden, sollten, wenn möglich, alle RAAS-beeinflussenden Substanzen abgesetzt und durch Alternativpräparate, wie z.B. Calciumkanal-Antagonisten oder Betablocker, ersetzt werden [1, 9, 24].

## Sonstige erworbene Angioödeme

Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung gibt es bisher keine offiziell zugelassene medikamentöse Therapie. Es gibt jedoch Fallberichte, in denen eine gute Wirksamkeit der für hereditäre Angioödeme zugelassenen Medikamente gezeigt werden konnte [44, 50]. Ebenso ist die Behandlung der zugrundeliegenden malignen oder autoimmunen Erkrankung, nicht nur zur Rezidivprophylaxe, unerlässlich.

## Sonstige medikamentöse Therapie

Falls im akuten Notfall keine der oben genannten Substanzen zur Verfügung steht, kann, sowohl bei hereditären als auch bei erworbenen Bradykinin-vermittelten Angioödemem, gefrorenes Frischplasma verabreicht werden, da dieses C1-INH enthält. Unter anderem enthält dieses jedoch auch Bestandteile des Kallikrein-

Kinin-Systems, welche im schlimmsten Falle eine Beschwerdeprogredienz verursachen könnten [85, 123, 149].

Das Antifibrinolytikum Tranexamsäure (Cyklokapron®, MEDA Pharma) findet bereits seit vielen Jahren Anwendung in der Therapie hereditärer und erworbener Angioödeme [58, 135]. Es ist in Deutschland im Kindes- und Erwachsenenalter zur prophylaktischen Therapie zugelassen, wird jedoch in der aktuellen Leitlinie aufgrund unzureichender Wirksamkeitsnachweise nicht mehr empfohlen [54, 154].

### **1.5.3. Angioödeme anderer Ursachen**

Bei inflammatorisch verursachten Angioödemem ist, aufgrund der Vielzahl der beteiligten Mediatoren, eine spezifische Therapie nicht möglich. Dementsprechend ist eine konservative Therapie mittels Antibiose, Kortison und supportiven Maßnahmen sowie ggf. eine operative Fokussanierung unerlässlich.

## 1.6. Fragestellung und Zielsetzung

Akute Angioödeme können durch unterschiedlichste pathophysiologische Mechanismen verursacht werden, in jedem Lebensalter auftreten und bei einer Manifestation im Bereich der oberen Atemwege zu lebensbedrohlichen Obstruktionen führen. Eine schnelle und effektive Therapie ist deshalb im klinischen Alltag unerlässlich. Eine Differenzierung der unterschiedlichen Angioödemursachen ist im Notfall aufgrund der aufwändigen Labordiagnostik sehr schwierig und nur mit Hilfe einer ausführlichen Anamnese und anhand des klinischen Erscheinungsbildes möglich. Besonders Medikamenten-induzierte Angioödeme treten häufig im Kopf-Hals-Bereich auf und haben in der Regel eine stationäre oder gar intensivmedizinische Überwachung zur Folge. Trotz des bekanntermaßen Bradykinin-vermittelten Entstehungsmechanismus sind die spezifischen Medikamente, wie der Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonist Icatibant und C1-INH-Konzentrate, bislang nur für hereditäre Angioödeme Typ I und Typ II zugelassen.

Ziel dieser retrospektiven Analyse war eine Erhebung der Charakteristika sowie klinischen Daten zum zeitlichen und saisonalen Auftreten, Krankheitsverlauf und Therapiemanagement der akuten Angioödeme an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm sowie ein Vergleich hinsichtlich der unterschiedlichen Angioödemursachen.

Untersucht wurden folgende Parameter:

- Die Verteilung der unterschiedlichen Angioödemursachen
- Die Alters- und Geschlechtsverteilung
- Die Verteilung der betroffenen Schwellungslokalisationen
- Das saisonale und tageszeitliche Auftreten
- Die Art und Dauer der Behandlung

## **2. Material und Methoden**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse zum Thema „Akute Angioödeme an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm“.

### **2.1. Beschreibung des Patientenkollektivs**

Zunächst wurde ein Suchlauf in der klinikeigenen elektronischen Patientenakte durchgeführt. Hierbei wurde das System nach den Diagnosen „Angioödem“ und „Angioneurotisches Ödem“ im Rahmen von Ambulanzvorstellungen und stationären Aufnahmen sowie nach dem entsprechenden ICD-10-Diagnoseschlüssel „T78.3 Angioneurotisches Ödem“ durchsucht.

Aus den angezeigten Fällen wurden nur die Fälle mit Erstvorstellungen aufgrund von akut symptomatischen Angioödemattacken in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm eingeschlossen und retrospektiv ausgewertet.

Um eine ausreichende Fallzahl zu erfassen, wurde ein Zeitraum von sechs Jahren, vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016, ausgewählt.

## 2.2. Retrospektive Datenerhebung

Folgende Daten wurden aus den entsprechenden elektronischen Patientenakten erhoben, pseudonymisiert und tabellarisch in Microsoft® Excel® für Mac 2011 erfasst.

### Stammdaten:

- Patienten-ID
- Alter zum Zeitpunkt der akuten Angioödemattacke, Geschlecht

### Diagnostik:

- Laborparameter: C1-INH-Konzentration und -Aktivität, Komplementfaktor C4, Gesamt-IgE, Allergenspezifisches-IgE
- Ergebnis einer eventuell durchgeführten Genanalyse
- Allergie-Pricktest

### Angioödemursachen:

- Hereditäre Angioödeme Typ I, Typ II und Typ III
- Medikamenten-induzierte Angioödeme  
(durch ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Renin- und DPP-4-Inhibitoren)
- Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme
- Angioödeme unklarer Genese
- Sonstige Angioödeme (entzündlich, mechanisch)

### Zeitlicher Krankheitsverlauf:

- Datum, Tages- und ggf. genaue Uhrzeit von Beginn und Ende der akuten Symptomatik

### Lokalisation und Symptomatik der Schwellung:

- Lippen, Gesicht und Hals
- Mundboden, Zunge, Wangenschleimhaut und Gaumenbögen
- Pharynx und Larynx mit Dyspnoe, Schluckbeschwerden, Globusgefühl
- Extremitäten
- Stamm
- Genitalien
- Juckreiz
- Gastrointestinale Beschwerden

### Behandlungsablauf:

- Ambulante oder stationäre Behandlung
- Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Überwachung
- Zeitpunkt von Beginn und Ende der Behandlung

### Art der Therapie:

- Medikamentöse Therapie
- Atemwegsmanagement

Es erfolgte eine Pseudonymisierung der erhobenen Daten durch die Vergabe von Nummern, bis auf das Geschlecht und Alter wurden keine Informationen zur Identität gesammelt. Die Verarbeitung und Aufbewahrung der Daten erfolgte und erfolgt in Zukunft streng vertraulich sowie zu rein wissenschaftlichem Zweck im Rahmen dieser retrospektiven Analyse. Eine Stellungnahme durch die Ethikkommission der Universität Ulm liegt vor.

### **2.3. Datenverarbeitung und statistische Auswertung**

Die Verarbeitung, statistische Auswertung und graphische Darstellung der erhobenen Datensätze erfolgte in Microsoft® Excel® für Mac 2011 und IBM® SPSS® Statistics Version 24.

Die Auswertung der Daten erfolgte zuerst für die Gesamtheit aller Angioödemfälle und anschließend sortiert nach den unterschiedlichen Angioödemursachen.

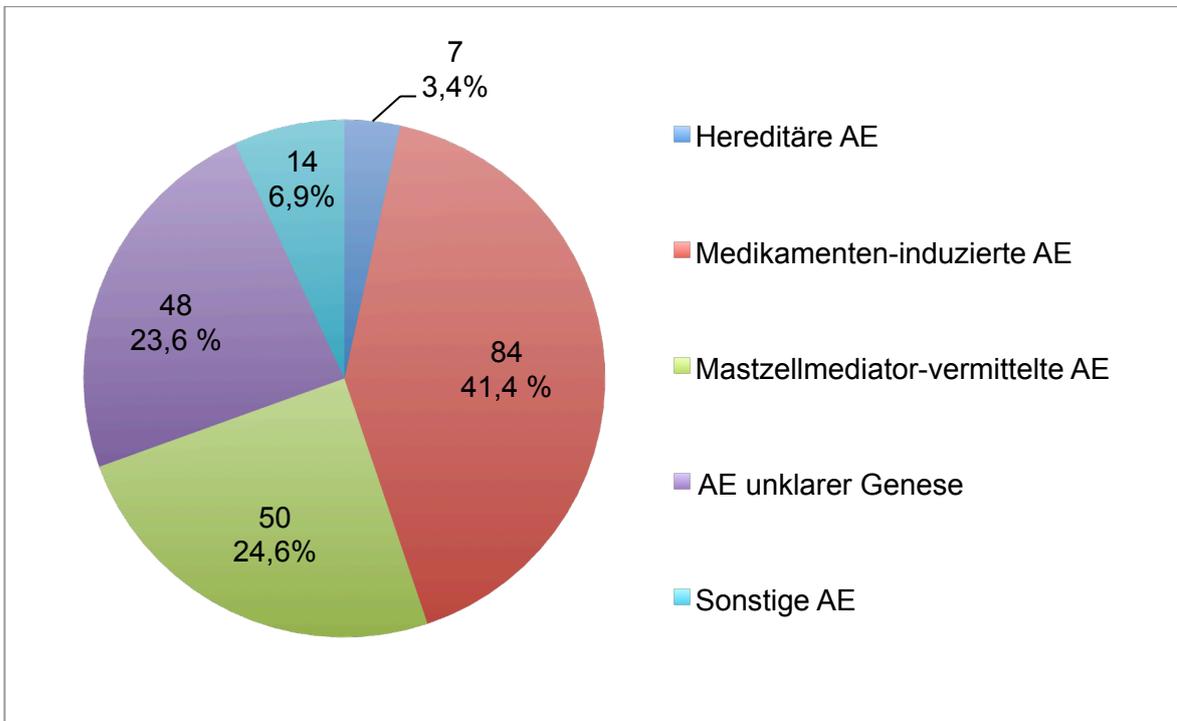
Nach einer biometrisch-statistischen Beratung im Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm wurden bei der statistischen Auswertung im Falle von kontinuierlichen Variablen deskriptive Verfahren, wie das arithmetische Mittel mit Standardabweichung, der Median, das Minimum und Maximum, verwendet. Bei einer schiefen Verteilung kam der nicht-parametrische Mann-Whitney-Test zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben zur Anwendung. Ein Kruskal-Wallis-Test wurde zum Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Variablen verwendet, im Anschluss wurden paarweise Vergleiche aufgestellt. Bei kategorialen Variablen wurden im Rahmen der deskriptiven Statistik Fallzahlen und prozentuale Anteile angegeben, statistische Zusammenhänge wurden mit einem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Mittels einer linearen Regressionsanalyse wurde der statistische Zusammenhang zwischen kontinuierlichen und mittels einer logistischen Regressionsanalyse der zwischen kategorialen Variablen untersucht. Die Odds Ratio wurde mit einem 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Unter Berücksichtigung der retrospektiven Datenerfassung wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

Insgesamt ergaben sich im oben genannten Erfassungszeitraum von sechs Jahren 203 Vorstellungen an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm mit akut symptomatischen Angioödemattacken, welche in dieser Arbeit retrospektiv ausgewertet wurden.

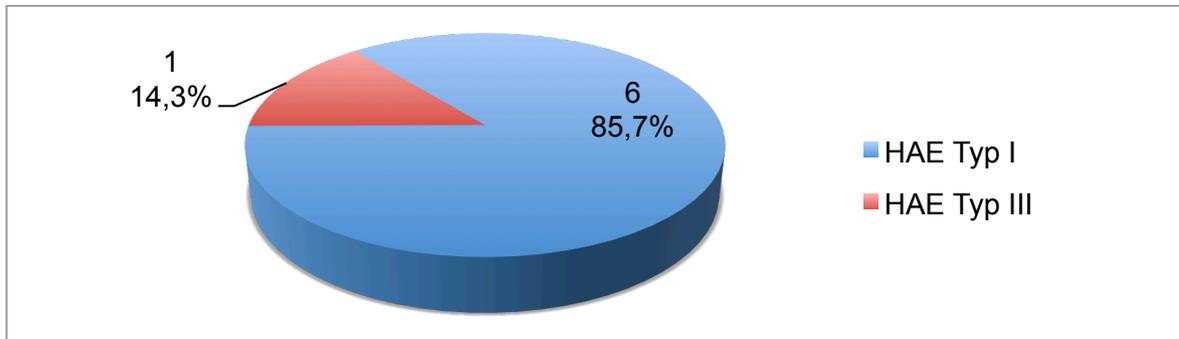
#### 3.1. Verteilung der Angioödemursachen

Mit 41,4 % (84 von 203 Fällen) waren die Medikamenten-induzierten Angioödeme mit Abstand am häufigsten [120]. In 24,6 % (50 von 203 Fällen) waren Mastzellmediatoren ursächlich. An dritter Stelle kamen die Angioödeme unklarer Genese mit 23,6 % (48 von 203 Fällen). Eher selten waren die hereditären Angioödeme mit 3,4 % (7 von 203 Fällen). Andere Angioödem-auslösende Differentialdiagnosen, wie entzündliche und durch eine mechanische Reizung verursachte Schwellungen, machten nur 6,9 % (14 von 203 Fällen) aus.



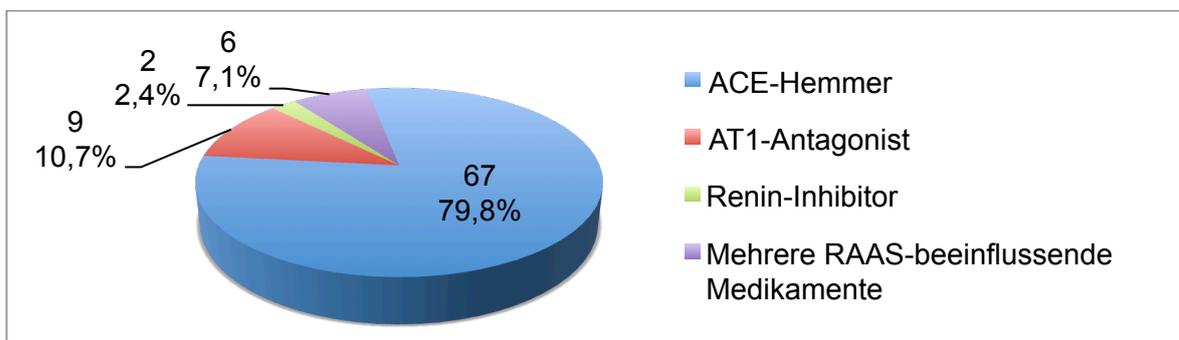
**Abbildung 4:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Angioödemursachen im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Erstveröffentlichung von Teilergebnissen in [120], AE = Angioödeme, n = Fallzahl)

Unter den seltenen hereditären Angioödemem war der Typ I mit 85,7 % (6 von 7 Fällen) am häufigsten. Danach kam der Typ III mit 14,3 % (1 von 7 Fällen). Patienten mit einem Typ II stellten sich im ausgewerteten Zeitraum nicht vor.



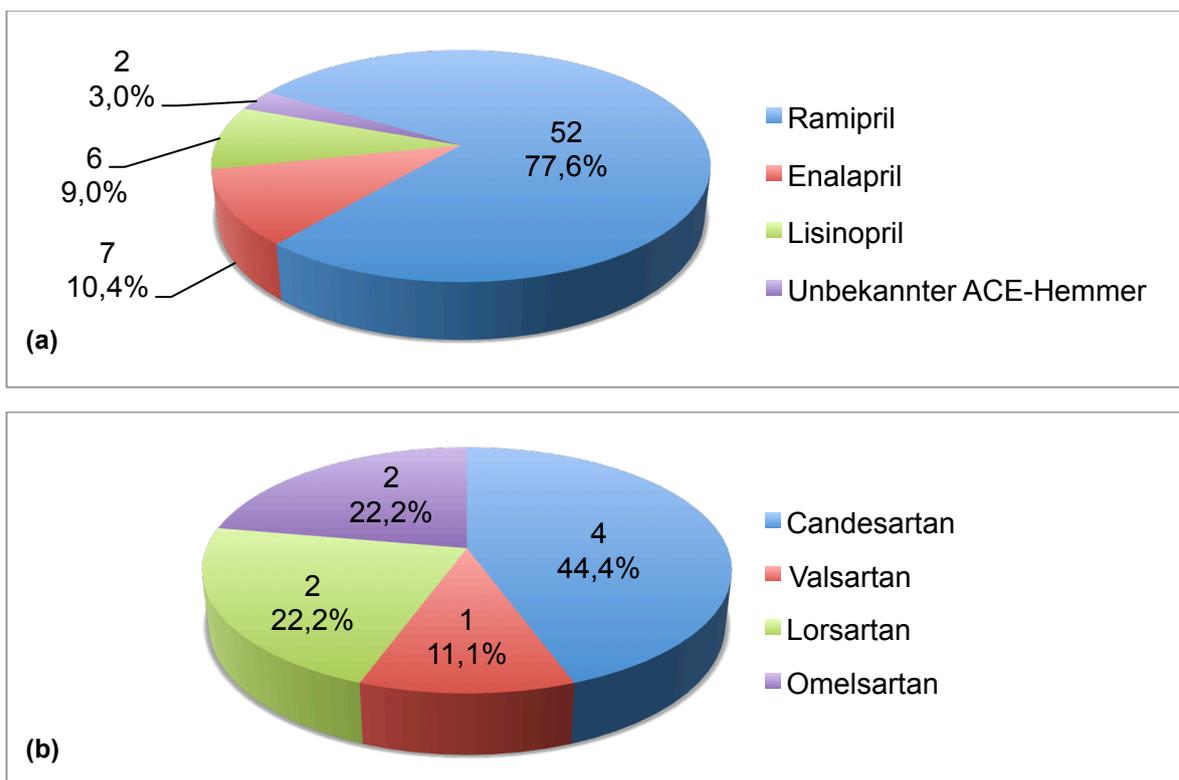
**Abbildung 5:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung der Subtypen unter den hereditären Angioödemem (n = 7) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödememattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (HAE = hereditäre Angioödemem, n = Fallzahl)

ACE-Hemmer-induzierte Angioödemem stellen mit 79,8 % (67 von 84 Fällen) unter den Medikamenten-induzierten Angioödemem den größten Anteil dar. In 10,7 % (9 von 84 Fällen) waren AT1-Antagonisten und in 2,4 % (2 von 84 Fällen) Renin-Inhibitoren für die Schwellungen verantwortlich. In 7,1 % (6 von 84 Fällen) wurde mehr als ein RAAS-beeinflussendes Medikament eingenommen. In 4 Fällen war es eine Kombination aus einem ACE-Hemmer und DPP-4-Inhibitor, in 2 Fällen aus einem ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten [120].



**Abbildung 6:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung der RAAS-beeinflussenden Medikamente unter den Medikamenten-induzierten Angioödemem (n = 84) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödememattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Erstveröffentlichung der Ergebnisse in [120], ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme, AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1, n = Fallzahl, RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)

Unter den ACE-Hemmer-induzierten Angioödemen war Ramipril mit 77,6 % (52 von 67 Fällen) der mit Abstand am häufigsten eingenommene ACE-Hemmer. In 3,0 % (2 von 67 Fällen) war der Name des ACE-Hemmers retrospektiv nicht zu eruieren. Unter den AT1-Antagonisten-induzierten Angioödemen war Candesartan mit 44,4 % (4 von 9 Fällen) am häufigsten [120].



**Abbildung 7:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung der eingenommenen **(a)** ACE-Hemmer (n = 67) und **(b)** AT1-Antagonisten (n = 9) unter den Medikamenten-induzierten Angioödemen (n = 84) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemata (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Erstveröffentlichung modifiziert in [120] (Lizenz CC BY-NC 4.0, <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme, AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1, n = Fallzahl)

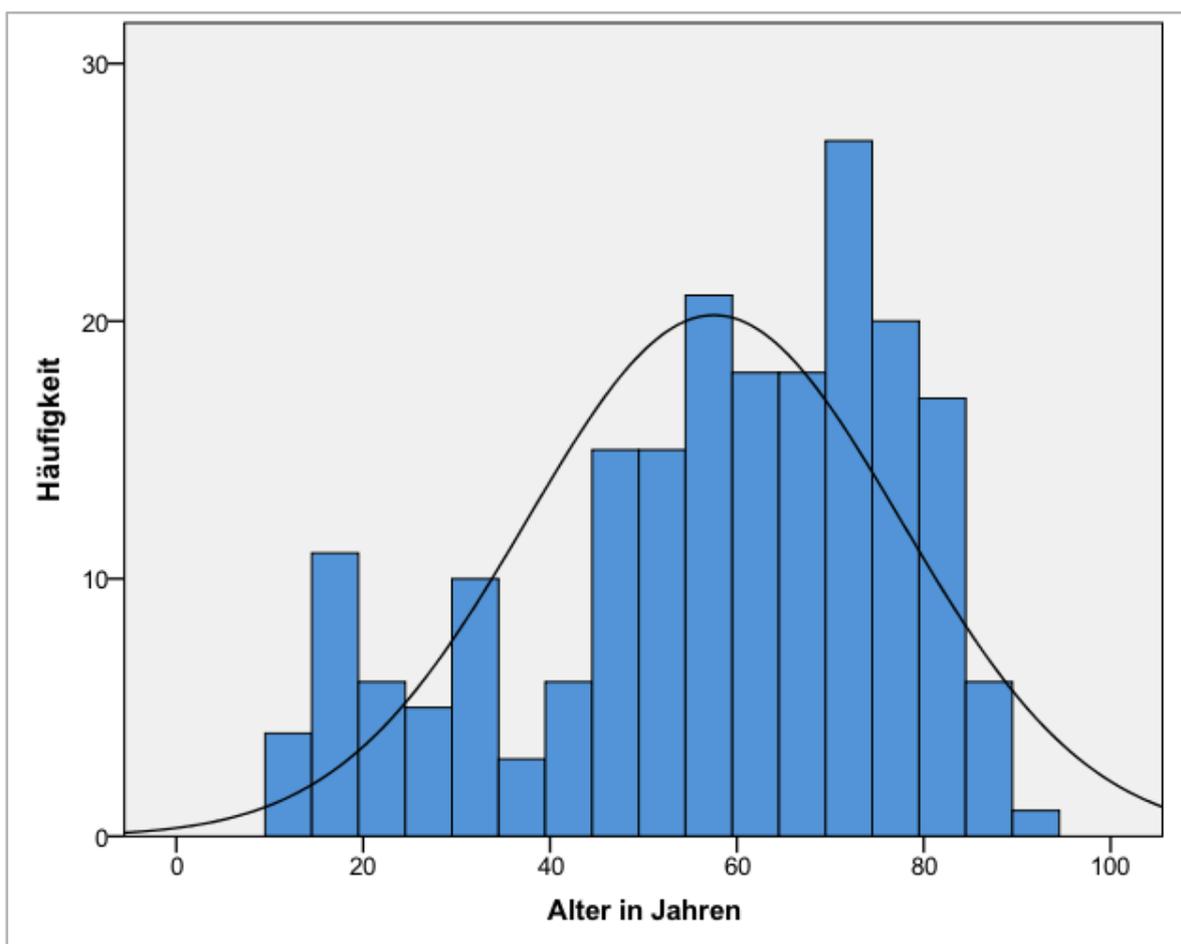
Unter den Mastzellmediator-vermittelten Angioödemen waren 70,0 % (35 von 50 Fällen) klassisch allergische, Histamin-vermittelte Angioödeme und 30,0 % (15 von 50 Fällen) durch eine Medikamenteneinnahme verursacht und somit differentialdiagnostisch pseudoallergische Angioödeme.

Bei den Angioödemem unklarer Genese wurde weiter unterschieden zwischen Angioödemem mit mehreren potentiellen Ursachen sowie Angioödemem ohne erkennbare Ursache, den sogenannten idiopathischen Angioödemem. In 54,2 % (26 von 48 Fällen) waren mehrere Ursachen möglich. Dazu zählte zum Beispiel die Kombination aus der Einnahme von RAAS-beeinflussenden Medikamenten und einer gleichzeitig vorliegenden mechanischen Reizung, aufgrund einer primären Rhonchopathie bzw. eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms, oder einer parallel vorliegenden allergischen Disposition. In 45,8 % (22 von 48 Fällen) handelte es sich um idiopathische Angioödeme.

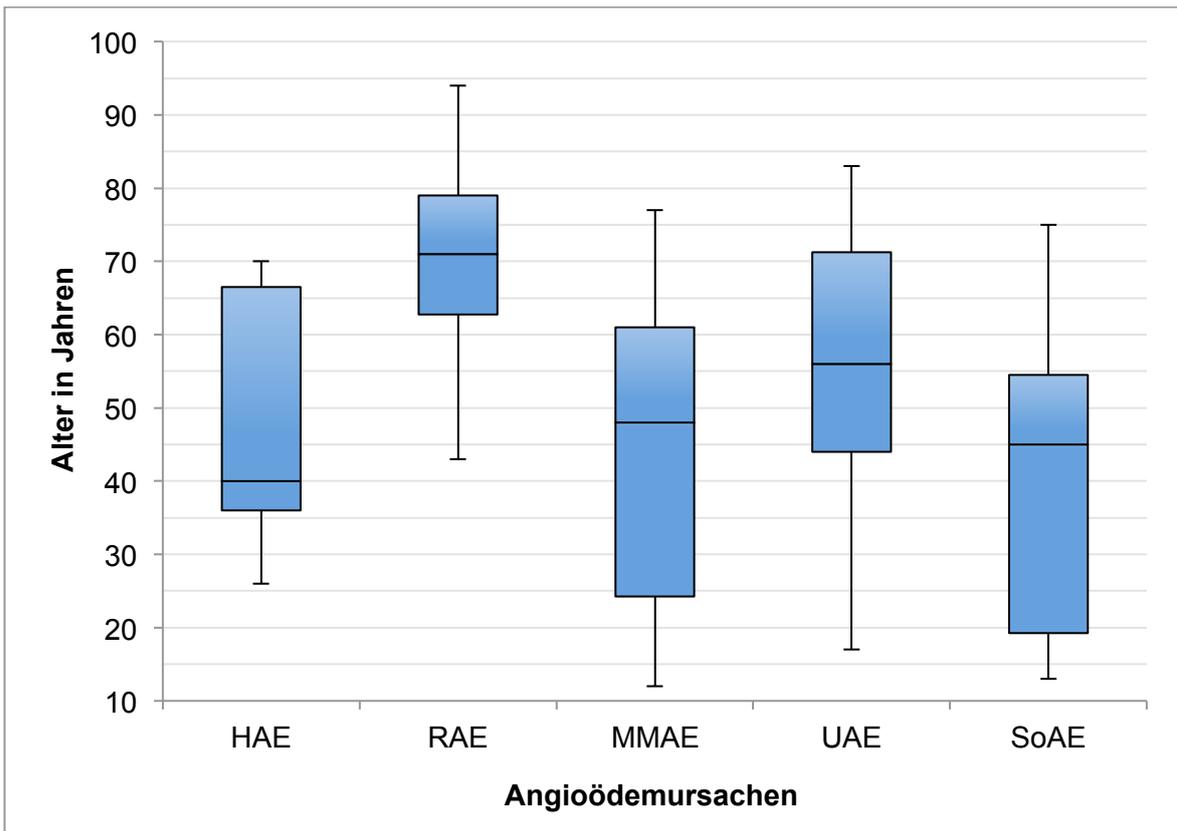
Die sonstigen Angioödeme wurden in 57,1 % (8 von 14 Fällen) durch eine lokale Entzündung und in 42,9 % (6 von 14 Fällen) durch eine mechanische Reizung im Rahmen einer primären Rhonchopathie oder eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms ausgelöst.

### 3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der akuten Symptomatik lag bei 57,5 Jahren mit einer Standardabweichung von  $\pm 20,0$  Jahren. In 70,4 % (143 von 203 Fällen) waren die Patienten 50 Jahre alt oder älter. Insgesamt bestand für das Alter in Jahren aller akuten Angioödemattacken keine Normalverteilung. In einem Kruskal-Wallis-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen den Angioödemursachen ( $p < 0,001$ ). In paarweisen Vergleichen für alle möglichen Kombinationen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen den Medikamenten-induzierten Angioödemem und den anderen Angioödemursachen. Die Patienten mit Medikamenten-induzierten Angioödemem waren hier statistisch signifikant älter.

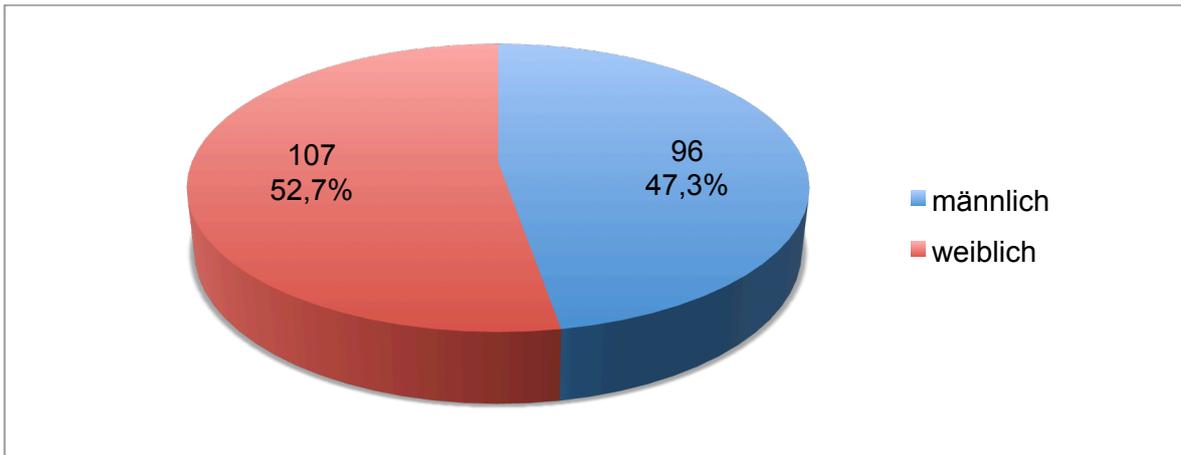


**Abbildung 8:** Häufigkeitsverteilung (Histogramm) des Alters inklusive Normalverteilungskurve im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken ( $n = 203$ ) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 ( $n = \text{Fallzahl}$ )

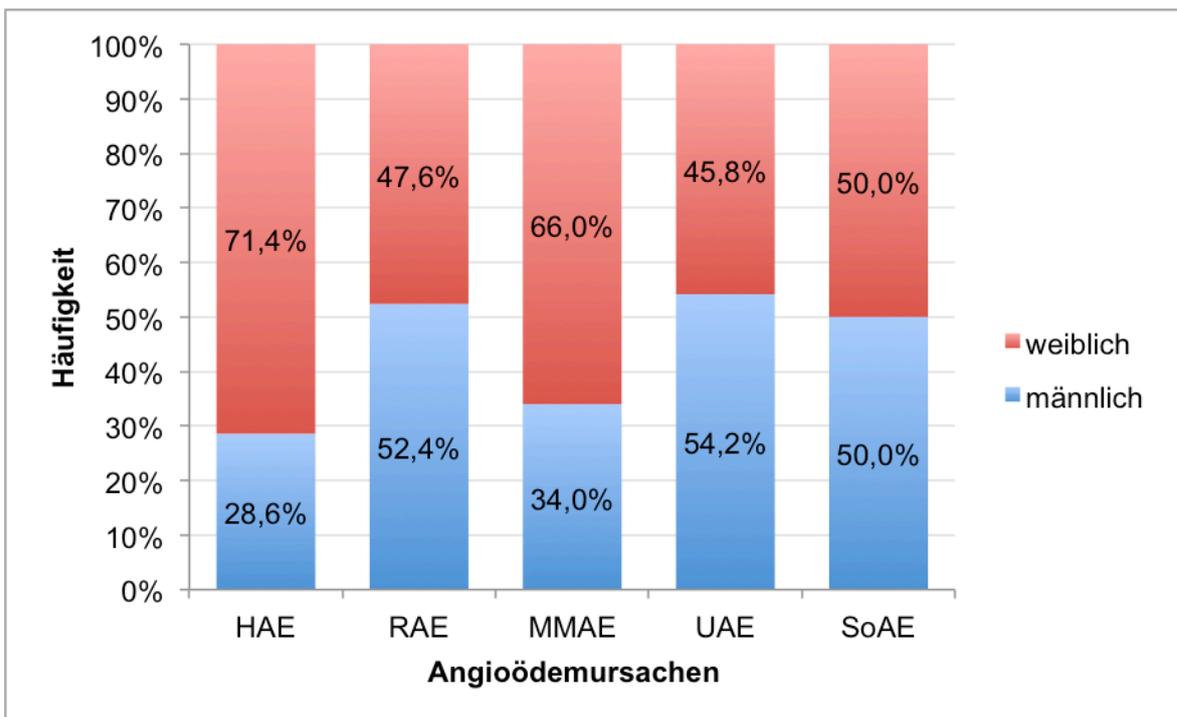


**Abbildung 9:** Boxplots zur Altersverteilung in Jahren unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit  $n = 7$ , RAE mit  $n = 84$ , MMAE mit  $n = 50$ , UAE mit  $n = 48$ , SoAE mit  $n = 14$ ) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken ( $n = 203$ ) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Erstveröffentlichung von Teilergebnissen in [120], HAE = hereditäre Angioödeme, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme,  $n =$  Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödeme, SoAE = sonstige Angioödeme, UAE = Angioödeme unklarer Genese)

Insgesamt waren die Patienten in 52,7 % (107 von 203 Fällen) weiblichen und in 47,3 % (96 von 203 Fällen) männlichen Geschlechts. In einem Mann-Whitney-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Geschlechtern ( $p = 0,108$ ). Auch in einem Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Angioödemursache ( $p = 0,174$ ).



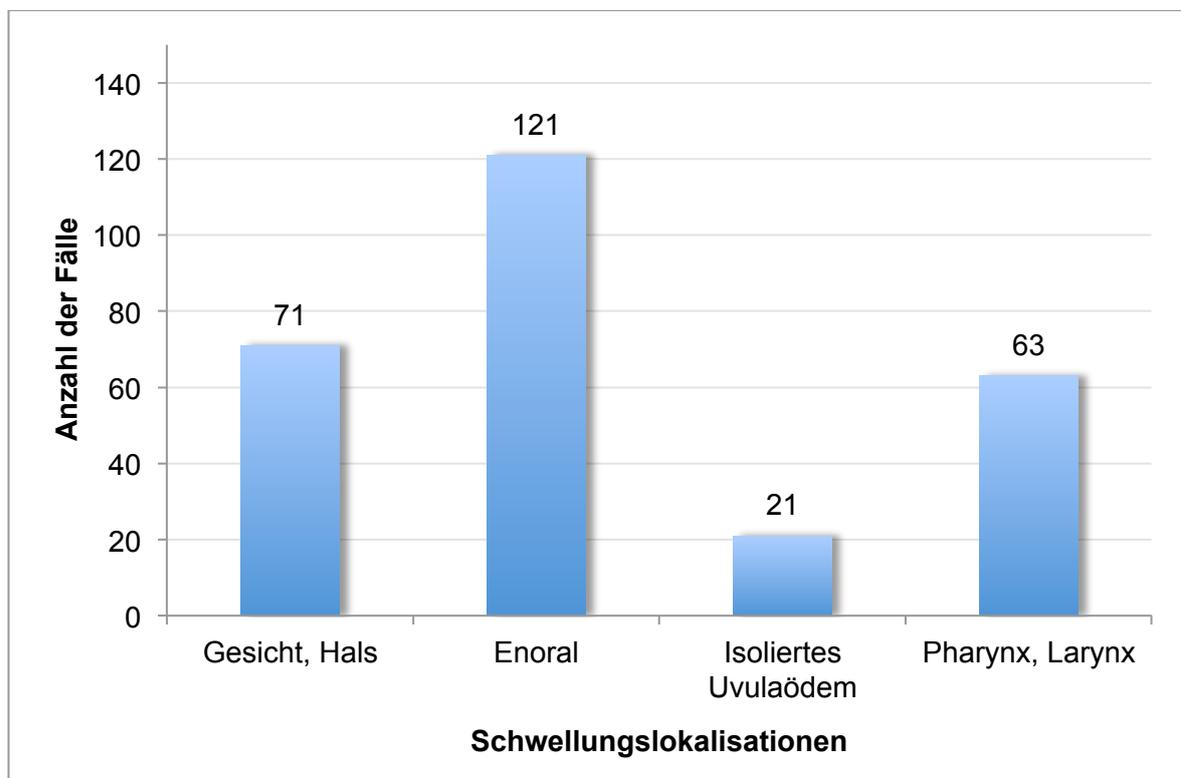
**Abbildung 10:** Fallzahlen und prozentuale Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (n = Fallzahl)



**Abbildung 11:** Prozentuale Geschlechtsverteilung unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit n = 7, RAE mit n = 84, MMAE mit n = 50, UAE mit n = 48, SoAE mit n = 14) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Erstveröffentlichung von Teilergebnissen in [120], HAE = hereditäre Angioödeme, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme, n = Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödeme, SoAE = sonstige Angioödeme, UAE = Angioödeme unklarer Genese)

### 3.3. Lokalisation und Symptomatik der Schwellungen

Im Rahmen einer Angioödemattacke konnten mehrere der unten aufgeführten Lokalisationen gleichzeitig betroffen sein. Unter den hier eingeschlossenen Angioödemem manifestierten sich die Schwellungen in 97,0 % (197 von 203 Fällen) im HNO-Bereich. Mit Abstand am häufigsten, in 59,6 % (121 von 202 Fällen), befanden sich die Schwellungen enoral, d.h. im Bereich der Mundhöhle inklusive Mundboden, Zunge, Wangenschleimhaut und Gaumenbögen. In 28,7 % (71 von 203 Fällen) war das Gesicht inklusive der Lippen und/oder der äußere Hals und in 31,0 % (63 von 203 Fällen) der Pharynx und/oder Larynx betroffen. In 10,3 % (21 von 203 Fällen) zeigte sich ausschließlich ein isoliertes Uvulaödem. Insgesamt nur selten oder gar nicht betroffen waren die Extremitäten (1,5 %, 3 von 203 Fällen), der Stamm (keine Manifestation), Gastrointestinaltrakt (1,0 %, 2 von 203 Fällen) und die Genitalien (1,0 %, 2 von 203 Fällen). In 8,9 % (18 von 203 Fällen) wurden die Schwellungen von Juckreiz begleitet.



**Abbildung 12:** Fallzahlen der betroffenen Schwellungslokalisationen im HNO-Bereich (Mehrfachantworten möglich) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (HNO = Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, n = Fallzahl)

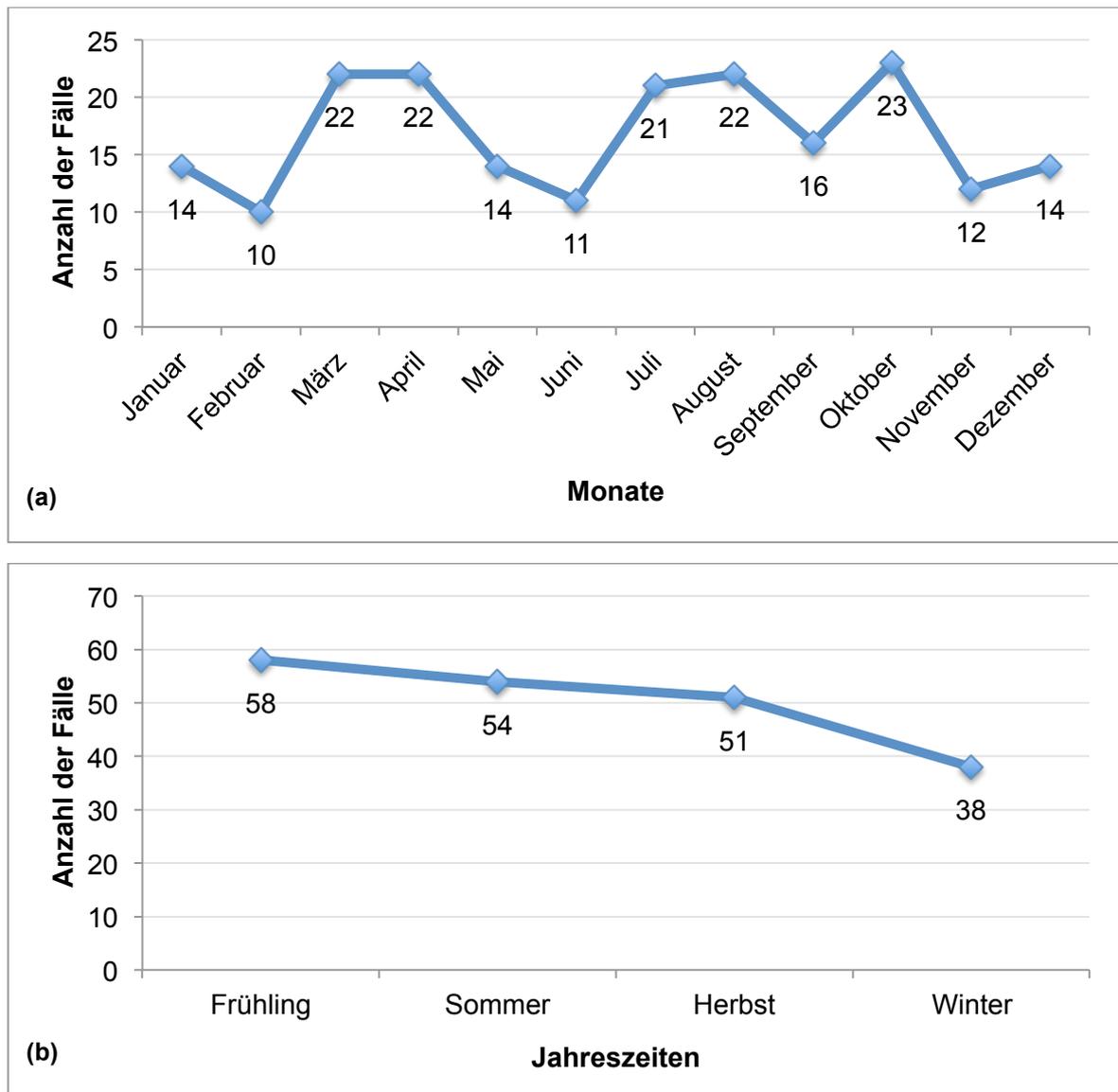
**Tabelle 4:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung der betroffenen Schwellungslokalisationen und zusätzlichen Haut- und Schleimhautveränderungen (Mehrfachantworten möglich) unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit n = 7, RAE mit n = 84, MMAE mit n = 50, UAE mit n = 48, SoAE mit n = 14) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Erstveröffentlichung von Teilergebnissen in [120], HAE = hereditäre Angioödeme, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme, n = Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödeme, SoAE = sonstige Angioödeme, UAE = Angioödeme unklarer Genese)

<b>Lokalisationen</b>	<b>HAE</b> [n (%)]	<b>RAE</b> [n (%)]	<b>MMAE</b> [n (%)]	<b>UAE</b> [n (%)]	<b>SoAE</b> [n (%)]
Gesicht/Hals	3 (42,9 %)	23 (27,4 %)	27 (54,0 %)	17 (35,4 %)	1 (7,1 %)
Enoral	0 (0 %)	63 (73,8 %)	28 (56,0 %)	26 (54,2 %)	5 (35,7 %)
Isoliertes Uvulaödem	0 (0 %)	4 (4,8 %)	1 (2,0 %)	8 (16,7 %)	8 (57,1 %)
Pharynx/Larynx	0 (0 %)	34 (40,5 %)	13 (26,0 %)	11 (22,9 %)	5 (35,7 %)
Extremitäten/Stamm	2 (28,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2,1 %)	0 (0 %)
Juckreiz	0 (0 %)	0 (0 %)	15 (30,0 %)	3 (6,3 %)	0 (0 %)
Gastrointestinale Beschwerden/Genitalien	2 (28,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

### 3.4. Zeitliches Auftreten und Krankheitsverlauf

#### 3.4.1. Saisonale Verteilung

Insgesamt konnte in 201 von 203 Fällen der Monat des Beginns der akuten Angioödemattacke eruiert werden.



**Abbildung 13:** Saisonale Verteilung nach (a) Monaten und (b) Jahreszeiten (Frühling: März, April, Mai; Sommer: Juni, Juli, August; Herbst: September, Oktober, November; Winter: Dezember, Januar, Februar) des Beginns der akuten Angioödemsymptomatik (n = 201, Zeitpunkt unbekannt in 2 Fällen) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (n = Fallzahl)

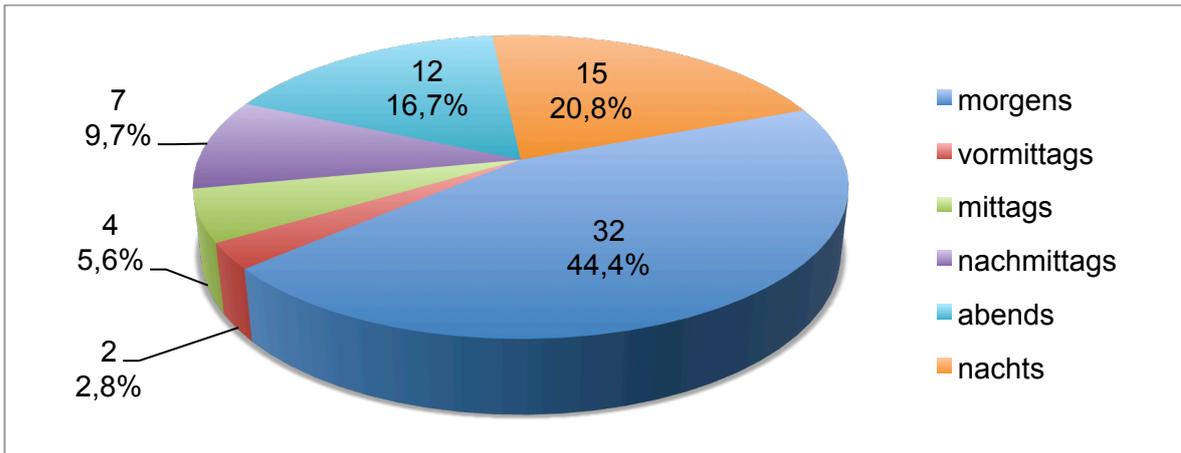
**Tabelle 5** Fallzahlen und prozentuale Verteilung nach Jahreszeiten (Frühling: März, April, Mai; Sommer: Juni, Juli, August; Herbst: September, Oktober, November; Winter: Dezember, Januar, Februar) des Beginns der akuten Angioödemsymptomatik unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit n = 7, RAE mit n = 84, MMAE mit n = 49, UAE mit n = 47, SoAE mit n = 14, Zeitpunkt unbekannt in 2 Fällen) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Erstveröffentlichung von Teilergebnissen in [120], HAE = hereditäre Angioödeme, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme, n = Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödeme, SoAE = sonstige Angioödeme, UAE = Angioödeme unklarer Genese)

<b>Jahreszeiten</b>	<b>HAE</b> [n (%)]	<b>RAE</b> [n (%)]	<b>MMAE</b> [n (%)]	<b>UAE</b> [n (%)]	<b>SoAE</b> [n (%)]
Frühling	3 (42,9 %)	26 (31,0 %)	13 (26,0 %)	13 (27,7 %)	3 (21,4 %)
Sommer	1 (14,3 %)	19 (22,6 %)	20 (40,0 %)	9 (18,8 %)	5 (35,7 %)
Herbst	2 (28,6 %)	23 (27,4 %)	8 (16,0 %)	15 (31,3 %)	3 (21,4 %)
Winter	1 (14,3 %)	16 (19,0 %)	8 (16,0 %)	10 (20,8 %)	3 (21,4 %)

### 3.4.2. Tageszeitliche Verteilung

Insgesamt konnte in 34,0 % (69 von 203 Fällen) eine genaue Uhrzeit eruiert und in 35,5 % (72 von 203 Fällen) der Zeitpunkt des Auftretens der akuten Angioödemattacke entsprechend einer Tageszeit (morgens: 5:00 - 10:00 Uhr, vormittags: 10:00 - 12:00 Uhr, mittags: 12:00 - 14:00 Uhr, nachmittags: 14:00 - 18:00 Uhr, abends: 18:00 - 23:00 Uhr, nachts: 23:00 - 05:00 Uhr) eingegrenzt werden. In 30,5 % (62 von 203 Fällen) war dies nicht möglich.

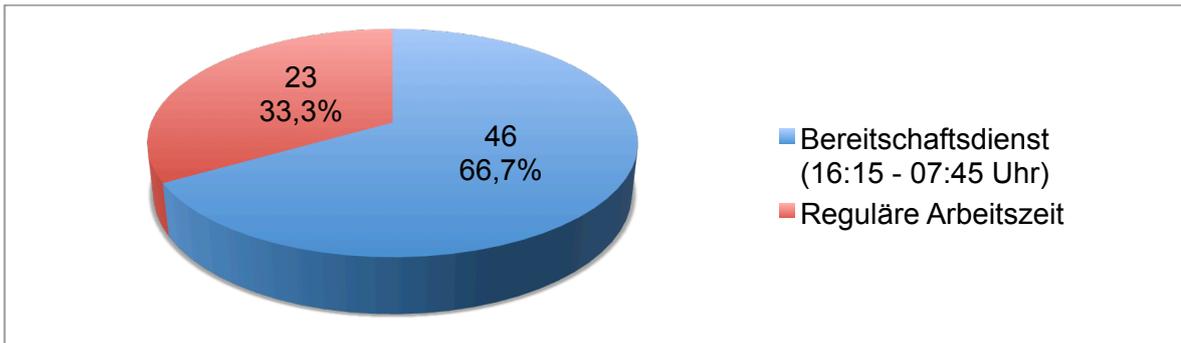
Bei 66,7 % (46 von 69 Fällen) aller Fälle mit bekannter Uhrzeit begann die akute Symptomatik in einem Zeitraum von 16:15 - 07:45 Uhr, der Bereitschaftsdienstzeit an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm.



**Abbildung 14:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung des Beginns der akuten Angioödemsymptomatik nach den Tageszeiten (n = 72, morgens: 5:00 - 10:00 Uhr, vormittags: 10:00 - 12:00 Uhr, mittags: 12:00 - 14:00 Uhr, nachmittags: 14:00 - 18:00 Uhr, abends: 18:00 - 23:00 Uhr, nachts: 23:00 - 05:00 Uhr) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattecken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (n = Fallzahl)

**Tabelle 6:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung des Beginns der akuten Angioödemsymptomatik nach den Tageszeiten (morgens: 5:00 - 10:00 Uhr, vormittags: 10:00 - 12:00 Uhr, mittags: 12:00 - 14:00 Uhr, nachmittags: 14:00 - 18:00 Uhr, abends: 18:00 - 23:00 Uhr, nachts: 23:00 - 05:00 Uhr) unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit n = 4, RAE mit n = 30, MMAE mit n = 15, UAE mit n = 16, SoAE mit n = 7) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattecken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Erstveröffentlichung von Teilergebnissen in [120], HAE = hereditäre Angioödeme, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme, n = Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödeme, SoAE = sonstige Angioödeme, UAE = Angioödeme unklarer Genese)

Tageszeiten	HAE [n (%)]	RAE [n (%)]	MMAE [n (%)]	UAE [n (%)]	SoAE [n (%)]
Morgens	2 (50,0 %)	14 (46,7 %)	6 (40,0 %)	7 (43,8 %)	3 (42,9 %)
Vormittags	0 (0 %)	2 (6,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Mittags	1 (25,0 %)	3 (10,0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Nachmittags	0 (0 %)	3 (10,0 %)	1 (6,7 %)	3 (18,8 %)	0 (0 %)
Abends	1 (25,0 %)	5 (16,7 %)	3 (20,0 %)	2 (12,5 %)	1 (14,3 %)
Nachts	0 (0 %)	3 (10,0 %)	5 (33,3 %)	4 (25,0 %)	3 (42,9 %)



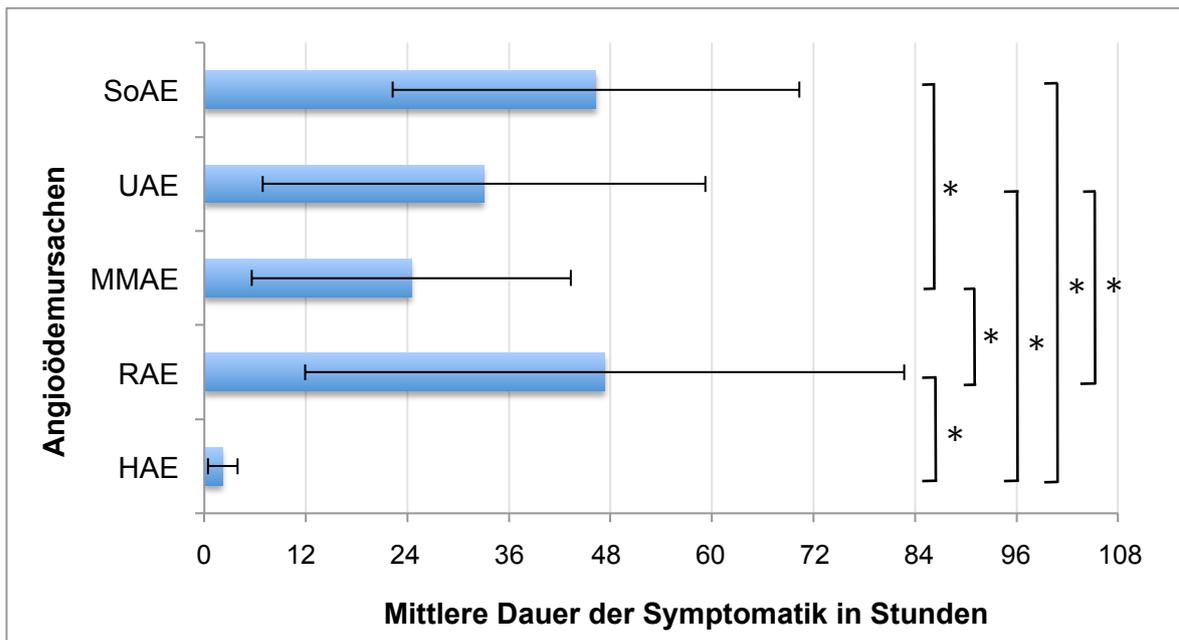
**Abbildung 15:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung des Beginns der akuten Angioödemsymptomatik in der regulären Arbeitszeit oder dem Bereitschaftsdienst, 16:15 - 07:45 Uhr, (n = 69) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (n = Fallzahl)

**Tabelle 7:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung des Beginns der akuten Angioödemsymptomatik in der regulären Arbeitszeit oder dem Bereitschaftsdienst, 16:15 - 07:45 Uhr, unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit n = 0, RAE mit n = 36, MMAE mit n = 20, UAE mit n = 13, SoAE mit n = 0) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (HAE = hereditäre Angioödeme, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme, n = Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödeme, SoAE = sonstige Angioödeme, UAE = Angioödeme unklarer Genese)

Zeiträume	HAE	RAE	MMAE	UAE	SoAE
	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]
Bereitschaftsdienst (16:15 - 07:45 Uhr)	0 (0 %)	25 (69,4 %)	13 (65,0 %)	8 (61,5 %)	0 (0 %)
Reguläre Arbeitszeit	0 (0 %)	11 (30,6 %)	7 (35,0 %)	5 (38,5 %)	0 (0 %)

### 3.4.3. Dauer der Symptomatik

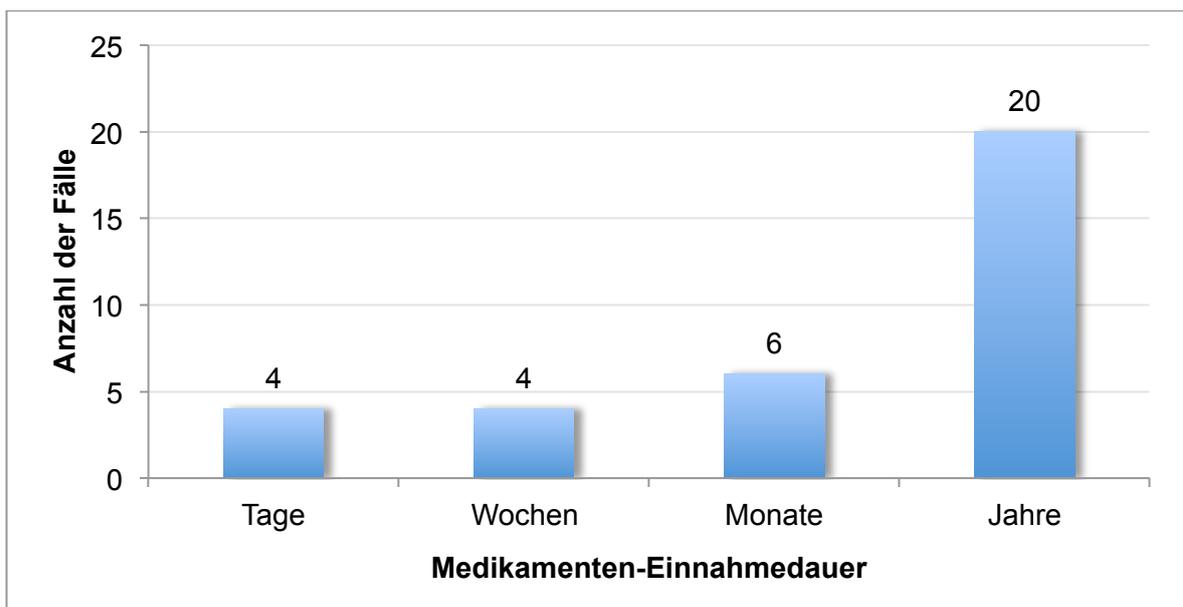
In 76,4 % (155 von 203 Fällen) aller akuten Angioödemattacken konnte die mittlere Dauer der Symptomatik, hier definiert als Zeitraum vom Zeitpunkt der Klinikvorstellung mit Beginn der Therapie bis hin zur vollständigen Rückbildung der Symptomatik, berechnet werden. Diese lag bei 1 Tag und 14 Stunden mit einer Standardabweichung von  $\pm 1$  Tag, 7 Stunden und 7 Minuten. In einer linearen Regressionsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters ( $p = 0,041$ ) auf die mittlere Dauer der Symptomatik. Mit steigendem Alter zeigte sich eine Zunahme der mittleren Dauer der Symptomatik. In einem Kruskal-Wallis-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Dauer der Symptomatik zwischen den unterschiedlichen Angioödemursachen ( $p < 0,001$ ). In paarweisen Vergleichen für alle möglichen Kombinationen zeigten sich die in Abbildung 16 aufgeführten statistisch signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 16:** Mittlere Dauer der Symptomatik in Stunden  $\pm$  Standardabweichung unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit  $n = 3$ , RAE mit  $n = 75$ , MMAE mit  $n = 37$ , UAE mit  $n = 31$ , SoAE mit  $n = 9$ ) und statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in paarweisen Vergleichen ( $* p < 0,05$ ) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken ( $n = 203$ ) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (HAE = hereditäre Angioödeme, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme,  $n =$  Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödeme, SoAE = sonstige Angioödeme, UAE = Angioödeme unklarer Genese)

### 3.5. Einnahmedauer der RAAS-beeinflussenden Medikamente

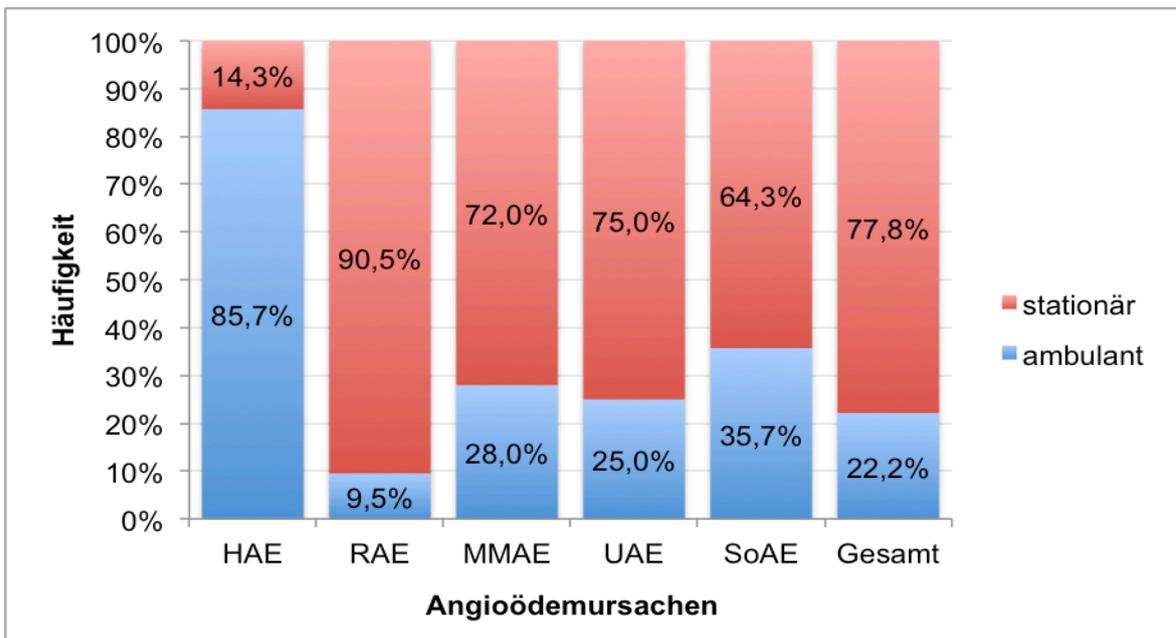
In 40,5 % (34 von 84 Fällen) konnte eine ungefähre Einnahmedauer der RAAS-beeinflussenden Medikamente vor dem Auftreten der Medikamenten-induzierten Angioödeme eruiert werden. Die Zeitspanne reichte hier von knapp einem Tag bis hin zu mehr als 20 Jahren. In 58,8 % (20 von 34 Fällen) wurde eine Einnahmedauer von mindestens einem Jahr oder länger angegeben [120].



**Abbildung 17:** Fallzahlen zur Einnahmedauer (Tage: 1 - 6 Tage, Wochen: 7 - 29 Tage, Monate: 30 - 364 Tage, Jahre:  $\geq 365$  Tage) der RAAS-beeinflussenden Medikamente vor dem Auftreten der Medikamenten-induzierten Angioödemattacken ( $n = 34$ ) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken ( $n = 203$ ) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Erstveröffentlichung von Teilergebnissen in [120],  $n =$  Fallzahl, RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)

### 3.6. Behandlungsablauf

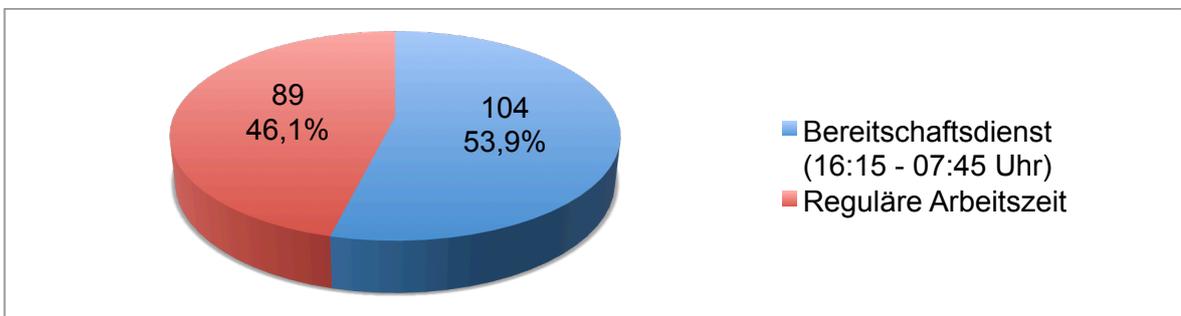
Insgesamt wurden die Patienten in 22,2 % (45 von 203 Fällen) nur ambulant untersucht und behandelt, da eine stationäre Aufnahme entweder nicht notwendig war oder in manchen Fällen von den Patienten explizit abgelehnt wurde. In 77,8 % (158 von 203 Fällen) war eine stationäre Aufnahme aufgrund der akuten Angioödemsymptomatik zur Überwachung und Therapie erforderlich. In einem Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Angioödemursache und dem Behandlungsablauf ( $p < 0,001$ ). Bei einem Odds Ratio von 4,287 (95 %-KI: 1,878 - 9,786) war das Risiko, eine stationäre Überwachung zu benötigen, für Medikamenten-induzierte Angioödeme ungefähr 4-mal so hoch wie für alle anderen Angioödemursachen. Bei einem Odds Ratio von 0,041 (95 %-KI: 0,005 - 0,354) war dieses Risiko für hereditäre Angioödeme dagegen 24-mal geringer. Entsprechend der Konfidenzintervalle konnten letztere Ergebnisse als statistisch signifikant gewertet werden.



**Abbildung 18:** Prozentuale Verteilung zwischen ambulanter Behandlung und stationärer Überwachung insgesamt und unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit  $n = 7$ , RAE mit  $n = 84$ , MMAE mit  $n = 50$ , UAE mit  $n = 48$ , SoAE mit  $n = 14$ ) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken ( $n = 203$ ) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (HAE = hereditäre Angioödeme, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme,  $n =$  Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödeme, SoAE = sonstige Angioödeme, UAE = Angioödeme unklarer Genese)

### 3.6.1. Ambulante Behandlung

Für insgesamt 193 Fälle konnte die genaue Uhrzeit der ambulanten Erstvorstellung in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm eruiert werden. In 53,9 % (104 von 193 Fällen) erfolgte diese in einem Zeitraum von 16:15 - 07:45 Uhr, welcher dem Bereitschaftsdienst entspricht. Aufgrund fehlender Zeitangaben in der elektronischen Patientenakte konnten 10 Fällen nicht in die Auswertung miteinbezogen werden.



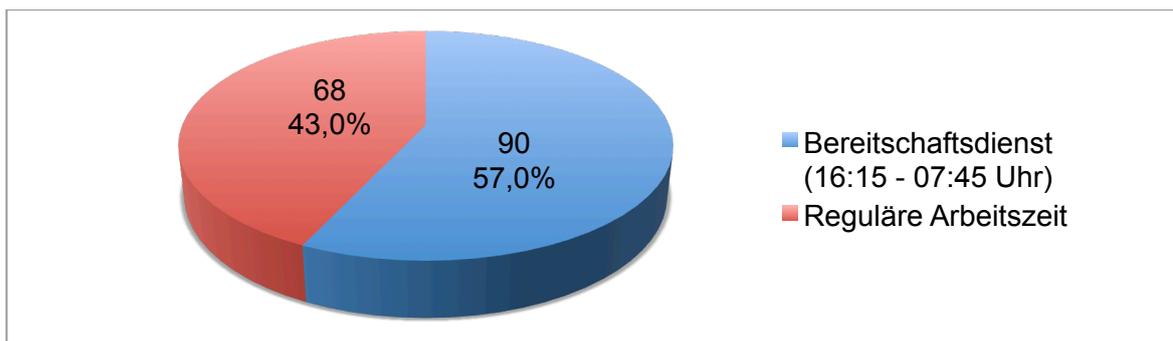
**Abbildung 19:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung der ambulanten Vorstellungen (n = 193) in der regulären Arbeitszeit oder dem Bereitschaftsdienst, 16:15 - 07:45 Uhr, im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (n = Fallzahl)

**Tabelle 8:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung der ambulanten Vorstellungen in der regulären Arbeitszeit oder dem Bereitschaftsdienst, 16:15 - 07:45 Uhr, unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit n = 6, RAE mit n = 81, MMAE mit n = 49, UAE mit n = 43, SoAE mit n = 14) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Erstveröffentlichung von Teilergebnissen in [120], HAE = hereditäre Angioödeme, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme, n = Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödeme, SoAE = sonstige Angioödeme, UAE = Angioödeme unklarer Genese)

Zeiträume	HAE [n (%)]	RAE [n (%)]	MMAE [n (%)]	UAE [n (%)]	SoAE [n (%)]
Bereitschaftsdienst (16:15 - 07:45 Uhr)	3 (50,0 %)	48 (59,3 %)	30 (61,2 %)	19 (44,2 %)	4 (28,6 %)
Reguläre Arbeitszeit	3 (50,0 %)	33 (40,7 %)	19 (38,8 %)	24 (55,8 %)	10 (71,4 %)

### 3.6.2. Stationäre Überwachung

Von den 158 Fällen mit stationärer Überwachung erfolgte die stationäre Aufnahme der Patienten in 57,0 % (90 von 158 Fällen) innerhalb des Bereitschaftsdienstes (16:15 - 07:45 Uhr) der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm.

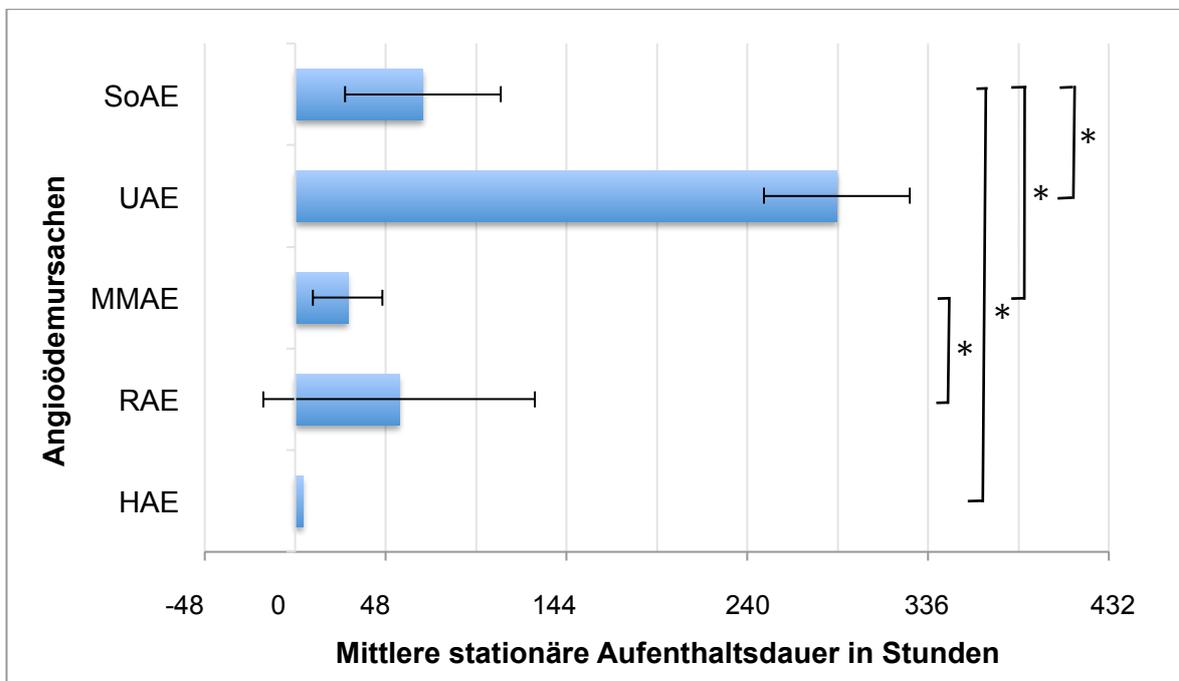


**Abbildung 20:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung der stationären Aufnahmen (n = 158) in der regulären Arbeitszeit oder dem Bereitschaftsdienst, 16:15 - 07:45 Uhr, im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (n = Fallzahl)

**Tabelle 9:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung der stationären Aufnahmen in der regulären Arbeitszeit oder dem Bereitschaftsdienst, 16:15 - 07:45 Uhr, unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit n = 1, RAE mit n = 76, MMAE mit n = 36, UAE mit n = 36, SoAE mit n = 9) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (HAE = hereditäre Angioödeme, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme, n = Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödeme, SoAE = sonstige Angioödeme, UAE = Angioödeme unklarer Genese)

Zeiträume	HAE [n (%)]	RAE [n (%)]	MMAE [n (%)]	UAE [n (%)]	SoAE [n (%)]
Bereitschaftsdienst (16:15 - 07:45 Uhr)	0 (0 %)	47 (61,8 %)	23 (63,9 %)	18 (50,0 %)	2 (22,2 %)
Reguläre Arbeitszeit	1 (100 %)	29 (38,2 %)	13 (36,1 %)	18 (50,0 %)	7 (77,8 %)

Von den 158 stationären Fällen konnte in 98,1 % (155 von 158 Fällen) die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer genau berechnet werden. Diese lag bei 4 Tagen, 5 Stunden und 45 Minuten mit einer Standardabweichung von  $\pm 29$  Tagen, 8 Stunden und 2 Minuten. Aufgrund fehlender Zeitangaben in der elektronischen Patientenakte konnten 3 Fällen nicht in die Auswertung miteinbezogen werden. In einer linearen Regressionsanalyse zeigte das Alter keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer. In einem Kruskal-Wallis-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren stationären Aufenthaltsdauer zwischen den unterschiedlichen Angioödemursachen ( $p < 0,001$ ). In paarweisen Vergleichen für alle möglichen Kombinationen zeigten sich die in Abbildung 21 aufgeführten statistisch signifikanten Unterschiede.

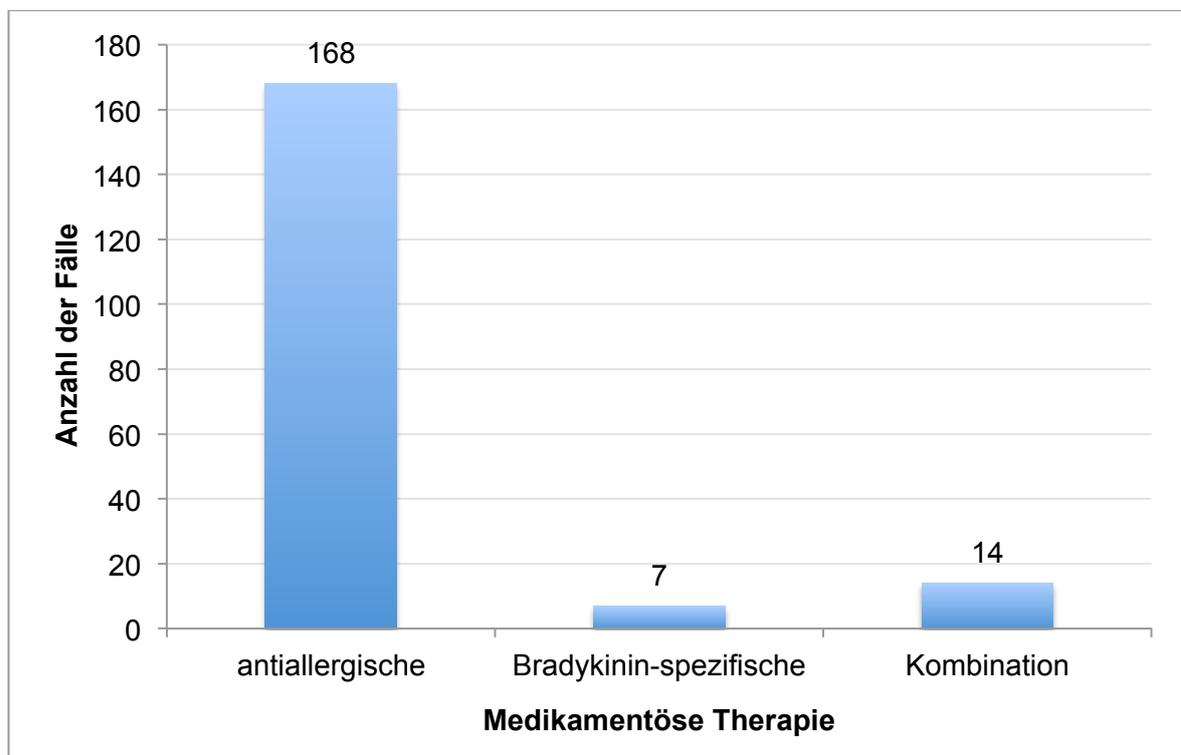


**Abbildung 21:** Mittlere stationäre Aufenthaltsdauer in Stunden  $\pm$  Standardabweichung unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit  $n = 1$ , RAE mit  $n = 74$ , MMAE mit  $n = 36$ , UAE mit  $n = 35$ , SoAE mit  $n = 9$ ) und statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in paarweisen Vergleichen (\*  $p < 0,05$ ) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken ( $n = 203$ ) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (HAE = hereditäre Angioödem, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödem,  $n =$  Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödem, SoAE = sonstige Angioödem, UAE = Angioödem unklarer Genese)

Insgesamt war in 62,7 % (99 von 158 Fällen) eine intensivmedizinische Überwachung, aufgrund einer durch die akute Angioödemattacke mutmaßlich drohenden Atemwegsverlegung, erforderlich. In 37,3 % (59 von 158 Fällen) war eine Überwachung auf der Normalstation ausreichend. Von den 7 hereditären Angioödemem war in einem Fall eine stationäre Überwachung erforderlich, diese erfolgte auf der Normalstation. Von den 84 Medikamenten-induzierten Angioödemem mussten 76 Fälle stationär überwacht werden, in 77,6 % (59 von 76 Fällen) erfolgte die Überwachung auf der Intensivstation. Bei den übrigen Angioödemursachen war in der Mehrzahl der Fälle (ca. 50 – 70 %) eine stationäre Überwachung auf der Normalstation ausreichend.

### 3.7. Therapie

In insgesamt 82,8 % (168 von 203 Fällen) wurden die Patienten nur mit der antiallergischen Standardtherapie, d.h. mit Glukokortikoiden (z.B. Prednisolon-21-hydrogensuccinat, Solu-Decortin® H 250-500 mg i.v.), Antihistaminika (z.B. Dimetidenmaleat, Fenistil® 4mg und Ranitidinhydrochlorid, Ranitidin-ratiopharm® 50 mg i.v.) sowie mit einer inhalativen Anwendung von Epinephrin, behandelt. In 3,4 % (7 von 203 Fällen) erfolgte nur eine Bradykinin-spezifische Therapie mit einem Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonisten (Icatibant, Firazyr® Fertigspritze 30 mg s.c.) und/oder C1-INH-Konzentrat (Berinert P® 20 IE/kg KG). Eine Kombination aus antiallergischer und Bradykinin-spezifischer Therapie wurde in 6,9 % (14 von 203 Fällen) verwendet. Dabei kam die Bradykinin-spezifische Therapie erst bei einem fehlenden Ansprechen auf die antiallergische Standardtherapie zum Einsatz [120]. In 18,7 % (38 von 203 Fällen) erfolgte eine antibiotische, in 5,4 % (11 von 203 Fällen) gar keine medikamentöse Therapie.



**Abbildung 22:** Fallzahlen der angewendeten medikamentösen Therapie im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Kombination = antiallergische und Bradykinin-spezifische Therapie, n = Fallzahl)

**Tabelle 10:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung der angewendeten medikamentösen Therapie unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit n = 7, RAE mit n = 84, MMAE mit n = 50, UAE mit n = 48, SoAE mit n = 14) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken (n = 203) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Erstveröffentlichung von Teilergebnissen in [120], HAE = hereditäre Angioödeme, Kombination = antiallergische und Bradykinin-spezifische Therapie, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme, n = Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödeme, SoAE = sonstige Angioödeme, UAE = Angioödeme unklarer Genese)

<b>Medikamentöse Therapie</b>	<b>HAE</b> [n (%)]	<b>RAE</b> [n (%)]	<b>MMAE</b> [n (%)]	<b>UAE</b> [n (%)]	<b>SoAE</b> [n (%)]
Antiallergische	0 (0 %)	71 (84,5 %)	47 (94,0 %)	39 (81,3 %)	11 (78,6 %)
Bradykinin-spezifische	6 (85,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1,2 %)	0 (0 %)
Kombination	0 (0 %)	11 (13,1 %)	1 (2,0 %)	2 (4,2 %)	0 (0 %)

In der weiteren statistischen Auswertung wurde speziell die antiallergische mit der Bradykinin-spezifischen Therapie verglichen. In einem Kruskal-Wallis-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Dauer der Symptomatik ( $p < 0,001$ ) und der mittleren stationären Aufenthaltsdauer ( $p < 0,001$ ) zwischen den Therapiegruppen „nur antiallergisch“, „nur Bradykinin-spezifisch“ und „Kombination aus antiallergisch und Bradykinin-spezifisch“. In paarweisen Vergleichen für alle möglichen Kombinationen dieser drei Therapiegruppen zeigte sich für die mittlere Dauer der Symptomatik und die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Fällen mit Kombinationstherapie und den anderen beiden Therapiegruppen. Die Zeiten waren für die Angioödemattacken, welche mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden, statistisch signifikant verlängert. Auch die Zeiten für Angioödemattacken mit nur antiallergischer Therapie zeigten sich im Vergleich zu denen mit nur Bradykinin-spezifischer Therapie statistisch signifikant verlängert.

Unter den Medikamenten-induzierten Angioödemem erfolgte eine Bradykinin-spezifische Therapie nur bei fehlendem Ansprechen auf die antiallergische Standardtherapie, also nur im Rahmen der Kombinationstherapie. Auch bei separater Betrachtung der Medikamenten-induzierten Angioödeme zeigte sich in einem Mann-Whitney-Test ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren

Dauer der Symptomatik ( $p = 0,001$ ) und der mittleren stationäre Aufenthaltsdauer ( $p < 0,001$ ) zwischen den Therapiegruppen „nur antiallergisch“ und „Kombination aus antiallergisch und Bradykinin-spezifisch“. Auch hier waren die Zeiten für Angioödemattacken, welche mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden, statistisch signifikant verlängert.

Insgesamt war in 3,4 % (7 von 203 Fällen) eine Intubation zur vorübergehenden Atemwegssicherung erforderlich. In weiteren 2,0 % (4 von 203 Fällen) erfolgte, aufgrund einer länger anhaltenden Schwellung im Bereich der oberen Atemwege, zusätzlich eine plastische Tracheostomie. Dabei waren vor allem Medikamenten-induzierten Angioödeme betroffen.

**Tabelle 11:** Fallzahlen und prozentuale Verteilung der Atemwegssicherung mittels Intubation und Tracheostomie unterteilt nach den unterschiedlichen Angioödemursachen (HAE mit  $n = 7$ , RAE mit  $n = 84$ , MMAE mit  $n = 50$ , UAE mit  $n = 48$ , SoAE mit  $n = 14$ ) im Patientenkollektiv aller akuten Angioödemattacken ( $n = 203$ ) an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 (Erstveröffentlichung von Teilergebnissen in [120], HAE = hereditäre Angioödeme, MMAE = Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme,  $n$  = Fallzahl, RAE = Medikamenten-induzierte Angioödeme, SoAE = sonstige Angioödeme, UAE = Angioödeme unklarer Genese)

<b>Atemwegssicherung</b>	<b>HAE</b> [n (%)]	<b>RAE</b> [n (%)]	<b>MMAE</b> [n (%)]	<b>UAE</b> [n (%)]	<b>SoAE</b> [n (%)]
Intubation	0 (0 %)	6 (7,1 %)	0 (0 %)	1 (2,1 %)	0 (0 %)
Intubation und Tracheostomie	0 (0 %)	3 (3,6 %)	0 (0 %)	1 (2,1 %)	0 (0 %)

Fälle, in welchen eine Intubation oder Intubation und Tracheostomie erforderlich waren, wurden als kritische Verläufe definiert. Insgesamt kam es in 3,4 % (7 von 203 Fällen) zu einem solchem kritischen Verlauf. Bei einem Odds Ratio von 4,226 (95 %-KI: 0,499 - 35,776) war das Risiko, einen kritischen Verlauf zu erleiden, bei einer Angioödemattacke mit enoraler Schwellungsmanifestation ungefähr 4-mal so hoch wie bei Angioödemattacken ohne enorale Schwellung. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei einem Odds Ratio von 9,077 (95 %-KI: 1,072 - 76,859) war das Risiko, einen kritischen Verlauf zu erleiden, für Medikamenten-induzierte Angioödeme ungefähr 9-mal so hoch wie für

Angioödeme anderer Ursachen [120]. Entsprechend des Konfidenzintervalls konnte letzteres Ergebnis als statistisch signifikant gewertet werden.

### **3.8. Zusammenfassung der Ergebnisse**

Im Erfassungszeitraum von 6 Jahren (01.10.2010 - 30.09.2016) ergaben sich insgesamt 203 Fälle, in denen sich Patienten mit akut symptomatischen Angioödemattacken an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm vorstellten. Darunter waren Medikamenten-induzierte (41,4 %) und Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme (24,6 %) am häufigsten. In 23,6 % blieb die Ursache unklar. Hereditäre Angioödeme waren mit 3,4 % selten. Unter den sonstigen Angioödemem wurden entzündlich und mechanisch verursachte Schwellungen zusammengefasst (6,9 %). Die meisten Medikamenten-induzierten Angioödeme wurden durch ACE-Hemmer verursacht (79,8 %). Unter den hereditären Angioödemem war der Typ I (85,7 %) am häufigsten.

Das durchschnittliche Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der akuten Symptomatik lag bei 57,5 Jahren. Patienten mit Medikamenten-induzierten Angioödemem waren, mit einem mittleren Alter von 69,9 Jahren, statistisch signifikant älter als alle anderen. Insgesamt waren die Patienten in 52,7 % weiblichen und in 47,3 % männlichen Geschlechts. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Geschlechtern sowie kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Angioödemursache.

Am häufigsten (59,6 %) waren die Schwellungen enoral lokalisiert. Angioödeme im Bereich der Extremitäten, Genitalien und gastrointestinale Beschwerden traten fast ausschließlich bei hereditären Angioödemem (je 28,6 % bei HAE) auf.

Es zeigte sich eine weitgehend gleichmäßige saisonale Verteilung aller Angioödemattacken. Die Mehrzahl aller Patienten mit akuten Angioödemattacken stellte sich in den frühen Morgenstunden (44,4 %) und innerhalb des Bereitschaftsdienstes (16:15 - 07:45 Uhr, 66,7 %) vor.

Die Zeitspanne der Einnahmedauer der RAAS-beeinflussenden Medikamente vor dem erstmaligen Auftreten der Medikamenten-induzierten Angioödemen reichte von knapp einem Tag bis hin zu mehr als 20 Jahren.

In 77,8 % war eine stationäre Therapie und Überwachung erforderlich. Vor allem bei Medikamenten-induzierten Angioödemen war dies vergleichsweise häufig der Fall (90,5 %). Im Gegensatz dazu konnten hereditäre Angioödeme oft ambulant (85,7 %) ausreichend therapiert werden. Die mittlere Dauer der Symptomatik und der stationären Aufenthalte war bei den Medikamenten-induzierten Angioödemen (je > 48 Stunden) im Vergleich zu den Zeiten bei hereditären Angioödemen (je < 5 Stunden) deutlich verlängert.

Insgesamt erfolgte in 82,8 % eine antiallergische Standardtherapie mit Glukokortikoiden, Antihistaminika und Epinephrin-Vernebelung. Nur hereditäre Angioödeme wurden zum größten Teil (85,7 %) Bradykinin-spezifisch mit dem Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonisten Icatibant oder C1-INH-Konzentraten behandelt. Medikamenten-induzierte Angioödeme wurden trotz ihres bekannten Bradykinin-vermittelten Pathomechanismus nur in sehr schweren Verläufen und erst bei fehlender Rückbildung unter der antiallergischen Standardtherapie mit einer Bradykinin-spezifischen Medikation behandelt (13,1 %). In 3,4 % kam es zu einem kritischen Verlauf, d.h. es war eine Intubation und teilweise zusätzlich eine Tracheostomie erforderlich. Das Risiko hierfür war für Medikamenten-induzierte Angioödeme 9-fach und bei enoraler Schwellungsmanifestation 4-fach erhöht.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Studienaufbau**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine rein retrospektive Analyse zum Thema „Akute Angioödeme an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm“. Die Datenerhebung erfolgte aus der klinikeigenen elektronischen Patientenakte. Da diese speziell auf die Dokumentation von HNO-fachärztlichen Befunden abgestimmt ist sowie eine schnelle, einfache und übersichtliche Informationserfassung bzw. Nachvollziehbarkeit der Daten ermöglicht, kann von einer vergleichsweise hochwertigen Qualität der retrospektiv erfassten Daten ausgegangen werden. Dennoch sollten die im folgenden Text aufgeführten Hypothesen, aufgrund des deutlich niedrigeren Evidenzlevels retrospektiver Analysen und der teils geringen Fallzahlen mancher Gruppen, in weiteren prospektiven Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden.

### **4.2. Verteilung der Angioödemursachen**

In dieser retrospektiven Analyse stellten Medikamenten-induzierte Schwellungen mit 41,4 % (84 von 203 Fällen) die häufigsten Angioödeme dar [120]. Diese Häufung ist vermutlich auch der Tatsache geschuldet, dass diese Analyse anhand der Daten eines Universitätsklinikums für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde erfolgte und sich vor allem Medikamenten-induzierte Angioödeme bekanntermaßen fast ausschließlich im Kopf-Hals-Bereich manifestieren [8, 90]. Unter diesen war der Anteil ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme (79,8 %, 67 von 84 Fällen) mit Abstand am größten [120]. Auch in anderen Studien machten Medikamenten- und vor allem ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme einen Großteil der Fälle aus [101, 108, 130]. Nur 0,1 bis 0,9 % aller Patienten mit ACE-Hemmer-Einnahme entwickeln im Verlauf angioödematöse Schwellungen [93, 94, 140]. Durch die immer häufiger werdende Anwendung von RAAS-beeinflussenden Medikamenten in der Therapie von arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, chronischer Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus gewinnt diese Gruppe jedoch zunehmend an Bedeutung. So kommt es manchmal sogar vor, dass mehrere dieser Präparate

gleichzeitig eingenommen werden. In dieser Untersuchung lag der Anteil hierfür bei 7,1 % (6 von 84 Fällen). Dabei handelte es sich entweder um eine Kombination von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten oder ACE-Hemmern und DPP-4-Inhibitoren [120]. Bei letzteren konnte jedoch noch nicht abschließend geklärt werden, ob auch im Rahmen einer Monotherapie ein erhöhtes Angioödemrisiko besteht [17]. Auch in dieser Analyse gab es keine Fälle mit Angioödemem unter einer DPP-4-Inhibitor-Monotherapie. Eine aktuelle klinische Studie zeigte außerdem, dass ein neues Kombinationspräparat, bestehend aus einem AT1-Antagonisten und einem Neprilysin-Inhibitor, im Vergleich zum häufig eingesetzten ACE-Hemmer Enalapril zwar eine Überlegenheit in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, jedoch ein doppelt so hohes Risiko für das Auftreten von Angioödemem aufweist [106]. Unter den Medikamenten-induzierten Angioödemem in unserem Kollektiv war Ramipril der mit Abstand am häufigsten (77,6 %, 52 von 67 Fällen) eingenommene ACE-Hemmer [120]. Auch in einer deutschen multizentrischen, prospektiven Studie zur Therapie ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme kam Ramipril am häufigsten zum Einsatz [16]. In zwei retrospektiven Analysen zu ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem in den USA war Lisinopril mit 60 % und 72 % das in den meisten Fällen verordnete Präparat [8, 108].

Mit 24,6 % (50 von 203 Fällen) waren Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme in dieser Datenerhebung am zweithäufigsten. In 30,0 % (15 von 50 Fällen) wurden sie durch eine Medikamenteneinnahme ausgelöst. In der Literatur gibt es nur wenige exakte epidemiologische Daten zur Häufigkeit von allergischen und pseudoallergischen Angioödemem. Laut aktueller Datenlage können angioödematöse Schwellungen, oft gleichzeitig mit einer Urtikaria, bei bis zu 90 % aller anaphylaktischen Reaktionen auftreten und sind meist durch Medikamente oder Nahrungsmittel verursacht [155, 160].

In knapp einem Viertel unserer Fälle (23,6 %, 48 von 203 Fällen) konnte die genaue Angioödemursache nicht abschließend geklärt werden. Es wurde dabei unterschieden zwischen Angioödemem mit mehreren potentiellen Ursachen und solchen komplett ohne erkennbare Ursache. Im Falle mehrerer potentieller Auslöser ist eine konkrete Diagnosesicherung sehr zeitaufwendig und

kostenintensiv. Bei meist nur einmalig auftretenden Schwellungsereignissen ohne Wiedervorstellung und mit nur kurzen stationären Aufenthalten ohne weiterführende Diagnostik ist eine Unterscheidung zwischen idiopathischen und anderen angioödematösen Schwellungen oft nicht abschließend möglich. In einer aktuellen retrospektiven Studie aus den USA waren mehr als die Hälfte aller Angioödeme idiopathisch [133].

Hereditäre Angioödeme waren in diesem Kollektiv mit 3,4 % (7 von 203 Fällen) dagegen vergleichsweise selten. Auch in der Literatur sind diese Angioödeme, verursacht durch einen autosomal-dominant vererbten C1-INH-Mangel, mit einer geschätzten Prävalenz von 1:50.000 bis 1:100.000, ein nicht alltägliches Krankheitsbild [46, 131, 162]. In dieser Gruppe war der Typ I mit 85,7 % (6 von 7 Fällen) am häufigsten. Es gab keinen Fall mit einem Typ II und nur einen Fall (14,3 %) mit einem Typ III. Eine vergleichbare Verteilung der Subtypen hereditärer Angioödeme zeigte sich auch in anderen Analyse [3, 25, 162].

Bei ödematösen Schwellungen im HNO-Bereich müssen auch lokale Entzündungsreaktionen und mechanische Reizungen differentialdiagnostisch als Auslöser in Betracht gezogen werden. Da in dieser Untersuchung jedoch ausschließlich nach der Diagnose „Angioneurotisches Ödem“ bzw. „Angioödem“ und nicht nach weiteren Diagnosen, wie z.B. Peritonsillarabszess oder OSAS, gesucht wurde, war der entsprechende Anteil mit 6,9 % (14 von 203 Fällen) vergleichsweise klein und wurde unter den sonstigen Angioödemem zusammengefasst. Laut einer Übersichtsarbeit zum Thema Angioödeme im Kopf-Hals-Bereich sind knapp 80 % aller akuten Schwellungen im oberen Aerodigestivtrakt durch eine lokale Entzündungsreaktion bedingt [15]. Zusätzlich gibt es in der Literatur mehrere Fallberichte zu isolierten Uvulaschwellungen, welche durch die Vibration im Rahmen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms ausgelöst wurden. Diese zeigten sich jedoch nicht nur unabhängig von anderen Einflussfaktoren, sondern teils auch in Verbindung mit einer ACE-Hemmer-Einnahme oder einem C1-INH-Mangel [4, 91, 126]. Denn auch Medikamenten-induzierte und hereditäre Angioödeme können durch einen mechanischen Trigger, wie z.B. die Vibration im Rahmen einer Rhonchopathie oder eines OSAS, ausgelöst werden [26, 153, 163].

### 4.3. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der akuten Angioödemsymptomatik lag in dieser Untersuchung bei 57,5 ( $\pm$  20,0) Jahren. Insgesamt waren die Patienten in 52,7 % (107 von 203 Fällen) weiblichen und in 47,3 % (96 von 203 Fällen) männlichen Geschlechts. Insgesamt zeigte sich weder ein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Geschlechtern noch ein statistisch signifikanter Unterschied in der Geschlechtesverteilung der unterschiedlichen Angioödemursachen.

Patienten mit Medikamenten-induzierten Angioödemem waren mit einem mittleren Alter von 69,9 ( $\pm$  11,4) Jahren statistisch signifikant älter als die Patienten mit Angioödemem anderer Ursachen [120]. Diese Zahl ist vergleichbar mit den Ergebnissen einer retrospektiven Analyse von 20 prospektiven, randomisierten und kontrollieren Studien zum kardiovaskulären Outcome der ACE-Hemmer-Therapie, in welcher das durchschnittliche Patientenalter bei 67 Jahren lag [151]. Auch in verschiedenen prospektiven Studien zu ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem waren die Patienten im Durchschnitt zwischen 60 und 70 Jahren alt [13, 16]. Gemäß den Angaben in der Literatur ist das Risiko, ein ACE-Hemmer-induziertes Angioödem zu erleiden, für Frauen und dunkelhäutige Patienten erhöht [108, 150]. In unserem Patientenkollektiv gab es dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Geschlechtsverteilung bei den Medikamenten-induzierten Angioödemem und keine dunkelhäutigen Patienten.

In dieser Arbeit waren Patienten mit Mastzellmediator-vermittelten Angioödemem mit einem durchschnittlichen Alter von 44,5 ( $\pm$  21,0) Jahren vergleichsweise eher jung und in 66,0 % (33 von 50 Fällen) weiblichen Geschlechts. Gemäß Studienlage können Patienten in jedem Alter eine allergische Reaktion erleiden, sie sind jedoch unabhängig vom Geschlecht im Durchschnitt jünger als 50 Jahre [122, 155, 160].

In Fällen, in welchen die Angioödemursache nicht abschließend geklärt werden konnte, ergab sich in unseren Daten ein durchschnittliches Alter von 55,8 ( $\pm$  17,9) Jahren. Es zeigte sich eine relativ gleichmäßige Geschlechtsverteilung in dieser

Gruppe. Die Patienten waren in 45,8 % (22 von 48 Fällen) weibliche, in 54,2 % (26 von 48 Fällen) männlichen Geschlechts. In zwei weiteren retrospektiven Studien zu idiopathischen Angioödemen lag der Altersdurchschnitt sogar bei unter 40 Jahren, in einer waren Frauen und in der anderen Männer häufiger betroffen [47, 69].

Das Alter bei den hereditären Angioödemen lag in dieser retrospektiven Datenerhebung im Durchschnitt bei 48,7 ( $\pm$  18,4) Jahren. In mehr als der Hälfte der Fälle (71,4 %, 5 von 7 Fällen) waren Frauen betroffen. In der Literatur wird meist eine von Geschlecht und Herkunft unabhängige Prävalenz beschrieben. In zwei weiteren europäischen Studien waren jedoch auch über die Hälfte der Patienten weiblichen Geschlechts und das mittlere Alter bei Symptomatik lag mit 43 und 45 Jahren etwas unter dem in dieser Analyse [7, 162]. Da es sich um eine genetisch determinierte Erkrankung handelt, können die Symptome erstmalig bereits sehr früh, meist im Teenageralter, und in stark variierender Frequenz im Verlaufe des gesamten Lebens auftreten [26].

In der kleinen Gruppe der sonstigen Angioödeme waren die Patienten im Mittel 40,2 ( $\pm$  20,1) Jahre alt und es waren mit jeweils 50 % (7 von 14 Fällen) gleich viele Frauen und Männer betroffen. Bei ausschließlicher Betrachtung der mechanisch induzierten Schwellungen fällt auf, dass ausschließlich Männer betroffen waren. Auch in einer prospektiven Studie aus Spanien zum isolierten Uvulaödem waren in knapp 85 % Männer betroffen, das mittlere Alter bei Symptomatik lag hier bei knapp unter 50 Jahren [4].

#### 4.4. Schwellungslokalisationen

Akute angioödematöse Schwellungen sind vor allem bei Manifestation im Bereich der oberen Atemschluckstraße sehr gefährlich, da sie unbehandelt innerhalb kürzester Zeit zu akut lebensbedrohlichen Obstruktionen mit Asphyxie führen können. Da diese retrospektive Datenerhebung im Fachbereich Hals-Nasen-Ohrenheilkunde erfolgte, waren 97,0 % (197 von 203 Fällen) aller akuten Angioödemattacken im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Darunter mit Abstand am häufigsten betroffen (59,6 %, 121 von 203 Fällen) war die Mundhöhle inklusive Mundboden, Zunge, Wangenschleimhaut und Gaumenbögen. Nur selten oder gar nicht betroffen waren dagegen die Extremitäten (1,5 %, 3 von 203 Fällen), der Stamm (keine Manifestation), Gastrointestinaltrakt (1,0 %, 2 von 203 Fällen) und die Genitalien (1,0 %, 2 von 203 Fällen). In 8,9 % (18 von 203 Fällen) wurden die Schwellungen von Juckreiz begleitet.

Medikamenten-induzierte Angioödeme haben sich in dieser Analyse in 73,8 % (62 von 84 Fällen) in der Mundhöhle, in 40,5 % (34 von 84 Fällen) im Bereich des Pharynx/Larynx und in 27,4 % (23 von 84 Fällen) im Gesicht/Hals inklusive der Lippen manifestiert [120]. Auch entsprechend der Literatur sind diese Angioödeme, insbesondere bei ACE-Hemmer-Einnahme, vergleichsweise häufig im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. In einer retrospektiven Studie aus den USA zeigte sich ein deutlicher Unterschied zu Angioödemem anderer Ursachen in der Häufigkeit der Manifestation im Bereich der Lippen und des Larynx [130]. In einer weiteren multizentrischen, retrospektiven Studie aus den USA waren in 70 % die Lippen, in 59 % der Larynx und in 52 % die Zunge betroffen, was sich mit entsprechenden Symptomen wie Kurzatmigkeit und Heiserkeit äußerte [8]. Eine retrospektive Arbeit aus Frankreich stellte einen direkten Vergleich zwischen ACE-Hemmer-induzierten und hereditären Angioödemem auf. In diesem wurde die signifikant häufigere Lokalisation im Bereich der Lippen, des Larynx und der Zunge bei ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem bestätigt [90].

Die Extremitäten, Genitalien und der Gastrointestinaltrakt waren in dieser Studie fast ausschließlich bei den hereditären Angioödemem (jeweils 28,6 %, 2 von 7 Fällen bei HAE) betroffen. In 42,9 % (3 von 7 Fällen) zeigten Patienten mit

hereditären Angioödemem eine Schwellung der Haut im Kopf-Hals-Bereich. Pharyngeale und laryngeale Schwellungen gab es dagegen in dieser Gruppe nicht. Eine klinische Studie aus Deutschland zeigte ein vergleichbares Verhältnis von laryngealen Angioödemem im Vergleich zu Schwellungsmanifestationen im Bereich der Haut des Kopf-Hals-Bereichs und Gastrointestinaltrakts von 1:70:54 [26]. In einer retrospektiven Datenerhebung zu abdominalen Schwellungen bei 153 Patienten mit hereditären Angioödemem traten diese in der Regel erstmalig bereits im Kindes- und jungen Erwachsenenalter sowie meist mehrere Jahre vor Beginn einer kutanen Symptomatik auf [30]. Wie in einem entsprechenden Fallbericht über ein 5-jähriges Mädchen mit rezidivierenden abdominalen Beschwerden beschrieben, kann es aufgrund der zunächst unspezifischen Beschwerden zu einer deutlichen Verzögerung der konkreten Diagnosestellung sowie zu unnötigen chirurgischen Interventionen, wie in diesem Beispiel zu einer Appendektomie, kommen [95].

Juckreiz, als zusätzliche Symptomatik, trat in dieser Datenerhebung vor allem bei den Mastzellmediator-vermittelten Angioödemem (30,0 %, 15 von 50 Fällen) auf. In einer europäischen Studie aus dem Jahr 2012 war die Haut das am häufigsten betroffene Organ im Rahmen anaphylaktischer Reaktionen. Nach urtikariellen Hautveränderungen (49 %) und Angioödemem (46,3 %) wurden auch dort Juckreiz (36,2 %), Flush (18,6 %) und Erythem (12,1 %) als charakteristische Hautbefunde beobachtet [160].

#### 4.5. Zeitliches Auftreten der Symptomatik

Zum zeitlichen Auftreten von akuten Angioödemem, bezogen auf die saisonale und tageszeitliche Verteilung, gibt es in der Literatur bisher nur wenige Daten. In unserem Kollektiv traten die akuten Angioödemattacken, unterteilt nach Monaten und Jahreszeiten, insgesamt weitgehend gleichmäßig über das Jahr verteilt auf. Dabei entstanden die wenigsten Angioödemattacken (18,7 % ,38 von 203 Fällen) im Winter. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer retrospektiven Studie aus den USA, die das saisonale Auftreten Medikamenten-induzierter Angioödeme über einen Zeitraum von drei Jahren betrachtete [158]. Eine aktuelle Analyse anhand der US-Datenbank NEDS zu Angioödemem im Zeitraum von 2006 bis 2010 zeigte nicht nur eine Zunahme der Fallzahlen im Verlauf der Jahre, sondern auch ein vermehrtes Aufkommen in den Sommermonaten [141]. In einer weiteren retrospektiven Studie aus den USA, speziell zu ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem, zeigte sich eine Häufung der Fälle (32 %) im Zeitraum von April bis Juni [77]. In unseren Daten traten 23,8 % (33 von 84 Fällen) der Medikamenten-induzierten Angioödeme in diesem Zeitraum (April bis Juni) auf [120]. Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme entstanden in 66,0 % (33 von 50 Fällen) im Frühling und Sommer (März bis August), diese Häufung könnte z.B. durch eine verstärkte Pollenflugbelastung im entsprechenden Zeitraum verursacht werden. In einer amerikanischen Kohortenstudie wurde auch bei ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem ein vermehrtes Auftreten in den Monaten der Pollensaison beobachtet [145]. Dementsprechend wird ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden allergischen Prädisposition und der Entstehung ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme vermutet. Bei hereditären Angioödemem entwickelten sich die Schwellungen in diesem Kollektiv in mehr als der Hälfte aller Fälle (57 %, 4 von 7 Fällen) im Frühling und Sommer. Diese Beobachtung widerspricht der ursprünglich erwarteten Häufung in den kalten Jahreszeiten mit einer höheren Prävalenz für Infektionen der oberen Atemwege, welche unter anderem als Trigger für hereditäre Angioödemattacken fungieren können [72]. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl der hereditären Angioödeme in diesem Kollektiv ist die Beobachtung jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig.

Oftmals lässt sich retrospektiv leider kein genauer Zeitpunkt, sondern nur eine Tageszeit des Beginns der akuten Angioödemsymptomatik eruieren. Dies war in unsere Analyse in 35,5 % (72 von 203 Fällen) der Fall. Es zeigte sich insgesamt eine deutliche Häufung nachts (20,8 %, 15 von 72 Fällen) und in den frühen Morgenstunden (44,4 %, 32 von 72 Fällen). Unter den hereditären Angioödemern waren es 50,0 % (2 von 4 Fällen), bei den Medikamenten-induzierten 46,7 % (14 von 30 Fällen) und unter den Mastzellmediator-vermittelten 40,0 % (6 von 15 Fällen) mit morgendlichem Symptombeginn [120]. Insgesamt konnte in 34,0 % (69 von 203 Fällen) eine genaue Uhrzeit des Symptombeginns detektiert werden. Diese lag in 66,7 % (46 von 69 Fällen) innerhalb eines Zeitraums von 16:15 - 07:45 Uhr, welcher an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm dem Bereitschaftsdienst entspricht. Eine retro- und prospektive Untersuchung an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz zu laryngealen Attacken bei hereditären Angioödemern bestätigte eine Akkumulation der Angioödemattacken (70 %) in der ersten Tageshälfte [35]. Eine Erklärung für diese tageszeitliche Häufung ist in der Literatur bisher nicht zu finden. Der zirkadiane Rhythmus von Kortisol, Renin und Aldosteron könnte eventuell eine entscheidende Rolle spielen. Aufgrund der minimalen Kortisolkonzentration in der Nacht und den frühen Morgenstunden wäre so eine verstärkte Anfälligkeit für Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme erklärbar [64, 98]. Im Gegensatz dazu wird von einer erhöhten Renin-Konzentration in diesem Zeitraum ausgegangen [98]. Renin katalysiert die Umwandlung von Angiotensinogen zu Angiotensin I, welches zusammen mit Bradykinin zu den wichtigsten Mediatoren des Angiotensin-Converting-Enzyme gehört [5]. Dementsprechend könnte so durch eine erhöhte Konzentration von Renin und Angiotensin I möglicherweise der Bradykininspiegel beeinflusst werden.

#### **4.6. Einnahmedauer der RAAS-beeinflussenden Medikamente**

In 40,5 % (34 von 84 Fällen) konnte eine ungefähre Einnahmedauer der RAAS-beeinflussenden Medikamente vor Erstmanifestation der Medikamenten-induzierten Angioödeme eruiert werden. Die Zeitspanne reichte hier von knapp einem Tag bis hin zu mehr als 20 Jahren. In 58,8 % (20 von 34 Fällen) wurde eine Einnahmedauer von mindestens einem Jahr oder länger angegeben [120]. Auch in einer anderen retrospektiven Untersuchung zur ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem aus Deutschland ergab sich ein vergleichbares Zeitintervall von einer Woche bis hin zu maximal 8 Jahren. Der Mittelwert der Einnahmedauer vor erstmaliger Angioödemsymptomatik lag hier bei mehr als 2 Jahren [9]. Ein ähnliches Intervall von wenigen Stunden bis hin zu 10 Jahren ergab eine retrospektive Datenerhebung aus Washington bei einem vergleichbaren Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. Hier kam es jedoch in etwas mehr als der Hälfte der Fälle bereits innerhalb der ersten 6 Monate Einnahmedauer zu einer Schwellungsattacke [78]. Mehrere pro- und retrospektive Studien zeigten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Angioödeme, als unerwünschte Nebenwirkung von ACE-Hemmern, in den ersten Wochen und Monaten nach Medikamenteneinnahmebeginn [86, 94, 140]. Eine genaue Ursache für die große Varianz des Latenzintervalls von Einnahmebeginn eines ACE-Hemmers bis hin zur Erstmanifestation einer angioödematösen Schwellung sowie für das anfänglich erhöhte Risiko ist bisher nicht bekannt. Dies lässt jedoch vermuten, dass gewisse Umweltfaktoren zusätzlich als Trigger für Medikamenten-induzierte Angioödeme fungieren können. Wie oben bereits beschrieben könnte so z.B. eine allergische Prädisposition und entsprechende Allergenexposition die Häufung in den Sommermonaten erklären.

Zum Thema Rezidivrisiko bei Medikamenten-induzierten Angioödemem gibt es in der Literatur unterschiedliche Daten. Eine große bevölkerungsbasierte Studie aus dem Jahr 2015 zeigte eine steigende kumulative Inzidenzrate für Angioödemrezidive bei Fortsetzung der ACE-Hemmer-Einnahme nach einem erstmaligen Auftreten einer ACE-Hemmer-induzierten Angioödemattacke [100]. Bezüglich der Sicherheit von AT1-Antagonisten in der antihypertensiven Therapie bei Patienten mit ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem in der Vergangenheit

herrscht in der Literatur eine anhaltende Debatte. Auf der einen Seite werden durch AT1-Antagonisten induzierte Angioödeme als selten beschrieben, sodass diese als mögliche antihypertensive Zweitlinientherapie nach ACE-Hemmer-induzierten Angioödemata gelten. In einer retrospektiven Analyse zu diesem Thema wurden 54 Patienten mit ACE-Hemmer-induzierten Angioödemata eingeschlossen. Davon wurden 26 Patienten im weiteren Verlauf mit AT1-Antagonisten und 28 mit anderen Antihypertensiva behandelt. In 69 % kam es nicht zu weiteren Angioödemata, in 17 % zu einer Reduktion der Frequenz sowie Ausprägung der Schwellungen und in 15 % blieben die Beschwerden unverändert. Insgesamt waren jedoch nur 4 % der Angioödemrezidive auf eine AT1-Antagonisten-Einnahme zurückzuführen [48]. Auf der anderen Seite gibt es mehrere Fallberichte, die für ein erhöhtes Angioödemrisiko unter der antihypertensiven Therapie mit AT1-Antagonisten sprechen [45, 83]. Eine Literaturrecherche zu diesem Thema zeigte ein erhöhtes Risiko für AT1-Antagonisten-vermittelte Angioödeme vor allem bei Patienten mit ACE-Hemmer-induzierten Angioödemata in der Vergangenheit [19]. In der Literatur wird außerdem beschrieben, dass es sogar nach Absetzen der RAAS-beeinflussenden Medikation und vor allem innerhalb der ersten 4 Wochen zu wiederkehrenden Angioödemata kommen kann [20]. Der ursächliche Pathomechanismus für diese Rezidive ist jedoch noch unklar.

#### **4.7. Behandlungsablauf und Krankheitsverlauf**

In dieser Analyse wurden die Patienten insgesamt in 22,2 % (45 von 203 Fällen) aller Fälle ausschließlich ambulant untersucht und behandelt, da eine stationäre Aufnahme entweder nicht notwendig war oder in manchen Fällen von den Patienten explizit abgelehnt wurde. In der Mehrzahl der Fälle (77,8 %, 158 von 203 Fällen) war jedoch eine stationäre Aufnahme zur Überwachung und Therapie erforderlich. Die mittlere Dauer der Symptomatik, hier definiert als Zeitraum vom Zeitpunkt der Klinikvorstellung mit Beginn der Therapie bis hin zur vollständigen Rückbildung der Symptomatik, lag insgesamt bei 1 Tag und 14 Stunden, die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer bei 4 Tagen, 5 Stunden und 45 Minuten. Insgesamt war in 62,7 % (99 von 158 Fällen) eine intensivmedizinische Überwachung aufgrund der akuten Angioödemattacke erforderlich, in 37,3 % (59 von 158 Fällen) war eine Überwachung auf der Normalstation ausreichend.

Patienten mit hereditären Angioödemem konnten in den meisten Fällen (85,7 %, 6 von 7 Fällen) bereits ambulant ausreichend versorgt werden. Nur in einem Fall war eine kurzzeitige stationäre Überwachung erforderlich. Oftmals bleiben hereditäre Angioödeme lange Zeit unerkannt und es vergehen mehrere Jahre bis zur endgültigen Diagnosestellung [41, 95]. Patienten mit diagnostizierten hereditären Angioödemem können, wie in unserer Klinik praktiziert, gezielt Bradykinin-spezifisch therapiert und mit entsprechenden Notfallsets zur Selbstapplikation ausgestattet werden. Aufgrund des schnellen Ansprechens und der guten Wirksamkeit von C1-INH-Konzentraten und dem Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonisten Icatibant ist so in den meisten Fällen keine Klinikvorstellung erforderlich, eine ambulante Behandlung ausreichend oder nur eine kurzzeitige stationäre Überwachung notwendig [49, 164]. Die von den Patienten selbstständig mit einem Notfallset therapierten hereditären Angioödemattacken, in welchen eine Klinikvorstellung nicht erforderlich war, wurden in dieser Studie aufgrund der unzureichend retrospektiv erfassbaren Daten nicht berücksichtigt. Es wurden jedoch 85,7 % (6 von 7 Fällen) aller ausgewerteten akuten hereditären Angioödemattacken gezielt, d.h. Bradykinin-spezifisch, therapiert, da die Diagnose bei diesen 6 Patienten bereits bekannt war. Infolgedessen lagen die mittlere Dauer der Symptomatik mit 2 Stunden und 11 Minuten sowie die mittlere stationäre

Aufenthaltsdauer, des einzigen Falles mit stationärer Überwachung, mit 4 Stunden und 15 Minuten deutlich unter den Zeiten der anderen Angioödemursachen. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Dauer der Symptomatik bestand hierbei im Vergleich zu den Medikamenten-induzierten, unklaren und sonstigen Angioödemem sowie in der mittleren stationären Aufenthaltsdauer nur gegenüber den sonstigen Angioödemem. Des Weiteren war bei hereditären Angioödemem im einzigen stationären Fall eine Überwachung auf der Normalstation ausreichend. In einer europäischen Querschnittsstudie waren knapp über 90 % aller Patienten mit bekannten hereditären Angioödemem mit einem entsprechenden Notfallset ausgestattet, nur in 23 % war eine Klinikvorstellung und in 14 % eine stationäre Überwachung für eine Nacht notwendig [7]. In einer klinischen Studie zur Selbstapplikation von C1-INH-Konzentraten bei hereditären und erworbenen Angioödemem war, aufgrund einer hohen Effektivität und Sicherheit der Heimtherapie, keine ambulante oder stationäre Behandlung im Krankenhaus erforderlich [97]. Eine prospektive Beobachtungsstudie zur Therapie von hereditären Angioödemem mit Icatibant zeigte außerdem, dass eine frühzeitige subkutane Applikation des Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonisten zu einer signifikanten Reduktion der Dauer der Symptomatik beiträgt [104]. In einer retrospektiven Analyse zur intravenösen Heimtherapie mit dem C1-INH-Konzentrat Berinert P® wurde bei schnellerer Applikation bereits im häuslichen Umfeld eine verkürzte Dauer der Symptomatik sowie der stationären Aufenthaltsdauer beobachtet [96].

Patienten mit Medikamenten-induzierten Angioödemem mussten in 90,5 % (76 von 84 Fällen) stationär überwacht und therapiert werden. Für das Risiko, eine stationäre Überwachung zu benötigen, bestand hier ein statistisch signifikanter Unterschied zu den anderen Angioödemursachen. Dieses war um ein 4-faches erhöht. In einer retrospektiven, multizentrischen Studie aus den USA wurden Patienten mit ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem in knapp 60 % nur ambulant behandelt und in etwas mehr als 20 % zur Therapie sowie stationären Überwachung über 24 Stunden aufgenommen. Die restlichen knapp 20 % wurden für weniger als 24 Stunden überwacht [8]. Wie in unseren Daten wurden in dieser Studie die meisten ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem, trotz der bekannten Bradykinin-vermittelten Entstehung, mit einer antiallergischen Standardtherapie

und nicht Bradykinin-spezifisch behandelt. Obwohl in mehreren Studien bereits die Überlegenheit von Icatibant gegenüber der antiallergischen Standardtherapie bei ACE-Hemmer-induzierten Angioödemen aufgezeigt werden konnte, existiert bislang keine Zulassung für eine kausale Bradykinin-spezifische Therapie bei Medikamenten-induzierten Angioödemen [12, 16]. Dass bei Medikamenten-induzierten Angioödemen auch heutzutage noch hauptsächlich antiallergische und somit unspezifische Therapieregime zur Anwendung kommen, ist vermutlich ursächlich dafür, dass in diesen Fällen meist eine stationäre Aufnahme für mehr als 24 Stunden erforderlich war. Die mittlere Dauer der Symptomatik und der stationären Aufenthalte war für Medikamenten-induzierte Angioödeme mit 1 Tag, 23 Stunden und 9 Minuten bzw. 2 Tagen, 7 Stunden und 12 Minuten, vor allem im Vergleich zu den Zeiten der hereditären Angioödeme, deutlich verlängert. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand in der mittleren Dauer der Symptomatik im Vergleich zu den hereditären, Mastzellmediator-vermittelten und unklaren Angioödemen sowie in der mittleren stationären Aufenthaltsdauer gegenüber den Mastzellmediator-vermittelten und sonstigen Angioödemen. Bei separater Betrachtung der Medikamenten-induzierten Angioödeme zeigte sich außerdem eine statistisch signifikant verlängerte mittlere Dauer der Symptomatik sowie der stationären Aufenthalte unter den Angioödemen, welche eine Bradykinin-spezifische Therapie erhielten. Dieses Ergebnis ist jedoch vermutlich dadurch zu erklären, dass in unserem Kollektiv erst bei fehlendem Ansprechen auf die antiallergische Standardtherapie und in protrahierten Verläufen mit einer Bradykinin-spezifischen Medikation begonnen wurde [120]. In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-2-Studie wurden die Zeitspannen von der Medikamentenapplikation bis zur vollständigen Rückbildung der Symptomatik, in den zwei Gruppen Icatibant vs. Glukokortikoid und Antihistaminikum, bei ACE-Hemmer-induzierten Angioödemen verglichen. Durch die Anwendung von Icatibant konnte die Dauer der Symptomatik deutlich reduziert werden (mediane Zeit von 27,1 vs. 8,0 Stunden). Drei Patienten benötigten bei fehlendem Ansprechen auf die antiallergischen Standardtherapie und protrahierten, lebensbedrohlichen Verläufen eine rettende subkutane Applikation von Icatibant [16]. In unserer Analyse musste die stationäre Überwachung der Medikamenten-induzierten Angioödeme in 77,6 % (59 von 76 Fällen) auf der Intensivstation erfolgen. In einer retrospektiven Analyse zu wiederholt

auftretenden ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem war in knapp 33 % der Fälle eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich, unter den anderen Angioödemursachen lag dieser Anteil nur bei knapp 21 %. Vor allem mit wiederkehrenden Attacken stieg dieses Risiko an [130].

Trotz einer entsprechend spezifischen, antiallergischen Therapie in 96,0 % (48 von 50 Fällen) mussten Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme in 72,0 % (36 von 50 Fällen) zur Therapie und Überwachung stationär aufgenommen werden. Die mittlere Dauer der Symptomatik und der stationären Aufenthalte lag mit 1 Tag und 28 Minuten bzw. 1 Tag, 3 Stunden und 59 Minuten deutlich über den Zeiten der hereditären, jedoch noch unter denen der Medikamenten-induzierten, unklaren und sonstigen Angioödeme. Die mittlere Dauer der Symptomatik und stationären Aufenthalte war gegenüber den Medikamenten-induzierten und sonstigen Angioödemem hierbei statistisch signifikant verkürzt. Die Hälfte der Fälle (50,0 %, 18 von 36 Fällen) musste auf der Intensivstation überwacht werden. Explizit zu Mastzellmediator-vermittelten Angioödemem gibt es kaum Daten in der Literatur. Angioödeme können in allen vier Stadien der anaphylaktischen Reaktion als Symptomatik auftreten [129]. Ein Vergleich unserer Daten mit anderen Studien ist dementsprechend bei fehlender Schweregradeinteilung nur eingeschränkt möglich. Insgesamt wurde eine Zunahme der Hospitalisierungsrate aufgrund anaphylaktischer Reaktionen beobachtet, den größten Anteil machten hierbei Kleinkinder zwischen 0 und 4 Jahren aus [110]. In einer retrospektiven Studie zur Anaphylaxie im Kindes- und Jugendalter war in 11 % eine stationäre Behandlung erforderlich [23], in einer weiteren lag die mittlere Dauer der stationären Aufenthalte bei 3,7 Tagen [43]. In einer Studie zur Hospitalisierung aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion in Florida lag die mittlere Dauer der stationären Aufenthalte bei 24 Stunden [109]. Eine retrospektive Datenerhebung zur Therapie Nahrungsmittel-induzierter Anaphylaxien mit Adrenalin zeigte, dass durch eine frühe Applikation, z.B. durch einen im Notfallset enthaltenen Adrenalinautoinjektor, das Risiko für eine stationäre Therapie reduziert werden kann. Insgesamt konnten dort bei früher Applikation 83 % und bei verzögerter Applikation 57 % der Fälle ambulant ausreichend behandelt werden. [74].

Im klinischen Alltag entsteht oftmals der Eindruck, dass sich Patienten mit akuten Angioödemattacken meist im Rahmen des Bereitschaftsdienstes, welcher an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm dem Zeitraum von 16:15 - 07:45 Uhr entspricht, in der Klinik vorstellen. In diesen Daten erfolgten insgesamt 53,9 % (104 von 193 Fällen) der ambulanten Vorstellungen und 57,0 % (90 von 158 Fällen) der stationären Aufnahmen innerhalb dieses Zeitraumes. In einer retrospektiven Studie zum plötzlichen Larynxödem an der LMU München waren es 30 % der Patienten, die sich zwischen 22:00 und 07:00 Uhr in der Klinik vorstellten [144]. Angepasst an diesen Zeitraum waren es in unserem Kollektiv bei einer ambulanten 29,0 % (56 von 193 Fällen) und stationären Vorstellung 32,3 % (51 von 158 Fällen).

#### 4.8. Therapie

Ab Ende des 20. Jahrhunderts wurde Bradykinin als entscheidender Mediator im Pathomechanismus der hereditären, erworbenen und Medikamenten-induzierten Angioödeme beschrieben [111]. Obwohl in mehreren Studien bereits die Wirksamkeit und Überlegenheit von Bradykinin-spezifischen Präparaten, wie Icatibant und C1-INH-Konzentraten, gegenüber der antiallergischen Standardtherapie, mit Glukokortikoiden und Antihistaminika, in der Behandlung Bradykinin-vermittelter Angioödeme gezeigt werden konnte, besteht eine offizielle Zulassung dieser Medikamente nur für hereditäre Angioödeme Typ I und Typ II und nicht für Medikamenten-induzierte Angioödeme [16, 49, 76, 80]. Dementsprechend wurden in dieser retrospektiven Analyse zwar 85,7 % (6 von 7 Fällen) aller hereditären Angioödeme Bradykinin-spezifisch therapiert, jedoch Medikamenten-induzierte Angioödeme in 97,6 % (82 von 84 Fällen) zunächst nur mit einem antihistaminergen Therapieregime behandelt. Erst in protrahierten Verläufen sowie bei fehlendem Ansprechen auf die antiallergische Standardtherapie wurden Medikamenten-induzierte Angioödeme Bradykinin-spezifisch therapiert [120]. Durch diesen unspezifischen Therapieansatz bei Medikamenten-induzierten Angioödemem lassen sich eventuell der, vor allem im Vergleich zu den hereditären Angioödemem, deutlich größere Anteil an stationären Aufnahmen und die entsprechend verlängerten Aufenthalte erklären. Neben der fehlenden offiziellen Zulassung spielt vermutlich auch der deutlich höhere Preis, der Bradykinin-spezifischen Präparate im Vergleich zur antiallergischen Standardtherapie, eine wichtige Rolle bei der Auswahl des medikamentösen Therapieregimes. Eine Fertigspritze mit 30 mg Icatibant kostet beispielsweise knapp 2000,- Euro [14]. Durch ein gutes und schnelles Therapieansprechen auf die kausale Medikation könnten jedoch im weiteren Verlauf Mehrkosten durch die stationären Aufenthalte, intensivmedizinische Betreuung und operativen Eingriffe eingespart werden. Aktuelle und zukünftige Studien haben deshalb das Ziel, eine offizielle Zulassung, der bisher nur off-label verabreichten Bradykinin-spezifischen Präparate, auch für die Medikamenten-induzierten Angioödeme zu erlangen. In einer prospektiven Phase-2a-Studie, zur Überprüfung des Therapiekonzeptes, zeigte sich bei ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem unter der Therapie mit 1000 IE C1-INH-Konzentrat eine signifikante Reduktion der Zeit von der

Medikamentenapplikation bis zur vollständigen Rückbildung der Schwellungen im Vergleich zu den retrospektiv erhobenen Daten einer Kontrollgruppe, welche mit einer antihistaminergen Standardtherapie behandelt wurde (mittlere Dauer von 33,1 vs. 10,1 Stunden) [80]. In einer Fallserie zu den deutlich selteneren AT1-Antagonisten-induzierten Angioödemen konnte, durch eine Bradykinin-spezifische Therapie mit Icatibant, auch in dieser Gruppe eine schnellere Rückbildung der Symptomatik, innerhalb von 5 bis 7 Stunden, beobachtet werden [147]. Attacken, die dagegen mit Glukokortikoiden und Antihistaminika behandelt wurden, bildeten sich, ähnlich wie unbehandelte Attacken, erst nach mehr als 24 Stunden vollständig zurück. Eine große multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie zur Therapie ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme mit Berinert® befindet sich aktuell noch in der Rekrutierungsphase (ClinicalTrials.gov: NCT01843530). Verglichen wird die Wirkung des C1-INH-Konzentrats Berinert® mit einer Placebo-Therapie (NaCl). In beiden Studienarmen wird außerdem zusätzlich die antiallergische Standardtherapie verabreicht.

Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass eine frühzeitige Applikation der Bradykinin-spezifischen Therapie, mit dem Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonisten Icatibant und den C1-INH-Konzentraten, eine schnellere Rückbildung der Schwellungen bei hereditären Angioödemen Typ I und Typ II zur Folge hat [56, 104]. Um bei einer akuten Angioödemattacke die direkte Applikation gewährleisten zu können, sind Patienten mit einem bereits diagnostizierten hereditären Angioödem an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm in der Regel mit einem Bradykinin-spezifischen Notfallset ausgestattet. Dieses besteht aus einer 30 mg Icatibant-Fertigspritze (Firazyr®) zur subkutanen oder einem C1-INH-Konzentrat (Berinert®) zur intravenösen Selbstapplikation von 20 IE/kg KG. In mehreren retro- und prospektiven Arbeiten wurde die Effektivität und Sicherheit der subkutanen und intravenösen Selbstapplikation von Bradykinin-spezifischen Notfallmedikamenten aufgezeigt [22, 41, 96, 97]. Nach einer entsprechenden Anleitung durch medizinisches Fachpersonal konnten, bis auf lokale Reaktionen im Bereich der Einstichstelle oder Schwierigkeiten bei der Findung des intravenösen Zugangs, in diesen Studien keinerlei gravierende unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet werden. Zusätzlich zeigte sich ein positiver Einfluss

auf die Lebensqualität im Bezug auf die körperliche und psychische Verfassung sowie auf das Sozialleben der Patienten mit hereditären Angioödemem.

Akute allergische Reaktionen bzw. Anaphylaxien werden in der Regel leitliniengerecht je nach Schweregrad mit Glukokortikoiden und Antihistaminika (oral oder i.v.), Epinephrin-Inhalationen und bei lebensbedrohlichen Befunden mit Adrenalin (i.m. oder i.v.) behandelt. Zusätzlich sollten Patienten mit bekannter allergischer Prädisposition und bereits stattgehabten anaphylaktischen Episoden laut Leitlinie mit einem Notfallset zur Selbstapplikation, bestehend aus einem Adrenalin-Autoinjektor zur i.m. Applikation sowie einem Glukokortikoid und Antihistaminikum zur oralen Einnahme, ausgestattet werden [129]. In der Realität sehen die Daten jedoch anders aus. In einer landesweiten Telefonumfrage zum Thema Anaphylaxie in den USA waren 52 % der Befragten mit einer anaphylaktischen Reaktion in der Vergangenheit nicht mit einem Adrenalin-Autoinjektor ausgestattet und nur 11 % berichteten von dessen selbstständiger Anwendungen im Notfall [159]. Zur gezielten antiallergischen Standardtherapie bei Mastzellmediator-vermittelten Angioödemem und deren Wirksamkeit, bezogen auf die Dauer der Symptomatik und stationären Aufenthalte, gibt es in der Literatur leider keine genauen Untersuchungen. In unserem Kollektiv wurden sie in 96,0 % (48 von 50 Fällen) zunächst entsprechend gezielt behandelt und lagen mit der mittleren Dauer der Symptomatik und stationären Aufenthalte im Mittelfeld zwischen den hereditären und Medikamenten-induzierten Angioödemem.

Bei Angioödemem im Kopf-Hals-Bereich hat die Sicherung der Atemwege oberste Priorität. So kann es sei, dass bei protrahierten Verläufen mit inspiratorischem Stridor, Dyspnoe und Abfall der Sauerstoffsättigung eine Intubation oder sogar zusätzlich eine Tracheostomie erforderlich wird. In dieser Analyse wurden diese Fälle als kritische Verläufe definiert. Insgesamt kam es in 3,4 % (7 von 203 Fällen) zu einem solchem kritischen Verlauf. Das Risiko, einen kritischen Verlauf zu erleiden, war bei enoraler Schwellungsmanifestation 4-mal so hoch wie bei Angioödememattacken ohne enorale Schwellung. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. In einer klinischen Studie zu Schwellungen im Bereich der oberen Atemwege bei hereditären Angioödemem (n = 123, 1973 - 2001) war bei insgesamt 6 Patienten eine mechanische Atemwegssicherung aufgrund

laryngealer Schwellungen notwendig, davon mussten 2 notfallmäßig intubiert und 4 koniotomiert werden [26]. Patienten die Bradykinin-spezifisch mit C1-INH-Konzentraten therapiert wurden, mussten in dieser Studie nicht intubiert oder tracheostomiert werden. In der sogenannten FAST-2-Studie, die zur Zulassung von Icatibant als subkutan zu verabreichendes Akutmedikament beim hereditären Angioödem Typ I und Typ II führte, entwickelte nur ein Patient nach der Applikation von Icatibant eine laryngeale Schwellung, sodass eine Intubation erforderlich wurde [49]. Zusätzlich bestand in unseren Daten für das Risiko, einen kritischen Verlauf zu erleiden, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Angioödemursachen. Das Risiko, einen kritischen Verlauf zu erleiden, war bei Medikamenten-induzierten Angioödemem, welche in 97,6 % (82 von 84 Fällen) zunächst nur antiallergisch und nicht Bradykinin-spezifisch therapiert wurden, 9-mal so hoch wie für die anderen Angioödemursachen [120]. Durch eine kausale Bradykinin-spezifische Behandlung der Medikamenten-induzierten Angioödeme könnte dieses Risiko vermutlich deutlich reduziert werden. Darauf schließen lassen auch die Ergebnisse der beiden bereits erwähnten Proof-of-Concept-Studien zur Therapie ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme mit C1-INH-Konzentraten oder dem Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonisten Icatibant [16, 80]. In der Studie von Greve et al. war in der Experimentalgruppe weder eine Intubation noch eine Tracheostomie erforderlich. In der Kontrollgruppe dagegen mussten von 47 Patienten 2 intubiert und 3 tracheostomiert werden. In einer weiteren retrospektiven Analyse benötigten 12 % aller ACE-Hemmer-induzierten Angioödeme eine Atemwegssicherung mittels Intubation oder Tracheostomie [90]. In keinem dieser Fälle erfolgte eine Bradykinin-spezifische Therapie.

#### **4.9. Schlussfolgerung**

Akute Angioödeme im Kopf-Hals-Bereich sind potentiell lebensbedrohliche Notfälle und somit ein wichtiges Krankheitsbild für den HNO-Facharzt. Für die klinische Praxis sinnvoll ist eine Einteilung anhand der vermittelnden Mediatoren, Histamin und Bradykinin, da diese ausschlaggebend für die Wahl der akuten Therapie sind. Medikamenten-induzierte Angioödeme gewinnen aufgrund der zunehmenden Anwendung RAAS-beeinflussender Medikamente in der Therapie von Volkskrankheiten, wie der arteriellen Hypertonie, koronaren Herzkrankheit, chronischen Herzinsuffizienz und des Diabetes mellitus, immer mehr an Bedeutung. Seit Ende des 20. Jahrhunderts ist Bradykinin als vermittelnder Mediator, unter anderem bei Medikamenten-induzierten Angioödem, bekannt. Die Überlegenheit Bradykinin-spezifischer Therapeutika gegenüber der bisherigen antiallergischen Standardtherapie in der Behandlung Medikamenten-induzierter Angioödem wurde bereits in mehreren teils prospektiven Studien aufgezeigt. Trotzdem besteht eine offizielle Zulassung für den Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonisten Icatibant und die C1-INH-Konzentrate nur zur Behandlung hereditärer Angioödeme Typ I und Typ II. So könnten durch eine gezieltere Bradykinin-spezifische Behandlung der Medikamenten-induzierten Angioödeme die Krankheitsverläufe und stationären Aufenthalte verkürzt sowie kritische Verläufe verhindert werden.

## 5. Zusammenfassung

Akute Angioödeme sind plötzlich auftretende Schwellungen der Haut und Schleimhäute, die durch unterschiedlichste pathophysiologische Mechanismen verursacht werden können. Bei einer Manifestation im Bereich der oberen Atemwege können sie zu lebensbedrohlichen Obstruktionen führen. Eine schnelle und effektive Therapie ist deshalb unerlässlich. Eine genaue Differenzierung der unterschiedlichen Angioödemursachen ist im Notfall aufgrund der aufwändigen Labordiagnostik jedoch sehr schwierig und nur mit Hilfe einer ausführlichen Anamnese sowie anhand des klinischen Erscheinungsbildes möglich. Eine für die klinische Praxis sinnvolle Einteilung anhand der vermittelnden Mediatoren, Histamin und Bradykinin, ist entscheidend bei der Therapieauswahl sowie für den weiteren Krankheitsverlauf.

In dieser retrospektiven Analyse wurden Patienten, die sich mit akut symptomatischen Angioödemattacken in einem Zeitraum vom 01.10.2010 bis zum 30.09.2016 in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm vorstellten, eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte aus der klinikeigenen elektronischen Patientenakte. Ausgewertet wurden die Angioödemursachen, Schwellungslokalisationen, das zeitliche Auftreten, der Krankheitsverlauf sowie das Therapiemanagement. Insgesamt ergaben sich so 203 Fälle.

Medikamenten-induzierte (RAE) und Mastzellmediator-vermittelte Angioödeme waren mit 41,4 % und 24,6 % am häufigsten. In 23,6 % blieb die Angioödemursache unklar. Hereditäre Angioödem (HAE) traten mit 3,4 % nur selten auf. Differentialdiagnosen wie entzündliche und durch eine mechanische Reizung verursachte Schwellungen machten insgesamt nur 6,9 % aus. Die meisten RAE wurden durch Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer verursacht (79,8 %). Unter den HAE war der Typ I (85,7 %) am häufigsten. Das durchschnittliche Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der akuten Symptomatik lag bei 57,5 Jahren. Patienten mit RAE waren, mit einem mittleren Alter von 69,9 Jahren, statistisch signifikant älter als alle anderen. Insgesamt waren die Patienten in 52,7 % weiblichen und in 47,3 % männlichen Geschlechts. Am häufigsten (59,6

%) befanden sich die Schwellungen enoral. Angioödeme im Bereich der Extremitäten, Genitalien und gastrointestinale Beschwerden traten fast ausschließlich bei HAE (je 28,6 % bei HAE) auf. Es zeigte sich eine weitgehend gleichmäßige saisonale Verteilung aller Angioödemattacken. Die Mehrzahl aller Patienten mit akuten Angioödemattacken stellte sich in den frühen Morgenstunden (44,4 %) und innerhalb des Bereitschaftsdienstes (16:15 - 07:45 Uhr, 66,7 %) vor. Die Zeitspanne der Einnahmedauer der Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-beeinflussenden Medikamente vor erstmaligem Auftreten der RAE reichte von knapp einem Tag bis hin zu mehr als 20 Jahren. In 77,8 % war eine stationäre Therapie und Überwachung erforderlich. Vor allem bei RAE war dies vergleichsweise häufig der Fall (90,5 %). Im Gegensatz dazu konnten HAE oft ambulant (85,7 %), z.B. durch die selbstständige Applikation eines Notfallsets, therapiert werden. Die mittlere Dauer der Symptomatik und auch der stationären Aufenthalte war bei RAE (je > 48 Stunden), vor allem im Vergleich zu den Zeiten der HAE (je < 5 Stunden), deutlich verlängert. Insgesamt erfolgte in 82,8 % eine rein antiallergische Standardtherapie mit Glukokortikoiden, Antihistaminika und Epinephrin-Vernebelung. Nur HAE wurden zum größten Teil (85,7 %) Bradykinin-spezifisch mit dem Bradykinin-2-Rezeptor-Antagonisten Icatibant oder C1-Esterase-Inhibitor-Konzentraten behandelt. RAE wurden trotz ihres bekannten Bradykinin-vermittelten Pathomechanismus nur in sehr schweren Verläufen und erst bei fehlender Rückbildung unter der antiallergischen Standardtherapie entsprechend mit einer Bradykinin-spezifischen Medikation behandelt (13,1 %). In 3,4 % kam es zu einem kritischen Verlauf, d.h. es war eine Intubation und teilweise zusätzlich eine Tracheostomie erforderlich. Das Risiko hierfür war bei enoraler Schwellungsmanifestation 4-fach und für RAE 9-fach erhöht.

Bei akut lebensbedrohlichen Schwellungen im Kopf-Hals-Bereich ist eine schnelle Diagnose entscheidend, um eine gezielte Therapie einleiten zu können. Wie in anderen Studien bereits bewiesen wurde, ist die antiallergische Standardtherapie bei Bradykinin-induzierten Angioödemem der spezifischen Therapie unterlegen. Vor allem bei RAE könnten so durch eine sofortige Bradykinin-spezifische Therapie der Krankheitsverlauf entscheidend verkürzt und lange stationäre Aufenthalte sowie kritische Verläufe verhindert werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Agata J, Ura N, Yoshida H, Shinshi Y, Sasaki H, Hyakkoku M, Taniguchi S, Shimamoto K: Olmesartan Is an Angiotensin II Receptor Blocker with an Inhibitory Effect on Angiotensin-Converting Enzyme. *Hypertens Res* 29: 865–874 (2006)
2. Agostoni A, Cicardi M: Hereditary and Acquired C1-Inhibitor Deficiency: Biological and Clinical Characteristics in 235 Patients. *Medicine (Baltimore)* 71: 206–215 (1992)
3. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley K E, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo A J, Cicardi M, Davis A E, De Carolis C, Drouet C, Duponchel C, Farkas H, Fáy K, Fekete B, Fischer B, Fontana L, Füst G, Giacomelli R, Gröner A, Hack C E, Harmat G, Jakenfelds J, Juers M, Kalmár L, Kaposi P N, Karádi I, Kitzinger A, Kollár T, Kreuz W, Lakatos P, Longhurst H J, Lopez-Trascasa M, Martinez-Saguer I, Monnier N, Nagy I, Németh E, Nielsen E W, Nuijens J H, O'grady C, Pappalardo E, Penna V, Perricone C, Perricone R, Rauch U, Roche O, Rusicke E, Späth P J, Szendei G, Takács E, Tordai A, Truedsson L, Varga L, Visy B, Williams K, Zanichelli A, Zingale L: Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 114: S51–S131 (2004)
4. Alcoceba E, Gonzalez M, Gaig P, Figuerola E, Auguet T, Olona M: Edema of the Uvula: Etiology, Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol* 20: 80–83 (2010)
5. Atlas S A: The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J Manag Care Pharm* 13: 9–20 (2007)
6. Averbek M, Gebhardt C, Emmrich F, Treudler R, Simon J C: Immunologic Principles of Allergic Diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 5: 1015–1028 (2007)
7. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, Boysen H B, Caballero T: Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 9: 99 (2014)
8. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo C A: Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-

- induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 100: 327–332 (2008)
9. Bas M, Kojda G, Bier H, Hoffmann T K: Durch ACE-Hemmer induziertes Angioödem des Kopf-Hals-Bereichs, eine Frage der Zeit?. *HNO* 52: 886–890 (2004)
  10. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann T K, Kojda G: Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 62: 842–856 (2007)
  11. Bas M, Greve J, Bier H, Knopf A, Stark T, Schuler P, Hoffmann T K, Kojda G: Notfallsituation akutes Angioödem. *Dtsch Med Wochenschr* 135: 1027–1031 (2010 a)
  12. Bas M, Greve J, Stelter K, Bier H, Stark T, Hoffmann T K, Kojda G: Therapeutic Efficacy of Icatibant in Angioedema Induced by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Case Series. *Ann Emerg Med* 56: 278–282 (2010 b)
  13. Bas M, Hoffmann T K, Tiemann B, Dao V T-V, Bantis C, Balz V, Schultz-Coulon H-J, Stark T, Schuler P, Greve J, Ivens K, Bier H, Kojda G: Potential genetic risk factors in angiotensin-converting enzyme-inhibitor-induced angio-oedema. *Br J Clin Pharmacol* 69: 179–186 (2010)
  14. Bas M, Kojda G, Stelter K: „Angiotensin-converting-enzyme“-Hemmer induziertes Angioödem. *Anaesthesist* 60: 1141–1145 (2011)
  15. Bas M, Strassen U: Angioödeme der Kopf-Hals-Region. *Allergo J* 22: 118–127 (2013)
  16. Bas M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, Veit J, Schossow B, Hapfelmeier A, Kehl V, Kojda G, Hoffmann T K: A Randomized Trial of Icatibant in ACE-Inhibitor-Induced Angioedema. *N Engl J Med* 372: 418–425 (2015 a)
  17. Bas M, Greve J, Strassen U, Khosravani F, Hoffmann T K, Kojda G: Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy* 70: 1196–1200 (2015 b)
  18. Baumann H, Gauldie J: The acute phase response. *Immunol Today* 15: 74–80 (1994)
  19. Beavers C J, Dunn S P, Macaulay T E: The Role of Angiotensin Receptor Blockers in Patients with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema. *Ann Pharmacother* 45: 520–524 (2011)

20. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M: Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens* 29: 2273–2277 (2011)
21. Bhoola K D, Figueroa C D, Worthy K: Bioregulation of Kinins: Kallikreins, Kininogens, and Kininases. *Pharmacol Rev* 44: 1–80 (1992)
22. Boccon-Gibod I, Bouillet L: Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol* 168: 303–307 (2012)
23. Bohlke K, Davis R L, DeStefano F, Marcy S M, Braun M M, Thompson R S, Vaccine Safety Datalink Team: Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 113: 536–542 (2004)
24. Bonde M M, Olsen K B, Erikstrup N, Speerschneider T, Lyngsø C, Haunsø S, Nielsen M S, Sheikh S P, Hansen J L: The angiotensin II type 1 receptor antagonist Losartan binds and activates bradykinin B2 receptor signaling. *Regul Pept* 167: 21–25 (2011)
25. Bork K, Barnstedt S E, Koch P, Traupe H: Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 356: 213–217 (2000)
26. Bork K, Hardt J, Schicketanz K, Ressel N: Clinical Studies of Sudden Upper Airway Obstruction in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1 Esterase Inhibitor Deficiency. *Arch Intern Med* 163: 1229–1235 (2003)
27. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J: Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion* 45: 1774–1784 (2005)
28. Bork K, Gül D, Dewald G: Hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. *Br J Dermatol* 154: 542–545 (2006)
29. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J: Hereditary Angioedema: New Findings Concerning Symptoms, Affected Organs, and Course. *Am J Med* 119: 267–274 (2006)
30. Bork K, Staubach P, Eckardt A J, Hardt J: Symptoms, Course, and Complications of Abdominal Attacks in Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Am J Gastroenterol* 101: 619–627 (2006)
31. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W:

- Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 119: 1497–1503 (2007)
32. Bork K, Bygum A, Hardt J: Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 100: 153–161 (2008)
  33. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P: Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 124: 129–134 (2009)
  34. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G: 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. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112: 58–64 (2011)
  35. Bork K, Hardt J, Witzke G: Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 130: 692–697 (2012)
  36. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J: Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 73: 442–450 (2018)
  37. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, Drouet C, Cesbron J Y, Dumestre-Perard C, Monnier N, Lunardi J, Massot C, Gompel A: Bradykinin receptor 2 antagonist (Icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 103: 448 (2009)
  38. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, Varga L, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Binkley K, Zuraw B, Davis A, Hebert J, Ritchie B, Burnham J, Castaldo A, Menendez A, Nagy I, Harmat G, Bucher C, Lacuesta G, Issekutz A, Warrington R, Yang W, Dean J, Kanani A, Stark D, McCusker C, Wagner E, Rivard G-E, Leith E, Tsai E, MacSween M, Lyanga J, Serushago B, Leznoff A, Wasserman S, de Serres J: Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 114: 629–637 (2004)
  39. Brown N J, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner B A: Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Use Associated With Increased Risk of ACE Inhibitor-

- Associated Angioedema. *Hypertension* 54: 516–523 (2009)
40. Bygum A: Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 161: 1153–1158 (2009)
  41. Bygum A, Andersen K, Mikkelsen C S: Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 19: 147–151 (2009)
  42. Caldwell J R, Ruddy S, Schur P H, Austen K F: Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma. *Clin Immunol Immunopathol* 1: 39–52 (1972)
  43. Calvani M, Di Lallo D, Polo A, Spinelli A, Zappalà D, Zicari A M: Hospitalizations for Pediatric Anaphylaxis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 21: 977–983 (2008)
  44. Cancian M, Zanichelli A, Arcoleo F, Bova M, Senter R, Cicardi M: Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency: a survey of 101 Italian patients. *J Allergy Clin Immunol* 139: AB232 (2017)
  45. Chiu A G, Krowiak E J, Deeb Z E: Angioedema Associated With Angiotensin II Receptor Antagonists: Challenging Our Knowledge of Angioedema and Its Etiology. *Laryngoscope* 111: 1729–1731 (2001)
  46. Cicardi M, Agostoni A: Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 334: 1666–1667 (1996)
  47. Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale L C, Gioffré D, Agostoni A: Idiopathic Nonhistaminergic Angioedema. *Am J Med* 106: 650–654 (1999)
  48. Cicardi M, Zingale L C, Bergamaschini L, Agostoni A: Angioedema Associated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Use: Outcome After Switching to a Different Treatment. *Arch Intern Med* 164: 910–913 (2004)
  49. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, Bork K, Lumry W, Aberer W, Bier H, Bas M, Greve J, Hoffmann T K, Farkas H, Reshef A, Ritchie B, Yang W, Grabbe J, Kivity S, Kreuz W, Levy R J, Luger T, Obtulowicz K, Schmid-Grendelmeier P, Bull C, Sitkauskiene B, Smith W B, Toubi E, Werner S, Anné S, Björkander J, Bouillet L, Cillari E, Hurewitz D, Jacobson K W, Katelaris C H, Maurer M, Merk H, Bernstein J A, Feighery C, Floccard B, Gleich G, Hébert J, Kaatz M, Keith P, Kirkpatrick C H, Langton D, Martin L, Pichler C, Resnick D, Wombolt D, Fernández Romero D S, Zanichelli A, Arcoleo F, Knolle J, Kravec I, Dong L, Zimmermann J, Rosen

- K, Fan W-T: Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 363: 532–541 (2010)
50. Cicardi M, Zanichelli A: Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 6: 14 (2010)
  51. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, Cancian M, Chiesa M, Cremonesi P, Marino P, Montano N, Morselli C, Ottaviani F, Perricone R, Triggiani M, Zanichelli A: Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med* 9: 85–92 (2014)
  52. Del Corso I, Puxeddu I, Sardano E, Geraci S, Breggia M, Rocchi V, Migliorini P: Treatment of idiopathic nonhistaminergic angioedema with bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *Ann Allergy Asthma Immunol* 108: 460–461 (2012)
  53. Craig T, Riedl M, Dykewicz M S, Gower R G, Baker J, Edelman F J, Hurewitz D, Jacobs J, Kalfus I: When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary?. *Ann Allergy Asthma Immunol* 102: 366–372 (2009)
  54. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, Grumach A, Katelaris C H, Lockey R, Longhurst H, Lumry W, Magerl M, Martinez-Saguer I, Ritchie B, Nast A, Pawankar R, Zuraw B, Maurer M: WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 5: 182–199 (2012)
  55. Craig T J, Levy R J, Wasserman R L, Bewtra A K, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling P C, Keinecke H-O, Bernstein J A: Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 124: 801–808 (2009)
  56. Craig T J, Rojavin M A, Machnig T, Keinecke H-O, Bernstein J A: Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 111: 211–215 (2013)
  57. CSL Behring GmbH: Fachinformation BERINERT® 500/1500. [http://www.berinert.de/documents/64158/69464/FI\\_Berinert.pdf/a5ed7d04-0c28-4f5a-994d-896a1e8031cd](http://www.berinert.de/documents/64158/69464/FI_Berinert.pdf/a5ed7d04-0c28-4f5a-994d-896a1e8031cd) (28.07.2018)
  58. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A: Activation of the contact system and

- fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: A rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol* 93: 870–876 (1994)
59. Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci P M, Agostoni A: Activation of the Coagulation Cascade in C1-Inhibitor Deficiencies. *Blood* 89: 3213–3218 (1997)
  60. Cugno M, Castelli R, Cicardi M: Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: A bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev* 8: 156–159 (2008)
  61. Czech W, Schöpf E, Kapp A: Release of sulfidoleukotrienes in vitro: Its relevance in the diagnosis of pseudoallergy to acetylsalicylic acid. *Inflamm Res* 44: 291–295 (1995)
  62. Czech W, Busse A, Wedi B, Kapp A: Nahrungsmitteladditiva und nichtsteroidale Antiphlogistika – Auslöser von pseudoallergischen Reaktionen. *Allergologie* 19: 442–448 (1996)
  63. Daut V, Staubach P, Hörmann K, Klimek L, Pfaar O: Urtikaria. Basiswissen für den HNO-Arzt. *HNO* 60: 457–465; quiz 466 (2012)
  64. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell M J, Newell-Price J, Darzy K, Merke D P, Arlt W, Ross R J: Modified-Release Hydrocortisone to Provide Circadian Cortisol Profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1548–1554 (2009)
  65. Dewald G, Bork K: Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 343: 1286–1289 (2006)
  66. Doña I, Pérez-Sánchez N, Barrionuevo E, Fernandez R, Montañez M I, Sanchez M I, Molina A, Mayorga C, Torres Jaén M J: Comparison Between ImmunoCAP And RAST For Diagnosis Of Hypersensitivity To Betalactams. *J Allergy Clin Immunol* 141: AB36 (2018)
  67. Donaldson V H, Evans R R: A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema. *Am J Med* 35: 37–44 (1963)
  68. Donaldson V H, Rosen F S: Action of Complement in Hereditary Angioneurotic Edema: The Role of C'1-Esterase. *J Clin Invest* 43: 2204–2213 (1964)
  69. Eli M, Joseph M, Kuznik B, Menachem S: Chronic idiopathic angioedema: a single center experience. *Int J Dermatol* 53: e421–e427 (2014)

70. Faisant C, Armengol G, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Villier C, Lévesque H, Cottin J, Massy N, Benhamou Y: Angioedema Triggered by Medication Blocking the Renin/Angiotensin System: Retrospective Study Using the French National Pharmacovigilance Database. *J Clin Immunol* 36: 95–102 (2016)
71. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, Széplaki G, Fekete B, Karádi I, Varga L: Hereditary angioedema: A decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 120: 941–947 (2007)
72. Farkas H: Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 6: 19 (2010)
73. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Nébenfűhrer Z, Temesszentandrás G, Jakab L, Varga L, Harmat G, Karádi I: Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey. *Allergy* 67: 1586–1593 (2012)
74. Fleming J T, Clark S, Camargo C A, Rudders S A: Early Treatment of Food-Induced Anaphylaxis with Epinephrine Is Associated with a Lower Risk of Hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 3: 57–62 (2015)
75. Fok J S, Katelaris C H, Brown A F, Smith W B: Icatibant in angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated angioedema. *Intern Med J* 45: 821–827 (2015)
76. Frank M M: Recombinant and Plasma-Purified Human C1 Inhibitor for the Treatment of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 3: S29–S33 (2010)
77. Gang C, Lindsell C J, Moellman J, Sublett W, Hart K, Collins S, Bernstein J A: Factors associated with hospitalization of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Allergy Asthma Proc* 34: 267–273 (2013)
78. Grant N N, Deeb Z E, Chia S H: Clinical experience with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Otolaryngol Head Neck Surg* 137: 931–935 (2007)
79. Greve J, Hoffmann T K, Schuler P, Lang S, Chaker A, Bas M: Successful long-term treatment with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant in a patient with hereditary angioedema. *Int J Dermatol* 50: 1294–1295 (2011)

80. Greve J, Bas M, Hoffmann T K, Schuler P J, Weller P, Kojda G, Strassen U: Effect of C1-Esterase-Inhibitor in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema. *Laryngoscope* 125: E198-202 (2015)
81. Greve J, Strassen U, Gorczyza M, Dominas N, Frahm U-M, Mühlberg H, Wiednig M, Zampeli V, Magerl M: Prophylaxis in hereditary angioedema (HAE) with C1 inhibitor deficiency. *J Dtsch Dermatol Ges* 14: 266–275 (2016)
82. Griffiths R L M, El-Shanawany T, Jolles S R A, Selwood C, Heaps A G, Carne E M, Williams P E: Comparison of the Performance of Skin Prick, ImmunoCAP, and ISAC Tests in the Diagnosis of Patients with Allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 172: 215–223 (2017)
83. Hamasaki H, Hiraishi C, Yanai H: Severe angioedema induced by angiotensin II receptor blocker. *Int J Cardiol* 168: e15–e16 (2013)
84. Han E D, MacFarlane R C, Mulligan A N, Scafidi J, Davis A E, III: Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 109: 1057–1063 (2002)
85. Hassen G W, Kalantari H, Parraga M, Chirurgi R, Meletiche C, Chan C, Ciarlo J, Gazi F, Lobaito C, Tadayon S, Yemane S, Velez C: Fresh Frozen Plasma for Progressive and Refractory Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-induced Angioedema. *J Emerg Med* 44: 764–772 (2013)
86. Hedner T, Samuelsson O, Lunde H, Lindholm L, Andrén L, Wiholm B E: Angio-oedema in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 304: 941–946 (1992)
87. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH: Gebrauchsinformation: Information für Anwender INFECTOKRUPP® Inhal, 4 mg/ml Lösung für einen Vernebler, Wirkstoff: Epinephrin. [https://www.infectopharm.com/public\\_pdf/120900111G06.pdf](https://www.infectopharm.com/public_pdf/120900111G06.pdf) (22.10.2018)
88. Israili Z H, Hall W D: Cough and Angioneurotic Edema Associated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy. *Ann Intern Med* 117: 234–242 (1992)
89. Jackson J, Sim R B, Whelan A, Feighery C: An IgG autoantibody which inactivates C1-inhibitor. *Nature* 323: 722–724 (1986)
90. Javaud N, Charpentier S, Lapostolle F, Lekouara H, Boubaya M, Lenoir G, Mekinian A, Adnet F, Fain O: Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-

- induced Angioedema and Hereditary Angioedema: A Comparison Study of Attack Severity. *Intern Med* 54: 2583–2588 (2015)
91. Kalathoor I: Snoring-Induced Vibratory Angioedema. *Am J Case Rep* 16: 700–702 (2015)
  92. Kaplan A P: Angioedema. *World Allergy Organ J* 1: 103–113 (2008)
  93. Kostis J B, Packer M, Black H R, Schmieder R, Henry D, Levy E: Omapatrilat and Enalapril in Patients With Hypertension: The Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 17: 103–111 (2004)
  94. Kostis J B, Kim H J, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, Levy E: Incidence and Characteristics of Angioedema Associated With Enalapril. *Arch Intern Med* 165: 1637–1642 (2005)
  95. Köstlin L, Dahlinger N: Das akute Abdomen als Leitsymptom des Hereditären Angioödems. *Pädiatr hautnah* 26: 41–43 (2014)
  96. Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T: Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion* 52: 100–107 (2012)
  97. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack C E: Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 117: 904–908 (2006)
  98. Lommer D, Distler A, Nast H P, Sinterhauf K, Walter U, Wolff H P, Sieler K: Tagesprofile von Plasmaaldosteron, -Cortisol, -Renin, -Angiotensinogen und -Angiotensinasen bei Normalpersonen. *Klin Wochenschr* 54: 123–130 (1976)
  99. López-Lera A, Garrido S, Roche O, López-Trascasa M: SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol* 49: 18–27 (2011)
  100. Mahmoudpour S H, Asselbergs F W, Terreehorst I, Souverein P C, de Boer A, Maitland-van der Zee A H: Continuation of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy, in spite of occurrence of angioedema. *Int J Cardiol* 201: 644–645 (2015)
  101. Makani H, Messerli F H, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios R S, Bangalore S: Meta-Analysis of Randomized Trials of Angioedema as

- an Adverse Event of Renin–Angiotensin System Inhibitors. *Am J Cardiol* 110: 383–391 (2012)
102. Malde B, Regalado J, Greenberger P A: Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 98: 57–63 (2007)
  103. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, Suffritti C, Wu M A, Vacchini R, Stieber C, Cichon S, Cicardi M: Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med* 277: 585–593 (2015)
  104. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G, Kaplan A, Longhurst H, Zanichelli A, I O S Investigators: Hereditary Angioedema Attacks Resolve Faster and Are Shorter after Early Icatibant Treatment. *PLoS One* 8: e53773 (2013)
  105. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T: Diagnostik und Therapie der chronischen Urtikaria – was wird von Revision und Aktualisierung der internationalen Leitlinie erwartet?. *Allergo J* 22: 324–331 (2013)
  106. McMurray J J V, Packer M, Desai A S, Gong J, Lefkowitz M P, Rizkala A R, Rouleau J L, Shi V C, Solomon S D, Swedberg K, Zile M R, PARADIGM-HF Investigators and Committees: Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 371: 993–1004 (2014)
  107. Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454: 428–435 (2008)
  108. Miller D R, Oliveria S A, Berlowitz D R, Fincke B G, Stang P, Lillienfeld D E: Angioedema Incidence in US Veterans Initiating Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Hypertension* 51: 1624–1630 (2008)
  109. Mulla Z D, Simon M R: Hospitalizations for Anaphylaxis in Florida: Epidemiologic Analysis of a Population-Based Dataset. *Int Arch Allergy Immunol* 144: 128–136 (2007)
  110. Mullins R J, Dear K B G, Tang M L K: Time trends in Australian hospital anaphylaxis admissions in 1998-1999 to 2011-2012. *J Allergy Clin Immunol* 136: 367–375 (2015)
  111. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A: Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 351: 1693–1697 (1998)

112. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A: Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 104: 1321–1322 (1999)
113. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M: Bradykinin-Mediated Angioedema. *N Engl J Med* 347: 621–622 (2002)
114. Obtułowicz K: Bradykinin-mediated angioedema. *Pol Arch Med Wewn* 126: 76–85 (2016)
115. Osler W: Hereditary Angio-Neurotic Oedema. *Am J Med Sci* 95: 362–367 (1888)
116. Ozturk A B, Kocaturk E: Omalizumab in recurring larynx angioedema: a case report. *Asia Pac Allergy* 4: 129–130 (2014)
117. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, Tosi M: Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 106: 1147–1154 (2000)
118. Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale L C, Cicardi M: Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: Functional and structural correlates. *Mol Immunol* 45: 3536–3544 (2008)
119. Pfaue A, Hahn J, Hoffmann T, Greve J: Akute Angioödeme – retrospektive Analyse zu Diagnose, Krankheitsverlauf und Therapie. *Laryngo-Rhino-Otologie* 97: 10490 (2018)
120. Pfaue A, Schuler P J, Mayer B, Hoffmann T K, Greve J, Hahn J: Clinical features of angioedema induced by renin-angiotensin-aldosterone system inhibition: a retrospective analysis of 84 patients. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 9: 453–459 (2019)
121. Pharming Group N.V.: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160331134474/anx\\_134474\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160331134474/anx_134474_de.pdf) (28.07.2018)
122. Poulos L M, Waters A-M, Correll P K, Loblay R H, Marks G B: Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 120: 878–884 (2007)
123. Prematta M, Gibbs J G, Pratt E L, Stoughton T R, Craig T J: Fresh Frozen Plasma for the Treatment of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 98: 383–388 (2007)

124. Quincke H I: Über akutes umschriebenes Hautödem. Monatshefte Park Dermatol 1: 129–131 (1882)
125. Ramadori G, Christ B: Cytokines and the Hepatic Acute-Phase Response. Semin Liver Dis 19: 141–155 (1999)
126. Rasmussen E R, Mey K, Bygum A: Isolated oedema of the uvula induced by intense snoring and ACE inhibitor. BMJ Case Rep 2014: 1–3 (2014)
127. Rather L J: Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. Bull N Y Acad Med 47: 303–322 (1971)
128. Rietschel E, Hutegger I, Lange L, Urbanek R: Anaphylaxie. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen. Med Klin Intensivmed Notfmed 108: 239–249; quiz 250–251 (2013)
129. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs F, Fuchs T, Gieler U, Jakob T, Klimek L, Lange L, Merk H F, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Ruëff F, Rietschel E, Schnadt S, Seifert R, Sitter H, Varga E-M, Worm M, Brockow K: Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. Allergo J Int 23: 96–112 (2014)
130. Roberts D S, Mahoney E J, Hutchinson C T, Aliphas A, Grundfast K M: Analysis of Recurrent Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema. Laryngoscope 118: 2115–2120 (2008)
131. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. Ann Allergy Asthma Immunol 94: 498–503 (2005)
132. Rosen F S, Penske J, Donaldson V, Charache P: Hereditary Angioneurotic Edema: Two Genetic Variants. Science 148: 957–958 (1965)
133. Rosenberg D L, Mathur S K, Viswanathan R K: Clinical Characteristics of Idiopathic Angioedema. J Allergy Clin Immunol 139: AB235 (2017)
134. Sands M F, Blume J W, Schwartz S A: Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab. J Allergy Clin Immunol 120: 979–981 (2007)
135. Sheffer A L, Austen K F, Rosen F S: Tranexamic Acid Therapy in Hereditary Angioneurotic Edema. N Engl J Med 287: 452–454 (1972)
136. Shire Orphan Therapies GmbH: Fachinformation Firazyr® 30 mg

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

<http://www.shire.de/-/media/shire/shireglobal/shiregermany/pdf/files/product%20information/fi-firazyr.pdf> (28.07.2018)

137. Shire Services BVBA: Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.  
<https://www.shire.de/-/media/shire/shireglobal/shiregermany/pdf/files/product%20information/fi-cinryze.pdf> (28.07.2018)
138. Shoemaker L R, Schurman S J, Donaldson V H, Davis A E: Hereditary angioneurotic oedema: characterization of plasma kinin and vascular permeability-enhancing activities. *Clin Exp Immunol* 95: 22–28 (1994)
139. Sinert R, Levy P, Bernstein J A, Body R, Sivilotti M L A, Moellman J, Schranz J, Baptista J, Kimura A, Nothhaft W, CAMEO study group: Randomized Trial of Icatibant for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor–Induced Upper Airway Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5: 1402–1409.e3 (2017)
140. Slater E E, Merrill D D, Guess H A, Roylance P J, Cooper W D, Inman W H W, Ewan P W: Clinical Profile of Angioedema Associated With Angiotensin Converting-Enzyme Inhibition. *JAMA* 260: 967–970 (1988)
141. Smith A, Ray M, Jain N, Zhang H, Sebelik M: The Burden of Angioedema on United States Emergency Departments: 2006-2010. *Laryngoscope* 127: 828–834 (2017)
142. Soter N A, Wasserman S I: Physical urticaria/angioedema: An experimental model of mast cell activation in humans. *J Allergy Clin Immunol* 66: 358–365 (1980)
143. Steiner U C, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, Scherer K, Grendelmeier P S, Wuillemin W A: Hereditary angioedema due to C1 - inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 11: 43 (2016)
144. Stelter K, Lübbers C W, Andratschke M, Leunig A: Quincke-Ödem: Diagnose und Management von 102 Patienten mit plötzlichem Larynxödem. *Laryngo-Rhino-Otol* 86: 416–419 (2007)
145. Straka B, Nian H, Sloan C, Byrd J B, Woodard-Grice A, Yu C, Stone E, Steven G, Hartert T, Teo K K, Pare G, McCarty C A, Brown N J: Pollen Count and Presentation of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-

- Associated Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 1: 468-473.e1-4 (2013)
146. Straka B T, Ramirez C E, Byrd J B, Stone E, Woodard-Grice A, Nian H, Yu C, Banerji A, Brown N J: Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 140: 242-248.e2 (2017)
147. Strassen U, Bas M, Hoffmann T K, Knopf A, Greve J: Treatment of Angiotensin Receptor Blocker-Induced Angioedema: A Case Series. *Laryngoscope* 125: 1619-1623 (2015)
148. Széplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karádi I, Romics L, Füst G, Farkas H: Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 115: 864-869 (2005)
149. Tang R, Chen S, Zhang H: Fresh Frozen Plasma for the Treatment of Hereditary Angioedema Acute Attacks. *Chinese Med Sci J* 27: 92-95 (2012)
150. Toh S, Reichman M E, Houstoun M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez A F, Levenson M, Li L, McCloskey C, Shoaibi A, Wu E, Zornberg G, Hennessy S: Comparative Risk for Angioedema Associated With the Use of Drugs That Target the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Arch Intern Med* 172: 1582-1589 (2012)
151. Van Vark L C, Bertrand M, Akkerhuis K M, Brugts J J, Fox K, Mourad J-J, Boersma E: 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. *Eur Heart J* 33: 2088-2097 (2012)
152. Visy B, Füst G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C, Bouillet L, Cicardi M, Farkas H: *Helicobacter pylori* Infection as a Triggering Factor of Attacks in Patients with Hereditary Angioedema. *Helicobacter* 12: 251-257 (2007)
153. Vleeming W, van Amsterdam J G, Stricker B H, de Wildt D J: ACE Inhibitor-Induced Angioedema. Incidence, Prevention and Management. *Drug Saf* 18: 171-188 (1998)
154. Wahn V, Aberer W, Eberl W, Faßhauer M, Kühne T, Kurnik K, Magerl M, Meyer-Olson D, Martinez-Saguer I, Späth P, Staubach-Renz P, Kreuz W: Hereditäres Angioödem (HAE) im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr*

- Kinderheilkd 160: 774–781 (2012)
155. Webb L M, Lieberman P: Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97: 39–43 (2006)
  156. Wedi B, Wieczorek D, Raap U, Kapp A: Urtikaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 12: 997–1007, quiz 1008–1009 (2014)
  157. Wilkin J K, Hammond J J, Kirkendall W M: The Captopril-Induced Eruption. A Possible Mechanism: Cutaneous Kinin Potentiation. *Arch Dermatol* 116: 902–905 (1980)
  158. Wilson M, Frohna W, Trent G, Sauter D: Evaluating for seasonal variation in angiotensin-converting enzyme inhibitor- and angiotensin receptor blocker-induced angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112: 178–179 (2014)
  159. Wood R A, Camargo C A, Lieberman P, Sampson H A, Schwartz L B, Zitt M, Collins C, Tringale M, Wilkinson M, Boyle J, Simons F E R: Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 133: 461–467 (2014)
  160. Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, Pfoehler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, Koehli A, Niggemann B, Hompes S: Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 67: 691–698 (2012)
  161. Wüthrich B: Angioödeme: selten allergisch bedingt, Zweiter Teil: Therapie. *Schweiz Med Forum* 12: 175–178 (2012)
  162. Zanichelli A, Arcoleo F, Barca M P, Borrelli P, Bova M, Cancian M, Cicardi M, Cillari E, De Carolis C, De Pasquale T, Del Corso I, Di Rocco P C, Guarino M D, Massaro I, Minale P, Montinaro V, Neri S, Perricone R, Pucci S, Quattrocchi P, Rossi O, Triggiani M, Zanierato G, Zoli A: A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis* 10: 11 (2015)
  163. Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, Fust G, Varga L, Farkas H: The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 9: 44 (2014)
  164. Zuraw B L, Busse P J, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant J A, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright W E, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein J A, Friedman R A, Wilkinson R, Tanner D,

Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhead J, Guss D, Heyman E, Blumenstein B A, Kalfus I, Frank M M: Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 363: 513–522 (2010)

165. Zurlo J J, Frank M M: The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril* 54: 64–72 (1990)

## **Danksagung**

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.