

Fachgesellschaft lenkt Aufmerksamkeit auf das seltene hereditäre Angioödem

Für mehr Wissen über das hereditäre Angioödem (HAE) und ähnliche Erkrankungen setzt sich die Deutsche Gesellschaft für Angioödeme (DGA) ein. Ein Update zu den Ursachen und zur Diagnostik gab es vor kurzem auf der 22. Tagung der Gesellschaft (1). Die Anzahl der noch nicht diagnostizierten HAE-Patienten sei noch immer hoch, bilanzierte der DGA-Vorsitzende Prof. Konrad Bork, Mainz. Bis zur richtigen Diagnose hätten Patienten oft eine lange Leidenszeit. Borks Wunsch lautet deshalb: Stets auch an HAE als mögliche Ursache denken, wenn rezidivierende Hautschwellungen und abdominale Koliken rätselhaft bleiben. Erst nach der richtigen Diagnose stehen HAE-Patienten wirksame Therapieoptionen zur Verfügung. Gewissheit verschafft ein einfacher Bluttest.

HAE sei selten und seine mehrdeutigen Symptome erschwerten zusätzlich die Diagnose, sagte Dr. Inmaculada Martinez Saguer, Mörfelden-Walldorf (2). Aber insbesondere weil HAE durch Schwellungen am Larynx zum Ersticken führen könne, müssten Patienten frühzeitig erkannt werden. Bei einer geschätzten Prävalenz von 1 zu 50.000 (3) gibt es etwa 1.600 HAE-Patienten in Deutschland. Ein wichtiges Ziel der DGA, die mittlerweile 137 Mitglieder zählt, ist die Forschung über HAE. Jüngst entdeckt wurde eine neue HAE-Form mit einer Mutation am Plasminogen-Gen (4), erläuterte Bork, die schon bei 60 Patienten am Universitätsklinikum Mainz nachgewiesen wurde. Italienische Forscher haben zudem eine Mutation am Angiopoietin-Gen neu beschrieben (5).

Gefahr von Verwechslung

Meist wird eine solche Genmutation autosomal dominant geerbt, aber auch Neumutationen kommen vor. HAE äußert sich in episodischen, subkutanen bzw. submukösen Ödemen der Haut, zum Beispiel im Gesicht oder durch kolikartige Beschwerden im Magen-Darm-Trakt, oft einhergehend mit Erbrechen und Diarrhö. Oft fällt dann der Verdacht zunächst auf häufiger vorkommende Erkrankungen: Akutes Abdomen, Allergien, aber auch chronische spontane Urtikaria ohne Quaddeln (CSU o. Q.), auf die Prof. Bettina Wedi, Hannover, einging (6). CSU o. Q., also mit ausschließlich Angioödem, hat Wedi zufolge eine Prävalenz von etwa 1 zu 2.000 und kommt vor allem bei Erwachsenen vor. Dagegen trete HAE meist schon im Kinder- und Jugendalter auf. Pathophysiologisch ist CSU o. Q. Histamin-vermittelt. Beim HAE Typ 1 besteht ein quantitativer und funktioneller Mangel des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH), der seltenere Typ 2 beruht auf einem rein funktionellen Mangel. Bei HAE Typ 1 und Typ 2 wird jeweils das Gewebshormon Bradykinin vermehrt ausgeschüttet, die Gefäßpermeabilität wird erhöht und es kommt zur Ödembildung (7). Typisch für HAE sei eine Organbeteiligung bei Abdominalattacken, so Wedi. Auch lebensbedrohliche Obstruktionen der Atemwege gäbe es fast ausschließlich bei HAE, bei 1% aller Episoden und 52% aller Patienten. Nachweisen lässt sich HAE mit der Laborbestimmung von C1-INH-Aktivität und -Konzentration sowie der C4-Komplement-Konzentration (8).

HAE-Therapie ist anders

Wichtig zu wissen: Antihistaminika oder Steroide, Standardtherapien für Histamin-vermittelte Angioödeme, blieben bei HAE wirkungslos, so Wedi. Dennoch sind HAE-Attacken gut behandelbar, zum Beispiel mit humanem

C1-INH-Konzentrat oder mit einem B2-Rezeptor-Antagonisten. Meist erfolgt eine Akuttherapie. Vor operativen Eingriffen aber, insbesondere in der Mundhöhle, ist auch eine Kurzzeitprophylaxe zu erwägen. Und unter bestimmten Bedingungen kommt für Patienten mit schweren und sehr häufigen Attacken auch eine Routineprophylaxe infrage. Die Substitution von C1-INH kann sowohl vom Arzt als auch vom Patienten selbst nach entsprechender Schulung durchgeführt werden (3).

Falscher Sicherheit vorbeugen

Dass auch die richtige Diagnose HAE zu falschen Schlüssen führen kann, zeigte Martinez Saguer. Treten etwa Nebenerkrankungen auf, können deren Symptome als HAE-Attacken fehlinterpretiert werden. Martinez Saguer stellte 2 Patienten vor, deren Bauchschmerzen zunächst als Symptom ihres HAE gedeutet wurden. Tatsächlich aber waren eine Fruktoseintoleranz bzw. eine erosive Gastritis hinzugekommen. „Bei erhöhten Attackenfrequenzen ohne offensichtlichen Grund sollten Ärzte weitere Untersuchungen durchführen“, riet Martinez Saguer. Gerade Patienten in Selbstbehandlung sollten regelmäßig in einem HAE-Zentrum untersucht werden.

Bedeutung von Prodromi und Triggern

Häufig beschrieben HAE-Patienten physische oder psychische Anzeichen, die einer Attacke vorausgingen, sogenannte Prodromi, sagte Prof. Markus Magerl, Berlin (9): Oft genannt würden beispielsweise Müdigkeit, Unwohlsein und Erythema marginatum. Als Risikofaktoren für Attacken gelten Magerl zufolge unter anderem (auch kleinere) mechanische Traumata, emotionaler Stress, Östrogene und Infektionen. Bei einer Befragung von 350 Patienten hätten 80% angegeben, wenigstens hin und wieder Prodromal-Symptome zu spüren (10). Ein Fünftel meinte, von so gut wie keiner Attacke überrascht zu werden, da die Prodromi nahende Attacken zuverlässig vorhersagen würden. Und die Mehrheit gab an, mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 50% Attacken vorhersagen zu können. In einer anderen Untersuchung wurden 67% aller Attacken auf einen Trigger zurückgeführt (11). Allerdings, vermutet Magerl, gäbe es in solchen Befragungen einen Bias. Er selbst schätzt, dass Attacken öfter als genannt spontan vorkommen, also ohne Prodromi und Trigger. Magerl verwies auf eine Arbeit Borks zum „stärksten vorstellbaren Trigger“: Zahnextraktionen. Untersucht wurden rund 500 Extraktionen bei HAE-Patienten, nur in knapp 20% der Fälle kam es anschließend tatsächlich zu einer Schwellung (12).

Quelle: *CSL Behring*

Literatur:

- (1) 22. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Angioödeme e.V., 22. November 2017, Mainz.
- (2) Vortrag „Verkennung von HAE-Attacken“, Dr. Inmaculada Martinez Saguer, 22. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Angioödeme e.V., 22. November 2017, Mainz.
- (3) Maurer M et al. *Allergy* 2018; Jan 10, doi: 10.1111/all.13384, Epub ahead of print.
- (4) Bork K et al. *Allergy* 2017; doi: 10.1111/all.13270.
- (5) Bafunno V et al. *J Allergy Clin Immunol* 2017; Jun 8, doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020, Epub ahead of print.
- (6) Vortrag „Pathogenetische und klinische Unterschiede zwischen Angioödemem bei Urtikaria und Angioödemem bei HAE“ Prof. Dr. Bettina Wedi, 22. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Angioödeme e.V., 22. November 2017, Mainz.
- (7) Agostoni A et al. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Sep; 114(3 Suppl):51-131.
- (8) Späth PJ, Wüthrich B. *Recenti Progressi in Medicina*. 1990; 81:513-531.
- (9) Vortrag „Vorhersehbarkeit von HAE-Attacken“, Prof. Dr. Markus Magerl, 22. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Angioödeme e.V., 22. November 2017, Mainz.
- (10) Magerl M et al. *Clin Exp Dermatol* 2014; Apr 39(3):298-303.
- (11) Zotter Z et al. *Orphanet J Rare Dis* 2014; Mar 28;9:44.
- (12) Bork K et al. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology* 2011; 112(1):58-64.