

ACE-Hemmer und Angioödem: eine Zeitbombe?

Maria Mair^a, Daniel Baur^a, Susann Endermann^a, Abel-Jan Tasman^b


^a Anästhesiologie / Chirurgische Intensivstation, Kantonsspital St. Gallen


^b Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kantonsspital St. Gallen

Fallbericht

Ein 79-jähriger Patient wurde wegen einer unklaren Mundbodenschwellung auf die Notfallabteilung des Kantonsspitals St. Gallen zugewiesen. In der Nacht zuvor sei der Patient durch Hustenreiz geplagt worden, und bereits einige Wochen zuvor sei eine Schwellung im Bereich der linken Wange aufgetreten. Anamnestisch waren bisher keine Allergien bekannt, insbesondere keine Medikamenten- oder Nahrungsmittelallergien. Auf der Medikamentenliste standen Bilol[®] (Bisoprolol), Plavix[®] (Clopidogrel), Metfin[®] (Metformin), Mephanol[®] (Allopurinol), Symbicort[®] (Budesonid&Formoterol), Seresta[®] (Oxazepam), Sortis[®] (Atorvastatin) und ein ACE-Hemmer (Lisitril[®]). Bei der erweiterten Medikamentenanamnese wurde die gelegentliche Einnahme von Magnesium-Präparaten und Seresta[®] (Oxazepam) attestiert. ASS oder NSAR wurden vom Patienten nicht eingenommen.

Auf der Notfallstation stellte sich der Patient mit Schluckbeschwerden und klossiger Sprache vor, jedoch ohne Dyspnoe. Gemäss Erstbeurteilung nach ABC war der Patient in allen Systemen kompensiert und erschien zu diesem Zeitpunkt nicht gefährdet. Die Untersuchungen durch die Kollegen von der HNO zeigten eine glasige Schwellung des Mundbodens und des linken Zungenrands, beide weich und indolent. Fiberoptisch erschienen Mesopharynx und Glottis weit und frei, die Epiglottis war jedoch leicht glasig geschwollen. Bei Verdacht auf ein Angioödem wurde primär mit einer antiallergischen Therapie begonnen. Es wurden parenteral H1/H2-Blocker und Steroide verabreicht: Tavegyl[®] (Clemastin) 2 mg, Zantac[®] (Ranitidin) 50 mg und Solu-Medrol[®] (Methylprednisolon) 125 mg. Kurze Zeit später besserten sich die Beschwerden. Die Schwellungen waren deutlich regredient und die Sprache wieder fast normal.

Während man die Verlegung auf eine Normalstation vorbereitete, kam es jedoch zu einer raschen Verschlechterung: Der Patient klagte nun plötzlich über Dyspnoe und erschöpfte sich respiratorisch rapide. Die erneute Applikation von Antihistaminika und Steroiden (nun 250 mg Solu-Medrol[®]) und zusätzliche Inhalation mit Adrenalin (3 Ampullen à je 1 mg) brachten keine Verbesserung des klinischen Zustands. Beim nun vital gefährdeten Patienten wurden Anästhesie- und HNO-Ärzte notfallmässig zur Sicherung des Atemwegs hinzugezogen (Abb. 1 ). Bei erwartet schwierigem Atemweg ist dafür an unserer Klinik eine fiberoptische, nasale Wach-Intubation vorgesehen. Eine solche Intubation war zu diesem Zeitpunkt aber nicht mehr durchführbar, da die Stimmbandebene fiberoptisch nicht mehr einsehbar war. Deshalb erfolgte die notfallmässige Koniotomie

durch die HNO-Ärzte unter Analgosedation (Ketamin und Dormicum) und assistierter Spontanatmung. Via Ligamentum thyreocricioideum wurde ein Spiralfeder-tubus (6 mm ID) eingelegt und angenäht (Abb. 2 ). Bei ungenügendem Ansprechen der Initialtherapie und nun erhärtetem Verdacht auf ein nicht-Histamin-vermitteltes Angioödem wurde ein C1-Esterase-Inhibitor (Berinert[®], 20 E/kg) verabreicht. Anschliessend erfolgte die Verlegung des Patienten auf die chirurgische Intensivstation.

Als mögliche Triggersubstanz liess sich lediglich der seit ca. zwei Jahren eingenommene ACE-Hemmer Lisitril[®] comp 20/12,5 mg (Lisinopril) eruieren. Dieser wurde von uns abgesetzt. Da die Schwellung im Bereich des Gesichts während der ersten Stunden eher zunahm und die Ursache der Schwellung nicht vollends geklärt war, wurde die Applikation von Berinert[®] noch zweimalig in 6h-Intervallen wiederholt. Die Antihistaminika und Steroide wurden ebenfalls weitergeführt. Um die Gefahr einer Tubus-Dislokation zu minimieren, wurde der Patient sediert und relaxiert. Mittels fiberoptischer Inspektion wurde die Schwellung der oberen Atemwege regelmässig verfolgt und beurteilt. Auch nach 24 Stunden war keine entscheidende Abschwellung erkennbar. Wir entschieden uns deshalb, den Patienten zu tracheotomieren, was operativ mittels plastischer Tracheotomie durchgeführt wurde. Erst nach ca. 72 Stunden waren die Schwellungen schliesslich rückläufig. Laborchemisch waren der C1-Inhibitor (0,44 g/l) und das Komplement C4 (0,4 g/l) normwertig, weshalb ein hereditäres Angioödem unwahrscheinlich war und nach dem Ausschlussprinzip ursächlich nur der ACE-Hemmer als Auslöser in Frage kam.

Fünf Tage nach Eintritt waren die Schwellungen so weit zurückgegangen, dass der Patient erfolgreich dekanüliert werden konnte. Die ersten Schluckversuche erfolgten unter logopädischer Aufsicht und gelangen problemlos. Am sechsten Tag konnte der Patient auf die HNO-Normalstation verlegt werden. Der weitere Spitalaufenthalt verlief unauffällig, und der Patient konnte nach insgesamt elf Tagen das Kantonsspital verlassen – ohne ACE-Hemmer!

Diskussion

Angioödeme entstehen durch eine plötzliche Erhöhung der Gefässpermeabilität und die dadurch auftretende Extravasation von Flüssigkeit ins Interstitium von tieferen Hautschichten und Schleimhäuten. Betroffen sind dabei vorwiegend Körperregionen mit weichem Bindegewebe

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

wie Gesicht, Lippen, Mund, Rachen, Larynx, Uvula, Extremitäten und Genitalien. Ödeme der Darmschleimhaut können sich als Kolik oder Abdominalschmerzen bemerkbar machen.

Die Begriffe Angioödem, angioneurotisches Ödem oder Quincke-Ödem (nach dem Erstbeschreiber Heinrich Ira-naeus Quincke 1882) werden meist synonym verwendet. Die Angaben über die Häufigkeit gehen in der Literatur stark auseinander. Es ist anzunehmen, dass mindestens 10% der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens eine Angio-ödem-Episode in irgendeiner Form erleiden [1]. Die In-zidenz der speziellen Form des hereditären Angio-ödems (HAE), welche autosomal dominant vererbt



Abbildung 1
Orofaziale Schwellungen. Die Einwilligung des Patienten zur Publikation der Abbildung liegt vor.

wird, ist mit 1:50000 Einwohnern viel geringer [2]. Die Dunkelziffer dürfte jedoch deutlich höher sein (Tab. 1). Ätiologisch werden histaminerge von Bradykinin-vermittelten Angioödem unterschieden. Diese Einteilung scheint nicht nur aus diagnostischer Sicht sinnvoll zu sein, sondern ist vor allem therapeutisch richtungsweisend. Während Histamin-vermittelte Angioödem gut und rasch auf Antihistaminika und Steroide ansprechen, werden die Bradykinin-vermittelten dadurch nicht oder nur sehr wenig beeinflusst. Die Gabe eines C1-Esterase-Inhibitors (Berinert®) oder eines spezifischen Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonisten (Firazyr®, Icatibant) kann erfolgsversprechend sein. Icatibant wurde bisher zur symptomatischen Behandlung akuter Attacken eines HAE beim Erwachsenen erfolgreich eingesetzt. Es wird in einer Dosierung von 30 mg s.c. verwendet und kann im Notfall durch den Patienten selbst appliziert werden, da es als Fertigspritze erhältlich ist [3].

Im klinischen Alltag ist die Unterscheidung zwischen histaminergen und Bradykinin-vermittelten Angioödem nicht immer einfach. Laborchemische Ergebnisse sind zwar vor allem bei Neumanifestationen eines Angioödems wichtig, können jedoch bei dringendem Handlungsbedarf selten abgewartet werden. Auffällig für ein Histamin-vermitteltes Geschehen sind Allergien in der Anamnese. Meist sind dies bekannte Allergien auf Nahrungsmittel, Insektenstiche oder Medikamente (v.a. Aspirin oder NSAR). Begleitende Symptome wie Urticaria, Flush und Pruritus sind ebenfalls verdächtig für eine histaminerge Ätiologie. Sind solche Hinweise nicht vorhanden, muss an ein Bradykinin-vermitteltes Angioödem gedacht werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte der vorbestehenden Patientenmedikation geschenkt werden. Die durch ACE-Hemmer induzierten Angioödem sind eine Sondergruppe. Gemäss Literatur treten bei Patienten unter ACE-Hemmern in bis zu 6% als Nebenwirkung Angioödem auf [4, 5]. In den meisten Fällen tritt das Angioödem in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auf, es kann sich jedoch auch erst nach mehreren Jahren oder sogar nach Absetzen der Therapie plötzlich mani-

Tabelle 1
Einteilung, Diagnostik und Therapie von Angioödem (modifizierte Tabelle nach [12]).

Klassifikation von Angioödem	Diagnostik	Therapie
Histaminerge Angioödem Allergisch (IgE-vermittelt), z.B. Insektenstiche, Nahrungsmittel, Medikamente Pseudoallergisch (unspezifische Histaminliberation), z.B. Aspirin-Intoleranz-Syndrom Autoimmun-Angioödem Idiopathische Angioödem	Anamnese: Bekannte Allergien auf Insekten, Nahrungsmittel, Medikamente (ASS, NSAR, Antibiotika) Klinik: Juckreiz, Quaddeln, Flush Labor: Spezifische IgE-Bestimmung (RAST)	– Trigger pausieren! – Antihistaminika, z.B. Tavegyl 2 mg i.v./i.m. – Kortikosteroide, z.B. Solu-Medrol 125–250 mg i.v./i.m. – Adrenalin, z.B. 0,3–0,5 mg i.m. (v.a. bei Beeinträchtigung der oberen Atemwege und bei Schock-Zuständen) → Beizug von Anästhesie/ORL wird stark empfohlen → Verlegungen nur mit Notarzt und Intubations-/Tracheotomiebereitschaft
Bradykinin-vermittelte Angioödem Hereditäre Angioödem (HAE) Erworbenes C1-Inhibitor-Mangel (AAE), z.B. neoplastisch induziert RAAS-Inhibitor-induzierte Angioödem, z.B. verursacht durch ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten	Anamnese: Familienanamnese, Medikamente (ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten) Klinik: Im Bereich von Gesicht oder Genitalien Labor: C1-Inhibitor und C4 (ggf. C2 und CH50)	– Trigger pausieren! – C1-INH-Substitution: Berinert® 20 E/kg KG i.v. oder Firazyr® 30 mg s.c. → Bei diagnostischer Unsicherheit und klinischer Verschlechterung soll zusätzlich dieselbe Therapie wie bei den histaminergen Angioödem angewendet werden!

festieren [6, 7]. Unter Therapie mit Angiotensin-II-Antagonisten können trotz besserem Nebenwirkungsprofil ebenso Angioödeme auftreten [8, 9]. Deshalb sollten Patienten unter entsprechender Therapie durch ihren Hausarzt instruiert werden, bei Schwellungen im Mund- oder Halsbereich unverzüglich eine Notfallstation aufzusuchen. Ob diese Sondergruppe der ACE-Inhibitor-induzierten Angioödeme ebenfalls mittels C1-Inhibitor-Konzentraten therapiert werden kann, ist bis heute nicht geklärt. Es finden sich aber einige Fallberichte, bei welchen der Verlauf des Ödems erfolgreich beeinflusst werden konnte [10, 11].

Unser Fallbericht zeigt, dass vor allem Angioödeme mit Beteiligung der oberen Atemwege immer noch eine äusserst gefürchtete und potentiell tödliche Notfallsituation darstellen. Die Sicherung der Atemwege unter schwierigen Verhältnissen erfordert viel Geschick und Erfahrung. Eindrücklich erschien uns die rasche Entwicklung eines ausgeprägten Ödems von Zunge, Pharynx und Larynx trotz Applikation von Antihistaminika, Steroiden und Adrenalin-Inhalation. Retrospektiv gesehen hätte man Adrenalin zusätzlich intramuskulär verabreichen können, es bleibt jedoch fraglich, ob man dadurch die massive Schwellung hätte zeitgerecht und entscheidend verhindern können.

Bei einem schwer zugänglichen Atemweg, wie in unserem Fall, wird eine fiberoptische Intubation (wach, nasal) verlangt. Da die Stimmbandebene jedoch fiberoptisch nicht mehr sichtbar war, musste der transtracheale Zugang erfolgen. Eine konventionelle Intubation oder der Gebrauch eines supraglottischen Airway-Devices wäre



Abbildung 2
Transcricoidale Atemwegssicherung mit Spiralfedertubus.

in dieser Situation wahrscheinlich vergeblich und möglicherweise fatal gewesen. Der Einsatz einer transcricoidalen Jet-Ventilation wäre eventuell möglich gewesen, jedoch muss zwingend der obere Abstrom gewährleistet bleiben, da ansonsten in kürzester Zeit ein massives Thoraxemphysem entstehen kann. Ausserdem kann die Jet-Ventilation meist nur übergangsweise eingesetzt werden (eingeschränkte CO₂-Elimination), man gewinnt jedoch wertvolle Zeit für die definitive Versorgung des Atemwegs. In diesem Fall entschied man sich deshalb direkt für die Notfallkriotonomie und führte diese in Analgosedation und assistierter Spontanatmung durch.

Zusammenfassend

Auch nach jahrelanger Einnahme von ACE-Hemmern kann ein akutes Angioödem auftreten. Entscheidend ist sicherlich, bei Auftreten entsprechender Symptome überhaupt daran zu denken und innerhalb nützlicher Frist die notwendigen Therapiemassnahmen einzuleiten.

Korrespondenz:

Dr. med. Daniel Roger Baur
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
CH-9000 St. Gallen
[daniel.baur\[at\]kssg.ch](mailto:daniel.baur[at]kssg.ch)

An dieser Stelle sei auf den vor rund einem Jahr erschienenen Übersichtsartikel zu Angioödem von Prof. Brunello Wüthrich hingewiesen: Schweiz Med Forum 2012;12:138–43 und 175–8 [12].

Literatur

- Banerji A. The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(1):11–6.
- Kaplan AP. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:373–88.
- Bas, et al. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. *Ann Emerg Med.* 2010;56(3):278–82.
- Byrd JB. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *ImmunolAllergyClin North Am.* 2006;26(4):725–37.
- Leuwer A. ACE-Hemmer-induziertes Angioödem. Die häufigste Ursache eines oropharyngealen Ödems. *HNO.* 1998;1:56–9.
- Schuster C. Angioödem unter ACEHemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten: Analyse von 98 Fällen. *Schweiz Med Wochenschrift.* 1999;129:362–9.
- Lo KS. Angioedema associated with candesartan. *Pharmacotherapy.* 2002;22:1176–9.
- Irons BK. Valsartan-induced angioedema. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1024–7.
- Hellebrand MC. Angioödeme durch ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorblocker. *Hautarzt.* 2006;57(9):808–10.
- Nielsen EW. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta AnaesthesiolScand.* 2006;50:120.
- Gelé B. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: emergency treatment with complement C1 inhibitor concentrate. *RevMed Interne.* 2008;29:516.
- Wüthrich B. Angioödeme: selten allergisch bedingt. *Schweiz Med Forum.* 2012;12(7):138–43 und 12(8):175–8.