

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (34)

Hereditäres Angioödem

Neue Nomenklatur, neue genetische Ursachen, neue Therapieoptionen

Volker Wahn, Berlin

Bereits im Jahr 2008/9 hatten wir Grundlagen dieses Krankheitsbildes diskutiert (Pädiatrische Allergologie 11/12; 4/2008 – 1/2009). Seither wurden diverse neue Erkenntnisse gewonnen und zur Therapie ein aktueller pädiatrischer Konsens für den deutschsprachigen Raum erarbeitet. Diese neuen Aspekte sollen hier kurz zusammengefasst werden.

Klinische Symptome und Verlauf

Das Hereditäre Angioödem (HAE) ist eine wichtige Differenzialdiagnose, mit der die Kinderallergologin und der Kinderallergologe gelegentlich konfrontiert werden. Das Krankheitsbild kommt besonders dann in Betracht, wenn eine das Angioödem begleitende Urtikaria fehlt und eine Allergie nicht nachgewiesen werden kann.

Patientinnen und Patienten mit HAE fallen durch rezidivierende spontane Schwellungen der Extremitäten und des Gesichts auf (Abb. 1), die an ein allergisches Quincke-Ödem erinnern, sich aber vorwiegend auf die tiefen Schichten der Haut beschränken. So sind die Schwellungen beim HAE eher blass, teigig hart und z. T. schmerzhaft, **aber jucken nicht**, was im Notdienst bei der Differenzialdiagnose gegenüber allergischen Reaktionen hilfreich sein kann. Eine Urtikaria ist untypisch für C1-INH-Mangelzustände, während prodromale Erythema marginatum-artige Exantheme bei einem Drittel der Patientinnen und Patienten beobachtet werden können. Schwellungszustände am Darm rufen Abdominalkoliken hervor, die bei Unkenntnis der Grundkrankheit und nicht-informativer Sonografie zur chirurgischen Intervention (wegen Verdachts auf Appendizitis oder

Abbildung 1. Angioödem der Hände



mechanischen Ileus) Anlass geben. Das Übergreifen auf den Larynx kann eine lebensbedrohliche Erstickungssymptomatik hervorrufen.

Unbehandelt treten Attacken im Mittel alle 14 Tage auf, wobei die interindividuelle Variabilität aber erheblich ist. Attacken entwickeln sich langsam zunehmend über 24 Stunden und benötigen danach 2–3 Tage, um auch ohne Therapie wieder abzuklingen. Antihistaminika, Steroide oder Adrenalin sind therapeutisch unwirksam.

Bei sorgfältiger Anamneseerhebung zeigt sich, dass sich das HAE in der Mehrzahl der Fälle bereits im Kindesalter manifestiert. Die Familienanamnese kann aber auch nicht informativ sein, da bis zu 25% der HAE-Fälle spontane Neumutationen sind.

Was die Attacken auslöst, lässt sich im Einzelfall nicht immer ermitteln. Ein Bagatelltrauma, eine zahnärztliche Behandlung, eine Infektion (Epstein-Barr-Virus, Helicobacter pylori), psychischer Stress, Medikamente, wie z. B. ACE-Inhibitoren,

östrogenhaltige Kontrazeptiva, oder auch die Menstruation werden gelegentlich als Auslöser identifiziert.

Varianten

Die wichtigsten Varianten des HAE im Kindes-/Jugendalter sind der C1-INH-Mangel (C1 INH-HAE Typ I, ca. 85%) und die C1-INH-Dysfunktion (C1 INH-HAE Typ II, ca. 15% der Patienten). In einer kürzlich publizierten Übersicht wurden 748 heterozygote, 10 homozygote und 9 compound-heterozygote (hierbei ergänzen sich zwei unterschiedliche Mutationen auf beiden Allelen zu einem Defekt wie bei Homozygotie) Varianten berichtet [6]. Wenige Einzelfälle intronischer Mutationen sind bekannt [3], die weit überwiegende Anzahl der Mutationen betrifft Exons.

Bei der vererbten Form des Angioödems mit normaler C1-INH-Funktion sprach man früher von HAE Typ III und vermutete eine Östrogeninduktion. Im Lichte neuer genetischer Erkenntnisse spricht man heute von „HAE mit normalem C1-INH“ und kann nach genetischen Varianten unterteilen, auch wenn diese Klassifikation noch nicht international konsentiert ist:

- FXII-HAE entsteht durch Gain-of-Function (GOF) Mutationen beim Faktor XII (Hagemann-Faktor).
- ANG-1-HAE basiert auf Mutationen bei *ANGPT1* (Angiopoietin).
- PLG-HAE entsteht durch Mutationen bei *PLG* (Plasminogen).
- KNG-1-HAE entsteht durch Mutationen bei *KNG-1* (Kininogen 1).
- U-HAE sind Varianten mit eindeutiger Familiariät, aber bisher ohne nachgewiesene Mutation.

Weitere Kandidaten sind Mutationen bei *TNFAIP3* (TNF alpha induced protein 3) oder *CPN1* (Carboxypeptidase N). Alle diese Varianten mit normalem C1 INH sind im Kindesalter praktisch irrelevant,

da die Manifestation im Gegensatz zu den Typen I und II im Erwachsenenalter liegt. Sie werden daher nur zur systematischen Orientierung aufgeführt.

Diagnose, Differenzialdiagnose

Bei Verdacht auf HAE sollten C1-Inhibitor-Konzentration und -Funktion (letzteres ist unerlässlich) gemessen werden. Ergänzend sollte der Komplementfaktor 4 (C4) gemessen werden, der bei HAE fast immer erniedrigt ist. Eine Analyse des *SERPING1*-Gens zur Diagnosestellung ist nur in wenigen Zweifelsfällen er-

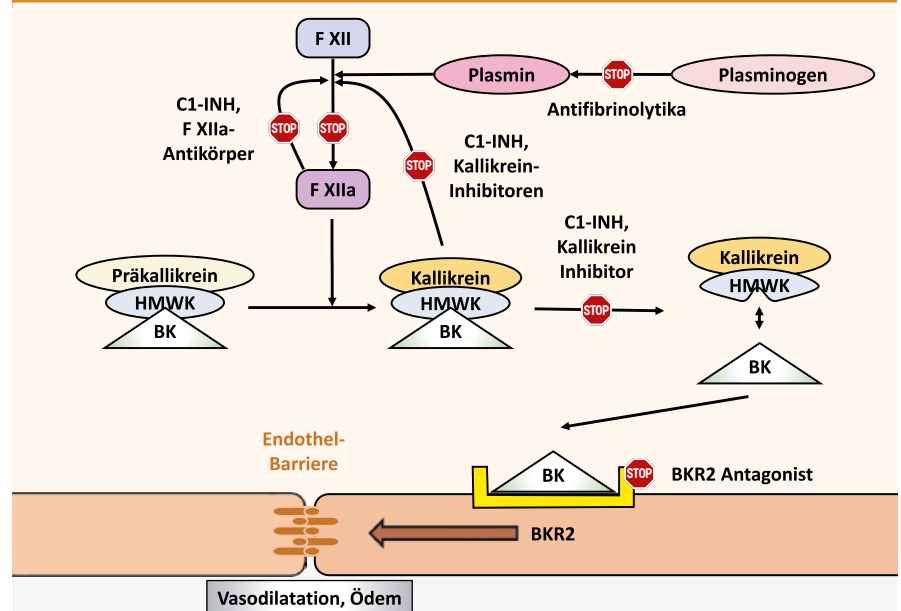
forderlich. Fast immer kann die Diagnose ohne Genanalyse gestellt werden.

Abgegrenzt werden müssen alle anderen Arten von Angioödemem mit allergischer oder nicht allergischer Ursache sowie Grunderkrankungen mit erworbenem C1-INH-Mangel, in der Regel verursacht durch Autoantikörper gegen C1 INH. Hier sei auf entsprechende Übersichten verwiesen [5].

Prophylaxe und Therapie

In einem kürzlich erarbeiteten Konsens werden Empfehlungen für die Therapie

Abbildung 2. Pathogenese des hereditären Angioödems und Angriffspunkte für die Therapie



Pathogenese des hereditären Angioödems und Angriffspunkte für die Therapie. Durch Aktivierung von F XII (Hagemann-Faktor), z.B. durch aus Plasminogen gebildetem Plasmin, entsteht F XIIa, der Präkallikrein, im Komplex mit HMWK, in Kallikrein umwandelt. Im Sinne eines positiven Feedbacks kann Kallikrein diese F XII-Aktivierung verstärken, ebenso die Autoaktivierung durch F XIIa selbst. Kallikrein sorgt auch dafür, dass aus dem hochmolekularen Kininogen (HMWK) Bradykinin (BK) freigesetzt und der Rest als cHMWK (c = cleaved) abgespalten wird. Bradykinin kann nun mit dem Bradykininrezeptor 2 (BKR2) reagieren und die Endothelbarriere lockern. Die verschiedenen Angriffspunkte für die möglichen Therapieoptionen sind durch die Stoppschilder gekennzeichnet.

Nicht dargestellt ist der Abbau von Bradykinin (BK): Zum einen kann BK 1-7 gebildet werden, welches biologisch inaktiv ist. Dieser Inaktivierungsvorgang ist durch ACE (Angiotensin converting enzyme) gehemmt worden. Aus BK kann aber auch unter dem Einfluss der Carboxypeptidase N des-Arg-BK werden, welches mit BKR1 reagieren und das Angioödem fördern kann.

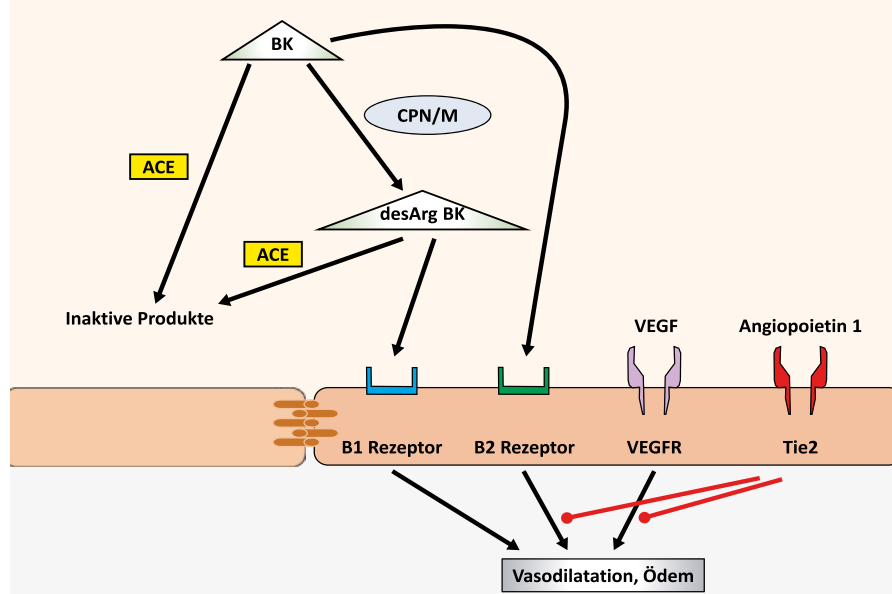
von Kindern und Jugendlichen mit HAE I und II gegeben, die in Tabellenform (s. u.) zusammengefasst sind [7]. Dabei sind nur zugelassene und im deutschsprachigen Raum verfügbare Substanzen berücksichtigt. Der Zulassungsstatus ist altersabhängig. Abb. 2 verdeutlicht Pathogenese und Angriffspunkte für die Therapie, wobei in Kürze erwartete Zulassungen schon berücksichtigt sind.

Die eigentliche Ödemphase ist in Abb. 3 dargestellt.

Prophylaktisch: Auslöser vermeiden

Sind auslösende Faktoren bekannt, kann man versuchen die Auslöser zu vermeiden. Falls auf orale Kontrazeptiva nicht verzichtet werden kann, scheint ein reines Progestin-Präparat eine HAE-Attacke am wenigsten zu triggern.

Abbildung 3. Ödemphase



Bradykinin (BK) hat besondere Affinität zum B2-Rezeptor. Lockerung der Endothelbarriere fördert Vasodilatation und Ödem. Über die Carboxypeptidasen N oder M kann ein Argininrest abgespalten werden, es entsteht desArg-BK, das mit dem B1-Rezeptor reagieren und das Ödem leicht verstärken kann. Beide BK-Varianten können durch das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) in inaktive Produkte abgebaut werden. BK-unabhängig tragen auch Signale über VEGF / VEGFR (vascular endothelial growth factor) zu Vasodilatation / Ödem bei. Hemmende Signale kommen dagegen über Angiotensin und Tie2 (tunica interna endothelial cell kinase 2).

modifiziert nach [1]

Therapie

Akuter Anfall

Tabelle 1. Altersgerechte Therapie des hereditären Angioödems (akuter Anfall)

Alter	Medikament
0 bis <2 Jahre	Berinert® (i. v.)
2 bis <6 Jahre	Berinert® (i. v.) Cinryze® Ruconest® Firazyr®
6 bis <12 Jahre	Berinert® (i. v.) Cinryze® Ruconest® Firazyr®
>12 Jahre	Berinert® (i. v.) Cinryze® Ruconest® Firazyr®

Therapieprinzipien:

- Im Hals- und Kopfbereich sollte jede Attacke in allen Altersgruppen behandelt werden (Tab. 1).
- Die Therapie sollte so früh wie möglich erfolgen.
- Kinder <6 Jahre: Alle Attacken (auch GI-Trakt und peripher) sollten behandelt werden.
- Kinder ≥6 Jahre: Bei Attacken außerhalb des Kopf/Hals-Bereichs sollte eine Therapie erwogen werden (Indikation nach Schweregrad).
- Die Medikation sollte jederzeit kurzfristig verfügbar sein.

Kurzzeitprophylaxe

Tabelle 2. Altersgerechte Therapie des hereditären Angioödems (Kurzzeitprophylaxe vor chirurgischen Eingriffen)

Alter	Medikament
0 bis <2 Jahre	Beriner [®] (i. v.)
2 bis <6 Jahre	Beriner [®] (i. v.) Cinryze [®]
6 bis <12 Jahre	Beriner [®] (i. v.) Cinryze [®]
>12 Jahre	Beriner [®] (i. v.) Cinryze [®]

Therapieprinzipien:

- Empfohlen für alle gewebstraumatisierenden und operativen Eingriffe im Kopf-/ Halsbereich (Tab. 2).
- Wird auf eine Kurzzeitprophylaxe verzichtet, sollte als Notfallmedikation ein C1-INH-Konzentrat griffbereit sein.
- Gabe der Kurzzeitprophylaxe möglichst zeitnah vor dem Eingriff.

Langzeitprophylaxe

Tabelle 3. Altersgerechte Therapie des hereditären Angioödems (Langzeitprophylaxe)

Alter	Medikament
0 bis <2 Jahre	Nicht zugelassen
2 bis <6 Jahre	Nicht zugelassen
6 bis <12 Jahre	Cinryze [®]
>12 Jahre	Beriner [®] (s. c.) Cinryze [®] Takhzyro [®]

Therapieprinzipien:

- Für die Entscheidung zu einer Langzeitprophylaxe sollten die Häufigkeit der Attacken, die individuelle Belastung durch die Krankheit und die Beeinträchtigung des üblichen Tagesablaufs berücksichtigt werden (Tab. 3).
- Im Regelfall erfolgt keine Langzeitprophylaxe bei <2 Attacken pro Monat.

Fazit

Das HAE ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei der Abklärung von Angioödemem. Im Vergleich mit früheren Empfehlungen werden einige Substanzen wie attenuierte Androgene oder Tran-

examsäure heute wegen Zweifeln an der Wirksamkeit oder wegen inakzeptabler Risiken für Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen. In Zukunft werden möglicherweise weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, deren Entwicklung beobachtet werden muss.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Literatur

- 1 Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2020; 382(12): 1136–1148
- 2 Cicardi M, Zuraw BL. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul - Aug;6(4):1132–1141
- 3 Colobran R, Lois S, de la Cruz X, Pujol-Borrell R, Hernández-González M, Guilarte M. Identification and characterization of a novel splice site mutation in the SERPING1 gene in a family with hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2014; 150(2): 143–8
- 4 Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 2019; 80(7): 391–398
- 5 Memon RJ, Tiwari V. Angioedema. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019; 2019 Feb 17.
- 6 Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Hum Mutat* 2020; 41(1): 38–57
- 7 Wahn V, Aberer W, Aygören-Pürsün E et al. Hereditary Angioedema in Children and Adolescents – A Consensus Update on Therapeutic Strategies for German-speaking Countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2020 Jun 10