

# Das nicht-allergische, arzneimittelinduzierte Angioödem

VNR: 2760602017116570006

Dr. med. Dr. med. dent. Frank Halling

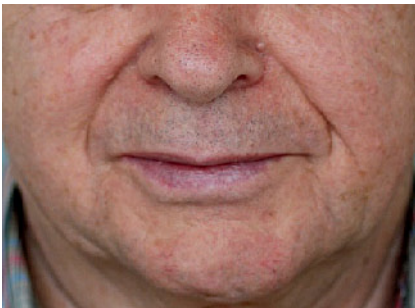


Abb. 1: Patient en face bei der Erstvorstellung

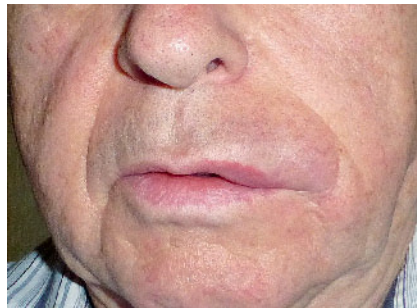


Abb. 2: Vom Patienten selbst fotografiertes Foto des Verlaufs der Weichteilschwellung: Beginnend an der Oberlippe links (15 Uhr)



Abb. 3: Ausdehnung des Ödems auf das Unter- und Mittelgesicht (20 Uhr)

## Fallbericht

Ein 70-jähriger Patient wurde zur Entfernung eines kariösen 26 in unsere MKG-Fachpraxis überwiesen. Bei der klinischen Untersuchung fand sich intraoral ein konservierend und prothetisch gut versorgtes Gebiss mit einem tief zerstörten Zahn 26 ohne weitere Auffälligkeiten. Extraoral waren keine Asymmetrien oder Schwellungen sichtbar (Abbildung 1).

Bei der Anamnese gab der Patient rezidivierende Lippenschwellungen an, die sich in den vergangenen Wochen gehäuft hätten. Erst wenige Tage vor dem Aufsuchen unserer Praxis hatte sich der Patient aufgrund einer sehr ausgedehnten Schwellung des Gesichts in der Notaufnahme des örtlichen Klinikums vorgestellt und war über Nacht stationär aufgenommen worden. Als Hobbyfotograf hatte er den Verlauf und damit die Progression der Schwellung akribisch fotografisch dokumentiert:

Auf den Bildern ist gegen 15 Uhr eine im Bereich der Oberlippe links und der Nasolabialfalte rechts beginnende Weichteilschwellung ohne Rötung ersichtlich (Abbildung 2).

Fünf Stunden später ist die Oberlippe bereits deutlich vergrößert und die Gesichteweichteile insbesondere im unteren und im mittleren Gesichtsdrittel sind ödematös verändert (Abbildung 3).

Daraufhin suchte der Patient die Notfalambulanz auf. In der Klinik kam es im Verlauf der nächsten sieben Stunden noch zu einer erheblichen Zunahme des Weichteilödems, die zu einer völligen Entstellung des Gesichts führte (Abbildung 4).

Zu keiner Zeit trat jedoch eine intraorale Schwellung oder eine Atemnot auf. Der Patient wurde über Nacht stationär aufgenommen und erhielt Adrenalin inhalativ und hochdosierte Corticosteroide. In der Folge verringerte sich das Gesichtsoedem allmählich, so dass der Patient am nächsten Tag entlassen werden konnte. Erst nach 48 Stunden waren die Weichteilschwellungen völlig abgeklungen.

Im Anamnesebogen gab der Patient an, dass er aufgrund einer bestehenden Hypertonie seit etwa sieben Jahren mit einem ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor), nämlich Enalapril, behandelt worden war, ohne dass Probleme aufgetreten waren. Das Medikament war wenige Tage vor der Aufnahme in unserer Praxis aufgrund des Vorfalls mit anschließendem Klinikaufenthalt vom Hausarzt abgesetzt und eine Neueinstellung des Bluthochdrucks mit dem Wirkstoff Candesartan eingeleitet worden.

Zusätzlich nahm der Patient noch einen Calciumantagonisten (Nifedipin) und ein Schilddrüsenhormon ein. Da die Blut-

druckwerte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung noch sehr schwankten und kein akuter Behandlungsbedarf am Zahn 26 vorlag, wurde die Zahnentfernung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben.

## Diskussion

ACE-Hemmer wurden erstmals 1981 zur Behandlung der Hypertonie und der Herzinsuffizienz eingesetzt. Sie waren 2015 mit 57,5 Millionen Verordnungen die am häufigsten verordnete Arzneimittelgruppe in Deutschland [Schaufler et al., 2016]. Zu den klassischen Nebenwirkungen gehören neben dem trockenen Husten und der Hyperkaliämie das häufig übersehene Angioödem. Neben Angioödem werden synonym auch die Bezeichnung angioneurotisches Ödem oder nach dem Erstbeschreiber der Begriff Quincke-Ödem verwendet. Es ist anzunehmen, dass mindestens zehn Prozent der Bevölkerung im Laufe des Lebens eine Angioödem – Episode in irgendeiner Form erleiden [Banerji, 2009].

Man unterscheidet zwischen allergischen, histaminergen Angioödem und den nicht-allergischen, meist Bradykinin-vermittelten Angioödem [Both et al., 2011]. Bei dieser Form der Angioödem werden weder Juckreiz noch eine Urtikariabildung beobachtet.



Abb. 4: Massive Schwellung der gesamten Gesichteweichteile (3 Uhr)



Abb. 5: Umschriebene Zungenschwellung bei einem Patienten unter Ramipiril-Dauermedikation (anderer Patient)



Abb. 6: Isolierte Schwellung der Oberlippe links bei Enalapril-Medikation (anderer Patient)

Bradykinin ist ein lokaler Mediator von Vasodilatation und vaskulärer Permeabilität. Dieses Peptid wird durch spezifische Metalloproteasen in Gewebe und Serum abgebaut, woran das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) beteiligt ist [Both et al., 2011].

Neben den hereditären, nicht-allergischen Angioödemem, die durch einen C1-Esterase-Inhibitor-Mangel gekennzeichnet sind und mit einer Prävalenz von 1:50.000 auftreten [Bork, 2010], führen ACE-Hemmer bei etwa 0,1 bis 2,2 Prozent der Behandelten zu rezidivierenden, nicht-allergischen Angioödemem, die auf einer pharmakologisch bedingten Abbaustörung von Bradykinin beruhen. Dadurch kommt es zu einer plötzlichen Zunahme der vaskulären Permeabilität, die wiederum eine Extravasation von Flüssigkeit ins Interstitium von tieferen Hautschichten und Schleimhäuten auslöst [Bork, 2010; Ciancio, 2004; Mair et al., 2013].

Diese Nebenwirkung ist arzneiklassenspezifisch und hängt nicht von der Dosis ab. Klinisch kann das Angioödem über eine Schwellung der Lippen („dicke Lippe“) und des Gesichts bis hin zu einer Schwellung der Zunge und des Larynx mit einer lebensbedrohlichen Obstruktion der oberen Atemwege reichen (Abbildung 5 und 6) [Both et al., 2011; Ciancio, 2004; Mühlmeier et al., 2016].

Bei einer durchschnittlichen Angioödemrate von 0,4 Prozent und circa sieben Millionen ACE-Hemmer-Anwendern in Deutschland erkranken jedes Jahr annähernd 30.000 Personen [Both et al., 2011].

Die Inzidenz von ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem ist bei schwarzen Patienten weitaus häufiger als bei kaukasi-

schen Patienten [Both et al., 2011]. In den Fachinformationen sind Angioödemem bei der Einnahme des ACE-Hemmers Enalapril, der in Deutschland etwa 5,5 Millionen Mal pro Jahr verordnet wird, sogar als „häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung“ angegeben, das heißt bei ein bis zehn Prozent der Behandelten [Halling, 2013].

Das durch ACE-Hemmer vermittelte Angioödem tritt praktisch ausschließlich im Kopf-Hals-Bereich oder im Bereich der Genitalien auf [Mair et al., 2013]. Die Zeitdauer zwischen dem Medikationsbeginn und dem ersten Auftreten der Ödeme kann durchaus Monate bis mehrere Jahre betragen, auch wenn ACE-Hemmer zuvor lange Zeit gut vertragen wurden [Bork, 2010]. Im Durchschnitt tritt das Angioödem nach dreijähriger Medikamenteneinnahme zum ersten Mal auf [Bas et al., 2004]. In circa einem Drittel der Fälle muss diese Nebenwirkung wegen der Obstruktion der Atemwege als „lebensbedrohlich“ eingestuft werden [Koeniger, 2012] und bedarf nach der Erstversorgung einer klinischen Überwachung [Mühlmeier et al., 2016].

Wird das Ödem durch einen ACE-Hemmer induziert, muss das Medikament sofort abgesetzt und eine Medikation mit einer anderen Wirkstoffgruppe erwogen werden. Sartane als selektive Antagonisten von Angiotensin II am AT1-Rezeptor (AT1-Blocker) sind, wie im hier beschriebenen Patientenfall erfolgt, nur bedingt als Alternative geeignet, da auch sie Angioödemem auslösen können, obwohl sie nicht direkt in den Bradykinin-Metabolismus eingreifen [Hellebrand et al., 2006]. Allerdings zeigte sich in einer großen, retrospektiven Kohor-

tenstudie, dass im Vergleich zu den Sartanen das Risiko eines arzneimittelinduzierten Angioödemem bei ACE-Hemmern etwa dreifach höher liegt [Toh et al., 2012].

Bislang ist kein Medikament für die Behandlung des ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem zugelassen, auch Prednisolon und Antihistaminika nicht [Both et al., 2011; Koeniger, 2012].

Icatibant (Firazyr®) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Bradykinin-Antagonisten, der zur symptomatischen Behandlung des hereditären Angioödemem mit einem C1-Esterase-Inhibitor-Mangel eingesetzt wird. Icatibant wird subcutan gespritzt und ist zur Selbstanwendung durch den Patienten zugelassen. Eine probatorische Therapie mit diesem Wirkstoff oder einem C1-Esterase-Inhibitor auch bei ACE – Hemmer – induzierten Angioödemem wird in der Literatur beschrieben [Illing et al., 2012; Mühlmeier et al., 2016].

### Fazit für die Praxis

Im Fall rezidivierender orofazialer Schwellungen sollte nach der Abklärung möglicher dentogener oder hno-ärztlicher Ursachen auch immer ein medikamentös induziertes Angioödemem in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Das Angioödemem kann auch nach einer jahrelang nebenwirkungsfreien Pharmakotherapie mit einem ACE-Hemmer oder mit Sartan unvermittelt auftreten. In diesem Fall muss das Medikament sofort abgesetzt und eine andere Medikation erwogen werden. Bei akutem Auftreten sollte der Patient – abhängig von der akuten Symptomatik mit Notarztbegleitung – in eine Klinik ein-

gewiesen werden. Jeder Verdachtsfall sollte der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder der Zahnärzte gemeldet werden.



**Dr. med.**  
**Dr. med. dent.**  
**Frank Halling**  
Arzt für Mund-,  
Kiefer- und  
Gesichtschirurgie  
– Plastische  
Operationen –  
Gesundheitszentrum Fulda  
Gerloser Weg 23a, 36039 Fulda  
E-Mail: dr.halling@t-online.de

Der Fall wurde vom Autor in einer kürzeren Form bereits in der „Zahnärztlichen Mitteilungen“ (zm 105, Nr. 19 A, 1.10.2015, [1]) veröffentlicht. Die Literaturhinweise finden Sie auf unserer Website [www.laekh.de](http://www.laekh.de) unter der Rubrik „Hessisches Ärzteblatt“, Ausgabe 09/2017.

## Multiple Choice-Fragen

Die Multiple Choice-Fragen zu dem Artikel „Das nicht-allergische, arzneimittelinduzierte Angioödem“ finden Sie im Mitglieder-Portal der Landesärztekammer Hessen (LÄKH) (<https://portal.laekh.de>) sowie auf den Online-Seiten des Hessischen Ärzteblattes ([www.laekh.de](http://www.laekh.de)). Die Teilnahme zur Erlangung von Fortbildungspunkten ist ausschließlich

online über das Mitglieder-Portal (<https://portal.laekh.de>) vom 25.08.2017 bis 24.08.2018 möglich. Die Fortbildung ist mit zwei Punkten zertifiziert. Mit Absenden des Fragebogens bestätigen Sie, dass Sie dieses CME-Modul nicht bereits an anderer Stelle absolviert haben.

### Literatur zum Artikel:

# Das nicht-allergische, arzneimittelinduzierte Angioödem

von Dr. med. Dr. med. dent. Frank Halling

- Banerji M: The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc* 30 (2009) 11–16
- Bas M, Kojda G, Bier H, Hoffmann TK: Durch ACE-Hemmer induziertes Angioödem des Kopf-Hals-Bereichs. *HNO* 52 (2004) 886–890
- Bork K: Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation. *Dtsch Arztebl Int* 107 (2010) 408–414
- Both C, Bas M, Wendland R, Kojda G: Nichtallergisches Angioödem – Nebenwirkung von ACE-Hemmern. *Pharmazeut Ztg* 156 (2011) 2890–2894
- Ciancio SG: Medications' impact on oral health. *J Am Dent Assoc* 135 (2004) 1440–1448
- Halling F: Zahnärztlich relevante Neben- und Wechselwirkungen der meistverordneten Arzneimittel in Deutschland. *Dtsch Zahnärztl Z* 68 (2013) 669–676
- Hellebrand MC, Kojda G, Hoffmann TK, Bas M: Angioödeme durch ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorblocker. *Hautarzt* 57 (2006) 808–810
- Illing EJ, Kelly S, Hobson JC, Charters S: Icatibant and ACE inhibitor angioedema. *BMJ Case Reports* 2012; doi:10.1136/bcr-2012-006646
- Koeniger R: Akute Lippen- und Zungenschwellung mit Schluckbeschwerden – Allergie? *Bayerisches Arztebl* 67 (2012) 149
- Mair M, Baur D, Endermann S, Tasman AJ: ACE-Hemmer und Angioödem: eine Zeitbombe? *Schweiz Med Forum* 13 (2013) 164–166
- Mühlmeier G, Greve J, Wunderlich T, Lampl L: Notfall Angioödem. *Notarzt* 32 (2016) 30–38
- Schaufler J, Telschow C, Weiss J: Ergänzende statistische Übersicht. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer, Berlin – Heidelberg 2016
- Toh S, Reichman ME, Houstoun M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez AF, 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 (2012) 1582–1589