

**Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,  
Kopf- und Halschirurgie, plastische Operationen,  
Phoniatrie und Pädaudiologie**

**der Städtischen Kliniken Neuss  
Lukaskrankenhaus**

**Chefarzt: Prof. Dr. med. H. J. Schultz-Coulon**

**Das Auftreten von angioneurotischen Ödemen  
im HNO-Bereich im Zusammenhang  
mit der Medikation von ACE-Hemmern**

**Eine katamnestische Studie 1988 bis 2001**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf  
vorgelegt von**

**Ludz Josef Wahbe**

**2005**

**Als Inauguraldissertation gedruckt  
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**gez.: Univ.-Prof. Dr.med.dent. Wolfgang H.-M. Raab  
Dekan**

**Referent: Prof. Dr. Bier**

**Korreferent : Priv. Doz. Dr. Hennersdorf**

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I. Einleitung	4
II. Das Angioneurotische Ödem	7
III. Patientengut und Methoden	14
IV. Ergebnisse	15
IV.I. Subgruppe ACE-Hemmer-assoziiertes Angioödem	22
V. Verlaufsbeobachtung lt. Nachfrage	27
V.I. Gesamtkollektiv	28
V.II. Subgruppe ACE-Hemmer-assoziiertes Angioödem	31
V.III. Kontrollgruppe	34
VI. Diskussion	36
VII. Schlußfolgerung	57
VIII. Zusammenfassung	59

## Anhang

Abkürzungsverzeichnis	60
Literaturverzeichnis	61
Fragebogen	86
Danksagung	90
Lebenslauf	91
Abstract	

## **I. Einleitung**

Angioneurotische Ödeme sind durch episodische, nichtschmerzhaft und nichtjuckende Schwellungen der Haut und Schleimhäute an umschriebenen Stellen gekennzeichnet. Sie kommen in allen Körperregionen vor, betreffen jedoch vorzugsweise das Gesicht, die Mundhöhle, den Larynx, die Zunge und Lippen. Gefährlich werden sie dann, wenn sie bei entsprechender Lokalisation zur Obstruktion der oberen Atemwege führen.

Neben einer Vielzahl verschiedener möglicher Auslöser wurde das Auftreten eines solchen Krankheitsbildes im Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten in den letzten Jahren zunehmend beobachtet. Auch wenn bisher die pharmakologisch-biologischen Reaktionswege noch weitgehend ungeklärt sind, so gilt doch schon seit Mitte der 80er Jahre das angioneurotische Ödem unter der Therapie mit Hemmstoffen des Angiotensin-Converting-Enzyms, den sogenannten ACE-Hemmern, als zwar seltene, jedoch gesicherte Nebenwirkung. Diese ACE-Hemmer finden Anwendung bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie, der Herzinsuffizienz, nach Myokardinfarkten, der chronischen Niereninsuffizienz sowie der Insulinresistenz bei Diabetes mellitus. Die gute Verträglichkeit dieser Substanzen führte zu einem zunehmenden Einsatz, da nachteilige Effekte von Diuretika und Betablockern wie beispielsweise zentralnervöse Störungen, Beeinträchtigung der Lungenfunktion und Veränderung der Sexualfunktionen fehlen.

In der Klinik für HNO-Heilkunde des Lukaskrankenhauses Neuss wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl an Patienten mit Schwellungen im oropharyngealen Bereich im Sinne eines angioneurotischen Ödems behandelt. Ein erheblicher Anteil dieser Patienten nahm ACE-Hemmer ein. Nicht nur die Häufigkeit des Auftretens, sondern auch der Grad der Ausprägung eines derartigen Ödems schien unter der Medikation mit ACE-Hemmern zuzunehmen. Wir beobachteten in den letzten Jahren eine zunehmende Anzahl von Patienten mit massiven oropharyngealen Schwellungen, die bis zur lebensbedrohlichen Verlegung der oberen

Atemwege führen konnten. Die Behandlung eines Patienten, der wegen eines exzessiven Angioödems der Zunge tracheotomiert werden mußte, war Anlaß, das Auftreten dieses Krankheitsbildes näher zu untersuchen.

Dieser 76jährige Patient (W.H., geb. 1924) wurde seit 3 Jahren aufgrund einer arteriellen Hypertonie mit dem ACE-Hemmer Lisinopril behandelt. Die Einnahme des Medikaments blieb bis zu dieser Ödemattacke nebenwirkungsfrei. Ohne für den Patienten ersichtlichen Anlaß trat jedoch innerhalb weniger Minuten eine Schwellung im Bereich des Zungengrundes sowie Schluckbeschwerden und Luftnot auf. Der hinzugezogene Notarzt verabreichte intravenös 250 mg Prednisolon und veranlaßte eine stationäre Einweisung. Bei der Aufnahmeuntersuchung in der Klinik zeigte sich zunächst eine leichte Schwellung von Uvula, Gaumenbögen und Zunge. Bei fortbestehender Luftnot erhielt Herr H. erneut intravenös Prednisolon und es kam zu einer kurzfristigen Besserung der Atembeschwerden. Weitere 5 Stunden später klagte der Patient über eine akute Schwellungszunahme der Zunge und es wurden nochmals 500 mg Prednisolon intravenös verabreicht. Trotz dieser Medikation war die Zungenschwellung allerdings sehr rasch progredient. Bei inspiratorischem Stridor und schon tennisballgroßer Zunge war eine sofortige Nottracheotomie erforderlich (Abbildung 1). Nach der Tracheotomie kam es zu einer raschen Besserung der Symptomatik. Die Zungenschwellung war innerhalb der nächsten 24 Stunden deutlich rückläufig. Am vierten Tag nach Behandlungsbeginn konnte das Tracheostoma verschlossen und Herr H. bald darauf entlassen werden.



Aspekt eines Patienten mit einem ACE-Hemmer-assoziierten Angioödem unmittelbar vor der notfallmäßig erforderlichen Tracheotomie.

Hier liegt bereits eine fast vollständige Obstruktion der oberen Atemwege durch die tennisballgroße Zunge vor.

*Abbildung 1*

*Aspekt eines Patienten mit akutem ACE-Hemmer-assoziierten Angioödem*

Unter dem Eindruck dieses dramatischen Krankheitsverlaufes untersuchten wir retrospektiv alle Fälle von Patienten mit derartigen Schwellungen, die in unserer Klinik im Zeitraum vom 01. Januar 1988 bis zum 31. Dezember 2001 therapiert wurden.

Die vorliegende Untersuchung sollte die Häufigkeit der verschiedenen Formen und Ursachen von angioneurotischen Ödemen im Alltag einer HNO-Klinik aufzeigen und klären, ob sich der Eindruck über eine Zunahme derartiger Angioödeme auch anhand der Auswertung der Fallzahlen bestätigt. Darüberhinaus sollte untersucht werden, ob insbesondere ein ätiologischer Zusammenhang mit ACE-Hemmern auch statistisch nachvollziehbar ist. Anhand einer Nachbefragung der Patienten wollten wir einen Eindruck über das Rezidivrisiko erhalten. Dies sollte zu einer möglichen Identifizierung von Risikogruppen beitragen.

## **II. Das Angioneurotische Ödem**

Angioneurotische Ödeme entstehen durch Permeabilitätserhöhung der Gefäße der Haut- und Schleimhautgefäße. Diese Störung kann angeboren oder erworben sein und ist durch akut auftretende Schwellungen mit einer Dauer von 48-72 Stunden, gelegentlich auch bis zu einer Woche gekennzeichnet [1]. Eine Vorhersage in Bezug auf zeitliches Auftreten und die Grad der Ausprägung ist bisher nicht möglich. Verschiedene vasoaktive Substanzen aus unterschiedlichen biochemischen Systemen des Körpers werden mit der Entwicklung von Angioödem in Zusammenhang gebracht. Hierzu zählen Mediatoren wie Histamin, verschiedene Prostaglandine, Leukotriene, der aktivierte Plättchenfaktor und Bradykinin [2]. Die Bedingungen für das Freisetzen der verschiedenen Mediatoren wurden ebenfalls untersucht. Mehrere Mechanismen wie die chemische und biochemische, physikalische und immunologische Aktivierung der Stoffwechselwege wurden diskutiert [3].

Auch wenn bisher kein Konsensus über die Einteilung der Angioödeme besteht, so ist zumindest die Unterscheidung in proinflammatorisch vermittelte Angioödeme und Angioödeme durch angeborenen oder erworbenen C1-Esteraseinhibitormangel praktikabel. Bereits von Landerman wurden 4 Gruppen des Angioneurotischen Ödems unterschieden: 1. das hereditäre Angioödem (HAE), 2. das hereditäre allergische Ödem, 3. das nonhereditäre allergische Angioödem und 4. das idiopathisch (oder sporadisch) auftretende Angioödem [4]. Weitere Ursachen lassen sich differenzieren und einordnen. Allerdings wird die Einteilung bisher nicht einheitlich vorgenommen (Tabelle 1).

<b>Immunologisch</b>	
IgE-vermittelt „allergisch“	Nahrungsmittel (Meeresfrüchte, Milchprodukte, Obst, Schokolade, Nüsse), Medikamente, Inhalativa, chemische Zusatzstoffe
immunkomplexvermittelt	Serumkrankheit, systemischer Lupus erythematodes (SLE), Transfusionszwischenfälle
<b>C1-INH-Mangel oder Funktionsstörung</b>	
hereditär (HAE)	Typ I (C1-INH-Mangel, ca. 85% d.F.) Typ II (C1-INH-Funktionsstörung, 15% d.F.)
erworben (AAE)	lymphoproliferative Erkrankungen (lymphatische Leukämie, M. Waldenström, Myelome, Myelofibrose)
<b>pharmakologisch</b>	
pseudoallergisch	ASS-Additiva-Intoleranz, Anstrengungsanaphylaxie, Angioödeme mit Blut- und Gewebeeosinophilie
histaminvermittelt	verschiedene Substanzen (Morphin, Codein, Muskelrelaxantien, Kontrastmittel u.a.), Angioödeme bei Kontakturtikaria
idiosynkratisch	NSAID, ACE-Hemmer
<b>physikalisch</b>	
durch Mastzelldegranulation	Kälte, Wärme, Strahlung, Sonnenlicht, Wasser, Vibration
<b>idiopathisch</b>	
	maligne Grunderkrankungen, entzündliche Erkrankungen, Echinokokkose, Vaskulitis Churg-Strauss, stauungsbedingt bei Mediastinaltumoren und Herzinsuffizienz

Tabelle 1

Ursachen für das Auftreten von Angioödemem (modifiziert nach Gelfand 1979 [5], Legendre 1999 [6])

Bei jedem akuten oropharyngealen Ödem müssen sowohl die verschiedenen Formen eines hereditären Angioödems (HAE) als auch die erworbenen Formen (AAE) in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Das hereditäre angioneurotische Ödem (HAE) führt zur Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems, zur Fibrinolyse und zur klassischen Komplementaktivierung [7]. Darüberhinaus wird die Funktion der Thrombozyten gestört und die Neigung zur Thrombozytenaggregation erhöht [8]. Zahlreiche Studien legen nahe, daß die Mediatoren des Angioödems außerdem durch Aktivierung des Kontaktsystems entstehen [9,10,11,12,13,14]. Am Ende der Aktivierung der verschiedenen Systeme steht beim HAE eine unkontrollierte Vasodilatation, verbunden mit einem kapillären Leck, welches zur Plasmaextravasation und Gewebeödemen führt. Die Unterscheidung der Formen des HAE Typ I und HAE Typ II (und HAE Typ III) erfolgt anhand der unterschiedlichen Beeinträchtigung des C1-Esterase-Inaktivators (C1-INH). C1-INH ist das Regulatorprotein der Komplementkaskade und hemmt Proteinasen des Gerinnungsablaufes. Beim häufigeren HAE Typ I sind als Folge des autosomal dominant vererbten genetischen Defektes die Plasmaspiegel von C1-INH vermindert [15]. Bei dem Typ II können die Plasmaspiegel normal oder sogar erhöht sein. Hier liegt eine Funktionsstörung des C1-INH vor. Vom HAE Typ II wird ein weiterer Typ III abgegrenzt. Das dort vorliegende funktionslose C1-INH-Protein unterscheidet sich vom Typ II nur elektrophoretisch. Bei Mangel oder Funktionslosigkeit von C1-INH werden durch die C1-Esterase die erste Komponente des Komplementsystems (C1) in seine aktive Form überführt und die weiteren Schritte dieses biochemischen Systems aktiviert. C3a und C5a sind Produkte dieses Systems, besitzen eine vasoaktive Wirkung und können zu Gewebeödemen und inflammatorischen Reaktionen führen.

Das HAE Typ I ist die häufigste Form: Sie liegt in etwa 85% der Fälle vor. Bei etwa 15% der Patienten ist ein HAE Typ II nachweisbar. Der Typ III wurde bisher nur in Einzelfällen nachgewiesen. Insgesamt gesehen sind die angeborenen Formen des angioneurotischen Ödems selten [16,17,18] und

machen nur etwa 1 Prozent aller Angioödeme aus. Sie sind jedoch mit einer hohen Mortalität von bis zu 50% d.F. verbunden [18]. Die Symptome einer Ödemattacke eines HAE sind vielfältig und den anderen Formen von Angioödemen vergleichbar. Sie können im Zusammenhang mit Triggermechanismen vielfältiger Art auftreten.

Die nahezu immer im Erwachsenenalter auftretenden erworbenen Formen des Angioödems („acquired angioedema“, AAE) mit einem C1-INH Mangel sind ursächlich oft mit lymphoproliferativen Erkrankungen oder Autoantikörpern gegenüber C1-INH verbunden [19,20]. Durch zirkulierende Antikörper oder eine lymphoproliferativen Erkrankung kommt es hier zu einem erhöhten Verbrauch des C1-INH-Regulatorproteins. Die Unterscheidung der verschiedenen Formen von erworbenen Angioödemen erfolgt ebenfalls anhand des C1-Esterase-Inaktivators C1-INH. Das AAE Typ I weist eine C1-INH-Verminderung auf. Ursache soll ein erhöhter Verbrauch von C1-INH aufgrund einer verstärkten C1-Aktivierung sein. Der AAE Typ II weist eine durch Autoantikörper bedingte Funktionslosigkeit des C1-INH auf. Gelegentlich ist die Differenzierung zwischen dem AAE Typ I und II erschwert, da auch Mischformen dieser beiden Krankheitsbilder auftreten können.

Eine Vielzahl von Medikamenten stehen in dem Ruf, durch Wechselwirkungen mit proinflammatorischen Systemen der Plasmaproteine ein angioneurotisches Ödem auslösen zu können. Derzeit gilt die Wirkstoffgruppe der ACE-Hemmer als die häufigste der medikamentenbedingten Ursachen. Die Zuordnung der ACE-assoziierten Angioödeme zu den AAE orientiert sich an den vorwiegenden Reaktionen des Organismus und den nachweisbaren laborchemischen Veränderungen. Nach Einführung des ACE-Hemmers Captopril zu Beginn der 80er Jahre lagen schon bald erste Fallberichte von kutanen Reaktionen vor. So berichtete Wilkin 1980 bereits von 21 Fällen derartiger Nebenwirkungen und nahm einen kininvermittelten Mechanismus an [21]. Der erste umfassende Fallbericht mit der Beschreibung eines oropharyngealen Angioödems in

Zusammenhang mit Captopril stammt aus dem Jahr 1984 [22]. Allerdings ist auch bis heute der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus noch nicht vollständig geklärt. Zur Zeit werden folgende Erklärungen diskutiert: Das unspezifisch wirksame „angiotensin-converting-enzyme“ (ACE), auch als Kininase II bezeichnet, fungiert als Katalysator für die Umwandlung von Angiotensin II aus Angiotensin I. Angiotensin II ist die stärkste vasopressorische Substanz des Organismus. Das Enzym ACE katalysiert jedoch auch die Inaktivierung des stark vasodilatatorischen Bradykinins und der Substanz P. Durch die Hemmung dieses Schlüsselenzyms wird somit auf verschiedenen Wegen eine Vasodilatation hervorgerufen, die zum Angioödem beiträgt. Therapeutisches Ziel der Gabe von ACE-Hemmern ist ein Mangel an Angiotensin II. Unerwünscht kommt es nebenbei jedoch auch zur Anhäufung von Bradykinin und Substanz P. Diese Substanzen induzieren vorzugsweise in kutanen Strukturen eine systemische Vasodilatation und Steigerung der Gefäßpermeabilität mit nachfolgender Extravasation von Flüssigkeit [23]. Da Verbindungen zwischen dem Bradykinin- und dem Prostaglandinsystem bestehen, wird zusätzlich eine Potenzierung des bradykinininduzierten Effekts durch Prostaglandine angenommen [24]. Darüberhinaus gilt eine direkte Wechselwirkung von ACE-Hemmern mit den Rezeptoren für Bradykinin, insbesondere dem B<sub>2</sub>-Rezeptor als gesichert [25,26,27]. Zusätzlich wurde auch eine direkte Aktivierung des B<sub>1</sub>-Rezeptors beschrieben [28]. Bradykinin allein jedoch löst wahrscheinlich kein Angioödem aus. Dies läßt sich aus der Beobachtung ableiten, daß Patienten mit Hyperbradykininismus keine Angioödeme entwickeln. Außerdem ist ein Anstieg der Bradykininserumkonzentration bei der Einnahme von ACE-Hemmern regelmäßig zu beobachten. Es bedarf offensichtlich eines Triggermechanismus, der zur Dekompensation des Bradykininsystems mit Ödementstehung führt. Nach Slater et al. liegt ein genetisch determinierter Mangel des Enzyms Carboxypeptidase N (Kininase I) vor. Dieses inaktiviert ebenfalls Bradykinin. Ein Mangel dieses Enzyms könnte für die Ödemgenese verantwortlich sein [29,30].

Es bestehen vielfältige Interaktionen zwischen dem Kallikrein-Kinin-System, der klassischen Komplementaktivierung sowie den Plasmaenzymen der Gerinnung und Fibrinolyse. So vermag jeder Zustand, der zu einer Aktivierung von Gerinnung, Fibrinolyse oder der Komplementkaskade führt, sekundär das Kallikrein-Kinin-System zu aktivieren [31] (Abbildung 2). C1-INH hingegen wirkt über das Komplementsystem und Plasmin indirekt hemmend auf die Bradykininausschüttung. Die Bedeutung von Substanz P und des Komplementsystems bei Aktivierung und Ablauf dieser Kaskade sind ebenfalls noch nicht klar. Zumindest könnte eine durch ACE-Hemmer induzierte und über Substanz P vermittelte Mastzelldegranulation mit Histaminfreisetzung ausgelöst werden. Allerdings scheint dieser Mechanismus nur eine sehr untergeordnete Bedeutung zu besitzen [32], denn therapeutisch eingesetzte H1-Rezeptorantagonisten bleiben bei Angioödemem wirkungslos. Das Vorliegen eines genetischen Polymorphismus des ACE ist ebenfalls eine denkbare Erklärung für die unterschiedlichen Reaktionen der Patienten auf die Gabe von ACE-Hemmern. Ob die Auslösung eines Angioödems auch abhängig von der Dosierung des ACE-Hemmers ist, wird gegenwärtig noch untersucht. Nach Roberts et al. sei diese Wirkung von ACE-Hemmern unabhängig von der Dosierung zu beobachten [33]. Anderer Ansicht zufolge seien einige Nebenwirkungen der ACE-Hemmer sehr wohl dosisbedingt, und die Berücksichtigung führe zu einer Abnahme von unerwünschten Medikamentenwirkungen [34]. Eine Ödemattacke kann unmittelbar nach Verabreichen der ersten Dosis des Medikaments auftreten, oder aber auch erst nach einer langzeitigen nebenwirkungsfreien Einnahme manifest werden. Betroffen sind meist Patienten im höheren Lebensalter. Allerdings werden ACE-Hemmer in diesen Altersgruppen auch besonders häufig verschrieben. Neben den angeführten Unklarheiten bezüglich des Zusammenhangs zwischen Dosierung und Ödementwicklung bestehen weitere Unsicherheiten: Über geschlechtsspezifische und rassische Unterschiede bei ACE-Hemmer-assoziierten Angioödemem sowie die Definition von Risikogruppen wird derzeit kontrovers diskutiert.

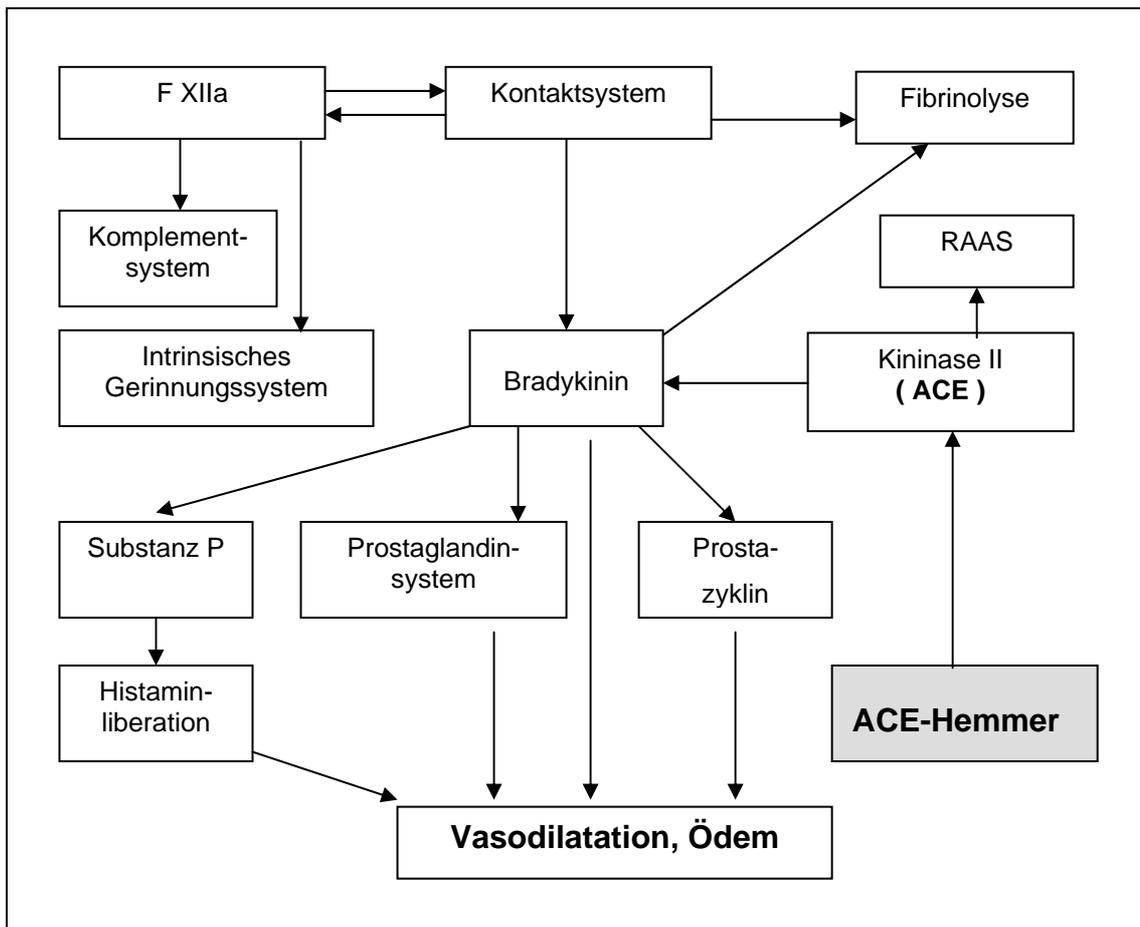


Abbildung 2

Schematischer Überblick über wichtige Stoffwechselsysteme, die durch die Blockierung der Kininase II (ACE) beeinflusst werden. Die kaskadenartigen Abläufe der enzymatischen Systeme und der gegenseitigen Aktivierung kennzeichnen auch die multifaktorielle Genese des Angioödems unter der Therapie mit ACE-Hemmstoffen

### **III. Patientengut und Methoden**

Für die Untersuchung wurden die Krankenakten aller Patienten mit akutem Angioödem retrospektiv ausgewertet, die im Zeitraum vom 01. Januar 1988 bis zum 31. Dezember 2001 in der Klinik für HNO-Heilkunde stationär behandelt wurden. In die Auswertung einbezogen wurden alle weiteren verfügbaren Unterlagen der betroffenen Personen, die in anderen Fachabteilungen des Krankenhauses angefertigt oder bereits vor 1988 angelegt wurden. Wir erhielten so beobachtbare Verläufe von bis zu 20 Jahren.

Außerdem erfolgte eine Nachbefragung anhand eines standardisierten Fragebogens (Anhang-Abbildung 2). Konnte Patienten der Fragebogen nicht zugesandt werden, wurden zunächst die damals angegebenen Hausärzte befragt. Führte dies nicht zu dem erhofften Kontakt mit dem Patienten, wurden die örtlichen Behörden (Einwohnermeldeämter) um Auskunft über den Verbleib des Patienten gebeten. Die Angaben der Patienten wurden um die entsprechenden Auskünfte der weiterbehandelnden Ärzte erweitert. Bei inzwischen verstorbenen Patienten konnten lediglich die Angaben der jeweiligen Hausärzte für weitergehende Auswertungen hinzugezogen werden. Mit Hilfe des Fragebogens sollten der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens sowie die Häufigkeit und Lokalisation des Angioödems und der mögliche Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme oder einer Allergie ermittelt werden. Darüberhinaus wurden Beschwerden wie Stridor, Schluckbeschwerden oder Schmerzen während der Ödementwicklung erfragt. Alle Patienten wurden um Auskunft gebeten, ob das Auftreten des Angioödems im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten stand. Außerdem wurde erfragt, welche Präparate nach dem Klinikaufenthalt eingenommen wurden und ob erneute Ödemattacken aufgetreten waren.

#### **IV. Ergebnisse**

Im Zeitraum vom 01. Januar 1988 bis zum 31. Dezember 2001 wurden insgesamt 19190 Patienten in der Klinik für HNO-Heilkunde behandelt.

Deren Unterlagen wurden zunächst dahingehend geprüft, ob sich hinter der Aufnahmediagnose ein angioneurotisches Ödem verbergen könnte (Tabelle 2).

##### **Aufnahmediagnosen:**

- Stridor
- Schwellungen im oropharyngealen Bereich unklarer Ursache
- akute Schluckbeschwerden unklarer Ursache
- Quincke-Ödem
- Verdacht auf hereditäres angioneurotisches Ödem
- Verdacht auf C1-Esterase-Inhibitormangel
- Verdacht auf akutes entzündliches Geschehen mit Schwellung im Kopf- Hals- Bereich
- allergische Reaktion mit kutaner/ subkutaner Schwellung
- Trauma im oropharyngealen Bereich mit nachfolgender Schwellung
- unklare, akut aufgetretene Tumore
- infizierte Tumore
- Bestrahlungsfolgen
- Zustand nach Insektenstichen im Kopf-Hals-Bereich
- medikamenteninduziertes Ödem

##### *Tabelle 2*

*Aufnahmediagnosen der Patienten, bei denen der Zusammenhang der Schwellung mit einer ACE-Hemmer-Einnahme untersucht wurde.*

Bei 121 Patienten ergab die folgende eingehende Sichtung der Dokumentationen das Vorliegen eines akuten Angioödems zum Aufnahmezeitpunkt.

In den Jahren 1988 bis 2001 wurden Angioödeme unterschiedlich häufig, jedoch mit einer zunehmenden Tendenz registriert. War die **Häufigkeit** von Angioödemem in den Jahren 1988 bis 1993 weitgehend konstant, so vervierfachte sich die jährliche Fallzahl bis zum Ende des Beobachtungszeitraums 2001 (Diagramm 1).

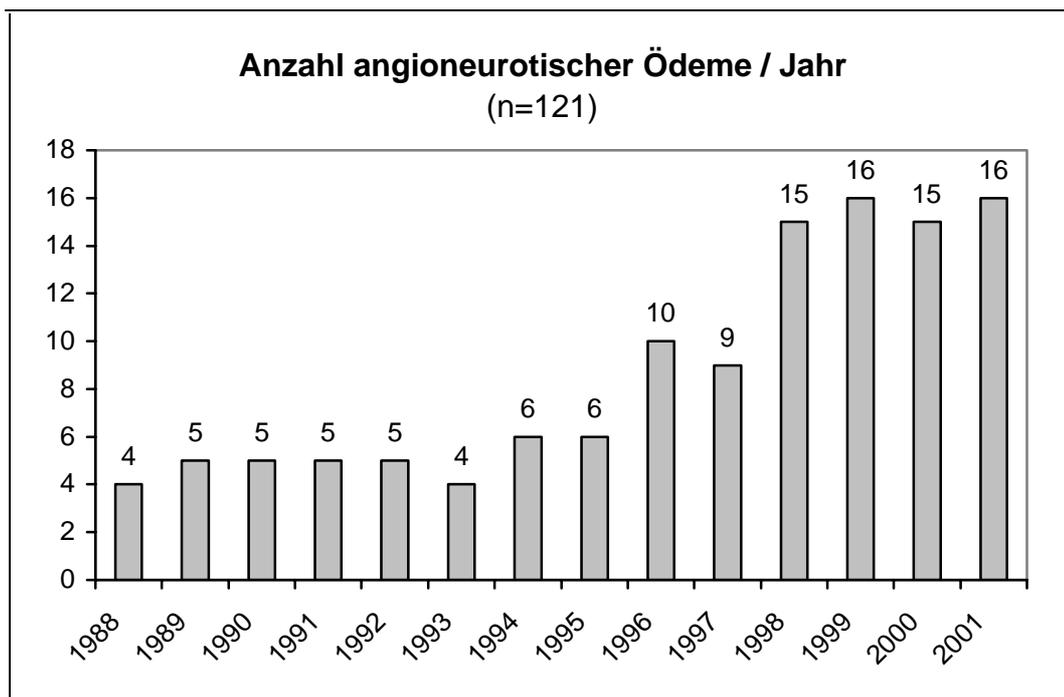
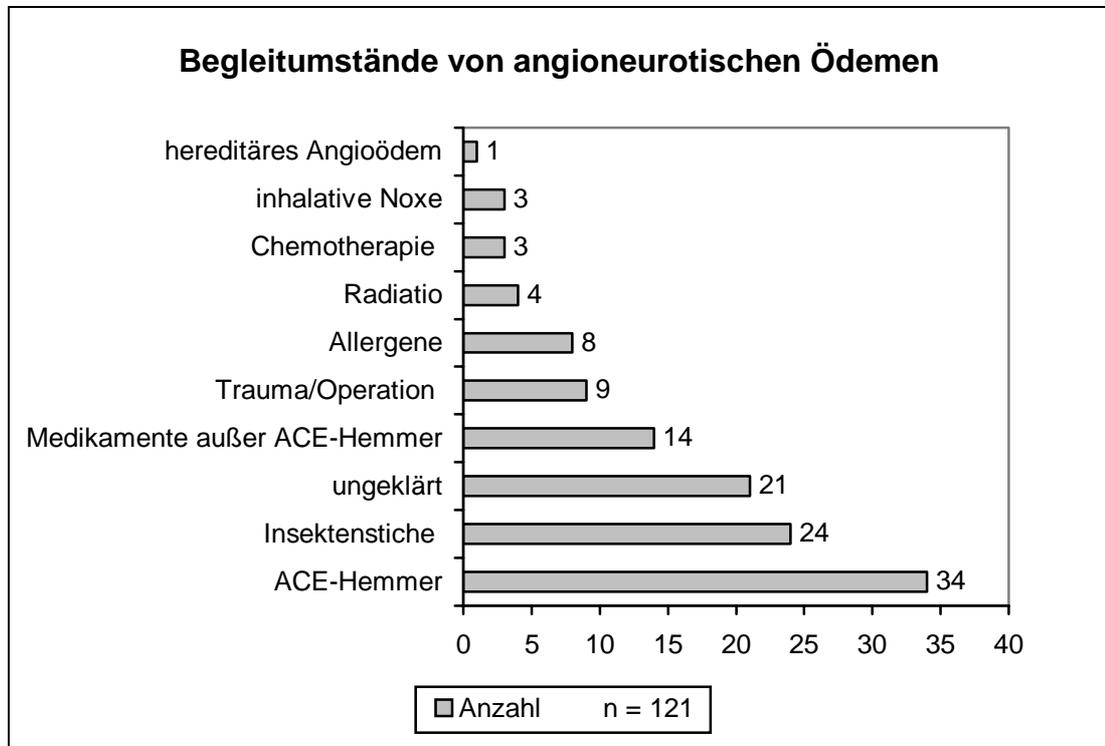


Diagramm 1:

*Anzahl von Fällen angioneurotischer Ödeme / Jahr*

Eine Vielzahl von **Ursachen** für die Auslösung des Ödems wurden registriert (Diagramm 2). In 34 Fällen lag ein Angioödem in Zusammenhang mit ACE-Hemmer-Einnahme vor. Diese stellte somit die größte Einzelgruppe dar. Diese Gruppe der Patienten wird als Subgruppe gesondert betrachtet. Keiner der verbleibenden 87 anderen Patienten wurde mit ACE-Hemmern behandelt. In absteigender Häufigkeit waren die Angioödeme mit Insektenstichen (24 Fälle), der Einnahme von Medikamenten- außer ACE-Hemmern- (14 Fälle), mit Trauma oder Operation (9 Fälle), Allergien (8 Fälle), Radiatio (4 Fälle), Chemotherapie (3 Fälle) und dem Kontakt mit inhalativen Noxen (3 Fälle) assoziiert. Nur bei einem Patienten war ein

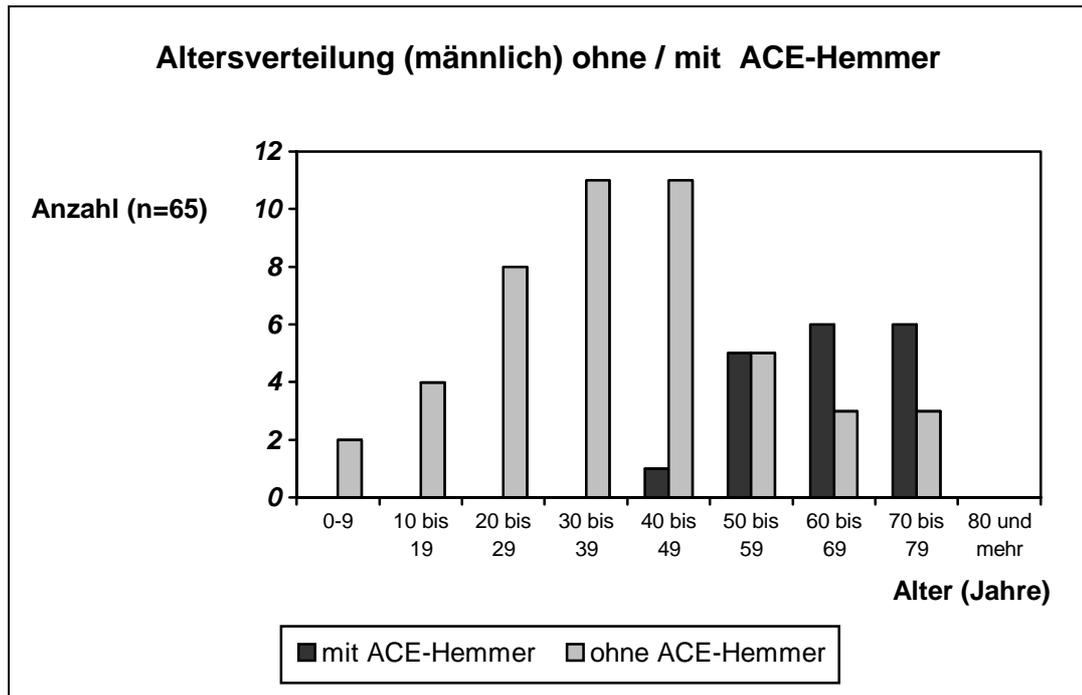
hereditäres Angioödem bekannt. Bei 21 Fällen trat das Angioödem spontan ohne erkennbare Ursache auf.



*Diagramm 2*

*mögliche Auslöser bzw. Begleitumstände, deren ursächliche Wirkung auf die Entwicklung von angioneurotischen Ödemen untersucht wurde*

Alle 121 Patienten (65m., 56w.) wurden stationär aufgenommen und medikamentös behandelt. 5 Patienten (3m., 2w.) standen zunächst unter intensivmedizinischer Betreuung. In 3 Fällen (3m.) war eine notfallmäßige Tracheotomie nicht zu vermeiden. Bei 90 Patienten war das angioneurotische Ödem erstmalig aufgetreten, in 28 d.F. handelte es sich um ein Rezidiv. Das **Durchschnittsalter** der männlichen Patienten lag bei 46,0 Jahren, jedoch wies die Gruppe der Männer mit ACE-Hemmer-Therapie mit 63,7 Jahren ein deutlich höheres Lebensalter auf. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten ohne ACE-Hemmer dagegen betrug 39,3 Jahre (Diagramm 3).

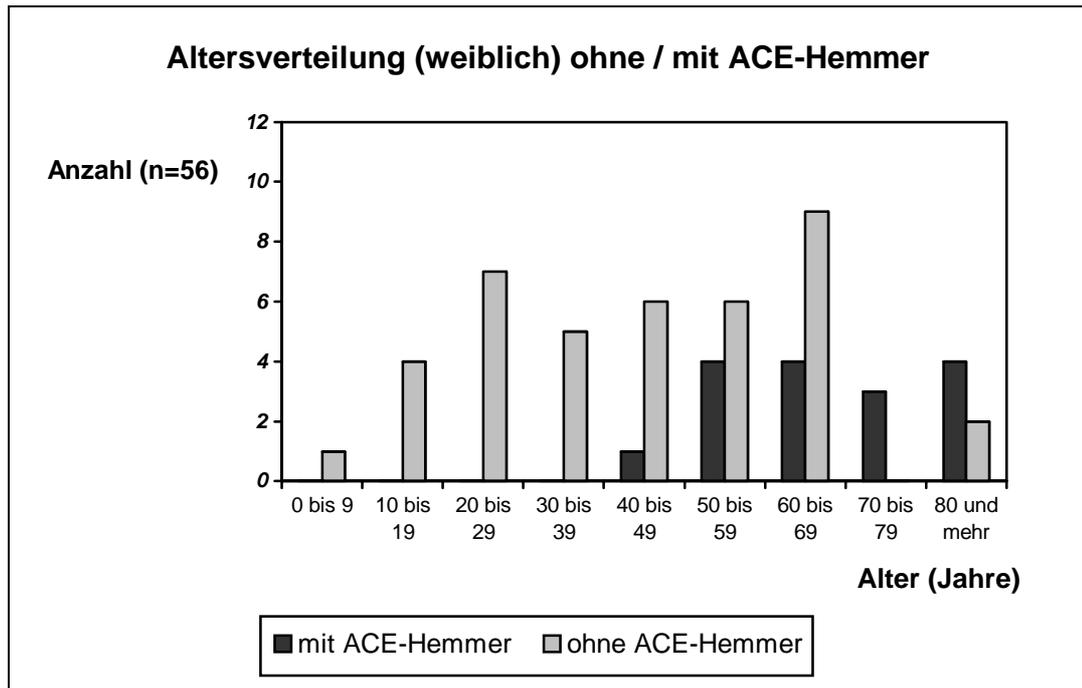


*Diagramm 3*

*Altersverteilung des Angioödems beim männlichen Geschlecht mit / ohne ACE-Hemmer-Therapie*

Das Durchschnittsalter aller weiblichen Patienten lag bei 50,4 Jahren. Auch hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied des Durchschnittsalters der Patientinnen mit ACE-Hemmern (66,8 Jahre) gegenüber den Patientinnen ohne ACE-Hemmer (43,9 Jahre).

(Diagramm 4).



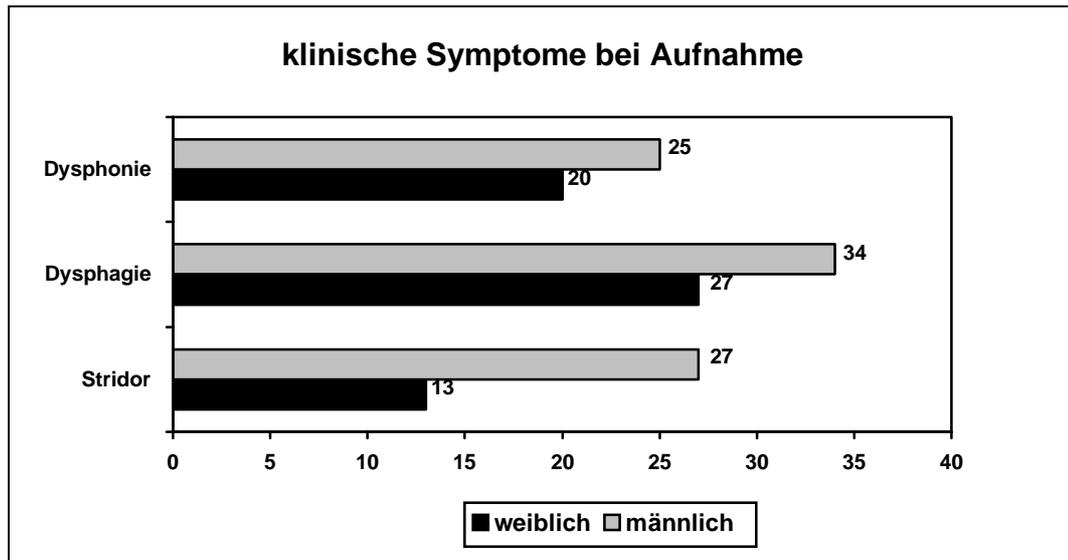
*Diagramm 4*

*Altersverteilung des Angioödems beim weiblichen Geschlecht mit / ohne ACE-Hemmer-Therapie*

Die Unterschiede in der Alterstruktur des Gesamtkollektivs gegenüber der Subgruppe mit ACE-Hemmer-Therapie erklärt sich durch den Einfluß der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die ein Angioödem durch Insektenstiche erlitten hatten. Keiner dieser Patienten war älter als 50 Jahre, darüberhinaus waren im Gesamtkollektiv auch Kinder vertreten. Demgegenüber werden die ACE-Hemmer erst bei Patienten im höheren Lebensalter verschrieben.

Die klinischen **Symptome** der Patienten waren durch Stridor, Dysphonie oder Dysphagie gekennzeichnet (Diagramm 5). Bei Aufnahme litten 40 Patienten (13w., 27m.) unter Stridor, 61 Patienten (27w., 34m.) unter Schluckbeschwerden und 45 d.F. (20w., 25m.) unter kloßiger Stimme.

Einige Patienten klagten über mehrere gleichzeitig aufgetretene klinische Symptome. Das Auftreten von Stridor bei einem Drittel der Fälle kennzeichnet die u.U. lebensbedrohliche Situation eines Patienten mit akutem Angioödem.



*Diagramm 5*

*klinische Symptome der Patienten bei Aufnahme (Gesamtkollektiv)*

Die während der Aufnahmeuntersuchung dokumentierten **Befunde** verweisen auf Schwellungen in unterschiedlichen Bereichen der Kopf-Hals-Region (Diagramm 6). Hierbei wiesen 43 Patienten (23w., 20m.) Schwellungen der Zunge auf, in 29 d.F. (15w., 14m.) lag eine Lippenschwellung, bei 31 Patienten (18w., 13m.) eine Mundbodenschwellung vor. Wangenschwellungen waren bei 30 Patienten (15w., 15m.) zu verzeichnen. Spiegelbefundlich waren durch Schwellungen in 28 Fällen der Larynx (9w., 19m.), in 18 Fällen die Aryknorpel (3w., 15m.), in 23 Fällen der supraglottische Raum (5w., 18m.), sowie in 20 Fällen (7w., 13m.) die Gaumenbögen betroffen. 35 Patienten (15w., 20m.) zeigten ein Ödem der Uvula.

In 33 Fällen (15w., 18m.) waren Schwellungen auch an anderer Lokalisation, wie z.B. Schwellungen der Augenlider zu erkennen. Die Mehrzahl der Patienten zeigte mehrere Schwellungen gleichzeitig.

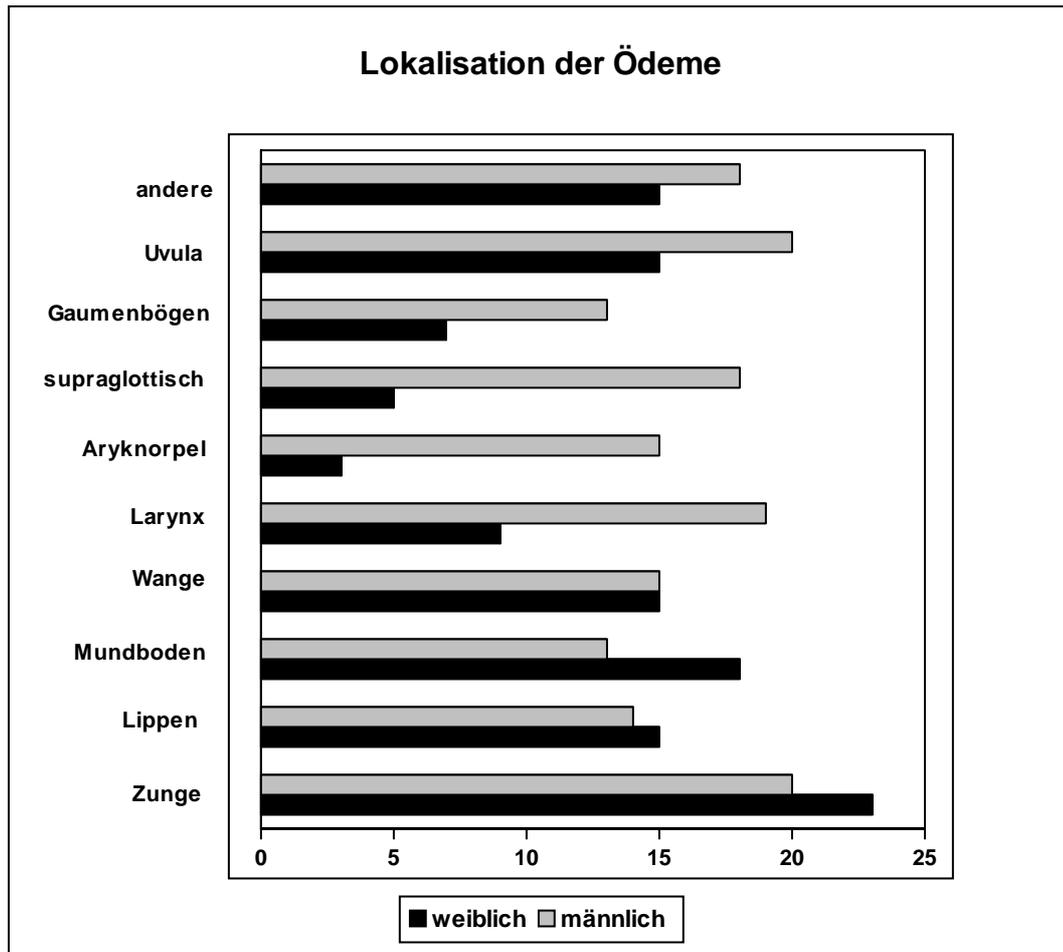


Diagramm 6

Lokalisation der Ödeme lt. Untersuchungsbefund

### V.I. Subgruppe ACE-Hemmer-assoziiertes Angioödem

Die Häufigkeit der ACE-Hemmer-assoziierten Angioödeme nahm im Laufe der Jahre deutlich zu (Diagramm 7).

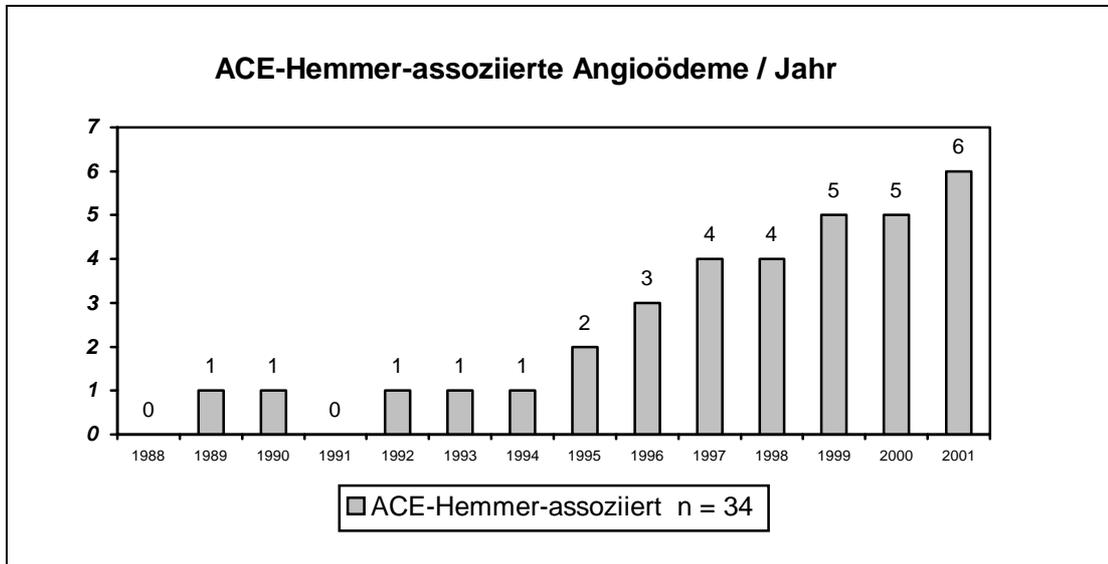


Diagramm 7

Fallzahl ACE-Hemmer-assoziiertes Angioödem / Jahr

Der prozentuale Anteil der ACE-Hemmer-assoziierten Ödeme nahm im Beobachtungszeitraum ebenfalls zu (Diagramm 8).

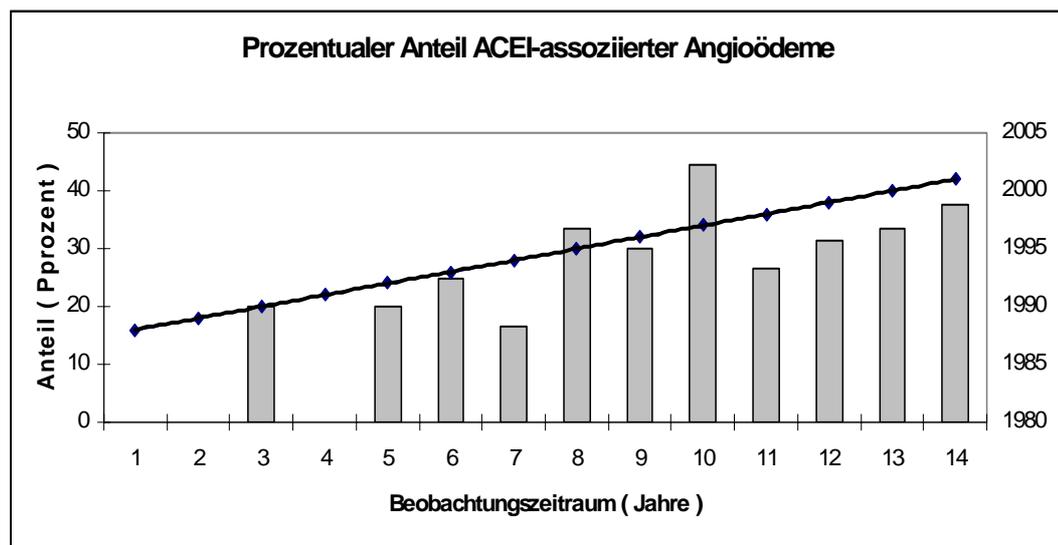


Diagramm 8

prozentualer Anteil von ACE-Hemmer-assoziiertes Angioödem / Jahr

Bei den 34 Patienten mit ACE-Hemmer-assoziierten Angioödemem handelte es sich um 16 Frauen und 18 Männer. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten betrug  $66,8 \pm 21,8$  Jahre, dies der männlichen  $63,7 \pm 14,2$  Jahre. Das Durchschnittsalter aller Patienten dieser Subgruppe lag mit 65,2 Jahren deutlich höher als beim Gesamtkollektiv (48,1 Jahre).

Die **Einnahmedauer** der ACE-Hemmer bis zum Einsetzen des angioneurotischen Ödems betrug minimal 1 Tag, jedoch überwiegend mehrere Monate bis Jahre. Im Mittel betrug das symptomfreie Intervall 55 Monate, längstens 157 Monate. Dieses lange ödemfreie Intervall war bei einer Patientin zu verzeichnen, bei den männlichen Patienten umfaßte der längste nebenwirkungsfreie Zeitraum 71 Monate. Bei 27 der Patienten war ein angioneurotisches Ödem im HNO-Bereich vorher noch nicht aufgetreten, bei 7 d.F. (3w., 4m.) handelte es sich um ein wiederholtes Ereignis. Von den 34 Patienten mit angioneurotischem Ödem unter ACE-Hemmer-Therapie gaben 7 Patienten (4w., 3m.) bei der Aufnahmeuntersuchung an, daß bei ihnen zusätzliche Allergien bekannt seien. In 6 Fällen (3w., 3m.) traten diese im Zusammenhang mit verschiedenen Lebensmitteln auf, eine Patientin hatte zusätzlich auf die Gabe von Antibiotika allergisch reagiert. Allerdings waren bei den allergischen Reaktionen keine Schwellungen im Kopf-Hals-Bereich aufgetreten. Eine weitere Patientin stand aufgrund eines bekannten HAE unter Therapie mit Danazol. 2 Patienten (1w., 1m.) nahmen zum Zeitpunkt der Ödemattacke Antiallergika ein. Eine Patientin wurde wegen eines seit 4 Jahren bekannten systemischen Lupus erythematoses (SLE) behandelt. Dies ist insofern von Bedeutung, da das Vorliegen eines SLE anerkanntermaßen als Kontraindikation zur Verschreibung von ACE-Hemmern gilt.

Bei der Aufnahmeuntersuchung litten 23 Patienten (9w., 14m.) unter Stridor, 17 Patienten (8w., 9m.) unter Schluckbeschwerden und 14 d.F. (8w., 6m.) unter einer kloßigen Stimme (Diagramm 9).

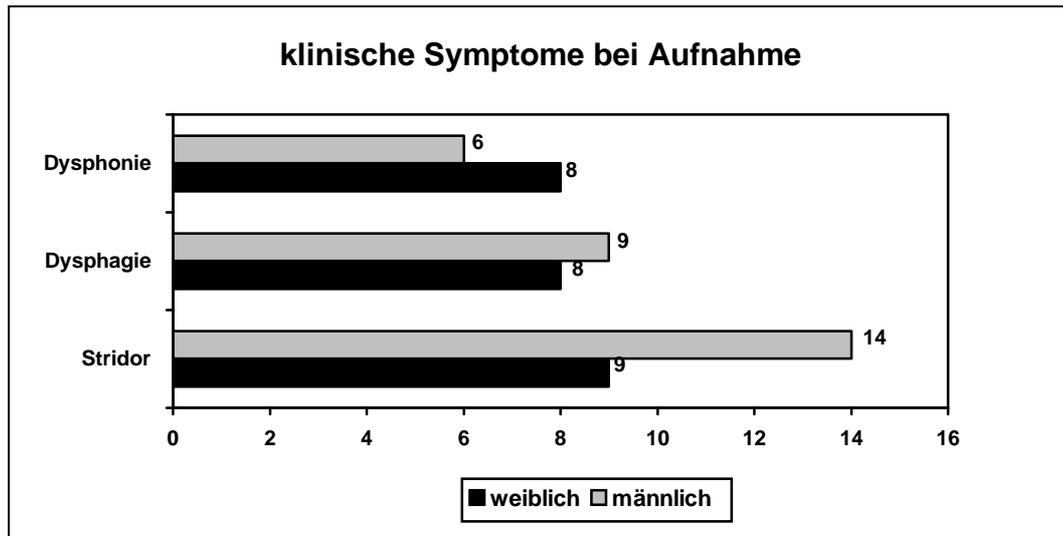


Diagramm 9

*klinische Symptome bei der Aufnahmeuntersuchung (Subgruppe ACE-Hemmer)*

Im direkten Vergleich erweist sich der **Stridor** sowohl als führendes klinisches Symptom bei ACE-assoziiertem Angioödem (Tabelle 3).

Symptom (Anzahl)	Gesamtkollektiv		ohne ACE-Hemmer		ACE-Hemmer-assoziiert	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
<b>Stridor</b> (n=40)	13	27	4 (30,8%)	13 (48,1%)	<b>9 (69,2%)</b>	<b>14 (51,9%)</b>
Dysphagie (n=61)	27	34	19 (70,4%)	25 (73,5%)	8 (29,6%)	9 (26,5%)
Dysphonie (n=45)	20	25	12 (60,0%)	19 (76,0%)	8 (40,0%)	6 (24,0%)

Tabelle 3

*Vergleich der Häufigkeit von klinischen Symptomen bei Patienten mit und ohne ACE-Hemmern (prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv in Klammern)*

Auffällig häufig wurden bei der HNO-ärztlichen Untersuchung in dieser Subgruppe Schwellungen der Zunge und des Mundbodens beobachtet (Diagramm 10). Auch in dieser Subgruppe waren häufig verschieden lokalisierte Schwellungen zur gleichen Zeit festzustellen.

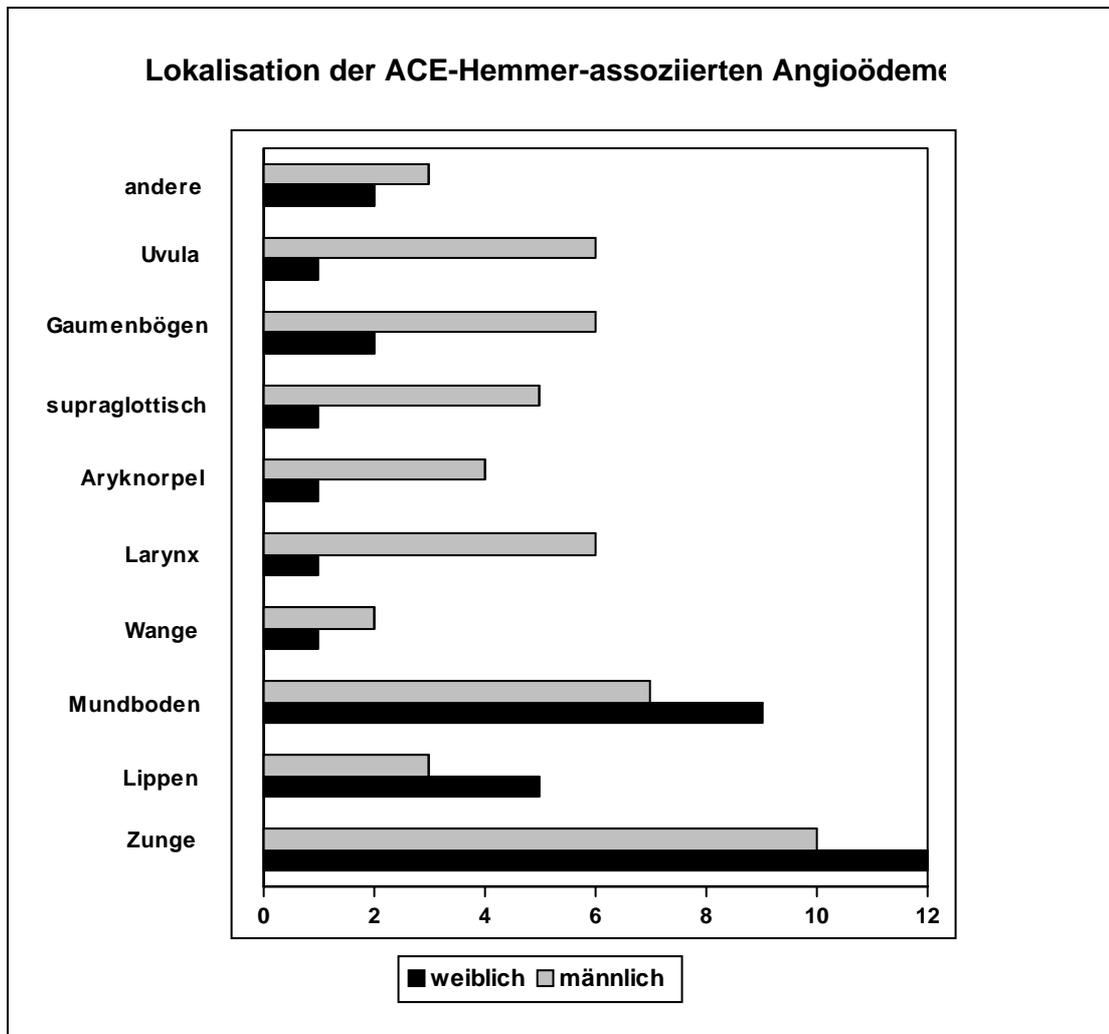
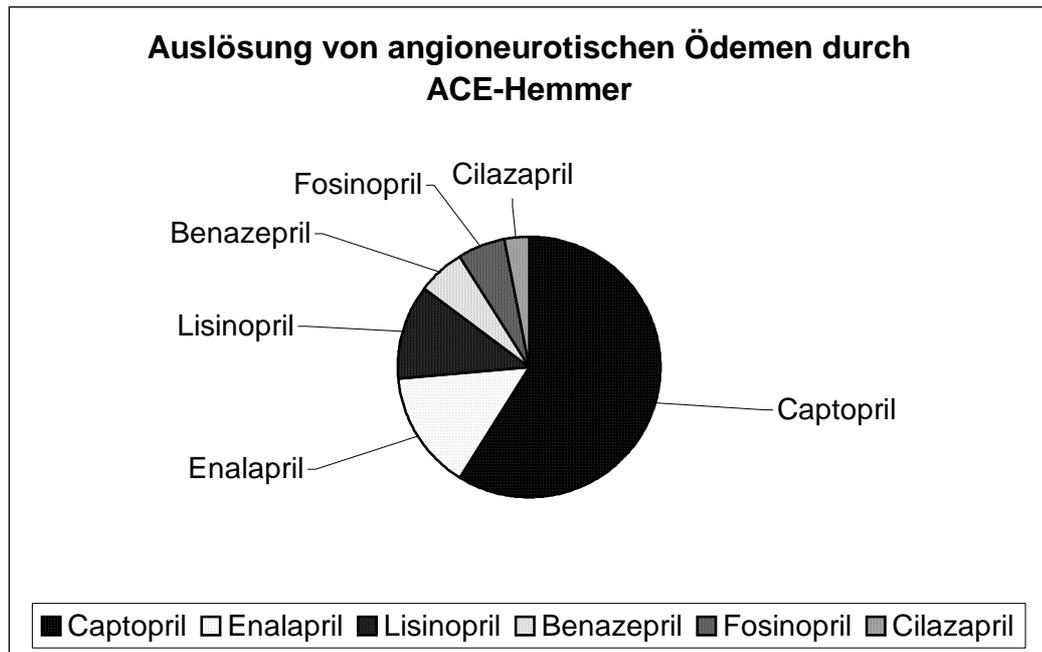


Diagramm 10

*Lokalisation der ACE-Hemmer-assoziierten Angioödeme*

Die Angioödeme traten im Zusammenhang mit verschiedenen ACE-Hemmern auf. Als Auslöser waren diese entsprechend ihrer Verschreibungshäufigkeit unterschiedlich oft vertreten (Diagramm 11).



*Diagramm 11*

*Anteil verschiedener Wirkstoffe an der Auslösung angioneurotischer Ödeme*

Die ACE-Hemmer-Therapie wurde in 22 Fällen (12w., 10m.) sofort abgesetzt. In den verbleibenden 12 Fällen war die Behandlung mit ACE-Hemmern bei der Aufnahme noch nicht bekannt, wurde aber nach Bekanntwerden noch während des Klinikaufenthaltes beendet. 4 Patienten (1w., 3m.) standen zunächst unter intensivmedizinischer Betreuung. In 3 Fällen war eine notfallmäßige Tracheotomie nicht zu vermeiden. Todesfälle aufgrund eines nicht beherrschbaren Angioödems traten nicht auf.

## V. Verlaufsbeobachtung laut Nachfrage

### V.I. Gesamtkollektiv

Zur Beurteilung des nachstationären Verlaufs galt es zu klären, ob Patienten im Anschluß an das in unserer Klinik behandelte Angioödem weitere gleichartige Attacken erlitten und diese möglicherweise auch im Zusammenhang mit antihypertensiver Medikation aufgetreten waren. Allerdings sollten auch zusätzliche anamnestische Angaben über vorausgegangene Ödemattacken erhoben werden. Hierzu wurden standardisierte Fragebögen versandt (Anhang). Zur statistischen Beurteilung wurde einer Patientengruppe ohne Angioödem (Kontrollgruppe) der gleiche Fragebogen vorgelegt. Es ist anzumerken, daß die so gewonnenen Daten rein deskriptiven Charakter haben.

Von 121 Patienten des Gesamtkollektivs wurden 119 in die Nachbefragung einbezogen. 2 Patienten waren bereits aufgrund anderer Erkrankungen in unserer Klinik verstorben, der Verlauf bei diesen somit geklärt. Eine Antwort auf die versandten Fragebögen erhielten wir in 89 Fällen (73,6%). Über die Kontaktierung der Hausärzte konnte der nachstationäre Verlauf von weiteren 19 Patienten (15,7%) ermittelt werden. Bei 11 Patienten (9,0%) war kein Informationsgewinn möglich. Zum Zeitpunkt der Befragung waren insgesamt 15 Patienten (3w., 12m.) verstorben. Insgesamt lagen uns somit auswertbare Angaben von 110 (91%) Patienten, die initial in unserer Klinik behandelt wurden, vor. Die Auswertung der Angaben erfolgte getrennt für das Gesamtkollektiv, die Subgruppe mit ACE-Hemmer-Therapie und die Kontrollgruppe ohne Angioödem.

Von den Patienten mit gesichertem Angioödem wurden folgende Angaben gemacht: Nach **früheren Angioödemattacken** befragt gaben 28 Patienten (14m.,14w.) an, daß Schwellungen des oropharyngealen Bereichs zumindest einmal bereits schon vor der Aufnahme in unsere Klinik aufgetreten waren. Der Zeitpunkt des Auftretens lag zum Teil mehrere Tage und Wochen, im längsten Fall sogar mehr als 10 Jahre zurück (Tabelle 4).

	erstmaliges Auftreten eines Angioödems vor der Behandlung in der Klinik						
Latenzzeit	< 24 h	24 - 48 h	2-7 d	1-4 Wo.	1-6 Mo	7-12 Mo.	> 12 Mo.
Anzahl (n=28)	2	2	5	1	3	6	15

Tabelle 4

*Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens eines Angioödems vor der Behandlung in der Klinik*

Bei 9 Patienten (4w., 5m.) waren bereits **vor** der Aufnahme in unsere Klinik mehrfache Ödemattacken zu verzeichnen (Tabelle 5).

	Häufigkeit von Rezidiven vor Behandlung in der Klinik			
Rezidiv	einmalig	zweimalig	3-5malig	mehr als 5malig
Anzahl (n=9)	3	1	2	3

Tabelle 5

*Häufigkeit von Rezidiven bereits vor der ersten stationären Behandlung*

Desweiteren fragten wir nach dem **Beschwerdebild** während einer Ödemattacke. Hier zeigte sich, daß in einigen Fällen von derartigen Schwellungen mehrere Regionen des Kopf-Hals-Bereiches betroffen waren. Für den Zeitpunkt des uns bekannt gewordenen Angioödems gaben 31 Patienten (18w., 13m.) an, daß Schwellungen der Zunge aufgetreten seien. Schwellungen im Bereich des Kehlkopfes traten bei 26 Patienten (12w., 14m.), auf. Zur Ermittlung der **möglichen Auslöser** der Angioödeme wurden die Patienten auch nach Allergien befragt. In 39 Fällen (22w., 17m.) war eine Allergie bereits vor der Aufnahme in die Klinik bekannt. Bei der Frage nach einem möglichen **zeitlichen Zusammenhang mit medikamentöser Therapie** ergab sich, daß bei 18 Patienten (11w., 7m.) Ödeme im oropharyngealen Bereich, die bereits vor der stationären Aufnahme in unserer Klinik aufgetreten waren, nach Einnahme von Medikamenten entstanden waren. Die eingenommenen Substanzen waren

vielfältig: Es wurden ACE-Hemmer, Antibiotika, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Omeprazol benannt, in einigen Fällen waren mehrere Medikamente (Analgetika, Antibiotika sowie Antipyretika) gleichzeitig erstmalig eingenommen worden (Tabelle 6).

	Angioödem nach Ersteinnahme von Medikamenten				
Medikament	ACE-Hemmer	Antibiotika	NSAR	Omeprazol	mehrere Medikamente
Anzahl (n=18)	11	4	1	1	3

Tabelle 6

*Medikamente als Auslöser eines erstmalig aufgetretenen Angioödems*

Die Fragen nach der **aktuellen medikamentösen Therapie** wurde wie folgt beantwortet: Zum Zeitpunkt der Befragung standen 27 Patienten (16w., 11m.) unter medikamentöser antihypertensiver Therapie (Tabelle 7). Bemerkenswerterweise erhielten 14 Patienten (8w., 6m.) derzeit einen ACE-Hemmer. Bei 9 Patienten (3w., 6m.) war diese Therapie erst nach dem aufgetretenen Angioödem begonnen, in 5 Fällen unmittelbar nach dem Klinikaufenthalt fortgesetzt worden. 4 Patienten (3w., 1m.) erhielten Angiotensin II–Blocker.

	antihypertensive Therapie nach Angioödem		
Anti-hypertensiva	ACE-Hemmer	AT-II-Blocker	andere Medikamente
Anzahl (n=27)	14	4	9

Tabelle 7

*antihypertensive Therapie bei Patienten mit bekanntem Angioödem*

Ein **erneutes Auftreten von Angioödem** nach dem Aufenthalt in unserer Klinik wurde von 9 (5w., 4m.) Patienten angegeben. Eine Patientin mit bekanntem hereditären angioneurotischen Ödem Typ III berichtete von ständig wiederkehrenden Angioödemem trotz Danazol-Therapie. Wie aus der

retrospektiven Untersuchung bereits bekannt lag bei einer Patientin ein Systemischer Lupus erythematodes (SLE) vor.

## V.II. Subgruppe ACE-Hemmer-assoziiertes Angioödem

Die gesonderte Auswertung der Nachbefragung der Patienten der Subgruppe ACE-Hemmer-assoziiertes Angioödem führte zu folgenden Ergebnissen: Innerhalb dieser Gruppe waren zum Befragungszeitpunkt mittlerweile 8 Patienten (2w., 6m.) verstorben und standen somit für eine weitergehende Auswertung nicht mehr zur Verfügung.

Nach früheren **Ödemattacken vor der stationären Behandlung** befragt, gaben 10 Patienten (7w., 3m.) an, daß Schwellungen des oropharyngealen Bereichs bereits schon vor der Aufnahme in unsere Klinik aufgetreten waren (35,7 % des Gesamtkollektivs). Diese Ödeme traten in einigen Fällen an mehreren Stellen der Kopf-Hals Region gleichzeitig auf (Tabelle 8).

Geschlecht	Zunge	Larynx	weicher Gaumen	Mundboden	Wange	sonstige Lokalisation
weiblich	7	3	2	1	1	1
männlich	3	2	2	2	1	1

*Tabelle 8*

*Lokalisation von früher aufgetretenen Schwellungen unter ACE-Hemmer-Therapie*

Die Frage nach den **Beschwerden während der Ödemattacke** wurde wie folgt beantwortet: 8 Patienten (6w., 2m.) verspürten bei Auftreten des oropharyngealen Ödems Luftnot, in 12 d.F. lagen Schluckbeschwerden vor (7w., 5m.), in 10 d.F. (6w., 4m.) kam es zu Veränderungen der Sprache.

Die Befragung hinsichtlich einer **medikamentösen Therapie** als möglichen Auslöser ergab, daß in 11 d. F. dieser Subgruppe (5w., 6m.) die Ödeme im Kopf-Hals-Bereich nach der ACE-Hemmer-Einnahme entstanden waren. Bei 4 Patienten (1w., 3m.) trat das Angioödem bereits nach der ersten Dosis des Medikaments auf. Die größte zeitliche Latenz von der Ersteinnahme des ACE-Hemmers bis zum Auftreten eines Angioödems lag bei 157 Monaten

(weibliche Patientin) bzw. 71 Monaten (männlicher Patient), im Mittel bei 59,8 Monaten bei Frauen und 45,5 Monaten bei Männern (Tabelle 9).

Geschlecht	sofortiges Auftreten	mittleres Zeitintervall	längstes Zeitintervall
weiblich	1 Fall	59,8 Monate	<b>157 Monate</b>
männlich	3 Fälle	45,5 Monate	<b>71 Monate</b>

*Tabelle 9*

*ödemfreie Intervalle nach Beginn der ACE-Hemmer-Therapie*

Zum Zeitpunkt der Befragung standen in dieser Subgruppe 18 Patienten (11w., 7m.) unter medikamentöser antihypertensiver Therapie (Tabelle 10). Es kamen verschiedene Therapiekonzepte zur Anwendung. Immerhin 13 Patienten (7w., 6m.) erhielten derzeit einen **ACE-Hemmer**. Bei 11 Patienten (4w., 7m.) war diese Therapie unmittelbar nach dem aufgetretenen Angioödem trotz der dringenden Empfehlung des Verzichts auf diese Substanzen fortgeführt worden. 3 Patienten (2w., 1m.) erhielten Präparate aus der Wirkstoffgruppe der Angiotensin II-Blocker.

Wirkstoff	antihypertensive Therapie nach ACEI-Angioödem		
	ACE-Hemmer	AT-II-Blocker	andere Medikamente
Anzahl (n=18)	13	3	2

*Tabelle 10*

*Antihypertensive Therapie zum Zeitpunkt der Nachbefragung bei Patienten mit ACE-Hemmer-assoziiertem Angioödem*

Die Befragung hinsichtlich des **erneuten Auftretens von Angioödem** nach dem Aufenthalt in unserer Klinik ergab, daß bei 5 Patienten (3w., 2 m.) Rezidive zu verzeichnen waren. 2 Patienten (1w.,1m.) wurden aufgrund eines erneuten Angioödems in unserer Klinik behandelt. Der männliche Patient hatte ein Rezidiv unter fortgesetzter Einnahme des ACE-Hemmers

(Captopril) erlitten, die Patientin stand derzeit unter der Therapie mit einem Angiotensin-II-Blocker (Valsartan). Obwohl der Anteil der Subgruppe der ACE-Hemmer-assoziierten Angioödeme nur 28 % vom Gesamtkollektiv betrug, traten 5 von 9 Rezidiven (55,6%) innerhalb dieser Gruppe auf.

Dem Anteil von nur 24,6 % der Patientinnen der Subgruppe am Gesamtkollektiv steht der hohe Anteil an Rezidiven von 60 % gegenüber.

Bei den männlichen Patienten (27,7 % des Gesamtkollektivs ) traten 40 % der Rezidive auf. Hier zeigt sich die Häufung von rezidivierenden Angioödemem beim weiblichen Geschlecht. Möglicherweise ist dies auch auf die fortgeführte Medikation mit ACE-Hemmern zurückzuführen. (Tabelle 11).

Geschlecht	ohne ACE-Hemmer		ACE-Hemmer-assoziiert	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich
Gesamtkollektiv (n=121)	40 (75,4%)	47 (72,3%)	16 (24,6%)	18 (27,7%)
ACE-Hemmer- Therapie nach Angioödem (n=14)	1 (12,5%)	0 (0)	7 (87,5%)	6 (100%)
AT-II-Blocker (n=4)	1 (33,3%)	0 (0%)	2 (66,6%)	1 (100%)
<b>Rezidive (n=9)</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>2 (50%)</b>	<b>3 (60%)</b>	<b>2 (40%)</b>

*Tabelle 11*

*Übersicht über den nachstationären Verlauf lt. Nachfrage (prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv in Klammern )*

### V.III. Kontrollgruppe

Aus dem Kreis von insgesamt 19190 behandelten Patienten wurde eine Kontrollgruppe ausgewählt und deren nachstationärer Verlauf ebenfalls mit Hilfe des Fragebogens ausgewertet. Hierfür wurden 120 Fragebögen versandt. Diese Patienten wurden im matched pair-Verfahren in Alter und Geschlecht zugeordnet, sodaß sich die Kontrollgruppe aus 55 weiblichen und 65 männlichen Personen zusammensetzte. Kein Patient der Kontrollgruppe hatte bei Aufnahme zur stationären Behandlung in unserer Klinik Beschwerden im Sinne eines akuten oropharyngealen Ödems. 69 Patienten beantworteten unsere Fragen (57,5%). Hausärztliche Informationen konnten über 32 Patienten (26,7%) gewonnen werden. Die Hausärzte teilten das Ableben von 7 Patienten (2w.,5m.) mit. In 19 d.F.(15,8%) lagen keine auswertbaren Angaben vor. Aus der Kontrollgruppe war somit die Auswertung von Informationen von 101 Patienten (84,2%) möglich.

Die Auswertung der Nachbefragung der Kontrollgruppe führt zu folgenden Ergebnissen: Auf die Frage nach **Schwellungen des Kopf-Hals-Bereichs**, die **vor** ihrem stationären Aufenthalt in unserer Klinik aufgetreten waren, berichteten 6 Patienten (5w., 1m.) von derartigen Ereignissen. Diese Schwellungen stellten jedoch in keinem Fall den aktuellen Aufnahmegrund dar. 2 Patientinnen hatten Schwellungen nach Insektenstichen, 1 Patient nach dem Verzehr von Obst entwickelt. Bei 3 Patienten fand bei selbstlimitierendem Ereignis keine ärztliche Vorstellung statt.

Die Patienten wurden nach den **Lokalisationen der Schwellungen** befragt. Die Ödeme traten an verschiedenen Stellen der Kopf-Hals-Region auf: Betroffen waren in allen Fällen die Augenlider, in 2 Fällen die Wangen, in einem Fall zusätzlich die Lippen. Eine weitere Patientin berichtete von episodisch auftretenden Schwellungen im Gesicht und an den Extremitäten, die allerdings nach Diagnosestellung einer Hypothyreose als Myxödem eingeordnet werden konnte und nach Behandlung der endokrinen

Stoffwechselstörung rückläufig waren. Eine bekannte Allergie lag nur in 2 Fällen (1w., 1m.) vor. Antiallergika erhielten diese Patienten allerdings nicht. Zum Zeitpunkt der Befragung standen in der Kontrollgruppe 21 Patienten (8w., 13m.) unter medikamentöser antihypertensiver Therapie. 14 Patienten (6w., 8m.) nahmen derzeit einen ACE-Hemmer ein, 4 Patienten (2m., 2w.) erhielten Präparate aus der Wirkstoffgruppe der Angiotensin II-Blocker, die übrigen 3 männlichen Patienten eine andere Medikation. Aus der Kontrollgruppe wurde bis zum Befragungszeitpunkt kein Patient wegen eines aufgetretenen akuten Angioödems medizinisch behandelt (Tabelle 12).

	<b>Gruppenvergleich</b>	
	Angioödem (davon ACE-Hemmer-Subgruppe)	Kontrollgruppe
Patientenanzahl	121 (34)	120
anamnest. Ödem	28 (10)	6
ACE-Hemmer vor Klinikaufnahme	34 (34)	0
ACE-Hemmer nach Klinikbehandlung	14 (13)	14
<b>Rezidiv (Anzahl)</b>	<b>9 (5)</b>	<b>0</b>

*Tabelle 12*

*Gruppenvergleich Angioödem vs. Kontrollgruppe: Häufigkeit von Rezidiv-Angioödem*

Der Häufigkeit von rezidivierenden Ödemattacken von 7,4 % des Gesamtkollektivs und 0 % der Kontrollgruppe steht somit die relative Häufigkeit von Angioödem-Rezidiven der ACE-Hemmer-Subgruppe mit 14,7 % gegenüber.

## VI. Diskussion

Mit der vorliegenden Untersuchung sollte die Häufigkeit von Angioödemen insgesamt sowie der ACE-Hemmer-assoziierten Angioödeme unter dem Eindruck einer zunehmenden Verschreibungshäufigkeit dieser Substanzen untersucht werden. Die Nachbefragung der Patienten sollte einen Aufschluß über das Rezidivrisiko geben und mögliche Risikogruppen identifizieren.

Wir beobachteten bei einer Patientenzahl von 19190 insgesamt 121 Angioödeme. Im Verlauf war eine **Zunahme der Häufigkeit von Angioödemen** zu erkennen. Auch im Literaturvergleich finden sich Hinweise für eine Zunahme der medikamentenassoziierten Urtikaria und Angioödeme in den letzten Jahren [35,36,122]. In unserer Untersuchung war in 34 Fällen (28,1% aller beobachteten Angioödeme) ein Zusammenhang mit der Einnahme von ACE-Hemmer nachzuweisen. Dies stellte somit die häufigste Einzelursache dar. In die Beurteilung der Häufigkeit dieser unerwünschten Medikamentenwirkung ist die Verschreibungshäufigkeit der ACE-Hemmer einzubeziehen: Die EUROASPIRE II-Studie ergab, daß 38% der Risikopatienten für koronare Erkrankungen europaweit (mit großen regionalen Unterschieden) mit ACE-Hemmern behandelt werden [37]. Anderen Einschätzungen zufolge liegt die Verschreibungshäufigkeit bei kardialen Erkrankungen sogar bei 47-62% [38]. Bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz werden in Europa sogar 92% dieser Patienten mit ACE-Hemmern behandelt [39]. Die von Wenzel vorgelegten Ergebnisse weisen für Deutschland noch höhere Zahlen aus. Zur Therapie der arteriellen Hypertonie werden hier am häufigsten ACE-Hemmer (98%), gefolgt von  $\beta$ -Blockern (86%), Diuretika (60%), Calcium-Antagonisten (54%) und Angiotensin-Rezeptorenblocker (22%) eingesetzt [40]. Derzeit wird davon ausgegangen, daß weltweit etwa 35 bis 40 Millionen Patienten mit ACE-Hemmern behandelt werden [41]. Die angegebene relative Häufigkeit von Angioödemen unter ACE-Hemmer-Therapie variiert von Autor zu Autor erheblich. In einer Vielzahl von Publikationen wird auf den Einsatz von ACE-Hemmern als häufigste Ursache für die Entstehung von akuten

Angioödemem hingewiesen [42,43]. In älteren Veröffentlichungen wurde die Häufigkeit eines Angioödems unter ACE-Hemmer-Therapie mit 0,1-0,2 % angegeben [29,33,44]. Für die Ödementwicklung unter Captopril-Therapie wurde bereits von Slater et al. eine Inzidenz von 0,1 % angenommen. Dieser Schlußfolgerung lag eine Auswertung von Daten von 1,2 Millionen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie zugrunde [29]. Bei Einsatz von Enalapril zeigte sich das Angioödem häufiger und trat bei 0,2-0,4 % der so behandelten Patienten auf [29,45,46]. Die doppelblind und randomisiert durchgeführte SOLVD-Studie mit dem Einschluß von über 6700 Patienten, die die Untersuchung der Wirkung von Enalapril auf linksventrikuläre Funktionsstörungen zum Gegenstand hatte, ergab ein vierfach höheres Risiko der Enalapril-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe im Hinblick auf die Entwicklung von Angioödemem. Dies führte bei einer signifikanten Subgruppe der Patienten zum Therapieabbruch mit Enalapril [46]. Die Inzidenz von Angioödemem unter einem derartigen antihypertensiven Therapieregime galt jedoch aufgrund der Schwierigkeit der Interpretation der diagnostischen Zusammenhänge als unterschätzt [47,48,49]. Jüngere Schätzungen der Inzidenz von ACEI-assoziierten Angioödemem weisen eine Rate von 0,1-2 % aus [49,50]. Die Auswertung der Daten des WHO Uppsala Monitoring Center, Uppsala, Schweden, durch Fuchs et al. zeigte, daß Angioödeme einen Anteil von 6% aller gemeldeten unerwünschten Medikamentenwirkungen (ADR) von ACE-Hemmern haben [50]. Wir stellten im Verlauf der Beobachtung ebenfalls eine Zunahme der ACE-Hemmer-assoziierten Angioödeme fest. Dieser Trend ist auch anhand anderer Untersuchungen ablesbar: Während bei Cicardi et al. nur 4,2 % der beobachteten Angioödeme ACE-Hemmer-assoziiert waren [51], so weisen neuere Berichte einen höheren Anteil von Angioödemem aus, die ACE-Hemmer assoziiert sind (Tabelle 13). In einigen Beobachtungen machten sie sogar mehr als die Hälfte aller Fälle aus [52,53].

<b>Autor</b>	<b>Beobachtungs- zeitraum</b>	<b>Fallzahl aller Angioödeme</b>	<b>davon ACE-Hemmer assoziiert</b>
Megerian et al. 1992 [18]	5 Jahre	17	6 (35%)
Leuwer et al. 1998 [54]	4 Jahre	20	9 (45%)
Ishoo et al. (1999) [55]	10 Jahre	93	36 (39%)
Cohen et al. (2001) [52]	5 Jahre	64	37 (58%)
Chiu et al. (2001) [53]	5 Jahre	108	74 (68,5%)
<b>eigene Beobachtung</b>	<b>14 Jahre</b>	<b>121</b>	<b>34 (28%)</b>

Tabelle 13

*Langzeitbeobachtungen von Angioödemen und deren ACE-Hemmer assoziierter Anteil*

*Die hier vorgelegte Untersuchung stellt die Ergebnisse des längsten Beobachtungszeitraumes vor.*

Der **zunehmende Anteil der ACE-assoziierten Angioödeme** ist auf die Erkenntnis zurückzuführen, daß auch nach sehr langen Latenzzeiten eine Ödementwicklung möglich ist und diese auch mit den ACE-Hemmern in Verbindung gebracht werden. Insbesondere in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraumes ist davon auszugehen, daß aufgrund der langen nebenwirkungsfreien Intervalle sowohl für Arzt und Patient ein oft zeitlicher und kausaler Zusammenhang von ACE-Hemmer-Therapie und Ödementwicklung nicht als ein solcher erkennbar war. Deshalb wurde das Krankheitsbild falsch eingeordnet und es erfolgte auch keine Umstellung der antihypertensiven Therapie. Außerdem ist möglicherweise aufgrund der

mittlerweile zahlreichen Publikationen über dramatische Krankheitsverläufe und die Schwierigkeiten der Atemwegssicherung eine Sensibilisierung der zuweisenden Ärzte erfolgt. Wurde in z.T. älteren Publikationen eine stationäre Einweisung nicht als zwingend angesehen, so weisen immer mehr Autoren bei dem Verdacht auf ein ACE-assoziiertes Angioödem auf eine notwendige Klinikseinweisung hin. Darüberhinaus standen in den letzten Jahren immer mehr langwirksame Substanzen zur Verfügung. Diese wurden aufgrund der einfachen Handhabung der einmaligen täglichen Einnahme auch häufiger rezeptiert. Mit der zunehmenden Verschreibungspraxis erhöhte sich zwangsläufig die Zahl der Berichte über diese unerwünschte Medikamentenwirkung [56]. Gabb et al. nahmen ein erhöhtes Risiko, ein Angioödem zu erleiden, für alle Patienten an, die bisher die Einnahme des ACE-Hemmers ereignislos vertragen hatten [57].

Wir stellten bei unserer Untersuchung fest, daß der **Grad der Ausprägung** der Angioödeme unter ACE-Hemmern schwerer ist und die Zahl der Atemwegsverlegungen bei ACE-assoziierten Angioödem häufiger sind. 19,5 % der Patienten ohne ACE-Hemmer Therapie litten während ihrer Ödemattacke unter Stridor. Demgegenüber steht der Anteil von 67,6 % der Patienten mit Stridor bei ACE-Hemmer-assoziiertem Angioödem. Darüberhinaus waren bei den Patienten mit ACE-Hemmer-assoziierten Angioödem häufiger Zungenschwellungen zu beobachten (24,1% d.F. ohne ACE-Hemmer-Einfluß vs. 64,7% d.F. mit ACE-Hemmer-Therapie). 4 von 5 der zur Atemwegssicherung intensivmedizinisch behandelten Patienten des Gesamtkollektivs und alle 3 notfallmäßig tracheotomierten Patienten standen unter der Therapie mit ACE-Hemmern. Todesfälle aufgrund einer nicht beherrschten oropharyngealen Schwellung waren bei den von uns behandelten Patienten zwar nicht zu verzeichnen. Allerdings ist bei der Verschreibungshäufigkeit die Substanzgruppe der ACE-Hemmer weltweit möglicherweise für mehrere hundert Todesfälle pro Jahr aufgrund von laryngealen Ödemen verantwortlich [41]. Derart fatale klinische Verläufe unter ACEI-Therapie aufgrund einer nicht beherrschten oropharyngealen Obstruktion wurden bereits mehrfach beschrieben

[29,58,59,60,61,62,63,64,65,66]. Bei den durch Asphyxie zu Tode gekommenen und autoptisch untersuchten Patienten war eine starke Zungenschwellung zu beobachten. Darüberhinaus waren Schwellungen im Bereich der Lippen, des Pharynx und des Larynx zu registrieren [66]. Agah et al. beobachteten eine Korrelation von Ödemattacken unter ACE-Hemmern und Schluckbeschwerden, wohingegen bei Patienten ohne ACE-Hemmer-Einfluß eher Juckreiz als Frühsymptom zeigten [43]. In der von Herkner et al. durchgeführten Kohortenstudie zeigten sich zumindest Schwellungen der Augenlider, Wange oder Nase nicht ACE-Hemmer-assoziiert [67]. Aufgrund der Schwere der beobachtbaren Nebenwirkungen wurde empfohlen, bei Verfügbarkeit ähnlich effektiver und weniger gefährlichen Antihypertensiva keine ACE-Hemmer mehr einzusetzen [68]. Die Diskussion über die unerwünschten Medikamentenwirkungen der ACE-Hemmer und die Verfügbarkeit anderer Antihypertensiva hat bereits schon zu der Fragestellung geführt, wann der Einsatz der ACE-Hemmer als obsolet anzusehen ist [69].

In unserer Untersuchung war festzustellen, daß ACE-Hemmer-assoziierte Angioödeme vorzugsweise im **höheren Lebensalter** auftreten. Der jüngste von uns behandelte Patient war 45 Jahre alt. Das Durchschnittsalter dieser Patienten war über 20 Jahre höher als bei Patienten mit Angioödem anderer Ursache (Tabelle 14, 15).

<b>Autor / Jahr</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>20-30</b>	<b>31-40</b>	<b>41-50</b>	<b>51-60</b>	<b>61-70</b>	<b>71-80</b>	<b>&gt; 81</b>
Barna et al. 1990 [47]	10 (100%)	0 (0%)	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)	3 (30%)	0 (0%)
Seidman et al. 1990 [70]	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	4 (67%)	1 (17%)	0 (0%)
Megerian et al. 1992 [18]	6 (100%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	3 (50%)	2 (34%)	0 (0%)	0 (0%)
Thompson et al. 1993 [56]	36 (100%)	1 (3%)	2 (6%)	1 (3%)	9 (25%)	17 (47%)	4 (11%)	2 (6%)
<b>eigene Beobachtung</b>	<b>34 (100%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (6%)</b>	<b>9 (26%)</b>	<b>10 (30%)</b>	<b>9 (26%)</b>	<b>4 (12%)</b>

Tabelle 14

*Altersverteilung bei Angioödemen aufgrund einer ACE-Hemmer-Therapie*

<b>Autor</b>	<b>Durchschnittsalter (Jahre)</b>	<b>Jüngster Patient (Jahre)</b>	<b>Ältester Patient (Jahre)</b>
Gibbs et al. 1999 [65]	60	42	82
Thompson et al. 1993 [56]	61,3	22	92
Megerian et al. 1992 [18]	57,2	39	68
Barna et al. 1990 [47]	62,0	40	92
Seidman et al. 1990 [70]	63,7	53	71
<b>eigene Beobachtung</b>	<b>65,7</b>	<b>45</b>	<b>89</b>

*Tabelle 15*

*Durchschnittsalter der Patienten mit ACE-Hemmer-assoziiertem Angioödem*

Ein höheres Lebensalter als Risikofaktor für das Entstehen eines ACE-Hemmer-assoziierten angioneurotischen Ödems scheint sich abzuzeichnen [57,67,71]. In vielen Publikationen findet sich für eine derartige Patientengruppe ein Durchschnittsalter von 60 Jahren und mehr [47,54,56,65,70]. Allerdings nimmt in dieser Altersgruppe auch die Verschreibungshäufigkeit derartiger Substanzen zu. Bei der Überprüfung der Hypothese eines Enzymdefektes eines Kininase I- und Kininase II-unabhängigen Abbauweges von Bradykinin bei Patienten mit ACEI konnte Lefebvre zeigen, daß bei diesen Patienten eine signifikant niedrigere Aktivität des Enzyms Aminopeptidase P (APP) / Dipeptidylpeptidase IV (DPP IV) vorliegt. Zumindest zum Zeitpunkt des Ödems zeigte sich eine erniedrigte Aktivität. Unabhängig davon war darüberhinaus auch ein Abfall der DPP IV-Aktivität mit zunehmendem Alter zu verzeichnen [72]. Dies

könnte zumindest die Zunahme der Angioödeme unter der Therapie mit ACE-Hemmstoffen mit steigendem Lebensalter erklären. Bei kongenitalem angioneurotischen Ödem ist zu berücksichtigen, daß es sich oft schon im Kindes- und Jugendalter manifestiert [73]. Außerdem war in unserer Auswertung auch ein hoher Anteil (19,8%) von Kindern und jungen Patienten vertreten, die ein Angioödem aufgrund von Insektenstichen erlitten hatten. Dies trägt ebenfalls zu den erwähnten Unterschied in der Altersstruktur bei.

Bei einem Großteil der Angioödeme ist bisher die Ätiologie unklar. Dies wird auch durch unsere Beobachtungen bestätigt: Wir fanden zwar eine Vielzahl an Auslösern für Angioödeme, jedoch ließ sich bei ein Fünftel aller beobachteten Angioödeme die Ursache nicht klären. Allerdings wurde bereits für eine Vielzahl von Medikamenten ein Zusammenhang mit der Entwicklung von Angioödem beschrieben. Dies betrifft außer den ACE-Hemmern auch andere Antihypertensiva: So legten Howard et al. eine Kasuistik über Angioödementwicklung unter Atenolol vor [74]. Ein weiterer Fallbericht geht auf die Entwicklung eines schwerwiegenden Angioödems unter Einnahme von Metoprolol ein. In diesem Fall hatte die Patientin allerdings zuvor ein Angioödem unter Lisinopril entwickelt. Die aktuelle Medikation enthielt zum Zeitpunkt des Ödems keinen ACE-Hemmer [75]. Auch für die Gruppe der Calciumantagonisten liegt eine Fallbeschreibung vor [76]. Wir beobachteten allerdings keine Angioödeme im Zusammenhang mit anderen Antihypertensiva außer ACE-Hemmern und AT-Blockern. Neben den Antihypertensiva gelten Acetylsalizylsäure und Antibiotika (insbesondere Betalactam-Antibiotika) und Zytostatika als Auslöser für Angioödeme [77,78]. Auch die Medikation mit nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen (NSAIDs) kann ursächlich für die Entwicklung eines Angioödems sein [41].

Die NSAIDs erscheinen hierbei ebenfalls als ein relativ häufiger Auslöser [57]. Auch für die neue Substanzgruppe der Cyclooxygenase-II-Hemmer (COX-2-Hemmer) wurde ein Bericht über den Zusammenhang mit einem Angioödem mit fatalem Ausgang veröffentlicht [79]. Es liegen auch Fallberichte über einen vermutlichen Zusammenhang mit Fibrinolytika, Kontrazeptiva, anderen Hormonpräparaten sowie psychotropen Substanzen vor [41,80]. Weitere Ursachen stellen die allergische Reaktion auf Kontrastmittel als auch Schwellungen aufgrund der Histaminliberation durch Morphin und Codein dar [18]. Weiterhin sind Angioödeme nach zahnärztlicher Versorgung beschrieben worden [81]. Häufig stehen die Angioödeme nach zahnärztlicher Versorgung mit dem hereditären Angioödem in Verbindung [82,83]. Aber auch physikalische Reize kommen in Betracht: Eine starke Vibration kann ein Angioödem auslösen [84]. Ebenso wurden Angioödeme in Zusammenhang mit sportlichem Training beobachtet [85]. Im Rahmen von Transfusionsreaktionen und im Zusammenhang mit Neoplasmen, Kollagenosen und Infektionen sind Angioödeme als Begleiterscheinung schon länger bekannt [86]. Als Folge von Allergien gegenüber den unterschiedlichsten Agentien, insbesondere gegenüber Lebensmitteln und Lebensmittelzusatzstoffen, Insektenstichen und inhalativen Noxen wurden Angioödeme infolge einer IgE-vermittelten Reaktion beobachtet [6,87]. Aufgrund der Vielzahl der möglichen Auslöser wird die eindeutige Zuordnung eines ausgelösten Ödems zu einer Ursache insbesondere bei Langzeituntersuchungen erschwert.

Auch die **Auslöser eines ACE-Hemmer-assoziierten Angioödems** blieben im Einzelnen unklar. Unsere Beobachtungen bestätigten zwar in einigen Fällen die Auslösung von Angioödemem aufgrund verschiedener Triggermechanismen: Bei dem von uns eingangs geschilderten klinischen Fall lag möglicherweise aufgrund einer zusätzlichen chronischen

Blutungsneigung ein solcher Mechanismus vor. Ähnliches gilt für die nach inhalativen Noxen aufgetretenen Angioödeme. Auch eine durchgeführte Bestrahlung ist bei einigen unserer Patienten als Auslösemechanismus zu diskutieren. Dennoch war in der ACE-Hemmer-Subgruppe nur in 15 % d. Fälle ein möglicher Trigger zu identifizieren. Warum Patienten ein angioneurotisches Ödem unter ACE-Hemmern entwickeln, während andere diese Präparate folgenlos vertragen, kann anhand dieser Untersuchung nicht beantwortet werden. Bei der Mehrzahl der Patienten zeigte sich, daß die Einnahme dieser Wirkstoffe langfristig, manchmal jahrelang, zunächst keine Ödembildung hervorruft. Offensichtlich sind Triggermechanismen nötig, die durch eine Aktivierung des Komplementsystems letztlich zur Entwicklung eines angioneurotischen Ödems führt. Diese Triggermechanismen sind vielgestaltig und reichen von einem Präparatewechsel oder Dosisänderung [88] bis zum operativen Eingriff. Darüberhinaus ist auch der Wechsel des Wirkstoffes innerhalb der Substanzgruppe ein möglicher Auslöser für ein AE [89,90]. Aber auch die Dosiserhöhung ohne Wechsel des Präparates stellt möglicherweise einen auslösenden Faktor dar [47]. Gannon et al. berichteten von einer Patientin, bei der im Rahmen einer Ödemepisode die auslösende Substanz Enalapril zwar abgesetzt wurde, jedoch aufgrund des labilen Hypertonus der Patientin ein Behandlungsversuch mit Captopril unter klinischer Beobachtung unternommen wurde. Kurze Zeit nach Einnahme der ersten Dosis zeigten sich erneut Symptome eines beginnenden Angioödems und die Medikation mit ACE-Hemmern wurde abgebrochen [45]. Über den zeitlichen Zusammenhang einer Ödemattacke unter ACE-Hemmern mit medizinischer Behandlung oder Trauma ist an verschiedener Stelle berichtet worden. Die Patienten hatten nach bisheriger problemloser Langzeiteinnahme ein Angioödem entwickelt, nachdem sie sich beispielsweise einer Zahnbehandlung unterzogen hatten [47,91]. Insbesondere die Manipulation im oropharyngealen Bereich beispielsweise durch Intubation oder operative Eingriffe oder ein Trauma im Bereich der oberen Atemwege kann mit

einer Auslösung eines Angioödems verbunden sein [92,93]. Bei durch die ACE-Hemmer-Therapie erhöhten Bradykininspiegeln sind auch Lokalanästhetika mögliche Auslöser für ein Angioödem [91]. Maier legte einen Fallbericht eines ACE-Hemmer-assoziierten Angioödems nach Osteosynthese in Spinalanästhesie vor. Interessanterweise traten die ersten klinischen Symptome erst 10 Tage nach dem operativen Eingriff auf [94]. Nicht zu differenzieren war allerdings in diesem Fall, ob neben dem Regionalanästhesieverfahren nicht möglicherweise das operative Trauma an sich oder eine perioperativ verschlechterte Nierenfunktion den Trigger für die Ödemattacke darstellte. Die Therapie mit Plasminogenaktivatoren wurde ebenfalls schon als Trigger beobachtet [95]. Auch emotionaler Streß wurde als möglicher Auslöser für ein ACE-Hemmer-assoziiertes Angioödem angesehen [91]. Andere Autoren berichten von dem Auftreten eines Late-onset-Angioödems infolge einer Dosiserhöhung nach vorhergehender problemloser Langzeiteinnahme [96], als auch von dem Auftreten von klinischen Symptomen erst nach Wechsel des Präparates innerhalb der Wirkstoffgruppe [89]. Auch wurden Fälle von Late-onset-Angioödemem noch nach Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie beschrieben [97]. Daneben wirkt auch die Erweiterung der Therapie um einen anderen Wirkstoff möglicherweise als Trigger. Nach Absetzen der ACE-Hemmer stellte sich im Provokationstest mit diesen Substanzen allein bei diesen Patienten kein Angioödem ein [98]. Sehr häufig kann jedoch eine eindeutige Ursache für ein derartiges Ödem nicht ermittelt werden [91]. Derzeit muß jede Aktivierung des Komplement-Systems als ein möglicher Auslöser für ein Angioödem unter ACE-Hemmer-Therapie angesehen werden. So beobachteten Sanchez Hernandez et al. das Auftreten eines Angioödems, nachdem bei einer Patientin mit Präeklampsie post partum Captopril verabreicht wurde [99]. Unabhängig vom Aufnahmegrund beobachteten Brown et al. ein häufigeres Auftreten von ACE-Hemmer-assoziierten

Angioödemen bei Patienten, die bereits hospitalisiert waren [100]. Unklar bleibt bei dieser Beobachtung allerdings, ob in diesen Fällen zusätzlicher Streß, medikamentöse Therapie oder andere Ursachen ödemauslösend wirkten oder möglicherweise diese Patienten nur einer besseren Krankenbeobachtung ausgesetzt waren und deshalb derartige Episoden häufiger registriert wurden. Von Tisch et al. wurde ein Bericht über ein akutes Ödem unter Therapie mit Captopril im Zusammenhang mit Alkoholkonsum vorgelegt [101].

**Allergien** standen in unserer Beobachtung nicht überdurchschnittlich häufig mit ACE-Hemmer-assoziierten Angioödemen in Verbindung. Die Auswertung ergab, daß in 7 Fällen (21%) der Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie Allergien vorbekannt waren. Bei den Patienten, deren Angioödem nicht ACE-Hemmer-assoziiert war, waren in 32 Fällen (36,8 %) bereits früher Allergien aufgetreten. Auch anderen Untersuchern zufolge scheint eine allergische Diathese nicht mit einem vermehrten Auftreten des ACE-assoziierten Angioödems vergesellschaftet zu sein [67,71]. Im Gegensatz zu dieser Annahme steht die Ansicht von Gabb et al., daß Allergien das Risiko erhöhen, unter der Therapie mit ACE-Hemmern ein Angioödem zu erleiden [57].

Dennoch kann eine Abgrenzung eines ACE-assoziierten Angioödems gegenüber allergischen Reaktionen gelegentlich schwierig sein [102,103]. Auch die Verwechslung mit Krankheitsbildern wie dem SLE oder M. Waldenström wurde bereits beschrieben [103,104].

Von dem Krankheitsbild eines Angioödems unter ACE-Hemmer-Therapie waren in unserer Klinik mehr Männer betroffen (Tabelle 16). Bezogen auf die Anzahl aller beobachteten Angioödeme jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Für Frauen lag der geschlechtsspezifische Anteil an allen Angioödemen bei 28,6%, bei Männern bei 27,8 %.

Seidman et al. hingegen beobachteten das ACE-Hemmer-assoziierte Angioödem bei Frauen doppelt so häufig [70]. Barna et al. und Gibbs et al. machten ebenfalls diese Beobachtung [47,65]. Eine mögliche Begründung hierfür könnten mögliche Interaktionen von Kininase II-Hemmstoffen und Östradiol sein [105].

Die Differenzen unserer Beobachtung im Vergleich zu den anderen Untersuchungen sind anhand unserer gesammelten Daten nicht zu erklären.

<b>Autor</b>	<b>ACE-Hemmer- assoziierte Angioödeme</b>	<b>Weiblich Anzahl (Prozent)</b>	<b>Männlich Anzahl (Prozent)</b>
Thompson et al. 1993 [56]	36	16 (44%)	20 (56%)
Barna et al.1990 [47]	10	6 (60%)	4 (40%)
Seidman et al.1990 [70]	6	4 (67%)	2 (33%)
Gibbs et al.1999 [65]	20	11(55%)	9(45%)
<b>eigene Beobachtung</b>	<b>34</b>	<b>16 (47%)</b>	<b>18 (53%)</b>

*Tabelle 16*

*geschlechtsbezogener Anteil an ACE-Hemmer-assoziierten Angioödemen*

Wir stellten eine erhebliche **zeitliche Latenz** von der Einnahme eines ACE-Hemmers bis zum erstmaligen Auftreten des Angioödems fest. Nur in 2 Fällen (6%) trat ein Angioödem schon nach der ersten Dosis des Medikaments auf; bei anderen Patienten war kein Angioödem trotz jahrelanger Einnahme des Medikaments festzustellen. In einer Vielzahl von Publikationen finden sich Berichte einer frühen Manifestation von ACE-assoziierten Angioödemem (Tabelle 17).

Autor	Anzahl (n)	ödemfreies Intervall nach ACE-Hemmer-Einnahme						
		< 24 h	24 - 48 h	2-7 d	1-4 Wo.	1-6 Mo	<12 Mo.	>12 Mo.
Thompson et al. 1993 [56]	36	10	8	7	9	n.m.	1	1
Barna et al. 1990 [47]	10	1	0	1	5	1	2	0
<b>eigene Beobachtung</b>	<b>34</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>15</b>

Tabelle 17

*Ödemfreie Zeitintervalle nach ACE-Hemmer-Einnahme (n.m.-nicht mitgeteilt)*

Über das Auftreten eines Angioödems wenige Stunden nach Einnahme der ersten Dosis wurde mehrfach berichtet [18,56,70,106,107,108,109,110]. Unter Umständen kann bereits die erste Dosis zum Angioödem mit Asphyxie führen [59]. So tritt in 35-72 % d.F. das AE innerhalb der ersten Woche unter Therapie auf [44,96,98,111,112,113]. Slater et al. gaben eine Inzidenz von 1/3000 für die erste Behandlungswoche mit einem Absinken der Inzidenz auf einen Bruchteil in der Folgezeit an [29]. Demgegenüber stehen Berichte über das zunehmende Auftreten von Angioödemem als Late-onset-Ereignis. Möglicherweise wird aufgrund des verzögerten Auftretens auch bei

Langzeittherapie ein solches Angioödem oft nicht mit ACE-Hemmern in Verbindung gebracht [49,96]. Ein deutlich verzögertes Auftreten von Ödemattacken bei längerfristiger nebenwirkungsfreier Einnahme von verschiedenen ACE-Hemmern wurde mehrfach dokumentiert [57,68,91,94,108,114,115,116,117,118,119]. Gabb et al. beobachteten bei mehr als der Hälfte der Patienten eine zeitliche Latenz von mehr als einem halben Jahr [57]. Nach Wernze scheint sich sogar ein Trend zu einem verzögerten Auftreten von Angioödem abzuzeichnen: Zeigten sich bei seinen Auswertungen 1992 nur 8,9% der berichteten Fälle als Late-onset-Angioödem, so waren es 1996 schon 28% d.F. und 1998 sogar 54% [119]. Derartige Fallberichte gibt es auch für die neueren Substanzen dieser Wirkstoffgruppe [118]. Bisher wurde im Mittel ein verzögertes Auftreten dieser klinischen Symptome von 19 Monaten beobachtet, das bisher längste dokumentierte Zeitintervall betrug 8 Jahre [112]. Unsere eigenen Beobachtungen weisen jedoch noch einen längeren Zeitraum aus. Die von uns beobachtete größte zeitliche Latenz betrug 157 Monate. Über ein derartig langes ödemfreies Intervall ist bisher nicht berichtet worden.

Bei den von uns untersuchten Patienten waren **verschiedene ACE-Hemmer** unterschiedlich häufig Auslöser von Angioödem. Wir beobachteten die häufigsten Episoden von angioneurotischen Ödemen unter der Therapie mit Captopril. Einige verfügbare Substanzen waren weniger häufig, andere überhaupt nicht als Auslöser in Erscheinung getreten. Vergleicht man die verfügbare Literatur, so liegen für Captopril und Enalapril zahlreiche Fallberichte von Ödemattacken vor, für die neueren ACEI nur wenige. Die ersten Angioödem unter der Therapie mit Captopril und Enalapril wurden schon bald nach Einführung dieser Substanzen in die klinische Therapie vorgelegt [22,106]. Dennoch wurden für fast alle Substanzen dieser Wirkstoffgruppe derartige side-effects beschrieben. Für Quinapril wurde in einer multizentrischen case-control-Studie eine Inzidenz von 0,29% dokumentiert [120]. Daher erscheint beispielsweise die Cassis-Studie [121], welche die Untersuchung der Langzeitwirkung und Effektivität

sowie die Verträglichkeit von Spirapril zum Gegenstand hatte, in dieser Hinsicht nicht aussagekräftig. Hierbei wurde innerhalb einer zweijährigen Beobachtungszeit kein angioneurotisches Ödem unter Spirapril beobachtet. Dieser Wirkstoff ist jedoch, gemessen an Captopril, Lisinopril und Enalapril noch nicht so lange im klinischen Einsatz. Daß allerdings ein direkter Zusammenhang mit der Verschreibungshäufigkeit und der Zahl der Berichte über Nebenwirkungen der ACE-Hemmer besteht, konnte durch Gabb et al. und Cosentino et al. nachgewiesen werden [57,122]. Die Häufigkeit der berichteten Angioödeme hängt somit von der relativen Häufigkeit und der Zeitdauer der Marktpräsenz des entsprechenden Wirkstoffes ab.

In Bezug auf **das klinische Bild** eines ACE-Hemmer-assoziierten Angioödems fanden wir keine Unterschiede bei den eingesetzten Wirkstoffen. Unsere Patienten mit Stridor hatten standen zwar mehrheitlich unter Therapie mit Captopril, jedoch war dies auch insgesamt der am häufigsten rezeptierte Wirkstoff. Stridor trat auch unter Enalapril und Lisinopril auf. Zahlreiche Publikationen weisen auf die vielfältigen und nicht vorhersagbaren unerwünschten Medikamentenwirkungen der verschiedenen Wirkstoffe hin. Die klinischen Symptome reichen von einer milden Ausprägungsform eines Ödems mit gelegentlichen Mißempfindungen bis zur laryngealen Obstruktion mit Asphyxie. Schwere unerwünschte Medikamentenwirkungen von ACE-Hemmern waren bei den verschiedensten Wirksubstanzen zu verzeichnen [56,58,61,64,88,109,111,123,124]. Auch bei den neueren langwirksamen Substanzen wie Perindopril eine derartige Nebenwirkung mit Kompromittierung der Atemwege beobachtet worden [125]. In der Untersuchung von Bielory dagegen scheint ein Zusammenhang mit kurzwirksamen ACE-Hemmern (Captopril) und milden klinischen Symptomen erkennbar, wohingegen bei Patienten mit langwirksamen ACEI (Enalapril / Lisinopril) die Ausprägung der klinischen Symptome stärker sein soll. Bei Wechsel innerhalb der Substanzgruppe von Captopril zu Lisinopril waren bei diesen Patienten mit bis dahin milden klinischen Symptomen auch lebensbedrohliche Angioödeme festzustellen [89].

Bei der Analyse der möglichen **Risikofaktoren** für die Entwicklung eines Rezidivs zeichnete sich Folgendes ab: Eine ACE-Hemmer-Einnahme nach Auftreten eines Angioödems erhöht das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden. Darüberhinaus sind die Patienten besonders häufig betroffen, bei denen ACE-Hemmer bereits in Zusammenhang mit dem Erstereignis eines Ödems standen. Wir fanden im Gruppenvergleich signifikant höhere Rezidivraten. Anhand unserer eigenen Beobachtungen muß immer noch von einem Großteil der Patienten ausgegangen werden, bei denen der ACE-Hemmstoff nicht abgesetzt wird. Wir mußten feststellen, daß trotz Information der weiterbehandelnden Ärzte 14 unserer Patienten nach vorausgegangenem Angioödem ACE-Hemmer erhielten. Bei 2 Dritteln der Patienten war die Therapie mit ACE-Hemmern erst nach dem Erstereignis eines Ödems begonnen worden. Weitere 4 Patienten hatten Präparate aus der Wirkstoffgruppe der Angiotensin II-Blocker erhalten. Bei 13 Patienten war bereits eine ACE-Hemmer-Therapie ursächlich für die Auslösung der Ödemattacke, die zur Behandlung in unserer Klinik geführt hatte. Immerhin 11 dieser nachbefragten Patienten gaben an, daß unmittelbar nach Krankenhausentlassung die ACE-Hemmer-Therapie fortgeführt worden war. In 3 Fällen wurden Angiotensin-II-Blocker rezeptiert. Dies erscheint insbesondere bei der Vielzahl der vorliegenden **Fallberichte** über diese potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung nicht akzeptabel. Im Schrifttum finden sich gleichartige Erkenntnisse: So gelten alle Patienten, bei denen unter ACE-Hemmer-Therapie ein Angioödem auftrat und bei denen in der Folgezeit der ACE-Hemmer nicht abgesetzt wurde, als potentiell gefährdet [65,119,126]. Auch bei idiopathischen Angioödemem zeigten sich gehäuft Rezidive nach Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern [33,60]. Daraus leiten einige Autoren Kontraindikationen für den Einsatz der ACE-Hemmer ab: So sei für die Gruppe der Patienten mit bekannten hereditären oder erworbenen Angioödem, unabhängig von der Ursache im Einzelnen, diese Wirkstoffgruppe kontraindiziert [1,111,127,128]. Doch bei einem Großteil der Patienten wurde der Zusammenhang des Angioödems mit ACE-Hemmstoffen nicht beachtet und nach der Krankenhausentlassung

Substanzen dieser Wirkstoffgruppe weiter rezeptiert [42]. Die von Gabb et al. vorgelegte epidemiologische Studie wies eine fortgesetzte Verschreibung bei 53% der Patienten mit einem ACE-Hemmer-assoziiertem Angioödem aus [57]. Nach Sigler et al. ist bei vorausgegangenem Angioödem das Risiko eines erneuten Auftretens bei ACE-Hemmer-Therapie um das 6fache erhöht [120]. Brown et al. konnten anhand großer Fallzahlen eindrucksvoll belegen, daß die fortgesetzte Einnahme von ACEI nach Auftreten eines AE ein deutlich erhöhtes Wiederholungsrisiko beinhaltet [129]. Die Untersuchung ergab ein mehr als 10fach höheres Risiko gegenüber den Patienten, deren Therapie nach der ersten Ödemattacke umgestellt wurde. Diese Annahme wird durch zahlreiche Fallberichte gestützt: So berichtet Pek von einem dramatischen Fall von laryngealer Obstruktion und der erforderlichen Notfalltracheotomie. Bei dem Patienten war 3 Monate zuvor eine Zungenschwellung aufgetreten, nachdem 7 Monate lang eine nebenwirkungsfreie Einnahme von Captopril stattgefunden hatte. Der ACE-Hemmer wurde nach dem Erstereignis nicht abgesetzt [130]. Einen ähnlichen Bericht von recurrentem Ödem legten Gannon et al. vor: Nach 9-monatiger, aufgrund eines exfoliativen Hautausschlages nicht nebenwirkungsfreier Einnahme von Captopril kam es zur ersten Ödemattacke mit Notwendigkeit der nasotrachealen Intubation. Weitere 6 Monate später trat eine erneute Episode eines oropharyngealen Ödems auf. Die Patientin hatte nach Erstereignis weiterhin Captopril eingenommen [45]. Pracy et al. schildern einen Fall mit schwerwiegender laryngealer Obstruktion, bei dem es unter zweijähriger ACE-Hemmer-Therapie immer wieder zu Ödemattacken wechselnder Ausprägung gekommen war. Bei Atemwegsbehinderung war bereits 2 Monate zuvor eine Tracheotomie durchgeführt worden. Bei der aktuellen Episode wurde die Patientin zunächst nach Verschreibung von Antibiotika wieder nach Hause entlassen. Zur Wiedervorstellung kam es 2 Stunden später aufgrund einer stark fortgeschrittenen oropharyngealen Schwellung und Stridor. Eine Intubation war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich und eine erneute Tracheotomie unter schwierigen Bedingungen unumgänglich. Auch in diesem Fall war

nach dem Erstereignis der ACE-Hemmer nicht abgesetzt worden [115]. Finley beschrieb einen Fall mit einem recurrentem Angioödem unter ACE-Hemmern, welches erst bei der 19. Episode richtig erkannt wurde [48]. Einem von Schuster vorgelegten klinischen Report zufolge wiederholte sich das AE bei einem Patienten 20mal [112]. Nach James et al. ist auch ein erhöhtes Risiko für Patienten anzunehmen, bei denen die Therapie mit ACE-Hemmern nur unterbrochen wurde [88]. Vor dem Hintergrund derartiger Beobachtungen erscheint es nur schwer verständlich, daß nach einem Erstereignis eines Angioödems ACE-Hemmer weiter rezeptiert werden. Die ACE-Hemmer werden im Hinblick auf unerwünschte Medikamentenwirkungen noch immer unterschätzt. Dies wird auch durch Untersuchungen anderer Autoren deutlich: So glauben 91% der verschreibenden Hausärzte an die Evidenz einer reduzierten Mortalität beim Einsatz von ACE-Inhibitoren, jedoch nur 51 % an substantielle Risiken durch die Therapie mit diesen Substanzen [38,65]. Dies gilt auch für den Einsatz von ACE-Hemmern bei anderen Vorerkrankungen. Wir stellten bei einer unserer Patientinnen fest, daß sie trotz eines bekannten SLE unter antihypertensiver Therapie mit ACE-Hemmern stand. Eine weitere Patientin hatte, obwohl sie unter einem HAE Typ I litt und regelmäßig Danazol einnahm, ebenfalls ACE-Hemmer erhalten.

In unserer Untersuchung war ebenfalls erkennbar, daß in Bezug auf eine **Rezidivprophylaxe** der Austausch von ACE-Hemmern gegen Angiotensin-Rezeptorenblocker keine Therapiealternative darstellt. Hier traten ebenfalls gehäuft Rezidivödeme auf. Bei der Nachbefragung unserer Patienten zeigte sich, daß in einem Fall bei vorausgegangenem Angioödem unter ACE-Hemmer-Therapie nach einer Medikation mit Valsartan ebenfalls Ödemattacken auftraten. Die klinischen Symptome entsprachen denen des zuvor beobachteten Ödems. Zahlreiche Fallberichte wurden mittlerweile vorgelegt, die sich auf Angioödeme unter der sogenannten AT II-Blockertherapie bei verschiedenen Substanzen beziehen [131,132,133,134]. Insbesondere wurde in diesem Zusammenhang häufiger über Losartan

[134,135,136,137,138] und Valsartan [139,140,141] berichtet. So lagen bis 2001 bereits derartige Berichte von 23 Fällen im Zusammenhang mit diesen beiden Substanzen vor [50]. Daher muß bei so antihypertensiv behandelten Patienten möglicherweise von einem erhöhtem Rezidivrisiko ausgegangen werden. Die Angioödeme unter AT-II-Blockertherapie traten auch bei Patienten auf, die zuvor ein Ödem unter ACE-Hemmern erlitten hatten [112,134]. Der Anteil der beschriebenen Fälle von Angioödem unter Angiotensin-Rezeptor-Blockade bei vorausgegangener ACE-Hemmstoff-Therapie wird als hoch eingeschätzt: Warner et al. berichten, daß 32% der Patienten, die unter AT-II-Blockern ein Angioödem erlitten, bereits schon vorher ein Angioödem unter ACEI-Therapie entwickelt hatten [142]. Abdi et al. berichten sogar von fast 50 Prozent [134]. Diese Beobachtungen bestätigten auch vorausgegangene Berichte anderer Autoren [135,138]. Die Auswertungen der beschriebenen Fälle durch Fuchs et al. zeigten, daß gerade bei Patienten mit vorhergehenden Angioödem unter Therapie mit ACE-Hemmstoffen mit einem hohen Rezidivrisiko unter AT-II-Blockertherapie ausgegangen werden muß. Bei 4,5 % aller beobachteten unerwünschten Wirkungen von AT-II-Blockern handelte es sich um Angioödeme, demgegenüber stehen die Beobachtungen von Angioödem von 6% unter ACE-Hemmern [50]. Einige Autoren halten daher die Gruppe der AT-II-Rezeptorantagonisten insgesamt nicht für eine geeignete Therapiealternative [50,105,142,143,144]. Diese Ansicht bleibt jedoch nicht unwidersprochen: Zunächst war davon ausgegangen worden, daß aufgrund des anderen Wirkmechanismus die Ausbildung eines angioneurotischen Ödems unter AT-II-Blockern unwahrscheinlich ist [145], oder zumindest deutlich seltener auftritt [146]. Deshalb wurde von verschiedenen Autoren auf die therapeutische Alternative gegenüber den ACE-Hemmern hingewiesen [147,148,149,150]. Besonders erwähnt sei hier die Aussage von Burrell et al., daß der Einsatz von Rezeptorantagonisten trotz beobachteter Angioödeme unter Losartan-Therapie bei Patienten mit Intoleranz von ACEI vertretbar sei [147]. Anderen Ansichten zufolge seien

Die AT-Rezeptor-Antagonisten in diesen Fällen sogar ein Mittel der Wahl [150,151].

Bei unseren Auswertungen zeigte sich, daß **die angeborenen Formen** von Angioödem selten auftreten. Nur in einem Fall konnte bei unseren Beobachtungen das Vorliegen eines HAE identifiziert werden. Doch die Einnahme von ACE-Hemmern stellt für diese Patienten sehr wahrscheinlich ein zusätzliches Risiko dar [6]. Es wurden bereits Angioödem bei ACE-Hemmer-Einnahme beschrieben, wenn zusätzlich ein HAE vorlag [152]. Es ist daher möglich, daß Patienten, die an einem HAE leiden, auch erst unter ACEI-Therapie klinisch auffällig werden können. Göring et al. legten jedoch Ergebnisse einer in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführten multizentrischen Studie über das hereditäre Angioödem vor: Hier zeigte sich zwar das ACE-Hemmer-assoziierte Angioödem mit einer Inzidenz von  $0,02 \times 10^{-4}$  öfter, doch wurde von den Autoren auch die Häufigkeit eines zunächst asymptomatisch bleibenden C1-INH-Defektes 10 bis 100fach höher als bisher angenommen eingeschätzt [153]. So muß auch bei Vorliegen eines vermutlichen Zusammenhangs mit der Einnahme von ACE-Hemmern ein hereditäres Angioödem ausgeschlossen werden. Besonders die hohe Mortalität der angeborenen Form (je nach Autor von 25-50% reichend) zwingt zu einem solchen Vorgehen [18,70,154], denn für die hereditäre Form der Angioödeme liegen ebenfalls Berichte über unbeherrschte oropharyngeale Schwellungen mit letalem Ausgang vor [155,156,157].

## **VII. Schlußfolgerung**

Bei allen ödematösen Schwellungszuständen im Bereich der oberen Atemwege, der Halsweichteile und des Gesichtes muß bei entsprechender Vormedikation ein durch ACE-Hemmer induziertes angioneurotisches Ödem in die diagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Der Patient sollte bereits schon beim Auftreten früher Symptome wie beispielsweise dem Kribbeln oder Schwellungen der Lippen, Veränderungen der Sprache und Schluckschwierigkeiten den Arzt aufsuchen und den ACE-Hemmer absetzen. Die Vielzahl verschiedener Medikamente, die ursächlich sein können und auch häufig in Kombination mit ACE-Hemmern eingenommen werden, machen eine gründliche Anamneseerhebung erforderlich. Diese ist gelegentlich im Notfall nicht mehr möglich. Zunächst muß die Sicherung der Atemwege im Vordergrund stehen. Eine stationäre Überwachung der Patienten für 24-48 Stunden ist dringend anzuraten, da sich auch bei anfänglich milder Klinik innerhalb sehr kurzer Zeit lebensbedrohliche Zustände entwickeln und die klinischen Symptome auch unter der Therapie progredient sein können. Auch die lange Halbwertszeit einiger ACE-Hemmer, wie beispielsweise Lisinopril, Cilazapril, Fosinopril und Quinapril, kann für die recurrente Symptomatik ursächlich sein. Eine differentialdiagnostische Beurteilung im Anschluß an die Notfallversorgung ist zwingend erforderlich. Die Bestimmung von Laborparametern dient bei unklarer Anamnese der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen, denn das ACE-Hemmer-bedingte Angioödem zeigt keine spezifischen Veränderungen der Laborwerte. Bei einer bestehenden Therapie mit ACE-Hemmern sind diese Substanzen sofort abzusetzen und gegen andere Wirkstoffgruppen auszutauschen. Der Patient darf auch zukünftig auch keine ACE-Hemmer mehr erhalten. Sowohl der Patient als auch der weiterbehandelnde Arzt müssen über diese unerwünschte Medikamentenwirkung und das Rezidivrisiko aufgeklärt werden. Die Kenntnis derartiger Nebenwirkungen unter ACE-Hemmer-Therapie ist nicht

nur im Hinblick auf die Patientensicherheit von Bedeutung: Im Zeitalter über die Diskussion der Kostenreduktion im Gesundheitswesen könnte den Patienten unter Umständen auch eine unnötige, teure und oftmals invasive Behandlung erspart werden. Eine individuelle Risikoabschätzung ist jedoch auch bei sachgemäßem Einsatz der ACE-Hemmer und Beachtung der derzeit anerkannten Kontraindikationen bisher nicht möglich [158]. Welche Gründe letztlich zur Auslösung eines akuten Angioödems unter ACE-Hemmer-Therapie führen, bleibt unklar und anhand der hier vorliegenden Daten nicht zu beantworten. Hier sind weiterführende Untersuchungen auf pharmakogenetischem und molekularbiologischem Gebiet erforderlich. Möglicherweise lassen sich dann auch genetische Veränderungen, die bereits diskutiert werden, als Auslöser identifizieren. In der von Blais vorgelegten Untersuchung über den Metabolismus von Bradykinin mit und ohne Einfluß von ACE-Inhibitoren ergab sich, daß zumindest bei einem Teil der Patienten mit AE unter ACEI eher ein Enzymdefekt als ein zirkulierender Inhibitor für den veränderten Metabolismus von Bradykinin verantwortlich ist [30]. Ob Patienten mit einer erniedrigten Plasmaaktivität des Enzyms Aminopeptidase P ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines ACE-Hemmer-assoziierten Ödems haben, ist noch nicht abschließend geklärt. Zumindest legen die von Adam et al. vorgelegten Ergebnisse eine solche Schlußfolgerung nahe [158]. Vermutlich sind Genpolymorphismen des ACE- und weitere Enzymdefekte für die Ausbildung eines Angioödems von Bedeutung. Hierfür könnten Untersuchungen aus jüngster Zeit richtungsweisend werden: Die Hypothese eines ACE-Polymorphismus, der zu einem unterschiedlichen Ansprechen der ACE-Hemmer führt, wird derzeit auch anhand des hier vorgestellten Krankengutes in einer weitergehenden Untersuchung geprüft.

## **VIII. Zusammenfassung**

In den Jahren 1988 bis 2001 wurden in unserer Klinik 121 Patienten mit einem angioneurotischen Ödem behandelt. In 34 Fällen lag ein ACE-Hemmer-assoziiertes Angioödem vor. Die Ausprägung der Ödeme reichte von einer leichten Schwellung im oropharyngealen Bereich bis zur völligen Atemwegsverlegung, die in Einzelfällen eine Nottracheotomie erforderlich machten. Im Verlauf der 14 Beobachtungsjahre nahm die Häufigkeit von angioneurotischen Ödemen zu, jedoch korreliert die Zunahme der Angioödeme nicht mit der Zunahme der Verschreibungen von ACE-Hemmern. Wir beobachteten eine zeitliche Latenz bis zu 13 Jahren bis zum erstmaligen Auftreten eines ACE-Hemmer-assoziierten Angioödems. Auch die Häufigkeit der Angioödeme, die auf die Einnahme von Angiotensin II-Blockern zurückzuführen war, nahm zu. Bemerkenswert ist die große Zahl von Rezidiven von Angioödemem bei der Gruppe jener Patienten, die zuvor ACE-Hemmer eingenommen hatten. 9 unserer nachbefragten Patienten erlitten ein erneutes Angioödem, in 5 Fällen waren die Erstereignisse ACE-Hemmer-assoziiert. Betroffen waren auch Patienten, die aufgrund eines zuvor aufgetretenen ACE-Hemmer-assoziierten Angioödems den Wirkstoff gewechselt hatten. Rezidive ereigneten sich auch unter Medikation von Angiotensin II-Blockern. 2 dieser Patienten gehörten den Risikogruppen mit hereditärem angioneurotischen Ödem bzw. systemischem Lupus erythematodes an.

Bei der Nachbefragung ergab sich ein erhöhtes Rezidivrisiko für alle Patienten mit fortgesetzter ACE-Hemmer-Medikation. Frauen waren häufiger von Rezidiven betroffen. Eine individuelle Risikoabschätzung für das Auftreten eines angioneurotischen Ödems unter ACE-Hemmer-Einnahme ist nicht möglich.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>AAE</b>	Acquired Angioedema, erworbenes angioneurotisches Ödem
<b>ACE</b>	Angiotensin-Converting Enzym, Kininase II
<b>ACEI</b>	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor, ACE-Hemmer
<b>ADR</b>	adverse drug reaction, unerwünschte Medikamentenwirkung
<b>APP</b>	Aminopeptidase P
<b>AT</b>	Angiotensin
<b>AT<sub>1</sub></b>	Angiotensin 1
<b>AT<sub>2</sub></b>	Angiotensin 2
<b>B<sub>1</sub></b>	Bradykinin-1-Rezeptor
<b>B<sub>2</sub></b>	Bradykinin-2-Rezeptor
<b>BK</b>	Bradykinin
<b>C1</b>	Komplementfaktor 1
<b>C1-INH</b>	C1-Esterase-Inhibitor
<b>COX</b>	Cyclooxygenase
<b>CPN</b>	Carboxypeptidase N, Kininase I
<b>DPP IV</b>	Dipeptidylpeptidase IV
<b>HAE</b>	Hereditary Angioedema, Hereditäres Angioödem
<b>HMWK</b>	high molecular weight kininogen
<b>IG</b>	Immunglobulin
<b>IL</b>	Interleukin
<b>NEP</b>	neutrale Endopeptidase
<b>n.m.</b>	nicht mitgeteilt
<b>NSAID</b>	non steroidal antiinflammatory drugs
<b>SLE</b>	systemischer Lupus erythematodes

**Literaturverzeichnis**

1. Ebo DG, Stevens WJ,  
“Hereditary angioneurotic edema: review of the literature”  
Acta Clin Belg 2000 Jan-Feb;55(1):22-9
2. Rocklin RE, Rosen FS, David J, et al.,  
„Clinical immunology“  
Sci Am 1989 (6): 3-6
3. Kaplan A,  
„Allergy, Principles and Practice“  
C.V. Mosby Company St. Louis 1988 (2):1377-91
4. Landerman NS, Webster ME, Becker EL, Ratcliffe HE,  
“Hereditary angioneurotic edema.II. Deficiency of inhibitor  
for serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein”  
Allergy 1962 (33):330-41
5. Gelfand JA, Boss GR, Conley CL et al.,  
„Acquired C1-Esterase Inhibitor deficiency and Angioedema:  
A Review“  
Medicine Baltim 1979 (58):321-7
6. Legendre U,  
„Erworbenes Angioödem unter ACE-Hemmertherapie“  
Schweiz Rundsch Med Prax 1999 Sep 23;88(39):1586-8
7. Waage-Nielsen EW, Johansen HT, Hogasen K, Wuillemin W,  
Hack CE, Mollnes TE,  
“Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and  
kallikrein-kinin systems during attacks of hereditary angioedema”  
Scand J Immunol 1996 Aug;44(2):185-92

8. Coppola L, Guastafierro S, Verrazzo G, Coppola A, De Lucia D, Tirelli A,  
"C1 inhibitor infusion modifies platelet activity in hereditary angioedema patients"  
Arch Pathol Lab Med 2002 Jul;126(7):842-5
9. Curd JG, Prograis LJ, Cochrane CG,  
"Detection of active kallikrein in induced blister fluids of hereditary Angioedema patients"  
J Exp Med 1980 (152):742-7
10. Fields T, Gebhrehiwet B, Kaplan A,  
„Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin"  
J Allergy Clin Immunol 1983 (72):54-60
11. Smith M, Kerr M,  
„Cleavage of the second component of complement by plasma proteases: implications in hereditary c1-inhibitor deficiency"  
Immunology 1985 (56):561-70
12. Shoemaker LR, Schurman SJ, Donaldson VH, Davis AE III,  
"Hereditary angioneurotic edema: characterization of plasma kinin and vascular permeability-enhancing activities"  
Clin Exp Immunol 1994; (95):22-8
13. Zahedi R, Bissler JJ, Davis AE III, Andreadis C, Wisnieske JJ,  
"Unique C1-dysfunction in a kindred without Angioedema.II. Identification of an Ala<sup>443</sup>-Val substitution and functional analysis of the recombinant mutant protein"  
J Clin Invest 1995, (95):1299-305

14. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardy M, Pellacani A, Agostoni A,  
„Plasma bradykinin in angio-edema“  
Lancet 1998 Jun 6;351(9117):1693-7
15. Bork K, Barnstedt SE,  
„Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema“  
Arch Intern Med 2001 Mar 12;161 (5):714-8
16. Ratnoff OD, Pensky J, Ogston D,  
„The Inhibition of Plasmin, Plasma Kallikrein, plasma Permeability Factor, and the C1r Subcomponent of the first Component of Complement by Serum C1 Esterase Inhibitor“  
J Exp Med 1969 (129):315-31
17. Haddad A, Frenkiel S, Small P,  
„Angioedema of the head and neck“  
J Otolaryngol 1985 Feb;14(1):14-6
18. Megerian CA, Arnold JE, Berger M,  
„Angioedema: 5 years' experience, with a review of the disorder's presentation and treatment“  
Laryngoscope 1992 (102):256-260
19. Farkas H, Gyeney L, Majthenyi P, Fust G, Varga L,  
“Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with Helicobacter pylori infection.”  
Z Gastroenterol 1999 Jun;37(6):513-8

20. Ponce IM, Caballero T, Reche M, Piteiro AB, Lopez-Serrano MC, Fontan G, Lopez-Trascasa M,  
“Polyclonal autoantibodies against C1 inhibitor in an case of acquired angioedema”  
Ann Allergy Asthma Immunol 2002 Jun;88(6):632-7
21. Wilkin JK, Hammond JJ, Kirkendall WM,  
„The captopril-induced eruption. A possible mechanism: cutaneous kinin potentiation“  
Arch Dermatol 1980 Aug;1 16(8):902-5
22. Jett GK,  
„Captopril-induced angioedema“  
Ann Emerg Med 1984 Jun;13(6):489-90
23. Regoli D, Barabe J,  
“Pharmacology of bradykinin and related kinins“  
Pharm Rev 1980 (32):1-46
24. Tisch M, Maier H,  
„Angioedema of the mucous membranes of the upper aerodigestive tract after administration of ACE inhibitors“  
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1997  
Feb;32(2):122-3
25. Benzing T, Fleming I, Blaukat A, Müller-Esterl W, Busse R,  
“Angiotensin-converting enzyme inhibitor ramiprilat interferes with the sequestration of the B<sub>2</sub> kinin receptor within the plasma membrane of native endothelial cells”  
Circulation 1999 Apr 20;99(15):2034-40

26. Silvestre JS, Bergaya S, Tamarat R, Duriez M, Boulanger CM, Levy BI,  
“Proangiogenic effect of angiotensin converting enzyme inhibitors is mediated by the bradykinin B2 receptor pathway“  
Circulation Research 2001, 89:678-83
27. Tom B, Dendorfer A, de Vries R, Saxena PR, Danser AHJ,  
“Bradykinin potentiation by ACE inhibitors: a matter of metabolism”  
Br J Pharmacol 2002,137:276-84
28. Ignjatovic T, Tan F, Brovkovich V, Skidgel RA, Erdös EG,  
“Novel mode of action of angiotensin I converting enzyme inhibitors. Direct activation of bradykinin B1 receptor”  
J Biol Chem 2002, 277:16847-52
29. Slater EE, Merrill DD, Guess HA, Roylance PJ, Cooper WD, Inman WH, Ewan PW,  
„Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition“  
JAMA 1988 Aug 19;260(7):967-70
30. Blais CJr, Rouleau JL, Brown NJ, Lepage Y, Spence D, Munoz C, Friborg J, Geadah D, Gervais N, Adam A,  
„Serum metabolism of bradykinin in patients with angiotensin-converting-enzyme inhibitor-associated angioedema“  
Immunopharmacology 1999 Sep;43(2-3):293-302
31. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Beretta A, Zingale LC, Colombo M, Agostini A,  
„Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency“  
Immunobiology 1998 Aug;199(2):366-76

32. Anderson MW, deShazo RD,  
„Studies of the mechanism of angiotensin-converting enzyme (ACE)  
inhibitor-associated angioedema: the effect of an ACE inhibitor on  
cutaneous responses to bradykinin, codeine, and histamine“  
J Allergy Clin Immunol 1990 May;85(5):856-8
  
33. Roberts JR, Wuertz RC,  
„Clinical Characteristics of Angiotensin-Converting Enzyme  
Inhibitor-induced angioedema“  
Ann Emerg Med 1991 20(5):555-558
  
34. Veterans Administration Cooperative Study Group  
on Antihypertensive Agents,  
„Captopril: Evaluation of Low Doses, twice Daily Doses and  
the Addition of a Diuretic for the Treatment of Mild to  
Moderate Hypertension“  
Clin Sci 1982;63(Suppl 8):4435-55
  
35. Nettis E, Marcandrea M, Maggio GD, Ferrannini A, Tursi A,  
“Retrospective analysis of drug-induced urticaria and angioedema:  
a survey of 2287 patients”  
Immunopharmacol Immunotoxicol 2001 Nov;23(4):585-95
  
36. Steckelings UM, Artuc M, Wollschläger T, Wiehstütz S, Henz BM,  
„Angiotensin-converting-enzyme inhibitors as inducers of  
adverse cutaneous reactions“  
Acta Derm Venereol 2001 Oct-Nov;81(5).321-5

37. EUROASPIRE II Study Group,  
„Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme“  
Eur Heart J 2001 Apr;22(7):554-72
38. Hobbs FD, Jones MI, Allan TF, Wilson S, Tobias R,  
„European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (Euro-HF) “  
Eur Heart J 2000 Nov;21(22):1877-87
39. van Veldhuisen DJ, Charlesworth A, Crijns HJ, Lie KI, Hampton JR,  
„Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries“  
Eur Heart J 1999 May :20(9):666-72
40. Wenzel U, Rohen T, Schwietzer G, Stahl RA,  
„The treatment of arterial hypertension. An inquiry among doctors in general practice“  
Dtsch Med Wochenschr 2001 Dec 21;126(51-52): 1454-9
41. Agostoni A, Cicardi M,  
“Drug induced angioedema without urticaria”  
Drug Saf 2001;24(8):599-606
42. Golden WE, Cleves MA, Heard JK, Brasher R, McKinney P, Johnston JC,  
„Frequency and recognition of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioneurotic edema“  
Clin Perform Qual Health Care 1993 Oct-Dec; 1 (4):205-7

43. Agah R, Bandi V, Guntupalli KK,  
„Angioedema: the role of ACE-inhibitors and factors associated  
with poor clinical outcome“  
Intensive Care Med 1997 Jul;23 (7): 793-6
44. Israili ZH, Hall WD,  
„Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-  
converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature  
and pathophysiology“  
Ann Intern Med 1992 Aug 1;117(3):234-42
45. Gannon TH, Eby TL,  
„Angioedema from angiotensin converting enzyme inhibitors:  
a cause of upper airway obstruction“  
Laryngoscope 1990 (100):1156-60
46. Kostis JB, Shelton B, Gosselin G, Goulet C, Hood WB Jr,  
Kohn RM, Kubo SH, Schron E, Weiss MB, Willis PW 3d,  
Young JB, Probstfield J,  
“Adverse effects of Enalapril in the Studies of Left Ventricular  
Dysfunction (SOLVD). The SOLVD Investigators”  
Am Heart J 1996 Feb;131(2):350-5
47. Barna JS, Frable MAS,  
„Life threatening angioedema“  
Otolaryngol Head Neck Surg 1990 Nov;103(5( Pt 1)):795-8
48. Finley CJ, Silverman MA, Nunez AE,  
„Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema:  
still unrecognized“  
Am J Emerg Med 1992 Nov;10 (6): 550-2

49. Vleeming W, van Amsterdam JG, Sticker BH, de Wildt DJ,  
“ACE-inhibitor-induced Angioedema.  
Incidence, prevention and management.”  
Drug Saf 1998 Mar 18(3):171-88
50. Fuchs SA, Koopmans RP, Guchelaar HJ, Brodie-Meijer CCE,  
Meyboom RHB,  
“Are Angiotensin II Receptor Antagonists safe in Patients with  
previous Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-induced  
Angioedema?”  
Hypertension 2001; 37 (1)1 e
51. Cicardi M, Conciato L, Agostoni A,  
“Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibition:  
an association frequently unrecognized”  
Ann Ital Med Int 1997 Jan-Mar;12(1):8-10
52. Cohen EG, Soliman AM,  
„Changing trends in Angioedema”  
Ann Otol Rhinol Laryngol 2001 Aug;110(8):701-6
53. Chiu AG, Newkirk KA, Davidson BJ, Burningham AR, Krowiak  
EJ, Deeb ZE,  
“Angiotensin-converting enzyme inhibitor–induced angioedema:  
a multicenter review and an algorithm for airway management”  
Ann Otol Rhinol Laryngol 2001 Sep;110(9):834-40
54. Leuwer A, Krause J,  
„ACE-Hemmer-induziertes Angioödem. Die häufigste Ursache  
eines oropharyngealen Ödems“  
HNO 1998 (46): 56-9

55. Ishoo E, Shah UK, Grillone GA, Stram JR, Fuleihan NS,  
“Predicting risk in Angioedema: staging system based on  
presentation”  
Otolaryngol Head Neck Surg 1999 Sep;121(3):263-8
56. Thompson T, Smith Frable MA,  
„Drug-induced, life-threatening angioedema revisited“  
Laryngoscope 1993 Jan;103(1 Pt 1):10-2
57. Gabb GM, Ryan P, Wing LM, Hutchinson KA,  
„Epidemiological study of angioedema and ACE inhibitors“  
Aust N Z J Med 1996 Dec;26(6)777-82
58. Wood SM, Mann RD, Rawlins MD,  
„Angio-oedema and urticaria associated with angiotensin  
converting enzyme inhibitors“  
Br Med J 1987 (Clin Res Ed) 294:91-2
59. Giannoccaro PJ, Wallace GJ, Higginson LA, Williams WL,  
“Fatal angioedema associated with enalapril”  
Can J Cardiol 1989 Oct;5(7):335-6
60. Orfan N, Patterson R, Dykewicz MS,  
„Severe angioedema related to ACE inhibitors in patients with  
a history of idiopathic angioedema“  
JAMA 1990 Sep 12;264(10):1287-1289
61. Ulmer JL, Garvey MJ,  
„Fatal angioedema associated with lisinopril“  
Ann Pharmacother 1992 Oct;26(10):1245-6

62. Jason DR,  
"Fatal Angioedema associated with Captopril"  
J Forensic Sci 1992 Sep;37(5):1418-21
63. Adkinson NF,  
„Drug allergy“  
J Am Med Assoc 1992 (268):771-3
64. Oike Y, Ogata Y, Higashi D, Matsamura T, Numata Y,  
"Fatal angioedema associated with Enalapril"  
Intern Med 1993 Apr;32(4):308-10
65. Gibbs CR, Lip GY, Beevers DG,  
„Angioedema due to ACE inhibitors: increased risk in patients of  
African origin“  
Br J Clin Pharmacol 1999 Dec;48(6):861-5
66. Dean DE, Schultz DL, Powers RH,  
"Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE)  
inhibitor mediated angioedema of the tongue during  
the treatment of hypertensive heart disease"  
J Forensic Sci 2001 Sep;46(5):1239-43
67. Herkner H, Temmel AF, Mullner M, Havel C, Hirschl MM, Kofler J,  
Laggner AN,  
„Different patterns of angioedema in patients with and without  
angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy“  
Wien Klin Wochenschr 2001 Mar 15;113(5-6): 167-71
68. Cameron DI,  
"Near fatal angioedema associated with captopril"  
Can J Cardiol 1990 Sep;6(7):265-6

69. Elliot WJ,  
“When will the ACE-inhibitors be declared obsolete?”  
J Hum Hypertens 2000 Feb;1(2):79-81
70. Seidman MD, Lewandowski CA, Sarpa JR, Potesta E,  
Schweitzer V,  
„Angioedema related to Angiotensin-Converting Enzyme  
Inhibitors“  
Otolaryngol Head Neck Surg 1990 (102)727-31
71. Pigman EC, Scott JL,  
„Angioedema in the emergency department: the impact  
of angiotensin-converting enzyme inhibitors“  
Am J Emerg Med 1993 Jul;11(4):350-4
72. Levebrve J, Murphey LJ, Hartert TV, Jiao Shan R, Simmons WH,  
Brown NJ,  
“Dipeptidyl peptidase IV activity in patients with ACE-inhibitor-  
associated Angioedema”  
Hypertension 2002 Feb;39(2 Pt 2):460-4
73. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N,  
„Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with  
hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency“  
Arch Intern Med 2003 May 26;163(10):1229-35
74. Howard PJ, Lee MR,  
„Beware beta-adrenergic blockers in patients with severe urticaria! “  
Scott Med J 1988 Oct;33(5):344-5

75. Krikorian RK, Quick A, Tal A,  
“Angioedema following the intravenous administration of metoprolol”  
Chest 1994 Dec;106(6):1992-3
76. Sadick NS, Katz AS, Schreiber TL,  
„Angioedema from calcium channel blockers“  
J Am Acad Dermatol 1989 Jul;21(1):132-3
77. Khansur T, Little D, Tavassoli M,  
„Fulminant and fatal angioedema caused by bleomycin treatment“  
Arch Intern Med 1984 Nov;144(11):2267
78. Vidal C, Suarez J, Martinez M, Gonzalez-Quintela A,  
„Ciprofloxacin-induced glottic angioedema“  
Postgrad Med J 1995 May;71(835):3 18
79. Kumar NP, Wild G, Ramasamy KA, Snape J,  
“Fatal haemorrhagic pulmonary oedema and associated angioedema  
after the ingestion of Rofecoxib”  
Postgrad Med J 2002 Jul;78(921):439-40
80. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C,  
“Angioedema and oral contraception”  
Dermatology 2003;206(2):106-9
81. Aziz SR, Tin P,  
„Spontaneous angioedema of oral cavity after dental impressions”  
N Y State Dent J 2002 Feb;68(2):42-5

82. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Cicardi M, Carrassi A,  
“Dental experience and self perceived dental care needs of patients  
with angioedema”  
Spec Care Dentist 2001;21(1):27-31
83. Bork K, Barnstedt SE,  
“Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction  
in four patients with hereditary angioedema”  
J Am Dent Assoc. 2003 Aug;134(8):1088-94
84. Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F,  
“Vibratory Angioedema”  
Ann Dermatol Venereol 2001 Jun-Jul:(128(6-7):750-2
85. Leung AK, Hegde HR,  
“Exercise-induced angioedema and asthma”  
Am J Sports Med 1989 May-Jun;17(3):442-3
86. Farnam J, Grant JA,  
„Angioedema“  
Dermatol Clin 1985 Jan;3(1):85-95
87. Werber JL, Pincus RL,  
„Oropharyngeal angioedema associated with the use  
of angiotensin-converting enzyme inhibitors“  
Otolaryngol Head Neck Surg 1989 Jul;101(1): 96-8
88. James LA, Vesely DL,  
„Delayed onset Angioedema after seven Years of Angiotensin-  
Converting-Enzyme Inhibitor Therapy“  
J Pharm Technol 1998 14(4):153-157

89. Bielory L, Lee SS, Holland CL, Jaker M,  
„Long-acting ACE inhibitor-induced angioedema“  
Allergy Proc 1992 Mar-Apr;13(2):85-7
90. McElligott S, Perlroth M, Raish L,  
“Angioedema after substituting lisinopril for Captopril”  
Ann Intern Med 1992 Mar 1;116[5]:426-7
91. Peacock ME, Brennan WA, Strong SL, Prior RF, O’Neal RB,  
Van Dyke TE,  
„Angioedema as a complication in periodontal surgery:  
report of a case“  
J Periodontol 1991 Oct;62(10):643-5
92. Jain M, Armstrong L, Hall J,  
“Predisposition to and late onset of upper airway obstruction  
following angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy”  
Chest 1992 Sep; 102(3):871-4
93. Ogbureke KUE, Cruz C, Johnson JV, Helfrick JF,  
„Perioerative angioedema in a patient on long-term  
angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitor therapy“  
J Oral Maxillofac Surg 1996 (54):917-20
94. Maier C,  
„Lebensbedrohliches postoperatives Angioödem nach Einnahme  
von ACE-Hemmern“  
Anaesthesist 1995 Dec;44(12):875-9

95. Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, Kenney C, Cole-Haskayne A, Buchan AM  
“Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke”  
Neurology 2003 May 13;60(9):1525-7
96. Weng PK, Wang HW, Lin JK, Su WY,  
“Late-onset life-threatening Angioedema and upper airway obstruction caused by angiotensin-converting enzyme inhibitor: report of a case.”  
Ear Nose Throat J 1997 Jun;76(6):404-7
97. Dyer PD,  
“Late-onset Angioedema after interruption of Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy”  
J Allergy Clin Immunol 1994 May;93(5):947-8
98. Schiller PI, Messmer SL, Haefeli WE, Schlienger RG, Bircher AJ,  
“Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. Late onset, irregular course, and potential role of triggers”  
Allergy 1997 Apr;52(4):432-5
99. Sanchez-Hernandez J, Guillen Gonzelaz V, Suarez Ortega S, Lara Marrero M,  
“Angioedema and rash related to sublingual Captopril in a postpartum pre-eclampsia syndrome”  
An Med Interna 1992 Nov;9(11):572-3
100. Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR,  
„Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema“  
Clin Pharmacol Ther 1996 Jul;60(1):8-13

101. Tisch M, Lampl L, Groh A, Maier H,  
„Angioneurotic edemas of the upper aerodigestive tract  
after ACE-inhibitor treatment”  
Eur Arch Otorhinolaryngol 2002, 259:419-21
102. Kolenc KM, Dobbin KR,  
„Angioedema caused by ACE inhibitor mistaken for allergic reaction”  
J Emerg Nurs 1996 Jun;22(3):228-31
103. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M,  
„C1-inhibitor deficiency and angioedema“  
Mol Immunol 2001 Aug;38(2-3):161-73
104. Wellwood J, Taylor K, Wright S, Bentley M, Eliadis P,  
“Angioedema in the emergency department: a presentation of  
lymphoma”  
Emerg Med (Fremantle) 2001 Dec;13(4):465-8
105. Oudit G, Girgrah N, Allard J,  
„ACE inhibitor-induced angioedema of the intestine: case report,  
incidence, pathophysiology, diagnosis and management“  
Can J Gastroenterol 2001 Dec;15(12):827-32
106. Marichal JF, Faller B, Brignon P,  
„Angioedeme aprages administration d'enalapril chez un insuffisant  
renal chronique“  
Therapie 1986 Nov-Dec;41(6):517
107. Gianos ME, Klaustermeyer WB, Kurohara M, Tarnasky P,  
Gordon E,  
“Enalapril induced angioedema”  
Am J Emerg Med 1990; 8(2):124-6

108. Diehl KL, Wernze H,  
„Angioneurotic edema caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors“  
Dtsch Med Wochenschr 1992 May 8;117(19):727-32
109. Brandes A, Bschorer R, Gehrke G, Kessler G, Schmelzle R,  
„Life-threatening swelling of the tongue in antihypertensive therapy with ACE inhibitors“  
Mund Kiefer Gesichtschir 1997 Feb;1(1):68-70
110. Tsunoda K, Hozaku F, Aikawa J,  
„Angioedema for the Epiglottis Associated With Enalapril“  
Laryngoscope 2000 Dec;110(12):2147-8
111. Sabroe RA, Black AK,  
„Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angioedema“  
Br J Dermatol 1997 Feb;136(2):153-8
112. Schuster C, Reinhart WH, Hartmann K, Kuhn M,  
„Angioödem unter ACE-Hemmern und Angiotensin II-Rezeptorantagonisten: Analyse von 98 Fällen“  
Schweiz Med Wochenschr 1999 Mar 6;129(9):362-9
113. Eros N, Karolyi Z, Kozma L,  
„Angioneurotic edema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors“  
Orv Hetil 2001 Dec 9;142(49):2731-5
114. Chin H, Buchan DA,  
„Severe angioedema after longterm use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor“  
Ann Intern Med 1990 (112):312-3

115. Pracy JP, McGlashan JA, Walsh RM, Gleeson MJ,  
„Angioedema secondary to angiotensin-converting enzyme inhibitors“  
J Laryngol Otol 1994 Aug;108(8):696-8
116. Kozel MM, Mekkes JR, Bos JD,  
„Increased frequency and severity of angio-edema related to long-term  
therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor in two patients“  
Clin Exp Dermatol 1995 Jan;20(1):60-1
117. Shionoiri H, Takasaki I, Hirawa N, Kihara M, Gotoh E, Sasaki T,  
Nakajima H, Ishii M,  
„A case report of angioedema during long-term (66 months)  
angiotensin converting enzyme inhibition therapy with enalapril“  
Jpn Circ J 1996 Mar;60(3):166-70
118. O'Mara NB, O'Mara EM Jr,  
„Delayed onset of angioedema with angiotensin-converting enzyme  
inhibitors; case report and review of the literature“  
Pharmacotherapy 1996 Jul-Aug;16(4):675-9
119. Wernze H,  
„ACE inhibitor-induced angioedema: remarkable new perspectives  
for intensive care/emergency medicine“  
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998  
Oct;33(10):637-41
120. Sigler C, Annis K, Cooper K, Haber H, Van deCarr S,  
“Examination of baseline levels of carboxypeptidase N and  
complement components as potential predictors of  
Angioedema associated with the use of angiotensin  
converting enzyme inhibitor”  
Arch Dermatol 1997 Aug;133(8):972-5

121. Widimsky J, Jerie P, Kremer HJ, Uhlir O, Nikodymova L,  
„Therapy of heart failure with spirapril - the open phase of the CASSIS  
study. Analysis of the 2nd year extension of the CASSIS study“  
Vnitr Lek 1997 Jun;43(6):359-62
122. Cosentino M, Leoni O, Michielotto D, Punginelli M, Lecchini S,  
Frigo G,  
“Increased reporting of adverse reactions to ACE-inhibitors  
associated with limitations to drug reimbursement for angiotensin-II  
receptor antagonists”  
Eur J Clin Pharmacol 2001 Sep;57(6-7):509-12
123. Forslund T, Tohmo H, Weckstrom G, Stenborg M, Jarvinen S,  
„Angio-oedema induced by enalapril“  
J Intern Med 1995 Aug;238(2):179-81
124. Khodaei I, Rowley H, Gaffney R,  
„Life-threatening angioneurotic oedema and ACE-inhibitors“  
Ir Med J 2001 Jan;94(1):25
125. Lapostolle F, Borron SW, Bekka R, Baud FJ,  
“Lingual Angioedema after perindopril use”  
Am J Cardiol 1998 Feb 15;81(4):523
126. Bauwens LJ, Copper MP, Schmidt JT,  
„Life threatening angioedema as a side effect of angiotensin-  
converting enzyme (ACE) inhibitors”  
Ned Tijdschr Geneesk 1995 Apr 1;139(13):674-7
127. Kind B, Fattinger K, Krähenbühl S, Meier-Abt PJ,  
„Clinicopharmacological case report (3). Drug-induced angioedema“  
Schweiz Rundsch Med Prax 1996 Apr 23;85(17):567-9

128. Harten P, Korbacher D, Renk C, Euler HH, Löffler H,  
„Hereditary angioedema. Diagnostic and treatment errors as  
systemic lupus erythematosus“  
Med Klin 1999 Jun 15;94(6):339-44
129. Brown NJ, Snowden M, Griffin MR,  
„Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-  
associated angioedema“  
Jama 1997 Jul 16; 278(3) 232-2
130. Pek F,  
„Lebensbedrohliche Nebenwirkung von Captopril“  
HNO 1991 Oct; 39(10):410
131. Chiu AG, Krowiak EJ, Deeb ZE,  
„Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists:  
Challenging our knowledge of angioedema and its etiology“  
Laryngoscope 2001 Oct;11 (10):1729-31
132. Itoh H, Mizuno S, Shimizu M, Ohnaka M,  
“Cardiovascular imaging in a month. A 49-year-old man with lip swell-  
ing: Angioedema associated with angiotensin II-receptor blockade”  
Cardiol 2001 Dec;38(6):3555-6
133. Rodriguez Conesa A, Matilla Fernandez B, Gozalo Requez F,  
“Angioedema due to irbesartan”  
Rev Esp Cardiol 2001 Apr;54(4):532
134. Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA,  
“Angiotensin receptor blocker-associated angioedema:  
on the heels of ACE inhibitor Angioedema”  
Pharmacotherapy 2002 Sep;22(9):1173-5

135. Sharma PK, Yium JJ,  
„Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonist losartan“  
South Med J 1997 May;90(5):552-3
136. van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J,  
„Angioneurotic edema attributed to the use of Losartan“  
Arch Intern Med 1998;158:2063-2065
137. Cha YJ, Pearson VE,  
“Angioedema due to Losartan”  
Ann Pharmacother 1999;33:936-938
138. Rivera JO,  
„Losartan-induced angioedema“  
Ann Pharmacother 1999 Sep;33(9):933-5
139. Frye CB, Pettigrew TJ,  
“Angioedema and photosensitive rash induced by valsartan”  
Pharmacotherapy 1998;18:866-868
140. de la Serna Higuera C,  
“Angioedema and urticarial reaction induced by valsartan”  
Med Clin (Barc) 2000 Apr 22;114(15):599
141. Irons BK, Kumar A,  
„Valsartan-induced angioedema“  
Ann Pharmacother 2003 Jul-Aug;37(7-8):1024-7

142. Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM,  
„Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-  
induced angioedema“  
Ann Pharmacother 2000 Apr;34(4):526-8
143. Howes LG, Tran D,  
“Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients  
with previous ACE inhibitor-induced angioedema?”  
Drug Saf 2002;25(2):73-6#
144. MacLean JA, Hannway PJ,  
„Angioedema and AT1 receptor blockers: proceed with caution“  
Arch Intern Med 2003 Jun 23;163(12):1488-9
145. Fabiani ME, Johnston CI,  
„Spectrum of use for the angiotensin-receptor blocking drugs“  
Curr Hypertens Rep 1999 Oct;1(5) 394-401
146. Howes LG, Christie N,  
„Angiotensin receptor antagonists and ACE inhibitors“  
Aust Fam Physician 1998 Oct;27(10)914-7, 919-21
147. Burrell LM, Johnston CI,  
„Angiotensin II receptor antagonists. Potential in elderly patients  
with cardiovascular disease“  
Drugs Aging 1997 Jun;10(6):421-34
148. Hollenberg NK,  
„The renin-angiotensin system and cardiovascular disease“  
Blood Press Suppl 2000;1:5-8

149. Rodgers JE, Patterson JH,  
„Angiotensin II-receptor blockers: clinical relevance and therapeutic  
role“  
Am J Health Syst Pharm 2001 Apr15;58(8):671-83
150. Hernandez-Hernandez R, Armas-Hernandez MJ, Armas-Padilla MC,  
„Angiotensin II receptor antagonists in arterial Hypertension“  
J Hum Hypertens 2000 Apr;14 Suppl 1:S69-72
151. Hernandez-Hernandez R, Sosa-Canache B, Velasco M,  
Armas-Hernandez MJ, Armas-Padilla MC, Cammarata R  
„Angiotensin II receptor antagonists role in arterial Hypertension“  
J Hum Hypertens 2002 March;16 Suppl 1:S93-9
152. Berkun Y, Shalit M,  
„Hereditary angioedema first apparent in the ninth decade during  
treatment with ACE inhibitor“  
Ann Allergy Asthma Immunol 2001 Aug;87(2):138-9
153. Göring HD, Bork K, Späth PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H,  
Wüthrich B,  
„Hereditary angioedema in the German-speaking region“  
Hautarzt 1998 Feb;49(2):114-22
154. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP,  
„Hereditary Angioedema: The Clinical syndrome and its Management“  
Ann Intern Med 1976 (84):580-93
155. Hardie J, Ringland T, Yang WH, Wagner V,  
„Potentially fatal hereditary angioedema: a review and case report“  
J Can Dent Assoc 1990 Dec;56(12):1096-9

156. Nielsen EW, Kjernlie DF, Aaseth J,  
“A fatal case of hereditary angioedema”  
“Tidsskr Nor Laegeforen 1995 Jan 10;115(1):43-4
  
157. Thami GP, Kanwar AJ,  
“Hereditary angioedema Type I: report of a family with a fatal case.”  
Indian Pediatr 2000 Apr;37(4):431-2
  
158. Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A,  
“Aminopeptidase P in individuals with a history  
of Angioedema on ACE inhibitors”  
Lancet 2002 Jun 15;359(9323):2088-9

**Fragebogen**

Sehr geehrte(r) Frau /Herr \_\_\_\_\_.

bei der Behandlung von plötzlich auftretenden Schwellungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können, ist es von großer Bedeutung, die auslösenden Ursachen dieser Schwellungen herauszufinden.

Sie haben sich in unserer Klinik im Jahr \_\_\_\_\_ mit einem solchen Krankheitsbild vorgestellt und sind hier behandelt worden. Um eine genauere Auswertung des Krankheitsbildes und des Behandlungskonzeptes zu ermöglichen und dadurch das Verfahren für künftige Behandlungen möglicherweise noch zu verbessern, möchten wir Sie heute bitten, uns einige Fragen zu beantworten.

Ist eine solche Schwellung **vor** der Aufnahme in unser Krankenhaus schon einmal aufgetreten?

**Nein**

**Ja**, schon einmal

**Ja**, schon häufiger

Wenn ja, wann trat diese Schwellung erstmals auf? Bitte Jahr und Monat angeben , falls bekannt : \_\_\_\_\_

Wo sind Sie damals behandelt worden? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

In welchem Bereich ist diese Schwellung aufgetreten?

- Zunge                       Kehlkopf                       weicher Gaumen  
 Wange                       Mundboden                       sonstiges, und zwar
- 
- 

Traten diese Schwellungen im Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme auf?

- Nein                       Ja                       Mir nicht bekannt

Was haben Sie im Zusammenhang mit der Schwellung damals empfunden?

- Luftnot                       Schluckbeschwerden                       Schmerzen  
 veränderte Sprache ( z.B. kloßig, heiser, leise )  
 keine Veränderungen  
 anderes, und zwar: \_\_\_\_\_
- 

Ist bei Ihnen eine Allergie bekannt ( z.B. gegen Medikamente, Pflanzen, Hausstaub, Tierhaare, Desinfektionsmittel, Kosmetika)?

- Nein                       Ja

Wenn ja, worauf reagieren sie allergisch? \_\_\_\_\_

---

---

Nehmen Sie Medikamente gegen Allergien ein?

- Nein                       Ja, und zwar \_\_\_\_\_
- 
- 
-

Ist Ihnen bekannt, ob sie zu dem Zeitpunkt des Eintretens der Schwellung blutdrucksenkende Mittel eingenommen haben?

**Nein**                       **Ja**, und zwar ( bitte Medikamentenname angeben, falls bekannt ) \_\_\_\_\_

---

---

---

Wenn ja, haben Sie dieses Medikament / diese Medikamente nach Auftreten der Schwellung weiterhin eingenommen?

**Nein**                       **Ja**                       **mir nicht bekannt**

Seit wann nehmen Sie dieses Präparat ein? (bitte Jahr und Monat angeben)

seit \_\_\_\_\_

---

Ist **nach** der Behandlung in unserer Klinik eine solche Schwellung im HNO-Bereich noch einmal aufgetreten ?

**Nein**                       **Ja**, und zwar im Jahr: \_\_\_\_\_

---

Wo sind Sie **damals** behandelt worden? Geben Sie bitte Name und Adresse des behandelnden Krankenhauses oder Arztes an: \_\_\_\_\_

---

---

---

Befinden Sie sich derzeit in regelmäßiger ärztlicher Behandlung?

**Nein**                       **Ja** , bei \_\_\_\_\_

---

---

Wer ist Ihr derzeitiger Hausarzt ? ( bitte Anschrift und Telefonnummer angeben, falls bekannt ) \_\_\_\_\_

---

---

---

Welche Angaben möchten Sie im Zusammenhang mit der damals aufgetretenen Schwellung Im Hals-Nasen-Ohren-Bereich noch machen?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

Ich möchte keine Angaben machen.

Ich möchte die Fragen telefonisch beantworten und bitte um Rückruf unter folgender Telefonnummer: \_\_\_\_\_

Am besten erreichbar zu folgender Tageszeit : \_\_\_\_\_

**Wir danken Ihnen für Ihre freundliche Mithilfe und wären Ihnen sehr verbunden, wenn wir bei evtl. auftretenden Fragen nochmals Rücksprache mit Ihnen nehmen könnten.**

**Selbstverständlich werden wir Ihre Angaben vertraulich behandeln.**

Abbildung 2

Fragebogen zur Verlaufsbeobachtung

**Danksagung**

Ein besonderer Dank gebührt dem Chefarzt der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, plastische Operationen, Phoniatrie und Pädaudiologie des Lukaskrankenhauses Neuss, Herrn

Prof. Dr. med. Hans Jürgen Schultz-Coulon

für die Überlassung des Themas.

**Lebenslauf**

**Vor- und Zuname:** Ludz-Josef Wahbe  
**Geburtsdatum:** 24. März 1964  
**Geburtsort:** Neu-Kaliss  
**Familienstand:** ledig  
**Konfession:** evangelisch  
**Staatsangehörigkeit:** deutsch  
**Eltern:** Rosemarie von Borries, med. techn. Assistentin  
Suher Wahbe, Dr. Ingenieur

**schulischer Werdegang:**

1970 - 1980 Polytechnische Oberschule in Dresden  
Abschluß: Mittlere Reife  
1980 - 1982 Kollegschule in Neubrandenburg  
Berufsausbildung mit Abitur  
1982 - 1985 Konrad-Duden-Gymnasium in Wesel  
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

**Zivildienst:**

1985 - 1987 Abteilung für Unfallchirurgie  
im Marien-Hospital in Wesel

**Studium:**

1987 Immatrikulation im Studienfach Humanmedizin  
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Mitglied der Studienstiftung des Deutschen  
Volkes

1990	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1992	Auslandssemester University of Calgary/ Kanada
1993	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1994	Praktische Ausbildung im Wahlfach "Anästhesie" in der Abteilung für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin im St. Johannes-Hospital Duisburg Chefarzt: Prof. Dr. med. B.v. Bormann
1995	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

#### **ärztliche Tätigkeit:**

01.02.1995- 31.12.1999	Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Florence-Nightingale- Krankenhauses Düsseldorf-Kaiserswerth Chefarzt: Priv. Doz. Dr.med. M.V. Fischer
bis 1996	Tätigkeit als Arzt im Praktikum
bis 1999	Assistenzarzt an o.g. Klinik
01.03.2000- 31.03.2004	Assistenzarzt der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin am Lukaskrankenhaus Neuss Chefärztin: Dr. med. M. Breulmann
02.05.2001	Erwerb der Facharztanerkennung für Anästhesiologie
seit 01.04.2004	Assistenzarzt an der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Klinikums Krefeld Direktor: Prof. Dr. med. H. Greve

## **Zusammenfassung / Abstract**

### **„Das Auftreten von angioneurotischen Ödemen im HNO-Bereich im Zusammenhang mit der Medikation von ACE-Hemmern“**

**Eine katamnestische Studie 1988 bis 2001**

**Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Städtischen Kliniken Neuss**

**- Lukaskrankenhaus-**

Im Zeitraum 01.01.1988 bis 31.12.2001 wurden in der HNO-Klinik des Lukaskrankenhauses Neuss 121 Patienten mit einem angioneurotischen Ödem behandelt. In 34 Fällen lagen Angioödeme vor, die mit der Einnahme von Hemmstoffen des Angiotensin-Converting-Enzyms, sogenannten ACE-Hemmern, assoziiert waren. Die Ausprägung der Ödeme reichte von einer leichten Schwellung im oropharyngealen Bereich bis zur völligen Atemwegsverlegung, die in Einzelfällen eine Nottracheotomie erforderlich machten. Im Verlauf der 14 Beobachtungsjahre nahm die Häufigkeit von angioneurotischen Ödemen zu, jedoch korrelierte die Zunahme der Angioödeme nicht mit der Zunahme der Verschreibungen von ACE-Hemmern. Eine zeitliche Latenz von bis zu 13 Jahren bis zum erstmaligen Auftreten eines ACE-Hemmer-assoziierten Angioödems war zu beobachten. Auch die Häufigkeit der Angioödeme, die auf die Einnahme von Angiotensin II-Blockern zurückzuführen war, nahm zu. Bemerkenswert ist die große Zahl von Rezidiven von Angioödemem bei der Gruppe jener Patienten, die zuvor ACE-Hemmer eingenommen hatten. 9 der nachbefragten Patienten erlitten ein erneutes Angioödem, in 5 Fällen waren die Erstereignisse ACE-Hemmer-assoziiert. Betroffen waren auch Patienten, die aufgrund eines zuvor aufgetretenen ACE-Hemmer-assoziierten Angioödems den Wirkstoff gewechselt hatten. Rezidive ereigneten sich auch unter Medikation von Angiotensin II-Blockern. 2 dieser Patienten gehörten den Risikogruppen mit hereditärem angioneurotischen Ödem bzw. systemischem Lupus erythematodes an.

Bei der Nachbefragung ergab sich ein erhöhtes Rezidivrisiko für alle Patienten mit fortgesetzter ACE-Hemmer-Medikation. Frauen waren häufiger von Rezidiven betroffen. Eine individuelle Risikoabschätzung für das Auftreten eines angioneurotischen Ödems unter ACE-Hemmer-Einnahme ist nicht möglich.