



Angioödem und Bestimmung von Komplementfraktionen (C4, C1-Inhibitor, C1q)

E. Dayer, P. Meier, P. Eigenmann, Zentralinstitut der Walliser Spitäler und Abteilung Medizin, Spitalzentrum Mittelwallis, Sitten

Definition

Das Angioödem (Quincke-Ödem) unterscheidet sich in folgender Hinsicht von gewöhnlichen Ödemen: das rasche Auftreten des Ödems innerhalb von wenigen Stunden, seine asymmetrische Verteilung in schlaffen, subkutanen Gewebereichen, meist periorbitalen Regionen, Lippen und Larynx, Extremitäten oder Verdauungstrakt. Die Mehrzahl der Fälle eines Angioödems geht mit Anaphylaxie oder Urtikaria einher. Klinisch ist das Auftreten zusammen mit Pruritus und Urtikaria charakteristisch und deutet auf eine allergische Ätiologie hin.

Andere Fälle werden eher von einem brennenden Schmerz begleitet, sie sind oft milde und klingen spontan in wenigen Tagen ab. Im Rahmen einer Anaphylaxie kann das Angioödem lebensbedrohlich werden, vor allem wenn Larynx oder Zunge betroffen sind.

Ursachen und Mechanismen

Die Ursachen eines Angioödems werden in Abhängigkeit der beteiligten Mechanismen in 4 Gruppen eingeteilt, nämlich: Aktivierung von Mastzellen, Freisetzung von Kininen und sonstigen Zellen, Komplementmangel oder unbestimmte Faktoren [1].

Aktivierung von Mastzellen

Die von den Mastzellen freigesetzten Entzündungsmediatoren (Histamine, Leukotriene, Prostaglandine...) führen in über 90% der Fälle zu einem Juckreiz. Zahlreiche Produkte, am häufigsten Lebensmittel, Medikamente, Insektenstiche, etc. können eine Aktivierung von Mastzellen bewirken, entweder direkt oder über spezifische IgE oder Autoantikörper. In 40% der Fälle ist das Angioödem mit Urtikaria verbunden. Liegt kein Juckreiz vor, ist die Suche nach anderen Ursachen gerechtfertigt.

Freisetzung von Kininen

Werden keine Mastzellen aktiviert, können andere Zellen Mediatoren produzieren, die zu einer Vasodilatation und einer Erhöhung der Gefässermeabilität führen, ohne dass ein Juckreiz vorliegt. Dabei handelt es sich meist um Medikamente der Klasse der ACE-Hemmer oder der nichtsteroidalen Antiphlogistika. Diese Medikamente bewirken eine Verringerung von Angiotensin 2 und eine Erhöhung von Bradykinin. Die Bradykininspiegel im Gewebe sind bei Angioödem-Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, erhöht. 1% des mit diesen Medikamenten Behandelten sind betroffen (50% in der ersten Behandlungswoche), manchmal aber auch nach mehreren Jahren. Alter, Atopie oder früherer Hautausschlag sind Risikofaktoren. Angioödeme wurden auch unter Sartanen beschrieben, sie sind jedoch selten und oft unklar.

Mangel an Komplementinhibitor C1 (C1-INH)

Der Mangel an Inhibitor der Fraktion C1 des Komplements kann erblich oder erworben sein. Man unterscheidet mehrere Arten von Mangel, die in Abhängigkeit von der Bestimmung der Komplementfraktionen C4, C1-INH-Antigen (Typ 1, 85%) und funktionaler Mangel (Typ 2) für erbliche Formen [2] unterschieden werden (Tabelle 1). Der C1q-Spiegel ist gewöhnlich durch Verbrauch bei den Formen eines erworbenen Mangels nach dem 40. Lebensjahr aufgrund eines Paraproteins oder von C1q-Antikörpern vermindert. Der C1-Inhibitor ist der Hauptregulator des klassischen Komplementwegs. Er verhindert die dauerhafte Aktivierung durch Immunkomplexe. Daneben reguliert er den

Komplementaktivierungsweg im Kontakt mit Mannanen (Mannan bindendes Lektin: MBL). Ist die C1-INH-Aktivität unzureichend, haben Patienten mit hereditärem Angioödem stets verringerte C4-Spiegel, auch ausserhalb von akuten Anfällen.

C1-INH ist ein wirksamer Faktor des Intrinsic-Systems der Gerinnung. Er vermittelt die Blockade der Aktivierung von Faktor XII und inhibiert auch direkt den Bradykininweg. Speziell die Blockade der Aktivierung von Kallikrein durch C1-INH verhindert die Umwandlung von Kininogen in Bradykinin. Diese Wirkung wird als Hauptfaktor der Erhöhung der Gefässermeabilität angesehen (Abbildung 1).

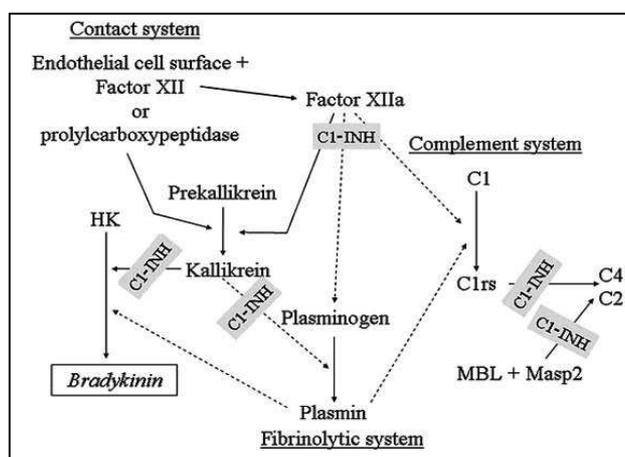


Abbildung 1: Verschiedene Ebenen der Inhibition von C1-Inhibitor (C1-INH)

Bedeutung der Bestimmungen

Vorbeugung und Behandlung unterscheiden sich für jeden Typ von Angioödem (meist Antihistaminika oder Änderung einer Behandlung) bei häufigem Auftreten.

Bei hereditären Angioödem ist es wichtig, sie als solche zu erkennen, um die entsprechende Behandlung durchzuführen, auch wenn nur wenige Personen betroffen sind (~1/20'000, jedoch mehrere Familien im Wallis). Es ist nämlich sinnvoll, in der akuten Phase eine optimale Behandlung durchzuführen (C1-INH-Konzentrat; Berinert®) und eine Basisbehandlung einzuleiten. Letztere ist in Abhängigkeit von der Zahl der jährlichen Anfälle indiziert und besteht meist aus abgeschwächten Androgenen (Danatro®) [3].

Labortechnisch besteht das Screening idealerweise nur aus der Bestimmung der C4-Fraktion des Komplements während des Anfalls oder der Wiederholung im Bedarfsfall ausserhalb von Anfällen.

Material und Tarif

C4, C1-INH-Antigen, C1q: Position LA 1503.00 (23 Punkte), 1497.00 (28 Punkte) bzw. 1498.00 (135 Punkte): Monovette Serum (4,9 ml, braun).

C1-INH Funktionsmangel: Position LA 1496.00, 54 Punkte: Monovette Gerinnung (3,0 ml, grün).

Literatur

- [1] Gompels MM, et al. Déficit en C1 Inhibiteur: document de consensus. Clin Exp Immunol. 2005; 139:379-394.
- [2] Bouillet L. Les oedèmes angioneurotiques. <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-OAN.pdf>. 2005 update.
- [3] Temino VM et al. The spectrum and treatment of angioedema. Am J Med. 2008; 121:282-286.

Ansprechpartner

Dr. med. Eric Dayer

eric.dayer@ichv.ch

Art des Ödems	Laborwerte (Spiegel)			
	C4	C1-INH Antigen	C1-INH defizitäre Funktion	C1q
Typ I (hereditäres Angioödem)	Vermindert	Vermindert	Vermindert	Normal
Typ II (hereditäres Angioödem)	Vermindert	Normal	Vermindert	Normal
Typ III (familiäres Angioödem)	Normal	Normal	Normal	Normal
Erworbenes Angioödem (erworbener C1-INH-Mangel)	Vermindert	Vermindert od. normal	Vermindert	Vermindert

Tabelle 1: Typen von Angioödem und entsprechende typische Laborwerte der Komplementfraktionen