

Hautarzt 2018 · 69:298–305
<https://doi.org/10.1007/s00105-017-4119-9>
 Online publiziert: 1. Februar 2018
 © Der/die Autor(en) 2018. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.



B. Sachs^{1,5} · T. Meier² · M. M. Nöthen³ · C. Stieber³ · J. Stingl^{4,5}

¹ Klinik für Dermatologie und Allergologie, RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

² Abteilung Pharmakovigilanz, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Deutschland

³ Institut für Humangenetik, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

⁴ Zentrum für Translationale Medizin, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

⁵ Abteilung Forschung, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Deutschland

Arzneimittelassoziierte Angioödem

Bradykinin im Fokus

Das Auftreten von Angioödem unter Therapie mit Angiotensin-converting-enzyme(ACE)-Hemmern ist bekannt und wird auf einen verminderten Bradykininabbau zurückgeführt. Auch für andere Arzneimittel wurde über ein erhöhtes Angioödemrisiko bei alleiniger Anwendung oder insbesondere in Kombination mit ACE-Hemmern berichtet. Als Ursache wurde bei einigen dieser Arzneimittel ebenfalls ein Zusammenhang mit Bradykinin vermutet. Ziel des Beitrags ist es, den Zusammenhang zwischen Arzneimittelanwendung als Mono- oder Kombinationstherapie und dem Auftreten bradykininmediierter Angioödem zusammenfassend darzustellen.

Angioödem

Angioödem werden durch vaskuläre Reaktionen der tieferen Haut- und Schleim-

Der folgende Artikel basiert auf der Veröffentlichung Sachs B, Meier T (2017) Arzneimittel-assoziierte Angioödem: Bradykinin im Fokus. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2, S. 13–22. Die Recherche in der Nebenwirkungsdatenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde aktualisiert (Infobox 1). Daher sind die Rechercheergebnisse in diesem Artikel nicht identisch mit den Rechercheergebnissen in dem Bezugsartikel [1].

Die in dem Artikel dargestellten Ansichten sind die der Autoren und nicht notwendigerweise die des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte.

hautschichten verursacht, die mit einer lokalen Erweiterung der Blutgefäße und erhöhten Gefäßpermeabilität einhergehen und so zu einer Gewebeschwellung führen [2]. Typische Manifestationsorgane sind die Gesichtshaut, Schleimhäute von Zunge, Kehlkopf sowie v. a. bei hereditären Formen der Magen-Darm-Trakt [3]. Klinisch imponieren Angioödem entsprechend ihrer Lokalisation mit zum Teil massiven prallelastischen Schwellungen, Atemnot (bei Lokalisation im Hals) oder unspezifischen Magen-Darm-Krämpfen. Todesfälle durch Ersticken kommen vor [3, 4]. Das klinische Erscheinungsbild „Angioödem“ kann im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten. In Bezug auf eine umfassende Klassifikation erworbener und hereditärer Angioödem wird an dieser Stelle auf internationale Konsensuspublikationen verwiesen [2, 5]. Auf klinisch praktischer Ebene ist eine Unterteilung in histaminvermittelte Angioödem z. B. im Rahmen allergischer Reaktionen und bradykininvermittelte Angioödem hilfreich [3].

Histaminmedierte Angioödem

Histaminvermittelte Angioödem entstehen durch eine Freisetzung von Histamin aus Mastzellen, das an Histaminrezeptoren bindet und so die Gefäßpermeabilität erhöht [7]. Die Histaminfreisetzung kann beispielsweise im Rahmen allergischer Reaktionen erfolgen, typischerweise vermittelt durch spezifisches

IgE (Tab. 1; [7–9]). Klinisch treten diese Reaktionen in der Regel nicht isoliert, sondern zusammen mit anderen Symptomen, z. B. einer Urtikaria, auf [10], und es besteht Juckreiz [11]. Allerdings können histaminvermittelte Angioödem als Symptom bei chronisch spontaner Urtikaria auch ohne Urtikaria auftreten [12]. Die Akuttherapie ist anti-allergisch und erfolgt stadienorientiert, u. a. mit Gabe von Antihistaminika und Glukokortikoiden [7, 13–15].

Bradykininmedierte Angioödem

Bradykininmedierte Angioödem treten wesentlich seltener als histaminvermittelte Angioödem auf [3, 16, 17]. Sie gehen klinisch nicht mit einer Urtikaria einher, ein Juckreiz fehlt deswegen typischerweise [11]. Sie können unterteilt werden in hereditäre oder erworbene Formen. Bei den hereditären Formen werden solche mit C1-Esteraseinhibitor(C1-INH)-Mangel (HAE [hereditäres Angioödem] Typ I) oder -Defekt (HAE-Typ II), verursacht durch Mutationen im *SERPING1*-Gen, von solchen mit normalem C1-Esteraseinhibitor (HAE Typ III, HAE_nC1) unterschieden [3]. Bei einem Teil der HAE_nC1-Patienten liegen Mutationen im *Faktor-XII*-Gen vor [18–20]. Bei erworbenen Formen kann als Folge von Erkrankungen (z. B. dem malignen Lymphom oder der monoklonalen Gammopathie) ebenfalls ein C1-INH-Mangel vorliegen [2, 3, 5]. Erworbene Formen mit normaler C1-INH-

Infobox 1 Hinweise zur Interpretation der Daten

Die Ergebnisse ergeben sich aus der jeweiligen Recherchestrategie, die hier der Kürze halber nur auszugsweise wiedergegeben wird: Inlandsfälle ohne zeitliche Begrenzung, Monosubstanz und Arzneimittelkombinationen, SMQ („Standardised MedDRA Queries“) „Angioödem“, Stichtag 15.11.2017. Die Recherche schloss nur Suspected/interacting-Fälle ein, d. h. Fälle, in denen die gesuchte Monosubstanz/Arzneimittelkombination verdächtig wurde, allein oder interagierend mit anderen Arzneimitteln das Angioödem ausgelöst zu haben, unabhängig davon, ob und ggf. welche anderen Arzneimittel gegeben wurden. Bei Alteleplase bezieht sich das Ergebnis auf den ATC (anatomisch-therapeutisch-chemisches-Klassifikationssystem)-Code B, bei Sirolimus auf den ATC-Code L.

Es handelt sich bei den Berichten sowohl um Spontanmeldungen als auch um Berichte aus systematisierten Untersuchungen, aus Projekten oder aus der Literatur. Die Meldungen sind dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte durch pharmazeutische Unternehmer, durch die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe, direkt durch niedergelassene oder in Krankenhäusern tätige Ärzte sowie durch sonstige Meldequellen, z. B. von Patienten, berichtet worden. Es muss beachtet werden, dass es sich um Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen handelt, dass also ein Kausalzusammenhang im Einzelfall nicht sicher belegt ist. Ferner lassen sich auf der Grundlage von Spontanberichten keine Aussagen darüber machen, wie häufig eine bestimmte unerwünschte Wirkung unter der Anwendung eines Arzneimittels vorkommt. Auch vergleichende Angaben darüber, wievielfach häufiger eine bestimmte unerwünschte Wirkung bei einem Arzneimittel im Verhältnis zu einem anderen Arzneimittel auftritt, sind anhand solcher Berichte kaum möglich.

Aktivität treten bei Einnahme exogener Substanzen, wie z. B. ACE-Hemmern, auf (■ **Tab. 1**; [5, 11]).

In der pathophysiologischen Endstrecke kommt es typischerweise zu einer erhöhten Bradykininkonzentration entweder als Folge einer gesteigerten Produktion (z. B. bei bestimmten hereditären Formen) oder eines gestörten Bradykininabbaus (z. B. bei arzneimittelassozierten Formen; [3, 21–23]). Dieser Beitrag fokussiert auf arzneimittelassozierte, bradykininmedierte Angioödeme. Ein Prototyp dieser Reaktionen ist das ACE-Hemmer-induzierte Angioödem. Da dieser Angioödemtyp nicht durch eine Histaminausschüttung ausgelöst wird, ist eine antiallergische Akuttherapie mit Antihistaminika (aber auch mit Glukokortikoiden oder Adrenalin) in der Regel nicht wirksam [11, 21, 24]. Vielmehr umfassen die Therapieempfehlungen das Absetzen des ACE-Hemmers und ggf. supportive Maßnahmen zur Offenhaltung der Luftwege [15]. In der Literatur werden als pharmakologische Möglichkeiten C1-INH und Icatibant, von einigen Autoren zusätzlich auch Fresh-Frozen-Plasma genannt [11, 21, 23, 24]. Alle genannten Stoffe besitzen für die Indikation des ACE-Hemmer-induzierten Angioödems keine Zulassung.

Kallikrein-Bradykinin-System

Entstehung und Degradierung von Bradykinin

Für eine umfassende Darstellung des komplexen Kallikrein-Bradykinin-Systems wird auf die entsprechende Literatur verwiesen. Prinzipiell erfolgt die Generierung von Bradykinin im Kallikrein-Bradykinin-System über einen intrinsischen (Faktor-XII-abhängigen) und einen extrinsischen Weg (■ **Abb. 1**; [24]). Der intrinsische Weg scheint, basierend auf Tierdaten, für die Aufrechterhaltung der Bradykininrundspiegel von Bedeutung zu sein [24] und wird von einigen Autoren als hauptsächlicher Entstehungsweg angeführt [10].

» Als wesentlicher Abbauweg gilt die Degradierung von Bradykinin zu inaktiven Metaboliten

Bradykinin selbst hat eine sehr kurze Halbwertszeit (<30 s; [28]), da es schnell von ubiquitären Kininasen degradiert wird (■ **Abb. 1**). Als wesentlicher Abbauweg wird die Degradierung von Bradykinin zu inaktiven Metaboliten beschrieben. Diese Degradierung wird v. a. vom ACE und zu einem geringeren

Teil durch die Amino-peptidase P (APP) katalysiert. Die neutrale Endopeptidase (NEP, auch Neprilysin genannt) und Dipeptidylpeptidase (DPP)-IV tragen noch einmal deutlich weniger zur Degradierung bei (ACE>APP>>NEP, DPP-4; [23, 26, 29, 30]).

Zu einem sehr geringen Teil (ca. <10%) wird Bradykinin durch Carboxypeptidasen zu dem aktiven Metaboliten des Arginin-9-Bradykinin metabolisiert [23, 28, 31, 32]. Dieser aktive Metabolit wird primär durch APP und durch ACE inaktiviert [23–25, 29, 31, 33].

Rezeptoren und Wirkung

Die Wirkung von Bradykinin wird über Rezeptoren vermittelt. Bis jetzt wurden 2 Rezeptoren (BKR-1 und BKR-2) identifiziert [21]. BKR-2 wird konstitutiv exprimiert, BKR-1 nur bei Entzündungszuständen, dann aber innerhalb von Stunden [21, 24, 28].

Die Bindung von Bradykinin an BKR-2 auf endothelialen Zellen führt zu Vasodilatation und verstärkter vaskulärer Permeabilität. Dies kann wiederum eine interstitielle Flüssigkeitsakkumulation und letztendlich ein Angioödem auslösen. Eine Aktivierung von BKR-1 führt ebenfalls zu Gefäßerweiterung und verstärkter Gefäßpermeabilität [11, 21].

Der aktive Metabolit von Bradykinin wirkt v. a. am BKR-1, während Bradykinin v. a. BKR-2 aktiviert und keine signifikante Aktivität für BKR-1 aufweist [23].

Bradykinin stimuliert auch die Freisetzung von Substanz P aus sensorischen Nerven. Substanz P wiederum erhöht die Gefäßpermeabilität über Bindung an Neurokinin-1-Rezeptoren [23, 25, 27]. Substanz P wird durch ACE, NEP und DPP-IV degradiert [23, 27]. Bei einer Hemmung von ACE erfolgt die Degradierung primär durch DPP-IV [25, 34, 35].

Arzneimittelassoziierte, bradykininmedierte Angioödeme

ACE-Hemmer

Etwa 0,1–0,7% der mit ACE-Hemmern behandelten Patienten entwickeln ein Angioödem [21, 36]. In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 2000 Meldungen über Angioödeme im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern in Deutschland vor (■ **Infobox 1**). Das zeitliche Spektrum des Auftretens von Angioödem nach Anwendung von ACE-Hemmern reicht vom ersten Anwendungstag bis zu Manifestationen nach jahrelanger Anwendung. Etwa zwei Drittel der Angioödeme treten innerhalb der ersten 3 Monate auf [4, 37, 38]. Häufig betreffen sie das Gesicht, die Lippen oder die Zunge [39] und verlaufen mild, also ohne eine Verlegung der Atemwege [11]. Allerdings wurden auch Todesfälle beschrieben [40]. Aufgrund der hohen Anwendungshäufigkeit von ACE-Hemmern wird weltweit mit mehreren 100 tödlichen Verläufen pro Jahr gerechnet [41].

Pathophysiologie ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme

Beim ACE-Hemmer-induzierten Angioödem ist der Bradykininabbau gestört [42], und es kann zu einer Verdopplung des Bradykininspiegels im Blut kommen [26, 43]. Es wird davon ausgegangen, dass in der Situation einer Hemmung des ACE durch die Einnahme von ACE-Hemmern die Degradierung von Bradykinin zu inaktiven Metaboliten nun stärker von den anderen Enzymen, nämlich APP, NEP und DPP-IV, abhängt [24, 25], wobei APP den größten Beitrag leistet [23, 34]. Weiterhin soll die im physiologischen Zustand untergeordnete Metabolisierung von Bradykinin über Carboxypeptidasen zu dem aktiven Metaboliten an Bedeutung gewinnen. Entsprechend ist die Degradierung von Bradykinin durch Carboxypeptidasen im Serum von Patienten mit ACE-Hemmer-induziertem Angioödem im Vergleich zu Kontrollpersonen erhöht

Hautarzt 2018 · 69:298–305 <https://doi.org/10.1007/s00105-017-4119-9>
© Der/die Autor(en) 2018. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

B. Sachs · T. Meier · M. M. Nöthen · C. Stieber · J. Stingl

Arzneimittelassoziierte Angioödeme. Bradykinin im Fokus

Zusammenfassung

Bei Angioödem können pathophysiologisch histamin- und bradykininmedierte Formen unterschieden werden. Angiotensin-converting-enzyme(ACE)-Hemmer-induzierte Angioödeme sind der Prototyp arzneimittelassoziiertes, bradykininmediertes Angioödem. Als Ursache wird ein verminderter Bradykininabbau durch die Hemmung des ACE angenommen. In diesem Fall kommt anderen Bradykinin degradierenden Enzymen eine größere Bedeutung zu. Wenn auch diese z. B. durch genetische Varianten oder äußere Faktoren in ihrer Wirkung vermindert sind, kann die Hemmung des ACE möglicherweise nicht ausreichend kompensiert werden. Auch für

andere Arzneimittel wurde über ein erhöhtes Angioödemrisiko bei alleiniger Anwendung oder insbesondere in Kombination mit ACE-Hemmern berichtet. Ursächlich wurde ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Abbau von Bradykinin vermutet. Dabei könnten bei den Angioödem, die bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern mit anderen Arzneimitteln auftreten, additive Effekte in Bezug auf den Bradykininabbau eine Rolle spielen.

Schlüsselwörter

Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer · Angiotensinrezeptorblocker · Sartane · Nebenwirkung · Aminopeptidase P

Drug-induced angioedema. Focus on bradykinin

Abstract

On a pathophysiological level, angioedema can be differentiated into histamine- and bradykinin-mediated types. The prototype drug-associated, bradykinin-mediated form of angioedema is angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-induced angioedema. The hypothesized cause is a decrease in bradykinin degradation via ACE inhibition. In this scenario, other bradykinin-degrading enzymes assume major importance. When the effect of these enzymes is also diminished, e. g., due to genetic variants or external factors, compensation for the inhibition of ACE may be insufficient. An increased risk

of angioedema has also been reported for other drugs, particularly when prescribed in combination with ACE inhibitors. Here, the suspected cause also relates to the degradation of bradykinin. When angioedema arises within the context of concomitant ACE inhibitor use, additive bradykinin degradation effects may be implicated.

Keywords

Angiotensin-converting enzyme inhibitors · Angiotensin receptor blockers · Sartans · Side effect · Aminopeptidase P

[25, 44]. Wenn allerdings die Aktivität dieser kompensatorisch tätigen Enzyme aufgrund von Komedikationen oder genetischer Varianten vermindert ist, kann die Hemmung des ACE durch ACE-Hemmer trotz redundanter Abbaueffekte möglicherweise nicht ausreichend kompensiert werden [2, 23, 45].

Bedeutung kompensatorisch tätiger Enzyme

Aminopeptidase P

Bei europäischen Patienten mit ACE-Hemmer-induziertem Angioödem wurden eine verminderte APP-Aktivität und Degradierung des aktiven Metaboliten

im Serum festgestellt [45, 46]. Weiterhin wurden in mehreren Studien genetische Assoziationen beschrieben, die mit einer reduzierten APP-Aktivität und erhöhten Inzidenz für ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme einhergehen [23, 29, 31, 47]. In einer Studie wurde beispielsweise eine Odds Ratio (OR) von 4,87 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,78–13,35, $p=0,002$) für einen funktionalen Polymorphismus, der über eine verminderte Plasmaaktivität von APP mit einer verminderten Metabolisierung von Bradykinin verbunden sein soll, berichtet [29]. Interessanterweise wurde auch ein nur in Personen schwarzafrikanischer Herkunft vorkommender Polymorphismus,

Tab. 1 Klassifizierung von Angioödemen. (Mod. nach Lang et al. [2] und Cicardi et al. [5])

Klassifikation	Bradykininvermittelte Angioödeme				Histamin (Mastzell) vermittelte Angioödeme		Idiopathische Angioödeme
	C1-INH-Mangel/Defekt		Normale C1-INH-Funktion		Normale C1-INH-Funktion		Normale C1-INH-Funktion
Eigenschaften	Vererbt	Erworben	Vererbt	Erworben	IgE-mediert	Nicht-IgE-mediert	Erworben
Krankheit	HAE-I C1-INH-Plasmakonzentration ↓ Aktivität ↓	Verbrauch von C1-INH durch lymphoproliferative/Autoimmunerkrankungen	FXII-HAE Spezifische Mutation im <i>FXII</i> -Gen nachweisbar	Arzneimittel-induziert, z. B. ACE-Hemmer	Allergische Reaktion	Chronische spontane/induzierbare Urtikaria, nicht klassifiziertes AE	Nicht klassifiziertes AE
	HAE-II C1-INH-Funktion gestört C1-INH-Plasmakonzentration normal oder ↑	Autoantikörper gegen C1-INH	U-HAE Unbekannter genetischer Defekt	–	–	–	–
Auftreten von Quaddeln	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja/nein	Ja/nein	Nein

C1-INH C1-Esteraseinhibitor, AE Angioödem, HAE-I/II hereditäres Angioödem Typ I/II, U-HAE hereditäres Angioödem unbekannter Ursache, FXII Faktor XII, ↑ erhöht, ACE „angiotensin converting enzyme“

assoziiert mit ACE-Hemmer-induziertem Angioödem, gefunden (OR: 2,95, 95 %-KI: 1,1–7,9; [48]). Dies passt zu der Beobachtung, dass ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme bei Amerikanern schwarzafrikanischer Abstammung im Vergleich zu weißen Amerikanern häufiger auftreten (relatives Risiko [RR]: 3,88, 95 %-KI: 2,99–4,95; [11, 36, 49, 50]). Neben genetischen Faktoren sollen auch nichtgenetische Faktoren, z. B. Rauchen und – in Tierversuchen – Östrogene, die APP-Aktivität beeinflussen [31, 51]. So wird das ACE-Hemmer-induzierte Angioödem häufiger bei Rauchern (Hazard Ratio [HR]: 2,7, 95 %-KI: 1,1–7,0; [11, 52]) und bei Frauen (RR: 1,45, 95 %-KI: 0,82–0,95; [36, 50]) beobachtet.

Dipeptidylpeptidase IV

In einer anderen Studie war nicht die APP-Aktivität bei Patienten mit ACE-Hemmer-induziertem Angioödem erniedrigt, sondern die Aktivität von DPP-IV [30]. Hoover et al. [23] spekulierten, dass es eine Subgruppe von Patienten mit ACE-Hemmer-induziertem Angioödem geben könnte, bei denen eine verminderte DPP-IV-Wirkung, genetisch oder durch äußere Faktoren bedingt, eine pathophysiologische Bedeutung hat. Dafür spricht aus ihrer Sicht, dass die DPP-IV-

Aktivität während eines Angioödems reduziert ist. Dies sei nicht der Fall, wenn das Angioödem abgeklungen ist oder wenn ACE-Hemmer eingenommen werden, ohne dass ein Angioödem auftritt. Weiterhin sollen erhöhte DPP-IV-Spiegel mit erhöhten Blutzuckerspiegeln einhergehen und Diabetiker daher ein niedrigeres Risiko für das Auftreten eines ACE-Hemmer-induzierten Angioödems im Vergleich zu Nichtdiabetikern haben (RR: 0,88, 95 %-KI: 0,82–0,95; [36]). Andererseits sei die DPP-IV-Aktivität bei Rauchern erniedrigt, was zu der Beobachtung passt, dass für Raucher ein höheres Risiko für Angioödeme unter ACE-Hemmern beschrieben wurde (s. oben; [11, 23, 52]).

ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme – multifaktoriell verursacht

Zusammenfassend ist beim Entstehen ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme von einer multifaktoriellen Genese unter Beteiligung genetischer und äußerer Einflussfaktoren auszugehen. Möglicherweise gibt es auch verschiedene Untergruppen, bei denen z. B. jeweils andere, kompensatorisch in die Degradierung von Bradykinin und/oder Substanz P

involvierte Enzyme, genetisch bedingt oder aufgrund äußerer Einflussfaktoren, weniger wirksam sind. [23].

Bisher ist erst eine großflächige genetische Untersuchung veröffentlicht worden, in der genomweit genetische Varianten (genomweite Assoziationsstudie [GWAS]) untersucht wurden [47]. Dabei zeigte sich in einer begrenzten Stichprobe (175 Patienten und 489 Kontrollen) kein genomweit signifikanter Befund. Das deutet darauf hin, dass eine größere Zahl von Genen beteiligt ist. In zukünftigen, größeren Stichproben wird man diese identifizieren können und damit erstmals einen umfassenden Einblick in die beteiligten biologischen Mechanismen erhalten. Es wird interessant sein, inwieweit Faktoren identifiziert werden, die über den Stoffwechselweg des Bradykininabbaus hinausgehen. So fanden sich in der erwähnten ersten GWAS unter der Schwelle genomweiter Signifikanz Hinweise auf eine Beteiligung immunregulatorischer Gene [47].

Angiotensinrezeptorblocker

Auch unter Anwendung von Angiotensinrezeptorblockern (ARB) wurden Angioödeme beobachtet. Sie sollen etwas weniger als halb so häufig vorkommen

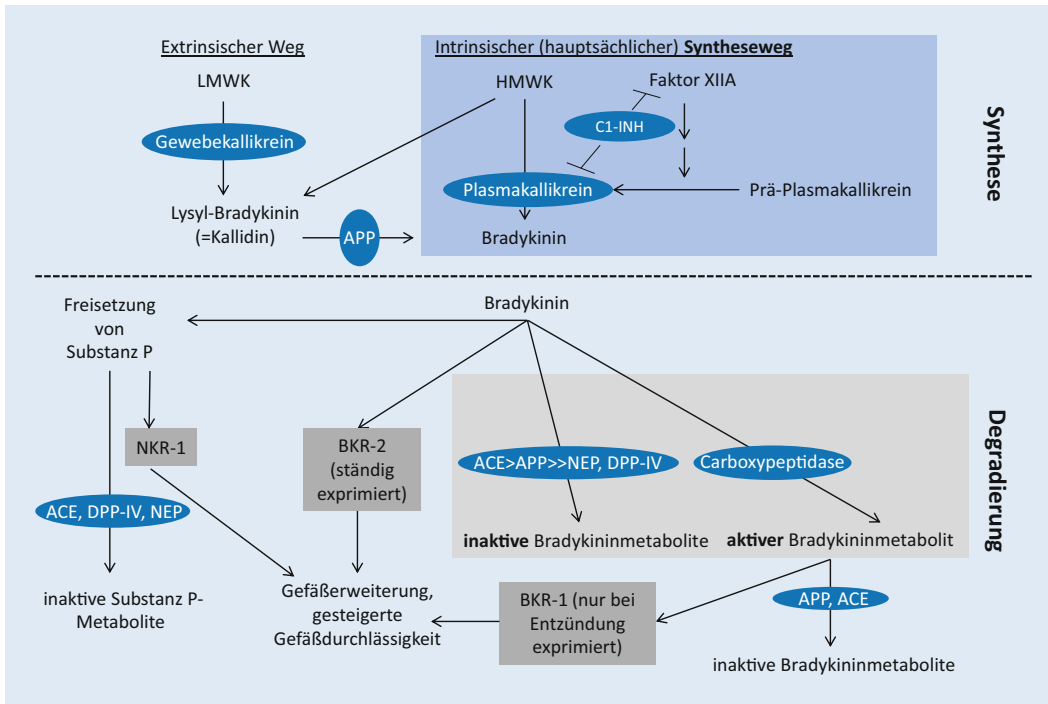


Abb. 1 ◀ Vereinfachte Darstellung der diskutierten Synthese- und Degradierungswege sowie der Wirkungsvermittlung von Bradykinin. Nähere Beschreibung s. Text. ACE „angiotensin-converting enzyme“, APP Amino-peptidase P, LMWK „low molecular weight kininogen“, HMWK „high molecular weight kininogen“, BKR-1/2 Bradykininrezeptor 1/2, NKR-1 Neurokininrezeptor 1, NEP neutrale Endopeptidase, DPP-IV Dipeptidylpeptidase IV, C1-INH C1-Esteraseinhibitor, hemmt. (Nach Bezalel et al. [11], Bork [22], Byrd et al. [25], Campbell [26]; Hoover et al. [23], Kaplan [24], Levy et al. [10], Scott et al. [27])

wie unter ACE-Hemmern [11, 21]. In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 820 Meldungen über Angioödem im Zusammenhang mit der Anwendung von ARB vor (■ Infobox 1).

ARB sollen den Blutdruck ausschließlich dadurch senken, dass sie die Bindung von Angiotensin II an seinem Rezeptor blockieren, aber keinen Einfluss auf die Aktivität von ACE haben und die Degradierung von Bradykinin nicht inhibieren [11]. Andererseits weist eine Studie darauf hin, dass ARB auch in das Bradykininsystem eingreifen könnten, da ihre gefäßerweiternde Wirkung durch den Bradykininrezeptorantagonisten Icatibant gehemmt werden kann [53]. Für einen Vertreter der ARB wurde gezeigt, dass die Bradykininspiegel im Plasma von Patienten mit Hypertonie ungefähr verdoppelt werden [54]. Es wurde vermutet, dass durch ARB ausgelöste Angioödem mit einer verminderten Degradierung von Bradykinin durch ACE und NEP im Zusammenhang stehen [54]. Patienten, die unter ACE-Hemmern ein Angioödem entwickelten, haben ein moderates Risiko (2–17%) für das Auftreten eines erneuten Angioödems, wenn sie auf ARB umgestellt werden [55, 56].

Racecadotril

Racecadotril ist zur Behandlung des akuten Durchfalls, wenn eine ursächliche Therapie nicht möglich ist, zugelassen. Dabei ist Racecadotril die Vorstufe zu dem eigentlichen Wirkstoff Thiorphan. Thiorphan wiederum ist ein selektiver NEP-Hemmer. Da auch Bradykinin ein Substrat der NEP ist, könnte durch Hemmung des Bradykininabbaus die Entstehung von Angioödem ausgelöst werden.

Tatsächlich sind Angioödem ein bekanntes Risiko bei Anwendung von Racecadotril. Allerdings scheinen sie wesentlich seltener aufzutreten als bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten. Dies entspricht auch den Ergebnissen einer Studie an Arteriolen von Patienten mit Arteriosklerose, die zeigte, dass Thiorphan weniger potent als der ACE-Hemmer den Bradykininmetabolismus hemmt [57]. In einer neueren Analyse der französischen Nebenwirkungsdatenbank zu bradykininmedierten Angioödem fand sich keine Meldung zum Auftreten eines Angioödems unter Racecadotril [17]. In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 20 Meldungen über Angioödem im Zusam-

menhang mit der Anwendung von Racecadotril vor (■ Infobox 1).

Angioödem, die in Spontanberichten gemeldet wurden, betrafen in erster Linie das Gesicht und die Mundhöhle inklusive Schwellungen von Lippen und Zunge. Nur selten wurde zusätzlich Urtikaria berichtet. Dies passt zu der Vorstellung eines bradykininmedierten Geschehens. Aus den Spontanberichten geht hervor, dass die Mehrheit der Angioödem unter Racecadotril bei Patienten auftrat, die nicht zeitgleich mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Eine ACE-Hemmung scheint daher keine Voraussetzung für die Entstehung eines Angioödems unter Anwendung von Racecadotril zu sein.

Im Gegensatz zu den Spontanberichten, die über Angioödem bei alleiniger Anwendung von Racecadotril informieren, steht eine Tierstudie an Ratten, die darauf hindeutet, dass eine NEP-Hemmung allein keinen vasodilatatorischen und die Gefäßpermeabilität steigernden Effekt hat, dass aber ein ACE-Hemmer, zusammen mit einem NEP-Hemmer gegeben, in Bezug auf die Entstehung eines Angioödems additiv wirkt [58].

Gewebeplasminogenaktivator

Das Auftreten von Angioödemem unter Anwendung von Gewebe(„tissue“)-Plasminogenaktivator (tPA; Alteplase) bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist bekannt [59]. Die Häufigkeit soll ca. 1,3–5,9%, nach einer aktuelleren Publikation von 2015 sogar 7,9% betragen (42/530 Patienten, 95%-KI: 5,5–10,6; [59]). In dieser retrospektiven Analyse wurde darüber hinaus gezeigt, dass tPA-assoziierte Angioödemem mit der vorherigen Einnahme von ACE-Inhibitoren assoziiert sind (OR: 2,3, 95%-KI: 1,1–4,7; [59]). In einer älteren Studie war diesbezüglich ein höheres Risiko beschrieben worden (OR: 16,7, 95%-KI: 3,3–84,3; [60]).

In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 130 Meldungen über Angioödemem im Zusammenhang mit der Anwendung von Alteplase vor (■ Infobox 1). Plasminogen wird von tPA zu Plasmin hydrolysiert, das wiederum hochmolekulares Kininogen spaltet und dadurch Bradykinin freisetzt. In Bezug auf die Pathophysiologie wurde spekuliert, dass tPA die Bradykininbildung durch diesen Mechanismus steigert [59]. Daher könnte theoretisch sowohl eine erhöhte Produktion von Bradykinin durch tPA als auch eine verminderte Degradierung von Bradykinin (durch ACE-Hemmer) das Risiko für Angioödemem erhöhen [60]. Dadurch ließe sich das erhöhte Risiko für tPA-assoziierte Angioödemem unter gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern erklären.

Dipeptidylpeptidase-IV-Hemmer

DPP-IV ist ein multifunktionales Enzym, das eine Rolle u. a. im Immunsystem und der Regulierung des Blutzuckerspiegels spielt [25, 61]. Es degradiert „glucagon-like peptide I“ (GLP-1; [34, 42]). Über eine Hemmung von DPP-IV verlängern Gliptine (DPP-IV-Hemmer) die GLP-1-abhängige Insulinsekretion in den Beta-zellen des Pankreas und werden daher zur oralen Therapie des Typ-2-Diabetes eingesetzt [34, 62, 63]. DPP-IV degradiert allerdings auch Bradykinin und Substanz P [23, 25–27, 30]. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass die Anwen-

dung von Vildagliptin als ein Vertreter der Gliptine nicht mit einem erhöhten Angioödemerisiko verbunden ist [34]. Allerdings war das Risiko bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer anwendeten, erhöht (OR: 4,57, 95%-KI: 1,57–13,28; [34]). In der Literatur wird aber auch vermutet, dass DPP-IV-Hemmer-assoziierte Angioödemem weniger häufig berichtet werden, da im klinischen Alltag v. a. ACE-Hemmer-induzierte Angioödemem präsent sind [27]. In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 140 Meldungen über Angioödemem im Zusammenhang mit der Anwendung von Gliptinen vor (■ Infobox 1).

mTOR-Hemmer

Als mTOR-Hemmer (mTOR: „mechanistic [or mammalian] target of rapamycin“) wird eine Gruppe von Substanzen beschrieben, die die mTOR-Signalwege (mTORC1 und mTORC2) unterbrechen [64]. Bekannte Vertreter sind beispielsweise Sirolimus und Everolimus, die u. a. zur Immunsuppression z. B. bei Transplantatempfängern eingesetzt werden [64].

In der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM liegen rund 370 Meldungen über Angioödemem im Zusammenhang mit der Anwendung von Everolimus und rund 40 Meldungen zu Sirolimus vor (■ Infobox 1). Eine erhöhte Inzidenz von Angioödemem bei Organtransplantatempfängern unter Behandlung mit mTOR-Hemmern wurde in Fallberichten beschrieben [65]. In einer Querschnittsstudie traten bei 12 von 80 (15%) nierentransplantierten Patienten unter Therapie mit Sirolimus Angioödemem ohne Urtikaria auf [66]. Die Autoren vermuteten eine kausale Rolle von Sirolimus bei der Entstehung der Angioödemem. Allerdings nahmen von den 12 Patienten 4 ACE-Hemmer, 2 ARB und einer einen ACE-Hemmer zusammen mit Tacrolimus ein [66].

In einer retrospektiven Analyse nahmen von 309 nierentransplantierten Patienten, die mTOR-Hemmer erhalten hatten, 137 zusätzlich ACE-Hemmer ein [65]. Diese Kombinationsbehandlung war mit einer Angioödememinzidenz von 6,6% vs. 1,9% bei alleiniger Therapie

mit mTOR-Hemmern verbunden [65]. Generell scheinen Angioödemem nach Angaben der Autoren bei mit Sirolimus behandelten Patienten mild zu verlaufen [65].

Es wurde spekuliert, dass Immunsuppressiva das Risiko für ACE-Hemmer-induzierte Angioödemem erhöhen, indem sie die Aktivität von DPP-IV reduzieren [67]. Dieser Überlegung liegen die Beobachtungen zugrunde, dass DPP-IV (auch als Oberflächenmarker CD26 bekannt) eine Rolle bei der Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten spielt [61, 67]. Immunsuppressiva erniedrigen die Expression von CD26 auf T-Lymphozyten und die Aktivität des zirkulierenden DPP-IV [67]. Diese Befunde passen zu der Beobachtung, dass eine Assoziation eines reduzierten DPP-IV-Spiegels unter Immunsuppressiva mit einem Anstieg von Angioödemem bei Patienten beobachtet wurde, die gleichzeitig ACE-Hemmer einnahmen [67].

Große bevölkerungsbezogene Relevanz

Die Verordnung von ACE-Hemmern zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland belief sich 2016 auf rund 5700 Mio. DDD („defined daily dose“ [definierte Tagesdosen]), die für ARB auf rund 3000 Mio. DDD und die für Gliptine auf rund 360 Mio. DDD (Mono- und Kombinationsarzneimittel; [68]). In der Literatur wird für Deutschland eine Inzidenz von 20.000 bis 35.000 Fällen von ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem pro Jahr geschätzt [21].

» In Deutschland kommt es geschätzt jährlich zu 20.000 bis 35.000 Fällen von ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem

Auch für andere Arzneimittel wurde über ein erhöhtes Risiko für bradykininmedierte Angioödemem bei alleiniger Anwendung berichtet. Darüber hinaus scheinen bestimmte Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung mit ACE-Hemmern das Risiko durch additive Effekte auf den Bradykininabbau weiter erhöhen zu können.

Wie in dem Beitrag dargestellt, kann es individuelle Variabilitäten im Bradykininabbau geben, entweder genetisch oder durch äußere Faktoren bedingt, die die Empfänglichkeit für ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme erhöhen könnten. Insbesondere große systematische genetische Untersuchungen stehen allerdings noch aus und werden möglicherweise völlig neue Einblicke in die beteiligten biologischen Zusammenhänge ermöglichen.

Aufgrund der großen bevölkerungsbezogenen Relevanz geht das BfArM dieser Thematik zusammen mit dem Institut für Humangenetik der Universität Bonn in einem aktuellen Forschungsprojekt weiter nach. Abschließend soll mit diesem Beitrag auch auf die Möglichkeit aufmerksam gemacht werden, an dieser Studie durch Rekrutierung von Patienten teilzunehmen.

Fazit für die Praxis

- **Klinisch unterscheiden sich bradykinin- von histaminmedierten Angioödemem u. a. durch den fehlenden Juckreiz.**
- **ACE-Hemmer-induzierte Angioödemem sind der Prototyp arzneimittel-assoziiertes, bradykininmediertes Angioödemem. In der Literatur wird für Deutschland aufgrund der hohen Anwendungszahlen von ACE-Hemmern eine Inzidenz von 20.000 bis 35.000 Fällen pro Jahr geschätzt**
- **Etwa zwei Drittel der ACE-Hemmer-induzierten Angioödemem treten innerhalb der 3 ersten Anwendungsmonate auf, sie können sich aber auch erst nach jahrelanger Anwendung manifestieren.**
- **Therapeutisch ist eine antiallergische Therapie in der Regel nicht hilfreich. Die Therapieempfehlungen umfassen das Absetzen des ACE-Hemmers und ggf. supportive Maßnahmen zur Offenhaltung der Luftwege.**
- **Auch für andere Arzneimittel wurde über ein erhöhtes Angioödememrisiko bei alleiniger Anwendung oder in Kombination mit ACE-Hemmern berichtet. Ursächlich wurde ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Abbau von Bradykinin vermutet.**

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. B. Sachs
Abteilung Forschung,
Bundesinstitut für
Arzneimittel und
Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
53175 Bonn, Deutschland
Bernhardt.sachs@bfarm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Sachs, T. Meier, M.M. Nöthen und J. Stingl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. C. Stieber erhielt von der Firma Shire Reisekostenunterstützung und ein Honorar für eine Tätigkeit in einem Advisory Board.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Sachs B, Meier T (2017) Arzneimittel-assoziierte Angioödemem: Bradykinin im Fokus. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2, S 13–22
2. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA et al (2012) International consensus on hereditary and acquired angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 109:395–402
3. Bork K (2012) Hereditäres Angioödemem durch C1-Inhibitor-Mangel. Allergo J 21:109
4. Beltrami L, Zingale LC, Carugo S et al (2006) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: how to deal with it. Expert Opin Drug Saf 5:643–649
5. Cicardi M, Aberer W, Banerji A et al (2014) Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy 69:602–616
6. Hellebrand M-C, Kojda G, Hoffmann TK, Bas M (2006) Angioödemem durch ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorblocker. Hautarzt 57:808–810. <https://doi.org/10.1007/s00105-005-1046-y>
7. Ring JBK, Biedermann T et al (2014) Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. Allergo J Int 23:96–112
8. Johansson SGO, Bieber T, Dahl Retal (2004) Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 113:832–836
9. Wüthrich B (2012) Angioödemem; selten allergisch bedingt. Schweiz Med Forum 12(7):138–143

10. Levy J, Rivard GE, Wagner E et al (2014) Examination of genetic variants involved in generation and biodisposition of kinins in patients with angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 10:60
11. Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I et al (2015) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. Am J Med 128:120–125
12. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al (2014) The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 69:868–887
13. Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H et al (2014) Diagnosis and treatment of Bradykinin-mediated Angioedema: outcomes from an Angioedema expert consensus meeting. Int Arch Allergy Immunol 165:119–127
14. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R (2011) Urticaria and angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 7(Suppl 1):S9
15. Scalse M, Reinaker Ts (2016) Pharmacologic management of angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Health Syst Pharm 73:873
16. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Berard F et al (2014) Recurrent angioedema: diagnosis strategy and biological aspects. Eur J Dermatol 24:293–296
17. Faisant C, Armengol G, Bouillet L et al (2016) Angioedema triggered by medication blocking the Renin/Angiotensin system: retrospective study using the French National Pharmacovigilance Database. J Clin Immunol 36:95–102
18. Cichon S, Martin L, c HH et al (2006) Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. Am J Hum Genet 79:1098–1104
19. Dewald G, Bork K (2006) Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. Biochem Biophys Res Commun 343:1286–1289
20. Stieber C, Cichon S, Magerl M et al (2017) Clinical utility gene card for hereditary angioedema with normal C1 inhibitor (HAenC1). Eur J Hum Genet 25:e1–e4. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.104>
21. Bas M (2017) The angiotensin-converting-enzyme-induced angioedema. Immunol Allergy Clin North Am 37:183–200
22. Bork K (2010) Rezidivierende Angioödemem mit potenzieller Erststichungsgefahr. Dtsch Arztebl Int 107:408
23. Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E et al (2010) Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. Clin Exp Allergy 40:50–61
24. Kaplan AP (2011) Drug-induced angioedema. J Angioedema 1:1422
25. Byrd JB, Touzin K, Sile S et al (2008) Dipeptidyl peptidase IV in Angiotensin-converting enzyme inhibitor – associated angioedema. Hypertension 51:141–147
26. Campbell DJ (2001) The Kallikrein – Kinin system in humans. Clin Exp Pharmacol Physiol 28:1060–1065
27. Scott SI, Andersen MF, Aagaard L et al (2017) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor induced angioedema – an overlooked and potentially lethal adverse drug reaction? Curr Diabetes Rev. <https://doi.org/10.2174/1573399813666170214113856>
28. Jean M, Gera L, Charest-Morin X et al (2015) In vivo effects of Bradykinin B2) receptor agonists with varying susceptibility to Peptidases. Front Pharmacol 6:306
29. La Corte CAL, Carter AM, Rice GI et al (2011) A functional XPNPEP2 promoter haplotype leads to reduced plasma aminopeptidase P and increased

- risk of ACE inhibitor-induced angioedema. *Hum Mutat* 32:1326–1331
30. Lefebvre J, Murphey LJ, Hartert TV et al (2002) Dipeptidyl peptidase IV activity in patients with ACE-inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 39:460–464
 31. Duan QL, Nikpoor B, Dube MP et al (2005) A variant in XPNPEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet* 77:617–626
 32. Kuoppala A, Lindstedt KA, Saarinen J et al (2000) Inactivation of bradykinin by angiotensin-converting enzyme and by carboxypeptidase N in human plasma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278:H1069–H1074
 33. Baram M, Kommuri A, Sellers SA et al (2013) ACE inhibitor-induced angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 1:442–445
 34. Brown NJ, Byiers S, Carr D et al (2009) Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 54:516–523
 35. Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M et al (2016) Neuropeptide substance P and the immune response. *Cell Mol Life Sci* 73:4249–4264
 36. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR et al (2008) Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 51:1624–1630
 37. Campo PF, Tahia D, Canto G, Mayorga C (2013) Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13:337
 38. Toh S, Reichman ME, Houstoun M et al (2012) Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med* 172:1582–1589
 39. Byrd JB, Adam A, Brown NJ (2006) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 26:725–737
 40. Stauber TC-CR, Goldberg A (2014) Life-threatening angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: characteristics and risk factors. *Am J Rhinol Allergy* 28:54
 41. Messerli FH, Nussberger J (2000) Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet* 356:608–609
 42. Bas M, Greve J, Strassen U et al (2015) Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy* 70:1196–1200
 43. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C et al (1998) Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 351:1693–1697
 44. Blais C Jr., Rouleau JL, Brown NJ et al (1999) Serum metabolism of bradykinin and des-Arg⁹-bradykinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunopharmacology* 43:293–302
 45. Adam A, Cugno M, Molinaro G et al (2002) Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet* 359:2088–2089
 46. Molinaro G, Cugno M, Perez M et al (2002) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine⁹-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 303:232–237
 47. Pare G, Kubo M, Byrd JB et al (2013) Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics* 23:470–478
 48. Woodard-Grice AV, Lucisano AC, Byrd JB et al (2010) Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399 A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics* 20:532–536
 49. Brown NJ, Ray WA, Snowden M et al (1996) Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther* 60:8–13
 50. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J et al (2005) Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 165:1637–1642
 51. Gallagher PE, Li P, Lenhart JR et al (1999) Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension* 33:323–328
 52. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM et al (2004) An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract* 10:499–509
 53. Hornig B, Kohler C, Schlink D et al (2003) AT1-receptor antagonism improves endothelial function in coronary artery disease by a bradykinin/B2-receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 41:1092–1095
 54. Campbell DJ, Krum H, Esler MD (2005) Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation* 111:315–320
 55. Beavers CJ, Dunn SP, Macaulay TE (2011) The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 45:520–524
 56. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP et al (2008) Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 101:495–499
 57. Dalzell JR, Seed A, Berry C et al (2014) Effects of neutral endopeptidase (neprilysin) inhibition on the response to other vasoactive peptides in small human resistance arteries: studies with thiorphan and omapatrilat. *Cardiovasc Ther* 32:13–18
 58. Sulpizio AC, Pullen MA, Edwards RM et al (2004) The effect of acute angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase 24.11 inhibition on plasma extravasation in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 309:1141–1147
 59. Hurford R, Rezvani S, Kreimeier M et al (2015) Incidence, predictors and clinical characteristics of orolingual angio-oedema complicating thrombolysis with tissue plasminogen activator for ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 86:520–523
 60. Hill MD, Lye T, Moss H et al (2003) Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 60:1525–1527
 61. Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S et al (2003) Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci* 40:209–294
 62. Drucker DJ, Nauck MA (2006) The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368:1696–1705
 63. Remm F, Franz WM, Brenner C (2016) Gliptins and their target dipeptidyl peptidase 4: implications for the treatment of vascular disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2:185–193
 64. Fantus D, Thomson AW (2015) Evolving perspectives of mTOR complexes in immunity and transplantation. *Am J Transplant* 15:891–902
 65. Duerr M, Glander P, Diekmann F et al (2010) Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:703–708
 66. Mahe E, Morelon E, Lechaton S et al (2007) Angioedema in renal transplant recipients on sirolimus. *Dermatology (Basel)* 214:205–209
 67. Byrd JB, Woodard-Grice A, Stone E et al (2010) Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema with transplant and immunosuppressant use. *Allergy* 65:1381–1387
 68. Schwabe UPD, Ludwig K-D, Klauber J (2016) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer, Berlin, Heidelberg