

Wat te doen bij acute zwelling van de tong?

Pim Keurlings, Bonny Aansorgh, Anne Esselink, Johan Meinardi

Acuut angio-oedeem is een zeldzame bijwerking van ACE-remmers. Het individuele risico is weliswaar klein, maar vanwege het enorme aantal gebruikers zorgen ACE-remmers toch voor een groot aantal spoedgevallen door angio-oedeem. De NHG-Behandelrichtlijn Urticaria en angio-oedeem gaat slechts marginaal in op dit specifieke type oedeem. Daarom geven wij in deze casuïstiek een aanvulling.

CASUS: EEN VROUW MET GEZWOLLEN TONG

Een 57-jarige vrouw meldt zich in paniek 's nachts op de huisartsenpost, omdat haar tong aan de linkerzijde gezwollen is [figuur 1]. De zwelling is 1,5 uur geleden ontstaan en neemt inmiddels niet meer toe. De patiënte heeft geen andere zwellingen in nek, gelaat, lippen of keelholte, en nergens urticaria of jeuk. De ademhaling is ongestoord en de vitale parameters zijn normaal. Ze heeft deze klachten nooit eerder gehad, heeft geen allergie en kan geen uitlokkend moment benoemen. De familieanamnese voor angio-oedeem is negatief. Vanwege hypertensie gebruikt mevrouw al 10 jaar zonder problemen enalapril. Haar medicatielijst vermeldt verder metoprolol, amlodipine en pantoprazol. Ze is erg angstig, omdat ze bij een operatie in het verleden erg moeizaam te intuberen bleek. Ze woont alleen. De dienstdoend huisarts besluit geen medicatie toe te dienen en stuurt mevrouw door naar de SEH.

Figuur 1

Angio-oedeem aan de linkerzijde van de tong



Foto: Annet Solle

Sinds ongeveer 1980 worden bij hypertensie, hartfalen en chronische nierschade ACE-remmers voorgeschreven; er zijn momenteel wereldwijd > 40 miljoen gebruikers.¹⁻⁴ Relatief vaak voorkomende bijwerkingen zijn kriebelhoest, (orthostatische) hypotensie, verminderde nierfunctie en toegenomen serumkalium, een zeldzamere bijwerking (0,1-0,7% van de gebruikers) is angio-oedeem.^{3,5-7} Hoewel de individuele kans dus gering is, zijn ACE-remmers vanwege het grote aantal gebruikers toch de belangrijkste veroorzakers van medicatiegeïnduceerd angio-oedeem. Meer dan NSAID's en bètalactam-antibiotica.^{2,3} In de Verenigde Staten zorgen ACE-remmers voor 40-60% van de SEH-bezoeken vanwege angio-oedeem.³ Huisartsen moeten dus alert zijn op deze bijwerking, maar in de NHG-Behandelrichtlijn Urticaria en angio-oedeem komt ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem slechts zijdelings aan de orde en ook in H&W is er niet eerder als zodanig op ingegaan.^{8,9}

PATHOFYSIOLOGIE EN RISICOFACTOREN

ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem ontstaat doordat ACE-remmers de afbraak remmen van bradykinine, een inflammatoire peptide dat zorgt voor verwijding en grotere doorlaatbaarheid van bloedvaten. De toegenomen beschikbaarheid van bradykinine kan leiden tot een zogeheten 'bradykinerg' angio-oedeem. Histamine, dat verantwoordelijk is voor het bekendere 'histaminerg' angio-oedeem, speelt daarbij geen rol.²

Vrouwen en ouderen ontwikkelen vaker ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem, mensen van Afrikaanse afkomst hebben zelfs een vijfmaal verhoogd risico.^{3,6,8} Vermoedelijk komt dit doordat zij minder andere enzymen hebben die bradykinine afbreken.¹⁰ Andere risicofactoren zijn roken, NSAID-gebruik en een voorgeschiedenis van angio-oedeem.^{6,11-13}

ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem kan ontstaan bij elk type ACE-remmer, in elke dosering en bij een gebruiksduur die kan variëren van enkele uren tot vele jaren.⁸ Bij meer dan de helft van de patiënten treedt het angio-oedeem echter op binnen een week nadat ze starten met het middel.^{3,5}

KLINISCH BEELD

Angio-oedeem is een asymmetrische, niet-wegdrukbaar zwelling (non-pitting oedeem) van subcutane of submucosale

DE KERN

- ACE-remmers zijn de belangrijkste veroorzakers van medicatiegeïnduceerd angio-oedeem.
- ACE-remmers veroorzaken een kenmerkend bradykinerg angio-oedeem zonder jeuk of urticaria, meestal in het gelaat, de nek en mond of keel.
- Bij bradykinerg angio-oedeem zijn antihistaminica en corticosteroïden niet werkzaam, al kunt u er soms berekeneerd voor kiezen deze toch toe te dienen.
- Observeer altijd het zelflimiterende beloop tot na het piekmoment, hetzij in de eerste, hetzij in de tweede lijn.
- Geef goede instructies over recidieaanvallen in de eerste maanden na het staken van de ACE-remmer.
- Anders dan de NHG-Behandelrichtlijn adviseert, zijn angiotensine II-antagonisten een goed alternatief wanneer ACE-remmers gestaakt moeten worden vanwege angio-oedeem.

weefsels.^{2,3} ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem treedt meestal op in het gelaat, de nek of de slijmvliezen van mond- of keelholte. Vaak staat de tong op de voorgrond.^{2,8} Ook het maag-darmkanaal kan betrokken zijn, wat zich uit in diffuse buikpijn of diarree.¹⁴ Een belangrijk verschil met angio-oedeem door andere (allergische) oorzaken is dat jeuk en urticaria vrijwel altijd ontbreken.^{2,3,8}

Een aanval van ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem begint meestal redelijk acuut, binnen enkele minuten tot uren, piekt dan en verdwijnt vervolgens weer langzaam in de eerstvolgende 24-72 uur.¹² Als de patiënt niet stopt met de ACE-remmer, zal de aanval ditzelfde patroon volgen en na circa 2-5 dagen uitdoven. Een zelflimiterend beloop bij doorgebruiken sluit ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem dus zeer zeker niet uit. Bij doorgaand gebruik zullen de aanvallen echter periodiek terugkeren en worden ze meestal frequenter en ernstiger.^{3,6}

Men spreekt van ernstig ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem als de zwelling van mond- of keelholte aanleiding geeft tot (dreigende) luchtwegobstructie. Aanwijzingen hiervoor zijn dyspneu, heesheid of inspiratoire stridor.³ Ook betrokkenheid van de tractus digestivus wordt meestal als ernstig beschouwd.

HET STELLEN VAN DE DIAGNOSE

Er bestaat geen test die de diagnose ‘ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem’ met zekerheid bevestigt, maar een waarschijnlijkheidsdiagnose is meestal goed te stellen op basis van angio-oedeem op karakteristieke plaatsen, zonder jeuk of urticaria, bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt. Het ontbreken van urticaria vormt een belangrijk onderscheid met andere typen (histaminerg) angio-oedeem [figuur 2]. Bij urticaria is ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem zeer onwaarschijnlijk en is de differentiaaldiagnose breed (zie de NHG-Behandelrichtlijn).⁸

In de differentiaaldiagnose van geïsoleerd angio-oedeem (zonder urticaria) staan, naast ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem, andere aandoeningen waarbij de bradykininespiegel verhoogd is, zoals hereditair angio-oedeem (positieve familieanamnese, eerste aanval als kind of adolescent), verworven angio-oedeem door bijvoorbeeld een lymfoproliferatieve of auto-immuunaandoening, of andere medicatie (NSAID's).^{8,9}

De combinatie van ‘geïsoleerd angio-oedeem zonder urticaria’ en ‘ACE-remmergebruik’ wijst dus sterk in de richting van ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem, zeker als de anamnese geen aanwijzingen geeft voor familiale belasting, eerdere aanvallen op de kinderleeftijd, een lymfoproliferatieve of auto-immuunaandoening of NSAID-gebruik.¹⁵

HANDELEN IN HET ACUTE MOMENT

Aangezien ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem geen histaminerge oorsprong heeft, hebben antihistaminica en corticosteroïden in principe geen zin.⁹ De enige mogelijke acute interventie is zorgvuldige observatie onder (herhaalde) controle van de ABCDE-parameters totdat de klachten na het piekmoment weer afnemen, en eventueel (zeer zelden) intubatie van de luchtweg.^{3,16}

Ondanks deze theoretische achtergrond is de praktijk soms weerbarstig. Ten eerste kan zorgvuldige, eventueel langdurige observatie logistiek ingewikkeld zijn – en een reden om de patiënt te verwijzen naar de SEH, met betere observatiemogelijkheden. Ten tweede is er geen diagnostische gouden standaard en kun je als huisarts een andere (allergische) oorzaak, met de mogelijkheid dat antihistaminica (en corticosteroïden) wél zinvol zijn, niet altijd volledig uitsluiten. In de praktijk kun je dan ook in tweestrijd raken, ondanks alle bezwaren tegen het toedienen van niet-effectieve medicatie, want onbehandeld histaminerg angio-oedeem kan ernstige consequenties hebben. Bovendien kan meespelen dat patiënten met angio-oedeem doorgaans ernstig bezorgd zijn en (impliciet of expliciet) aandringen op spoed en actief ingrijpen in plaats van observeren ‘met de handen op de rug’.

Wij vinden het daarom te verdedigen als huisartsen zekerheidshalve toch maar een veronderstelde histaminerge oorzaak behandelen. Dat je een mogelijke histaminerge oorzaak niet onbehandeld wilt laten, ook al ontbreekt onderbouwing daarvoor in de literatuur, kan in dit geval opwegen tegen de nadelen – waaronder sedatieve bijeffecten – van onnodige medicatie. In de praktijk kunnen huisartsen dus ook bij vermoedelijk ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem regelmatig clemastine en eventueel dexamethason intramusculair (of langzaam intraveneus) geven, conform de richtlijn voor anafylactische reacties.¹⁷ In alle gevallen blijft het belangrijk de patiënt te observeren tot na het piekmoment (hetzij in de eerste, hetzij in de tweede lijn) en klaar te staan voor intramusculaire toediening van adrenaline en spoedverwijzing als er een (ernstige) luchtwegobstructie optreedt.^{8,9}

Alle hierboven genoemde overwegingen verhinderen niet dat je als huisarts de patiënt met (vermoedelijk) ACE-rem-

mergeïnduceerd angio-oedeem vaak zelf veilig door het acute moment kunt loodsen met zorgvuldige en frequente controle van de vitale parameters en spoedmedicatie binnen handbereik. Zeker wanneer een ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem al enige uren bestaat, relatief mild is en niet verergert (er mag uiteraard geen enkele aanwijzing zijn voor ernstig angio-oedeem), kun je ervoor kiezen om af te wachten en is acute verwijzing niet nodig, met of zonder clemastine en dexamethason.⁹ Zodra het piekmoment achter de rug is, kan de patiënt met goede instructies naar huis.

NA HET ACUTE MOMENT

Na een aanval van ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem is het gebruik van alle ACE-remmers levenslang gecontra-indiceerd. De patiënt moet hierover duidelijk geïnformeerd worden en het moet ook duidelijk worden aangegeven in het HIS, bij de apotheek en bij eventuele andere zorgverleners.

Ook wanneer de patiënt onmiddellijk stopt met de uitlokken-de ACE-remmer blijft de kans op ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem nog enkele maanden verhoogd. Het is onbekend waardoor dit komt.³ Ongeveer 40% van de patiënten krijgt in de eerste 6 maanden ≥ 1 recidieaanvallen; circa 90% van hen krijgt die binnen een maand.¹⁸ Instrueer de patiënt daarom goed om alert te blijven en bij zo'n recidief direct medische hulp te zoeken.

Wanneer een recidieaanval > 3-6 maanden na het staken van de ACE-remmer optreedt, of wanneer het angio-oedeem na het staken van de ACE-remmer langer aanhoudt dan verwacht, kan er sprake zijn van een andere vorm van bradykinerg angio-oedeem, bijvoorbeeld erfelijk of verworven angio-oedeem. Ook een positieve familieanamnese kan daarop wijzen. Verwijs in dat geval naar een internist, dermatoloog of allergoloog.^{3,8}

WELK ALTERNATIEF MEDICIJN VOOR TE SCHRIJVEN?

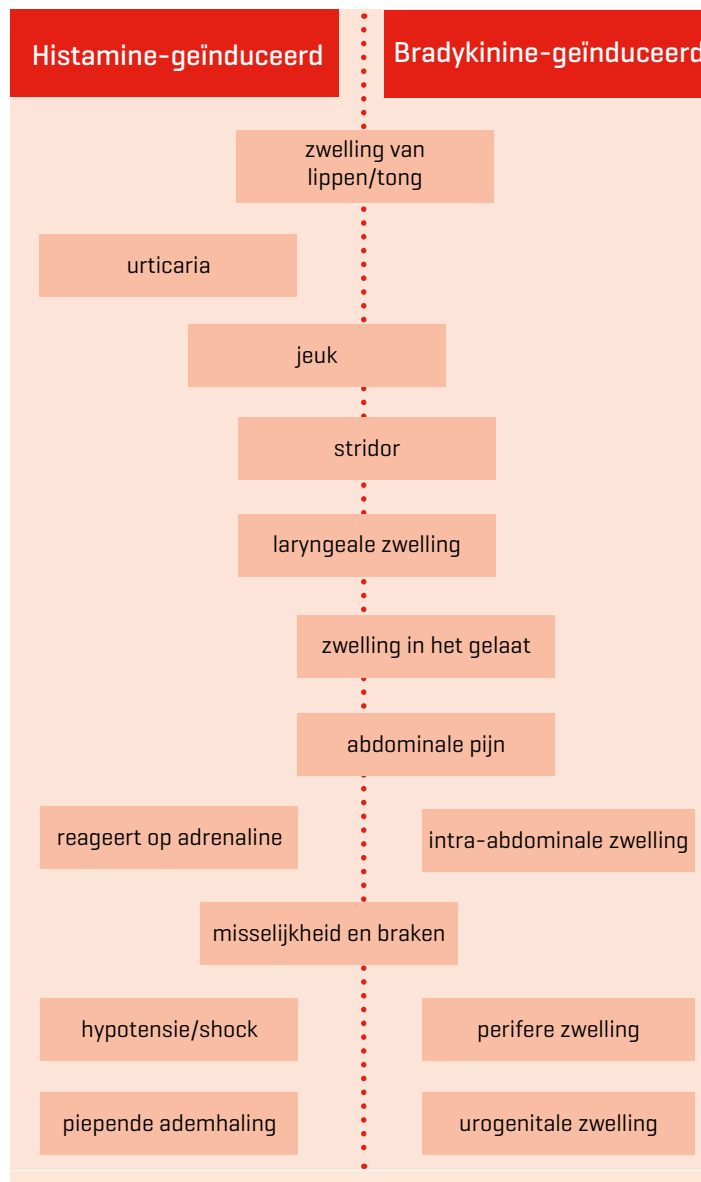
De NHG-Behandelrichtlijn Urticaria en angio-oedeem stelt dat niet alleen ACE-remmers maar alle RAS-remmers angio-oedeem kunnen veroorzaken. De behandelrichtlijn vermeldt op basis van een meta-analyse van 71 patiënten uit 2008 dat patiënten met ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem 0-9,2% kans hebben om angio-oedeem te ontwikkelen bij gebruik van een angiotensine II-antagonist.^{2,19-22} Dit beeld is inmiddels bijgesteld door diverse recentere, grotere en metho-

CASUS (VERVOLG)

De klachten bestaan nu 2 uur en patiënte verblijft inmiddels op de SEH. Bij het lichamelijk onderzoek constateert de SEH-arts een zeer kleine mondopening, waardoor een eventuele intubatie als ingewikkeld wordt ingeschat, en een ongestoord abdominaal onderzoek. De arts ziet af van aanvullend onderzoek en van medicatie, maar laat de patiënte wel ter observatie opnemen, voornamelijk vanwege de kleine mondopening en haar sterke opnamewens. De klachten herstellen snel en de patiënte kan nog dezelfde dag naar huis, met goede instructies. De internist duidt het angio-oedeem als bijwerking van de enalapril en deze wordt omgezet naar losartan. Tot op heden heeft de patiënte geen aanval van angio-oedeem meer gehad.

Figuur 2

Histaminerg en bradykinerg angio-oedeem



dologisch betere onderzoeken.^{7,23,24} Blijkens een meta-analyse van 35.000 patiënten uit 2012 brengen angiotensine II-antagonisten geen hoger risico op angio-oedeem met zich mee dan placebo.²⁴ Dit past ook beter bij de farmacologische basis dat angiotensine II-antagonisten geen directe invloed hebben op het bradykininemetabolisme. Een verklaring voor de eerdere bevindingen kan zijn dat na het staken van de ACE-remmer het risico op angio-oedeem enkele maanden verhoogd blijft en dat de recidieven ten onrechte zijn toegeschreven aan de nieuwe medicatie.

In onze ogen is er dus, anders dan de NHG-Behandelrichtlijn adviseert, geen zwaarwegende reden om na het staken van de ACE-remmer een angiotensine II-antagonist te vermijden. Ieder ander antihypertensivum is geschikt, mits het geen ACE-remmer is. Bij veel patiënten is bijvoorbeeld hartfalen of

albuminurie juist een argument om een RAAS-remmer voor te schrijven (zoals een angiotensine II-antagonist). Wij denken dat angiotensine II-antagonisten een veilig alternatief zijn voor een patiënt met ACE-remmergeïnduceerd angio-oedeem, mits de huisarts goede instructies geeft over recidieaanvallen in de eerste maanden na het staken van de ACE-remmer. ■

LITERATUUR

- De Ruiter MH, Smeele LE, De Lange J. Unilateraal angio-oedeem van de tong en de mondbodem door ACE-remmers. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2014;121:259-60.
- Hoefnagel JJ, Wehmeijer K, Terreehorst I, Van Zuuren EJ. Angio-oedeem en urticaria bij frequent gebruikte geneesmiddelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1854.
- Guyer AC, Banerji A. ACE inhibitor-induced angioedema. <https://www.uptodate.com>, geraadpleegd juli 2021.
- Messerli FH, Nussberger J. Vasoepitidase inhibition and angio-oedeem. *Lancet* 2000;356:608.
- Farmacotherapeutisch Kompas. ACE-remmers. www.farmacotherapeutischkompas.nl, geraadpleegd juli 2021.
- Hendriks FJ, Cohn DM. Etiologie en behandeling van angio-oedeem. *FocusVasculair*, 17 december 2018.
- Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors – a nationwide registry-based cohort study. *J Intern Med* 2019;285:553-61.
- Verburg AF, Wiersma TJ. NHG-Behandelrichtlijn Urticaria en angio-oedeem. Versie 2.0. Utrecht: NHG, 2019. <https://richtlijnen.nhg.org>.
- Essers H, Eekhof JA. Een patiënt met angio-oedeem: doorverwijzen of niet? *Huisarts Wet* 2009;52:603-5.
- Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002;359:2088-9.
- Byrd JB, Touzin K, Sile S, Gainer JV, Yu C, Nadeau J, et al. Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. *Hypertension* 2008;51:141-7.
- Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA Jr. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:327.
- Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, Marceau F, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2010;40:50-61.
- Korniyenko A, Alviar CL, Cordova JP, Messerli FH. Visceral angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Cleve Clin J Med* 2011;78:297-304.
- Griffioen MA, Roelofs I, Picavet CB, Woutersen-Koch H, Huijsen van Reenen N. Informatie voor de huisarts over hereditair angio-oedeem. Soest: Patiëntenvereniging voor Angio Oedeem/VSOP/NHG, 2019.
- Sluiter A, Rutten, M. ABCDE, wat kun je ermee? *Huisarts Wet* 2018;61:72-4.
- De Jong J, Bouma M, Hooymans C. NHG-Behandelrichtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. Versie 2.1. Utrecht: NHG, 2020.
- Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L et al. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens* 2011;29:2273-7.
- Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. 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* 2008;101:495-9.
- Malde B, Regalado J, Greenberger P. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:57-63.
- Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 2004;164:910-3.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
- Toh S, Reichman ME, Houstoun M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez AF, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med*. 2012;172:1582-9.
- Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse-event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol* 2012;110:383-91.

Keurlings PA, Aansorgh B, Esselink AC, Meinardi JR. Acute zwelling van de tong, wat te doen? *Huisarts Wet* 2021;64:D01:10.1007/s12445-021-1303-z.
Radboudumc, afdeling Eerstelijns geneeskunde, Nijmegen: P.A.J. Keurlings, huisarts en universitair docent: Pim.Keurlings@radboudumc.nl. Nijmegen: B. Aansorgh, huisarts. Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, afdeling Interne Geneeskunde, Nijmegen: A.C. Esselink, internist-vasculair geneeskundige en klinisch farmacoloog, dr. J.R. Meinardi, internist-endocrinoloog.
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.