

Een patiënt met angio-oedeem: doorverwijzen of niet?

Hans Essers, Just Eekhof

Inleiding

Bij veel klachten die de huisarts ziet is een afwachtend beleid gerechtvaardigd, maar sommige aandoeningen ontwikkelen zich acuut en vereisen snel handelen. Angio-oedeem kan zo'n ziektebeeld zijn.

Angio-oedeem kan gepaard gaan met bedreigende verschijnselen, zoals stridor en benauwdheid. De huisarts moet in korte tijd vaststellen of er sprake is van oedeem in de farynx of larynx. Snelle verwijzing naar een internist of kno-arts is geïndiceerd bij zwellingen in de mond of keelholte, of als de patiënt kortademig is. De huisarts zal altijd zelf snel medicijnen moeten toedienen, ook als de patiënt naar het ziekenhuis gaat.

We bespreken de overwegingen aan de hand van de casus van een patiënt met angio-oedeem uit de praktijk.

De heer Van Elzen is een 55-jarige roker met in de voorgeschiedenis een metabool syndroom, een onderwandinfarct, astma en recidiverende episodes van angio-oedeem. Hij gebruikt metoprolol, amlodipine, rosuvastatine, carbasalaatcalcium, rosiglitazon, metformine, ezetimibe en lisinopril/hydrochloorthiazide; daarnaast de inhalers formoterol en pulmicort.

Samenvatting

Essers H, Eekhof JAH. Een patiënt met angio-oedeem: doorverwijzen of niet? *Huisarts Wet* 2009;52(12):603-5.

Angio-oedeem is relatief zeldzaam in de huisartsenpraktijk, maar is wel een potentieel levensbedreigende aandoening waarbij snelle diagnostiek en behandeling noodzakelijk zijn. Berucht is de luchtwegobstructie door oedeem op laryngeaal of orofaryngeaal niveau. Angio-oedeem kan worden veroorzaakt door een allergische reactie of door medicatie, maar kan ook een aangeboren oorzaak hebben. Vaak is de oorzaak echter niet duidelijk. Bij een luchtwegobstructie moet de huisarts snel adrenaline toedienen, waarna hij de patiënt naar de kno-arts verwijst. Op het acute moment is een eventueel allergische component nooit uit te sluiten. Daarom dient hij ook altijd antihistaminica toe. Corticosteroiden voorkomen een late reactie en bestrijden de symptomen van een ernstige reactie.

Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden; dr J.A.H. Eekhof, huisarts-epidemioloog; H. Essers, huisarts (destijds aios) te Leiden. Correspondentie: J.A.H.Eekhof@LUMC.nl
Mogelijke belangenverstremming: niets aangegeven.

De heer Van Elzen komt op het spreekuur omdat hij die ochtend wakker was geworden met een vreemd klinkende stem, dikke lippen en een dikke tong. Hij had nog niets gegeten of gedronken. Het gevoel leek door te trekken naar zijn keel, zonder klachten die leken op dyspneu.

De huisarts ziet dat de tong aan de linkerzijde gezwollen is, net als de rechter tonsil en de linker parotis. Verder constateert hij een forse halsklier links en merkt hij dat de stem van de patiënt anders klinkt dan normaal. Zijn bloeddruk is 130/85 mmHg. De huisarts verwijst de patiënt door naar de kno-arts en geeft alvast clemastine 2 mg en prednison (Di-Adreson F aquosum) 25 mg intramusculair. Daarnaast dient hij de patiënt salbutamol per inhalator toe.

Bij aankomst bij de kno-arts zijn de klachten enigszins afgenomen. De kno-arts doet fiberlaryngoscopisch onderzoek en constateert een zwelling aan de linkerzijde van de tong en een fors oedeem aan beide kanten van de farynx. Daarnaast ziet hij enig oedeem bij de ingang van de larynx. De kno-arts wil de patiënt opnemen voor klinische observatie, onder meer om de dagen erna opnieuw te scopiëren. De patiënt kiest er echter voor om naar huis te gaan, tegen het medisch advies in. Voor vertrek krijgt hij nogmaals dexamethason 25 mg intramusculair en 25 mg oraal. Na drie dagen komt hij terug op de polikliniek. De kno-arts verricht een fiberlaryngoscopie en ziet geen afwijkingen.

Vanwege het recidiverende karakter krijgt de heer Van Elzen een verwijzing naar een allergoloog. De allergoloog constateert bij epicutane en intracutane huidtesten geen aanwijzingen voor een contact- of voedingsallergie. Het ziektebeeld mastocytose wordt uitgesloten. De allergoloog kan geen duidelijke oorzaak vaststellen voor de recidiverende aanvallen van de dikke lippen, tong en keel. Wel blijft hij in de differentiaaldiagnose rekening houden met voedingscomponenten en het gebruik van ACE-remmer als mogelijke oorzaken. De allergoloog adviseert het gebruik van de ACE-remmer en ezetimibe te staken. De patiënt meldt bij een later bezoek aan de huisarts dat hij drie maanden na het staken van de ACE-remmer en ezetimibe toch weer een lichte zwelling bij de keel heeft gehad, waarvoor hij geen medische hulp heeft gezocht. Onlangs ontstond een nieuwe aanval van angio-oedeem. Dit gebeurde nadat de heer Van Elzen op eigen initiatief weer ezetimibe was gaan gebruiken.

Bespreking

Bij de heer Van Elzen werd de diagnose angio-oedeem meteen gesteld. Deze diagnose levert meestal weinig moeilijkheden op. De patiënt had recidiverende aanvallen en tijdens het onderzoek door de kno-arts waren er nog volop tekenen van angio-oedeem. De patiënt had geen last van urticaria.

Klinisch beeld en pathofysiologie

Kenmerkend voor angio-oedeem is een acuut, plaatselijk, non-pitting en erythemateus oedeem van huid, subcutis, mucosa en

submucosa. Het kan binnen enkele minuten ontstaan en uren tot dagen duren. Berucht is de luchtwegobstructie door oedeem op laryngeaal of orofaryngeaal niveau. Vaak komt angio-oedeem samen voor met urticaria (netelroos, galbulten in de huid), maar deze klachten kunnen ook los van elkaar optreden.

De aandoeningen ontstaan op een vergelijkbare manier. Een verschil is dat de zwelling bij angio-oedeem dieper in de huid zit en langer aanhoudt.¹ Angio-oedeem kan worden veroorzaakt door een allergische reactie of door medicatie, maar kan ook aangeboren zijn (zie *tabel*). Over het algemeen onderscheidt men vormen met een allergische en een niet-allergische genese.²⁻⁵ Angio-oedeem kan optreden als gevolg van een IgE-gemedieerd allergisch proces, zoals bij het gerelateerde ziektebeeld urticaria.

Aan een allergische component moet worden gedacht als de klachten ontstaan binnen enkele minuten na een insectenbeet, inname van voedsel of kort na inname van medicatie. Het allergisch mechanisme verloopt via de uitstoot van vasoactieve mediators, zoals histamine, door mestcellen. Dit kan onder meer optreden bij voedingsmiddelen als pinda's, noten, vis, schelpdieren en aardbeien, maar ook bij medicatie zoals röntgencontrastvloeistof.

Angio-oedeem kan een vroege manifestatie zijn van een anafylactische reactie, die leidt tot bloeddrukdaling, bronchospasme en larynxoedeem. Bij voedselallergie zien we dit effect in het algemeen binnen 60 minuten.² Bij een idiopathische vorm zouden fysische factoren als warmte, koude, stress, operaties en inspanning provocerend kunnen werken op mestcellen.

Angio-oedeem kan daarnaast optreden door niet-allergische mechanismen en dan gaat het niet samen met urticaria. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij erfelijk (erfelijk) angio-oedeem (HAE), waarbij een tekort aan (of een verminderde activiteit van) lichaamseigen C₁-esteraseremmer leidt tot periodieke aanvallen van angio-oedeem. Soortgelijke complementafwijkingen kunnen ook ontstaan bij een verworven vorm van angio-oedeem, bijvoorbeeld bij paraproteïnemieën, maligniteiten (lymfomen) of auto-immuunziekten. Activering van het complementsysteem verhoogt de concentratie bradykinine, en daarmee de vasopermeabiliteit. Typerend bij complementgeactiveerd angio-oedeem is dat de symptomen vaker voorkomen in de ledematen en het maagdarmlkanaal.⁶

Medicijnen als ACE-remmers, acetylsalicylzuur en NSAID's kunnen ook angio-oedeem veroorzaken. Dit gebeurt zonder een histaminegemedieerde reactie (zie *tabel*). ACE-remmers remmen niet alleen de omzetting van angiotensine I naar angiotensine II, maar ook de afbraak van bradykinine. Hierdoor verhoogt de vasopermeabiliteit.^{1,4,5,7} Bij ACE-remmers zien we vooral zwelling in het gezicht en de orofarynx. Bij angio-oedeem op basis van ACE-remmergebruik kunnen de eerste aanvallen heel snel ontstaan, binnen enkele uren na de eerste inname van het medicijn. Maar ook na vele jaren probleemloos gebruik van een ACE-remmer kunnen nog aanvallen van angio-oedeem optreden die zijn gerelateerd aan die medicatie.⁹ Dit is mogelijk ook het geval geweest bij de heer Van Elzen. Na het staken van de ACE-remmer is de kans op angio-oedeem nog enkele maanden verhoogd.² Vervanging van ACE-remmers door A-II-antagonisten vermindert het risico.¹⁰ NSAID's werken als cyclo-oxygenaseremmers en grijpen daarmee in op het arachidonzuur-metabolisme. Naast de aanmaak van prostaglandines kunnen ze bij gevoelige patiënten een verhoogde leukotriënsynthese veroorzaken.^{5,6}

Vaak is de oorzaak van angio-oedeem niet duidelijk. Potentieel luxerende zaken als bepaalde voeding of medicamenten moeten nadrukkelijk worden overwogen en zo mogelijk vermeden. Als angio-oedeem samen met urticaria voorkomt, is er vaak sprake van een allergische component. Voedingsbestanddelen zijn uitgesloten als oorzaak van angio-oedeem als de klachten langer dan 60 minuten na ingestie beginnen.² Informeer bij afwezigheid van urticaria nadrukkelijk naar een positieve familieanamnese die de erfelijke HAE-vorm suggereert. Dan zijn complementonderzoeken mogelijk ter bevestiging. Van bepaalde medicamenten, met name ACE-remmers, is bekend dat zij vaak de oorzaak vormen van angio-oedeem. Deze medicijnen moeten daarom worden gestaakt als een patiënt met angio-oedeem ze gebruikt.

Epidemiologie

Angio-oedeem komt in de Nederlandse huisartsenpraktijk relatief weinig voor. Prevalentiecijfers van het gecombineerde ziektebeeld urticaria met angio-oedeem in de algemene populatie variëren van 3 tot 15%. Hiervan gaat het in 40 tot 50% van de gevallen alleen om urticaria, bij 40% urticaria met angio-oedeem en bij 10 tot 20% alleen om angio-oedeem.^{2,3} Naar schatting krijgt 0,1 tot

Tabel Klinische classificatie van angio-oedeem zonder urticaria

Type	Uitlokkende factoren	Acute therapie*	Profylaxe
Allergisch	voedsel	antihistaminica, corticosteroiden	antihistaminica, corticosteroiden
Idiopathisch	stress, temperatuur, inspanning	antihistaminica, corticosteroiden	antihistaminica, monteluklast
Erfditaire Angio-oedeem (HAE)	trauma, operaties, infecties, oestrogenen	C ₁ -esteraseremmerconcentraat	tranexaminezuur
Verworven AE	trauma, operaties, infecties	C ₁ -esteraseremmerconcentraat	tranexaminezuur
Medicatiegeïnduceerd	ACE-remmers, NSAID's, oestrogenen, angiotensine-II-antagonisten, fibrinolytica (trombolytica)	antihistaminica, corticosteroiden	tranexaminezuur, monteluklast

* N.B. adrenaline bij (vermoeden van) luchtwegobstructie of tekenen van shock

0,7% van de patiënten met ACE-remmers ooit te maken met angio-oedeem.^{2,7,8} Van de niet-hereditaire gevallen met angio-oedeem zonder urticaria wordt 35% toegeschreven aan ACE-remmers.^{4,9} Overige verworven vormen ontstaan door toedoen van andere medicijnen of treden op als comorbiditeit.^{4,5} Bij de hereditaire vorm van angio-oedeem zien we geen urticaria. Deze variant komt in de algemene populatie voor bij 1 op de 50.000 mensen.^{4,6}

Behandeling

Bij een patiënt met angio-oedeem let de huisarts in eerste instantie op de aanwezigheid en de ernst van een luchtwegobstructie. Bij aanwijzingen hiervoor is een spoedverwijzing naar de tweede lijn noodzakelijk. Bij een acute situatie handelt de huisarts conform de richtlijn bij anafylactische reacties.^{11,12} Voordat de patiënt met de ambulance naar het ziekenhuis wordt vervoerd, is toediening van adrenaline (epinefrine) 0,2 tot 0,5 mg intramusculair geïndiceerd (zo nodig elke tien tot vijftien minuten herhalen). Het medicamenteuze beleid bij angio-oedeem is gebaseerd op klinische ervaring en consensus, gedegen onderzoek hiernaar ontbreekt.¹²

Voor de behandeling van een allergische component dient men intramusculair 2 mg clemastine toe. Bij angio-oedeem met begeleidende urticaria is de allergische grondslag duidelijk, en is toediening van antihistaminica geïndiceerd. Bij niet-allergische vormen van angio-oedeem zou dit theoretisch niet zinvol zijn.¹¹ Omdat op het acute moment een allergische component niet valt uit te sluiten wordt daarom eigenlijk altijd clemastine toegediend.^{1,2}

In de meeste gevallen zal de huisarts de patiënt ter beoordeling doorverwijzen, omdat de patiënt zich vaak met spoed meldt en een (zich ontwikkelende) luchtwegobstructie niet valt uit te sluiten. Wanneer het angio-oedeem al enige uren bestaat en niet progressief is, kan de huisarts afwachten en is acute verwijzing niet nodig. Het beleid is dan gericht op behandeling van de klachten en het achterhalen van de oorzaak.

Corticosteroiden voorkomen een late reactie en bestrijden de symptomen van een ernstige reactie (hydrocortison 100 mg in 2 ml intraveneus of dexamethason 5 mg intramusculair). Bij niet-allergische vormen van angio-oedeem is het toedienen van corticosteroiden theoretisch niet effectief.^{1,5,6}

Na een aanval die waarschijnlijk een allergische oorzaak heeft, is dagelijks een antihistaminicum of een lage dosis (5 tot 15mg/dg) prednisolon zinvol om recidieven te voorkomen. Deze medicatie moet een tot twee weken worden gebruikt. In onze casus werd ook salbutamol gegeven. Dit was ingegeven door de astmatische voorgeschiedenis van de patiënt en behoort niet tot het standaard repertoire medicijnen bij angio-oedeem.

Laboratoriumonderzoek draagt in het algemeen weinig bij aan differentiëren en behandelen van de verschillende vormen van angio-oedeem.¹³ Bij recidiverende klachten, zoals bij onze patiënt, is een verwijzing naar een gespecialiseerde dermatoloog of allergoloog mogelijk voor onderzoek naar een allergische component. De opsporing van complementafwijkingen wordt niet standaard gedaan. Experimentele profylactische opties zijn onder meer het toedienen van de leukotrieënantagonist monteluklast. Daarnaast

zou *tranexaminezuur*, door verminderde productie van bradykinine via het remmen van omzetting van plasminogeen naar plasmine, een gunstig effect kunnen hebben op patiënten met recidiverende aanvallen van angio-oedeem zoals bij HAE.^{1,2} Bij HAE wordt ook esteraseremmerconcentraat als behandeling toegepast (*tabel*). Dit medicament fungeert als remmer van het complementsysteem en het contactsysteem (intrinsieke stolling) door binding aan twee van de actieve sub-units van de eerste component van het complementsysteem (C1r en C1s).¹⁴

Conclusie

Angio-oedeem is in de huisartsenpraktijk relatief zeldzaam, maar is een potentieel levensbedreigende aandoening waarbij snelle diagnostiek en behandeling noodzakelijk zijn. Bij een luchtwegobstructie moet de huisarts snel adrenaline toedienen, waarna hij de patiënt naar de kno-arts verwijst. Wanneer er geen tekenen van luchtwegobstructie zijn, kan de huisarts de behandeling zelf doen. Op het acute moment is een eventueel allergische component nooit uit te sluiten. Daarom dient hij ook altijd antihistaminica toe. Corticosteroiden voorkomen een late reactie en bestrijden de symptomen van een ernstige reactie. In een later stadium kan allergologisch onderzoek worden verricht om (voedsel)allergieën aan te tonen of uit te sluiten. Medicatie die relatief vaak angio-oedeem veroorzaakt moet worden gestopt, ook als de patiënt dat medicijn al jaren gebruikt.

Literatuur

- 1 Bas M, Adams V, Suvorova T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Non-allergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007;62:842-56.
- 2 British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631-50.
- 3 Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. 2002;346:175-9.
- 4 Agostoni A, Cicardi M. Drug-Induced Angioedema without urticaria. *Drug Safety* 2001;24:599-606.
- 5 Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175:1065-70.
- 6 Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Eng J Med* 2008;359:1027-36.
- 7 Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637-42.
- 8 Vleeming W, Van Amsterdam JGC, Stricker B, De Wildt DJ. ACE Inhibitor-Induced Angioedema. Incidence, Prevention and Management. *Drug Safety* 1998;18:171-88.
- 9 Kyrnizakis DE, Papadakis CE, Fountoulakis EJ, Liolios AD, Skoulas JG. Case reports. Tongue angioedema after long-term use of ACE inhibitors. *Am J Otolaryngol* 1998;19:394-6
- 10 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.
- 11 Verduijn MM, Folmer H. Farmacotherapeutische richtlijn Urticaria en angio-oedeem (www.nhg.org). Utrecht: NHG, 2007.
- 12 Draijer LW, Kolnaar BGM, Bouma M, Eizenga WH. Geneesmiddelen in spoedeisende situaties. *Huisarts Wet* 2005;48:295-303.
- 13 Muller BA. Urticaria and angioedema: a practical approach. *Am Fam Physician* 2004;69:1123-8.
- 14 Farmacotherapeutisch Kompas 2009. www.farmacotherapeutischkompas.nl/.