

Angio-oedeem door medicijngebruik

Samenvatting. Bij de medicamenteuze behandeling van hypertensie wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van angiotensine-'converting'-enzym (ACE-)remmers. Als bijwerking van deze medicijnen kan angio-oedeem ontstaan in de orofaryngeale en laryngeale weefsels, hetgeen een levensbedreigende dyspnoe tot gevolg kan hebben. Herkenning van deze ernstige bijwerking van ACE-remmers is van groot belang voor de tandarts.

TIMMENGA NM, SPIJKERVET FKL, KNOL A. Angio-oedeem door medicijngebruik. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 45-7.

N.M. Timmenga, kaakchirurg i.o.,
KNO-arts
F.K.L. Spijkervet, kaakchirurg
A. Knol, huisarts

Uit de afdeling Mondziekten,
Kaakchirurgie en Bijzondere
Tandheelkunde van het Academisch
Ziekenhuis te Groningen.

Trefwoorden: Angio-oedeem –
ACE-remmers

Datum van acceptatie: 22 augustus 1995.

Adres: N.M. Timmenga,
AZ Groningen, postbus 30.001,
9700 RB Groningen.

1 Inleiding

Bij de medicamenteuze behandeling van hoge bloeddruk wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van angiotensine-'converting'-enzym (ACE-)remmers. Als bijwerking van ACE-remmers kan angio-oedeem ontstaan in de mucosale en submucosale lagen van de bovenste luchtwegen, aangezicht, lippen en tong. Wanneer oedeemvorming in de orofaryngeale en laryngeale weefsels optreedt, kan levensbedreigende dyspnoe ontstaan.

Levensbedreigend angio-oedeem als fatale complicatie bij gebruik van ACE-remmers werd voor het eerst in 1984 door G.K. Jett beschreven.¹ Recentelijk werden in een artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* drie patiënten beschreven, bij wie ACE-remmers deze ernstige bijwerking vertoonden.²

2 ACE-remmers

Renine, een uit de nier afkomstig enzym, splitst een deel van het uit de lever afkomstige globuline angiotensinogeen af en vormt het angiotensine I (a.I). Hydrolyse van a.I in angiotensine II (a.II), onder invloed van het enzym angiotensine-'converting'-enzym (ACE), geeft vasoconstrictie en onder andere productie van aldosteron uit de bijnierschors. Dit leidt tot retentie van water en zout, waardoor een sterkere vulling van het vaatbed en dus bloeddrukverhoging wordt verkregen. Farmacologische beïnvloeding van het renine-angiotensine-systeem (RAS) bij hypertensie berust op remming van het angiotensine-'converting'-enzym (ACE).

Door de remming van het ACE wordt de omzetting van a.I in a.II verminderd, waardoor vasodilatatie optreedt. ACE-remmers hebben tevens een remmende werking op de omzetting van de potente vasodilatator bradykinine in niet-actieve peptiden en prostaglandinen. De werking van ACE-remmers berust dus enerzijds op de vermindering van de aanmaak van de vasoconstrictor a.II en anderzijds op de verminderde afbraak van de vasodilatator bradykinine.

ACE-remmers geven door arteriële en veneuze vasodilatatie daling van de totale perifere weerstand en zijn bijzonder effectieve middelen bij de bestrijding van hypertensie. ACE-remmers (o.a. captopril = Capoten®, enalapril = Renitec®) maken deel uit van de jongste generatie orale antihypertensiva, die zeer effectief blijken te zijn bij de behandeling van een hoge bloeddruk die resistent is tegen de tot nu toe gebruikte middelen. De kaliumsparende werking is een voordeel waardoor ACE-remmers als monotherapie kunnen worden voorgeschreven. De hartspier, vaatwand en nierdoorstroming worden positief beïnvloed; mogelijk kunnen ook cardioprotectieve eigenschappen worden toegeschreven aan de ACE-remmers tijdens myocardischemie.³

3 Angio-oedeem

Angio-oedeem is een vorm van 'non-pitting', niet goed afgrensbaar aangeboren of verworven oedeem. De toevoeging 'neurotisch' (dus *angioneurotisch* oedeem) is blijven bestaan sinds de oorspronkelijke beschrijving van dit ziektebeeld door Quincke in 1882.⁴ De meest betrokken lokalisaties voor angio-oedeem zijn het gezicht, lippen, tong en soms ook handen, voeten en genitaliën.

Er wordt een onderscheid gemaakt in een *aangeboren* en *verworven* vorm van angio-oedeem. De aangeboren vorm – die hier niet nader zal worden besproken – betreft een autosomaal dominante afwijking op basis van een C1-esteraseremmerdeficiëntie. Een gering trauma leidt hierbij tot een niet in verhouding staande oedeemvorming. Bij de verworven vorm is de serumconcentratie C1-esteraseremmer normaal. De incidentie van de beschreven bijwerking bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, wordt geschat op 0,1 tot 0,2%.⁵

Bij de onderliggende pathofysiologische reactie die het angio-oedeem teweegbrengt, is een belangrijke rol weggelegd voor het bradykinine-metabolisme (het zogenaamde kinine-kallikreïnesysteem, waarin bradykinine centraal staat). De door ACE-remmers veroorzaakte concentratie-toename van bradykinine resulteert in vasodilatatie, verhoogde capillaire permeabiliteit en hoest tengevolge van zenuwprickeling. Op zijn beurt zorgt bradykinine via het kinine-kallikreïnesysteem voor een toename van de prostaglandineconcentratie, hetgeen nog eens extra vasodilatatie en vaatpermeabiliteit veroorzaakt. Tussen het RAS, het kallikreïne-reninesysteem en het prostaglandinemechanisme bestaan complexe relaties.

Mestceldegranulatie kan het reactiemechanisme completeren. Belangrijk is dat het angio-oedeem tengevolge van ACE-remmers geen directe allergische IgE-gemedieerde reactie op de stof zelf is.⁶ Er is hier sprake van een idiosyncratische reactie, die kan optreden bij gebruik van ACE-remmers.⁷ Patiënten met angio-oedeem tengevolge van ACE-remmers hebben daarom meestal geen jeuk. Uit literatuuronderzoek bleek dat deze complicatie het meest voorkomt gedurende de eerste weken van gebruik, maar ook zijn gevallen beschreven die pas na twee jaar gebruik van ACE-remmers ontstonden.⁵ Predilectieplaats is de tong. Het merendeel van de gevallen betreft vrouwen.^{2,5}

Recentelijk werden twee patiënten gezien met de verworven vorm van angio-oedeem. Deze zullen in het kort worden besproken.

4 Casuïstiek

Patiënt A is een 56-jarige vrouw, die met spoed door de huisarts werd verwezen in verband met een in korte tijd ontstane zwelling van de tong. Zowel het spreken als het slikken werd



Afb. 1. Patiënt A met eenzijdige tongzwellling tengevolge van gebruik van analapril.

duidelijk bemoeilijkt; ademwegobstructie was niet aanwezig. De voorgeschiedenis van de patiënte vermeldde hypertensie, waarvoor Renitec werd gebruikt. De verdere anamnese was blanco. Bij onderzoek bestond er een forse zwelling van de linker tonghelft en mondbodem (afb. 1). Flexibel endoscopisch onderzoek van de nasopharynx en larynx toonde een volledig opgevulde vallecule (= gleuf) tengevolge van de zwelling van de tong. Op laryngeaal niveau werd geen afwijking gezien. De behandeling bestond uit i.v. toediening van 100 mg Solucortef® (hydrocortison) gecombineerd met 2 mg Tavegil® (clemastine). Het oedeem nam af. Opname ter observatie volgde. De Renitec-medicatie werd vervangen. De volgende dag was geen orofaryngeale zwelling meer aantoonbaar en de patiënte kon naar huis (afb. 2).

Patiënt B is een 83-jarige man, bekend met CARA, hypertensie en een in 1991 doorgemaakt hartinfarct. In verband met acuut ontstane zwelling van de tong werd door een waarnemend huisarts Tavegil i.m. toegediend. De zwelling van de tong nam daarop geleidelijk af. Op advies van de cardioloog bleef de medicatie, waaronder ook Renitec, gehandhaafd. Een maand later ontstonden plotseling spraak- en slikproblemen tengevolge van forse zwelling van de tong. In verband met dreigende ademwegobstructie volgde een spoedopname in het ziekenhuis. Bij onderzoek werd een eenzijdige zwelling van de tong vastgesteld. Een duidelijke stridor was niet aanwezig. De behandeling bestond uit toediening van corticosteroiden en aanpassing van de antihypertensiva.

5 Therapie

Door aanwezigheid van orofaryngeale of laryngeale zwelling tengevolge van oedeemvorming kan de ademweg geblokkeerd raken. Het openhouden van de ademweg is dan ook noodzakelijk, desnoods door middel van intubatie. Door de aanwezige zwelling kan intubatie echter zeer moeilijk zijn en is een enkele maal spoedtracheotomie noodzakelijk.

Staken van de ACE-remmertherapie of vervanging door een ander antihypertensivum verbetert het ziektebeeld. Medicamenteuze toediening van antihistaminica lijkt gezien de ontstaanswijze van het oedeem niet erg zinvol.^{6,7} Toediening van adrenaline en/of corticosteroiden kan in acute gevallen noodzakelijk zijn.



Afb. 2. Dezelfde patiënt een dag later.

De serumconcentratie C1-esteraseremmer dient te worden getest om uit te maken of er sprake is van een aangeboren C1-esteraseremmerdeficiëntie. Bij deze patiënten bestaat een positieve familie-anamnese met regelmatig optredend oedeem na een microtrauma. De lokalisatie van het oedeem verschilt bij de aangeboren vorm niet van die van de verworven vorm. Indien de bovenste luchtwegen betrokken raken bij de oedeemvorming kan ook hier een levensbedreigende dyspnoe ontstaan.

6 Conclusie

Medicamenteuze behandeling van hypertensie is algemeen aanvaard. ACE-remmers maken deel uit van de jongste generatie antihypertensiva en worden in toenemende mate voorgeschreven. Gezien het toenemend gebruik van ACE-remmers en de levensbedreigende oedeemvorming die daarbij kan optreden, is bekendheid met het ziektebeeld angio-oedeem van groot belang. Het vroegtijdig herkennen van spraak- en slikklachten, samenhangend met ACE-remmertherapie, kan ademwegobstructie en intubatie of het uitvoeren van een spoedtracheotomie voorkomen.

Men moet zich niet laten verleiden het gebruik van ACE-remmers te continueren als het ziekteverloop van het angio-oedeem onschuldig is.

Literatuur

- 1 Jett GK. Captopril-induced angioedema. *Ann Emerg Med* 1984; 13: 489-90.
- 2 Bauwens LJMM, Copper MP, Schmidt JTH. Levensbedreigend angio-oedeem als bijwerking van ACE-remmers. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 13: 674-6.
- 3 Graeff PA de. Effects of captopril on the heart. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1989. Academisch proefschrift.
- 4 Quincke H. Über akutes umschreibens Hautödem. *Monatschr Prakt Dermatol* 1982; 1: 129.
- 5 Hedner TN, Samuelson O, Lunde H, et al. Angioedema in relation to treatment with ACE-inhibitors. *BMJ* 1992; 304: 941-6.
- 6 Megerian CA, Arnold JE, Berger M. Angioedema: 5 Years' experience with a review of the disorders presentation and treatment. *ENT Society Milwaukee* 1991. *Laryngoscope* 1992; 102: 256-60.
- 7 Thompson T, Frable MA. Drug-induced life threatening angioedema revisited. *Laryngoscope* 1993; 103: 10-2.