Levensbedreigend angio-oedeem als bijwerking van angiotensine-‘converting’-enzym (ACE)-remmers

L.J.J.M. BAUWENS, M.P. COPPER EN J.T. SCHMIDT


Angio-oedeem is meestal idiopathisch. Een minderheid van de gevallen heeft een allergische of farrmacologische oorzaak, zij het dat deze oorzaken steeds vaker worden aangetoond. Slechts ongeveer 1% berust op een erfelijke (of zelden verworven) defectie of dysfuncie van het enzym Cl-esterasemmer. Daarnaast worden nog enkele andere zeldzame vormen van angio-oedeem onderscheiden.2 Predisponente factoren zijn temperatuurwisselingen, traumata, insectebeten, psychische en lichamelijke stress, voedingsmiddelen en (hun toevoegingen) en geneesmiddelen, met name remmers van het angiotensine-‘converting’-enzym (ACE).

De laatste jaren wordt angio-oedeem als bijwerking van ACE-remmers steeds vaker gezien door het toenemend voorschrijven van deze geneesmiddelen bij de behandeling van hypertensie en decompensatio cordis. In dit tijdschrift beschreven Lan ting et al. eerder enkele patiënten met een relatief licht angio-oedeem van het ge- laat en de orofarynx na gebruik van de ACE-remmer enalapril.3 Met de volgende ziektegeschiedenissen willen wij illustreren dat deze bijwerking van ACE-remmers ook fulminant kan verlopen.

ZIEKTGESCHIEDENISSEN

Patiënt A was een 84-jarige dementerende man, die 's nachts wakker werd met een dikker wordende tong en speekselvloed, maar zonder benauwdheid. De huisarts stuurde patiënt naar de eerstehulpafdeling. Bij onderzoek werd een oedemateuze tong gezien die deels tot buiten de mond reikte. Ook de hals was gezwollen. Bij intraorale inspectie en flexibele laryngoscoopie werd oedeem van het palatum molle, de tongbasis, de laterale farynxwand en de farynxachterwand gezien. De slijtage was zon- der afwijkingen. Patiënt bleek wegens hypertensie sedert 15 maanden captopril (Capoten) 25 mg 2 dd, atenolol (Tenormin) 50 mg 1 dd en hydrocloortiazide (Esidrex) 25 mg 1 dd te gebruiken. Incidenteel gebruikte hij diclofenac wegens gewrichts- pijnen, maar dit was de laatste tijd niet nodig geweest. Patiënt meldde geen trauma of insectebeteet en hij had geen noten, eie- ren of schaaldieren gegeten. De familieanamnese was niet positief. Patiënt had de afgelopen maanden twee maal gezwollen tong en lippen gehad. De diagnose ‘angio-oedeem door gebruik van captopril’ werd gesteld. Toegediend werd epinefrine 0,4 mg s.c. en 0,3 mg i.v., clemastine 2 mg i.v., en prednisolon 150 mg i.v., zonder effect.

De zwelling van de tong nam snel toe, en patiënt werd naar de operatiekamer gebracht, waarbij flexibele laryngoscoopie ook een sterk gezwollen larynx werd gezien. Door de zwelling was normale intubatie reeds onmogelijk. Enkele pogingen tot nasale intubatie met een tube over een flexibele laryngoscoop heen geschoven leidden niet tot succes. Vervolgens werd tracheotomie onder lokale anesthesie verricht. De zwelling van de tong nam de volgende dag reeds af en na twee dagen kon de ca- nule worden verwijderd. Gedurende 3 jaar na staken van de therapie met ACE-remmers deed zich geen nieuwe episode van angio-oedeem meer voor.

Patiënt B, een 73-jarige man, meldde zich op de eerstehulpafdeling met een, sedert enkele uren bestaande, toenemende zwelling van de tong. Bij onderzoek werd intra-oraal een gezwollen tong gezien. Bij flexibele laryngoscoopie werd een licht oedemateuze epiglottis gezien. Er waren geen klachten van dyspnoe. Patiënt had thuis, op aanraden van een arts, al een tablet terfenadine (Triludan) 60 mg ingenomen. Patiënt had een week eerder gedurende enige uren een zwelling van zijn wang
bemerkt, die spontaan was verdwenen. Als medicatie gebruikte hij wegens episoden van misselijkheid metoclopramide (Primperan) 10 mg 2 dd, wegens een prostaatcarcinoom flutamide (Eulexin) 250 mg 3 dd en estramustine (Estracyt) 140 mg 3 dd, en sedert 4 weken wegens decompsatio cordis lisinopril-hydrochlorothiazide (Zestoretic) 20 mg-12,5 mg 1 dd. De diagnose luidde ‘angio-oedeem door gebruik van de ACE-remmer lisinopril’ en besloten werd patiënt op te nemen. Nog vóór toediening van epinefrine, maar nadat patiënt al wel hydrocortison 100 mg i.v. was toegediend, kreeg patiënt abrupt een volledige ademweg-obstructie. Getracht werd patiënt te intuberen, hetgeen door de sterk gezwellen tong die de gehele mondholte opvolde, niet lukte. Vervolgens werd een spoedtrachietomie verricht. Inmiddels was de toestand van patiënt zodanig ver­­schlechterd dat wegens hartstilstand tot reanimatie moest worden overgegaan. Na twee weken comateus te zijn geweest, ontwaakte patiënt hieruit. Uiteindelijk werd patiënt met ernstige neurologische restverschijnselen (een soporeus beeld) overgeplaatst naar een verpleegtehuis. Normale serum-complement­waarden sloten inmiddels angio-oedeem ten gevolge van C1-esteraseremmerdeficiëntie uit. De behandeling met lisinopril werd uiteraard niet gecontinueerd. Gedurende een half jaar na staken van de ACE-remmerbehandeling deed zich geen nieuw episode van angio-oedeem meer voor.

Patiënt C, een 63-jarige man, onderging een coronair arteriële bypass-operatie. Eén dag na de operatie werd in verband met captopril (Capoten) 25 mg 3 dd. Bovendien kreeg patiënt ter profylaxe van post-operatief boezemfibrilleren sotalol (Sotacor) 40 mg 3 dd en als anticoagulantia diprydamol (Persantin) 75 mg 3 dd en acenocoumarol (Sintrom). Vier dagen na de operatie kreeg patiënt een zwelling van de tong, die in de loop van een uur sterk toenam. Patiënt vertelde nimmer een dergelijke zwelling gehad te hebben, ook niet op andere lokalisaties. Bij onderzoek was er een forse pro­trusis van de tong (figuur) en was patiënt progressief dys­­pnoeisch. Flexibele laryngoscopie liet geen afwijkingen op laryn­­geaal niveau zien, wel was er sprake van een aanzienlijk oedeem van de tongbasis. De diagnose luidde ‘angio-oedeem door gebruik van captopril’. Aangezien de luchtweg werd be­­dreigd door de progressieve zwelling van de tongbasis werd patiënt door middel van een flexibele bronchoscoop nasaal geïntubeerd. Tevens werd hij behandeld met hydrocortison 100 mg i.v. De behandeling met captopril werd gestaakt. Twaalf uur later was de zwelling van tong en tongbasis grotendeels verdwenen en kon patiënt reeds gedetubeerd worden. Angio-oedeem ten gevolge van C1-esteraseremmerdeficiëntie werd uitgesloten door onderzoek van serum-complementwaarden. Gedurende 1 jaar na het staken van de ACE-remmer deed zich geen nieuwe episode van angio-oedeem meer voor.

BESCHOUWING

ACE-remmers worden in het begin van de jaren tachtig geïntroduceerd. In korte tijd hebben zij een belangrijke plaats verworven als middel van eerste keuze bij de behandeling van decompsatio cordis en hypertensie. Sedert de eerste beschrijving door Jett in 1984 wordt angio­­oedeem als bijwerking van ACE-remmers steeds vaker gerapporteerd.11 De frequentie wordt algemeen geschat op 0,1 tot 0,2%.6-12 In een recente Amerikaanse publicatie bleek 35% van de gevallen van angio-oedeem die in een universiteitskliniek werden gezien, veroorzaakt door gebruik van ACE-remmers.2 Angio-oedeem na gebruik van enalapril was in 1992 de op één na meest gemelde bijwerking bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen.13

Patiënten met een voorgeschiedenis van idiopathisch angio-oedeem hebben mogelijk een verhoogd risico.14 Deze observatie steunt de veronderstelling dat het optreden van angio-oedeem na ACE-remmergebruik moet worden verklaard vanuit een samenspel van factoren: enerzijds de wisselende individuele gevoeligheid voor het ontstaan van angio-oedeem en anderzijds het poten­tiërend effect van ACE-remmers. Veel vormen van ang­­io-oedeem hebben waarschijnlijk een immunologische achtergrond, maar het angio-oedeem ten gevolge van het gebruik van ACE-remmers lijkt farmacologisch te moeten worden verklaard. Argumenten hiervoor zijn:18 de zeer korte tijd die is beschreven tussen begin van the­­rapie en bijwerking; de relatief lichte vormen van oedeem bij patiënten met recidiverend idiopathisch angio­­oedeem en de toename in hevigheid van het beeld bij deze patiënten na ACE-remmergebruik; het opnieuw ontstaan van angio-oedeem na toepassing van een tweede, structureel verschillende, ACE-remmer bij dezelfde patiënt; en het niet kunnen aantonen van antilichamen tegen specifieke ACE-remmers in serum van patiënten met door een ACE-remmer geïnduceerd angio-oedeem. ACE-remmers blokkeren het ACE (systeem: kininase II), een enzym dat enerzijds een rol speelt bij de omzet­­ting van angiotensine I in het vasoactieve angiotensine II en anderzijds Bradykinine inactieve. Dit remmende ef­­fect van ACE-remmers op de afbraak van bradykinine vormt de meest waarschijnlijke verklaring voor het ont­­staan van angio-oedeem, aangezien bradykinine niet alto­­leen leidt tot vasodilatatie, maar ook de vasculaire perme­­abiliteit vergroot en experimenteel op verschillende manieren in verband is gebracht met oedeemvorming.14

Ned Tijdschr Geneeskd 1995 1 april;139(13)
Ook het hereditair bepaalde angio-oedeem bij C1-esterase-inhibitordeficiëntie lijkt het gevolg van een gewijzigd Bradykinine-metabolisme.

Angio-oedeem na ACE-remmergebruik betreft meestal een relatief licht oedeem van aangezicht, mondholte en oorvliezen. Onafhankelijk van de duur van behandeling met ACE-remmers is er in circa één vijfde van de gevallen sprake van een ernstig progressief oedeem van de bovenste luchtwegen, dat potentieel levensbedreigend is. Bij de meeste in de literatuur beschreven patiënten is oedeem van de tong het opvallendste symptoom. Luchtwegobstructie kan in zeer korte tijd optreden. Fatale afloop is meermalen beschreven.

Ongeveer 60% van de gevallen van angio-oedeem treedt op in de eerste week van de behandeling, vaak zelfs binnen 48 uur na aanvang van de therapie. De bijwerking kan echter ook na tal van jaren optreden. Vooral vanwege de aanzienlijke tijdspanne die kan bestaan tussen de start van de ACE-remmerbehandeling en het optreden van het angio-oedeem wordt het beeld waarschijnlijk niet altijd onderkend. Het gevaar bestaat dat de medicatie na een eerste of na meerdere episoden van angio-oedeem gecontinueerd wordt, hetgeen dan kan leiden tot een hernieuwd en soms ernstiger angio-oedeem met eventuele levensbedreigende complicaties. Het is dan ook van groot belang dat de voorschrijvende medicus deze bijwerking kent.

Sekse of leeftijd heeft geen invloed op het vóórkomen van angio-oedeem, en de verschillende indicaties voor gebruik van ACE-remmers hebben dat evenmin. Een duidelijk verschil in frequentie tussen de verschillende ACE-remmers onderling lijkt niet te bestaan. Voor captorpl is een mogelijke dosis-effectrelatie gesuggereerd, maar dit is voor de overige ACE-remmers niet aangetoond.

De behandeling van het door een ACE-remmer geïnduceerde angio-oedeem dat zich uitstrekt tot mondholte, lippen, tong, oro- en hypofarynx en/of larynx bestaat uit toediening van epinefrine (bijvoorbeeld 0,5 mg subcutaan, bij onvoldoende verbetering eventueel 100 μg intrageneus in 5 min), gevolgd door klinische observatie. Ook na een aanvankelijke verbetering kan het klinische beeld dramatisch verslechteren. Dit is voor al het geval bij ACE-remmers met een eendaagse dosering, doordat deze een lange halfwaardetijd hebben.

Er lijkt geen theoretische grond te bestaan voor toediening van antihistaminica, aangezien wordt aangenomen dat het door een ACE-remmer geïnduceerde angio-oedeem niet door histamine gemediced wordt. In de literatuur bestaat geen eenduidigheid ten aanzien van de werking van corticosteroïden. Veelal zullen deze middelen evenwel toch worden toegepast, waarbij echter moet worden bedacht dat een eventueel effect niet onmiddellijk optreedt. Bij een snel progressief verlopend angio-oedeem met dyspnoe is intubatie in een vroeg stadium aangewezen. Het beeld kan namelijk in korte tijd zodanig verslechteren dat intuberen onmogelijk wordt, en spoedtracheotomie dan wel coniometrie geïndiceerd is. De patiënt met een episode van een door een ACE-remmer geïnduceerd angio-oedeem dient hierna geen ACE-remmer meer te krijgen.

Het is van belang om soortgelijke ziektegeschiedenissen met een ernstig beloop te melden bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen. Zo kan een beter inzicht worden verkregen in het klinische beeld van deze ernstige bijwerking.

Wij danken dr.B.H.Ch.Stricker, Inspecteur van de Volksgezondheid (Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen), voor zijn commentaar op het manuscript.

**ABSTRACT**

*Potentially fatal angioedema as a side effect of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors.* — During the past years, angioedema occurring in association with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors is seen more and more often. This is due to the increasing use of these drugs for hypertension and congestive heart failure. If the diagnosis is missed and prescription of the ACE inhibitor is prolonged, recurrent and more severe episodes of angioedema may occur. In case of involvement of the upper airway and respiratory distress, the condition may be life-threatening. We demonstrate three such patients, men of 84, 73 and 63 years old. First of all, the airway should be secured. Administration of epinephrine may be indicated. Further use of ACE inhibitors is contraindicated.

---

**LITERATUUR**

Geschiedenis der geneeskunde

Preventieve en curatieve gezondheidszorg voor kinderen: een wisselwerking*

S.P. VERLOOVE-VANHORICK

Tussen 1863 en 1891 werden in Nederland 7 kinderziekenhuizen gesticht waar kinderen ‘curatieve zorg op maat’ kregen van algemene artsen en internisten, die zich speciaal op de zorg voor zieke kinderen toelegden.1 Alletta Jacobs begon in 1880 in Amsterdam boven een kroeg in de Spuistraat met een avondcursus voor vrouwen en meisjes over algemene hygiëne en verzorging van zuigelingen, en richtte zich daarmee op preventie.2 Van een wisselwerking tussen preventie en curatie was nauwelijks sprake.

VERLEDEN

Toen in 1892 de Nederlandsche Vereeninging voor Pædiatrie werd opgericht, telde deze 23 algemene kinderartsen. Nederland had toen ongeveer 5 miljoen inwoners. Jaarlijks werden 150.000 kinderen geboren, van wie er 26.000 in het te levensjaar overleden, dat is 170 per duizend. Het aantal kinderen tussen 0 en 19 jaar bedroeg ruim 2 miljoen (44%);3 de levensverwachting bij de geboorte was 46 jaar voor jongens en 49 voor meisjes.4 De voornaamste oorzaken van ziekte en sterfte bij kinderen waren voedingstoornissen en infecties. Uitdroging, chronische ondervoeding, infectieziekten, zoals syfilis, tuberculose, pokken en cholera, waren aan de orde van de dag.

In 1893 werd bij de Groningse kinderkliniek een arts aangesteld, Scheltema, die zich na een assistentschap interne geneeskunde verder had gespecialiseerd in de kindergeneeskunde in het buitenland.5 Hij werd in 1909 benoemd tot buitengewoon hoogleraar kindergeneeskunde – een nieuw professoraat in Nederland – en later tot gewoon hoogleraar. Mede dankzij hem werd het vak kindergeneeskunde toegevoegd aan het medische curriculum in Nederland. Ook internationaal genoot hij grote bekendheid, onder andere door de ontdekking van de ‘geitemelk-anemie’, die daarna in Europa binnen korte tijd verdween als ziektebeeld – een schoolvoorbeeld van preventie door voedingsadviezen. Ziekte, in het bijzonder op jeugdige leeftijd, kon volgens Scheltema heel goed voorkomen worden.

Ook Gorter, vanaf 1908 privaatskundig en lector, en van 1923 tot 1952 hoogleraar kindergeneeskunde in Leiden,6 zag een grote rol weggelegd voor de preventieve geneeskunde in Nederland: ‘De dagelijkse ervaring van elke geneesheer leidt tot overpeinzingen als: waarom werd geen medische raad ingeroepen toen eenvoudige voorschriften nog voldoende zouden zijn geweest om de ziekte die men behandelen moet te voorkomen?’7

In 1929 richtte Gorter tezamen met de oogarts Van der Hoeve (secretaris van het college van curatoren van de Rijksuniversiteit Leiden) de stichting ‘Instituut voor Praeventieve Geneeskunde’ op, later: ‘Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde’ (NIPG), gevestigd te Leiden. Het doel van de stichting was: bevordering van de studie der preventieve geneeskunde, door onderzoek, onderwijs en bevordering van de toepassing van reeds bekende methoden.7 De zuigelingenzorg was toen al meer dan 25 jaar oud, in heel Nederland waren inmiddels consultatiebureaus opgezet, veelal door door de kruisverenigingen en met medewerking van vele kinderartsen.8 De Nederlandsche Bond tot Bescherming van zuigelingen, kleuters en ter Bevordering der praenatale zorg had als doelstelling ‘al dagene te bevorderen, wat strekken kan tot verbetering van de levensvoorwaarden van den zuigeling’.9 Die levensvoorwaarden waren in de jaren dertig al sterk verbeterd; in 1935 kregen 8 miljoen inwoners 175.000 kinderen. Van hen overleden nog slechts 40 per duizend in het te levensjaar, totaal dus 7.000 zuigelingen. De gemiddelde levensverwachting was gestegen tot 66-67 jaar.

Scheltema bleef hameren op het belang van de ‘sociale kinderhygiëne’: ‘de preventie moet trachten de curatie in den grond te boren’.2 In 1942 schreef hij over ‘De Kindergeneeskunde en de toenemende betekenis der prophylaxe’.9 Hij benadrukte daarin het belang van de ontdekking van bacteriën, waarvan het bestaan al vanaf het

*Verkorte versie van de rede uitgesproken bij het aanvaarden van de bijzondere leerstoel ‘Preventieve en curatieve gezondheidszorg voor kinderen’ aan de Rijksuniversiteit Leiden.


Mw.prof.dr.S.P.Verloove-Vanhoeck, kinderarts-epidemioloog.

Ned Tijdschr Geneeskd 1995 1 april:139(13) 677