

Informatie voor de huisarts over

Hereditair angio-oedeem

> Kernboodschappen en inhoud



VSOP



Nederlands
Huisartsen
Genootschap

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Kernboodschappen

- Angio-oedeem kan gepaard gaan met (levens) bedreigende verschijnselen, zoals stridor en benauwdheid. Beoordeel bij klachten direct of er sprake is van oedeem in de farynx of larynx.
- Zorg dat u op de hoogte bent van het (nood) behandelplan van de patiënt. Adviseer patiënten om altijd een **SOS infokaart** en medicatie voor acute situaties bij zich hebben.
- Verwijs een patiënt met hereditair angio-oedeem (hereditary angioedema, HAE) met spoed naar een internist of kno-arts bij kortademigheid, zwellingen in de mond of keelholte, ná toediening van medicatie (C1-esteraseremmerconcentraat of bradykinine-2 receptorantagonist, zie *Medicamenteuze opties voor acute aanvalsbehandeling*).
- Acute verwijzing is niet nodig wanneer de luchtwegen niet betrokken zijn én het angio-oedeem al enige uren bestaat en niet progressief is. Richt het beleid dan op behandeling van de klachten en het achterhalen van de oorzaak.
- Let op: antihistaminica en adrenaline zijn NIET effectief bij zwellingen als gevolg van HAE.
- Bijna alle patiënten met HAE hebben last van recidiverende, vaak uiterst belastende, aanvallen van abdominaal angio-oedeem. Deze kunnen imponeren als een acute buik.
- Schrijf geen ACE-remmers of DPP-4-remmers voor aan mensen met HAE. Deze middelen kunnen klachten van angio-oedeem uitlokken of versterken.
- Kleine (chirurgische) ingrepen, zoals injecties, een kleine ingreep onder lokale anesthesie en het plaatsen van een IUD, kunnen een aanval van angio-oedeem uitlokken.
- Vermeld expliciet bij verwijzing van de patiënt naar het ziekenhuis of tandarts dat er sprake is van HAE. Wijs daarbij op de mogelijke risico's. Zorgverleners kunnen voor vragen en advies terecht bij het expertisecentrum (zie *Consultatie en verwijzing*).
- Verwijs eerstegraads familieleden die gescreend willen worden naar een expertisecentrum (zie *Consultatie en verwijzing*).

Zie voor toelichting op deze kernboodschappen en andere aandachtspunten: *Aandachtspunten voor de huisarts*.

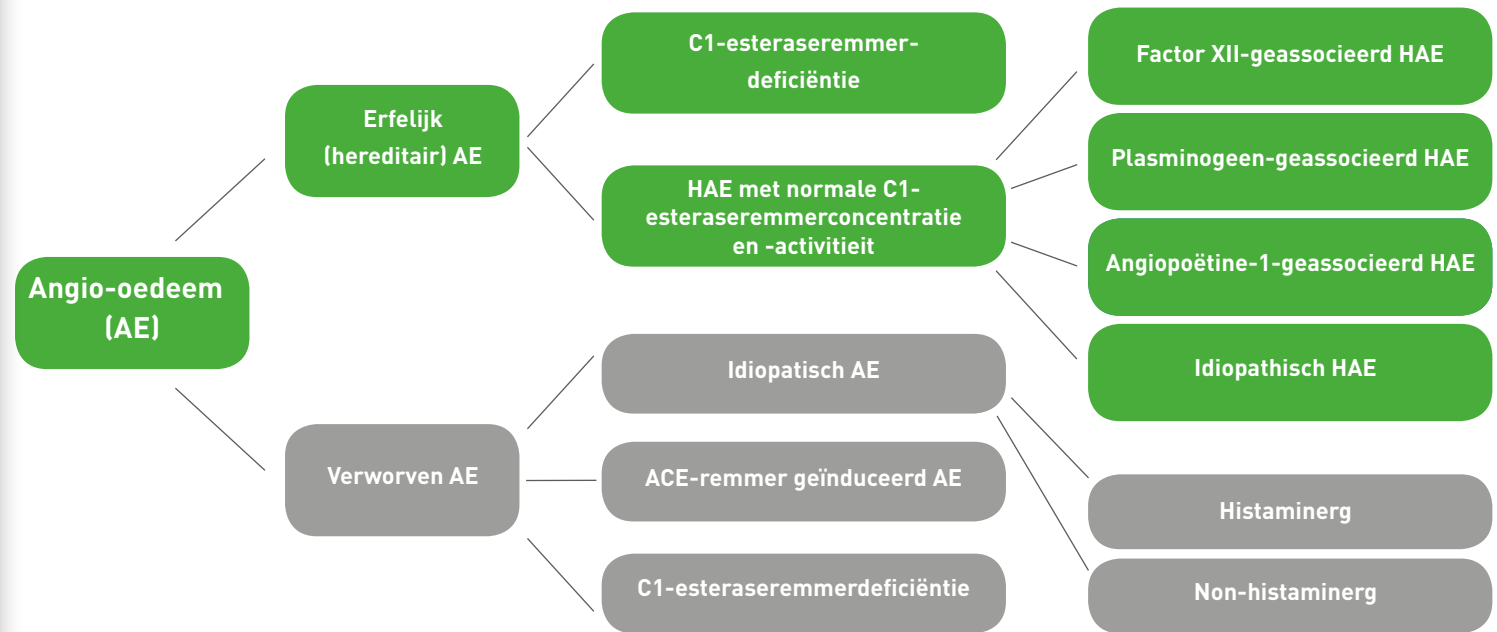
Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Hereditair angio-oedeem

Angio-oedeem wordt veroorzaakt door een tijdelijk toegenomen permeabiliteit van de vaatwand. Dit leidt tot subcutane en/of submucosale zwellingen.⁴ Er zijn verschillende pathofysiologische mechanismen die leiden tot deze toegenomen vaatpermeabiliteit. Op basis daarvan kunnen verschillende typen angio-oedeem worden onderscheiden (zie *Schema 1*).

Door de grote variatie in klinische presentatie zijn de verschillende typen angio-oedeem moeilijk te identificeren. Deze digitale brochure gaat in op de verschillende vormen van erfelijk (hereditair) angio-oedeem en met name de meest voorkomende vorm hiervan: C1-esteraseremmerdeficiëntie.



Schema 1: Verschillende typen angio-oedeem.

(vervolg >>)

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > **Literatuurlijst**
- > **Bijlage**
- > **Noten**
- > **Colofon**

Hereditair angio-oedeem

Pathofysiologie van HAE

Hereditaire C1-esteraseremmerdeficiëntie (C1-HAE)

Bij C1-esteraseremmerdeficiëntie is er een tekort aan of een disfunctie van lichaamseigen C1-esteraseremmer. Hierdoor wordt het complementsysteem onvoldoende geremd, met overmatige vorming van bradykinine tot gevolg. Bradykinine zorgt voor verhoogde vasculaire permeabiliteit en vasodilatatie, waardoor periodieke aanvallen van angio-oedeem ontstaan.

Meer informatie: *Pathofysiologie van C1-esteraseremmerdeficiëntie (noot 1)*

Genetica

Mutaties in het gen dat codeert voor C1-esteraseremmer (*SERPING1*) resulteren in afgenomen waarden van C1-esteraseremmer en instabiliteit van het contactstelsel.

Er zijn twee varianten:

- type 1: verminderde concentraties van C1-esteraseremmer (85% van de gevallen)
- type 2: vorming van een disfunctioneel C1-esteraseremmer (15% van de gevallen)⁸

Het onderscheid tussen type 1 en type 2 heeft geen klinisch belang, want het fenotype en de behandeling van beide varianten verschillen niet.

C1-esteraseremmerdeficiëntie volgt een autosomaal dominant overervingspatroon.⁴ In ongeveer 25% van de gevallen is er echter

spraak van de *novo mutaties*.⁶ Bij ongeveer 10% van de patiënten met een erfelijke C1-esteraseremmerdeficiëntie kan geen DNA-mutatie in het *SERPING1*-gen worden aangetoond.²

Hereditair angio-oedeem met normale C1-esteraseremmerconcentratie en -activiteit (nC1-HAE)

Dit is een uiterst zeldzame aandoening, waarvan exacte prevalentiecijfers ontbreken. De klinische manifestatie komt grotendeels overeen met hereditaire C1-esteraseremmerdeficiëntie.

Er worden momenteel 4 vormen onderscheiden:¹²

- factor XII-geassocieerd hereditair angio-oedeem (FXII-HAE)
- plasminogeen-geassocieerd hereditair angio-oedeem (PLG-HAE)
- angiopoëtiene-1-geassocieerd hereditair angio-oedeem (ANGPT1-HAE)
- idiopathisch hereditair angio-oedeem (HAE-U)

Vermoedelijk speelt bradykinine ook een sleutelrol in deze vormen van hereditair angio-oedeem. Alhoewel het exacte pathofysiologische mechanisme nog niet volledig is opgehelderd, wordt vermoed dat bij patiënten met FXII-HAE het factor XII verhoogd activeerbaar is onder invloed van plasmine.

Meer informatie: *Verschillende vormen van verworven angio-oedeem (noot 2)*

(vervolg >>)



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > **Literatuurlijst**
- > Bijlage
- > Noten
- > **Colofon**

Hereditair angio-oedeem

Beloop en prognose van HAE

Leeftijd

De eerste klachten ontstaan over het algemeen tussen de 4 en 18 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 10 jaar. Aanvang van klachten op jonge leeftijd kan mogelijk een ernstiger beloop van de ziekte betekenen. Aanvallen kunnen verergeren in de puberteit (of zich dan voor het eerst presenteren), vooral bij meisjes.⁷ De eerste episode van angio-oedeem kan ontstaan door oestrogeen bevattende medicatie (bijvoorbeeld voor acne of als orale anticonceptiva). De rol van de puberteit bij jongens is minder duidelijk. In 4% van de gevallen presenteren de eerste klachten na het 40^e jaar.

Beloop

Er is tussen patiënten een grote variatie in frequentie en ernst van de aanvallen. Ook in de loop van het leven van één patiënt kan het beeld wisselen; periodes van frequente, heftige aanvallen kunnen worden afgewisseld door periodes waarin de patiënt nauwelijks klachten ervaart.

Prognose

Er is geen curatieve behandeling voor HAE en de aandoening blijft levenslang bestaan. Mensen met HAE hebben een normale levensverwachting. Laryngeaal oedeem is zeldzaam, maar is potentieel levensbedreigend.⁵ De laatste jaren is het aantal personen dat door asfyxie is overleden sterk gedaald door verbeterde behandelingen en zelfmanagement.⁶ Mensen met HAE bij wie de diagnose nog niet is gesteld, lopen het grootste risico op asfyxie.

Prevalentie

HAE heeft een geschatte prevalentie van ongeveer 1:50.000 en komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen.

Hereditair angio-oedeem

Diagnose

Verdenking op C1-esteraseremmerdeficiëntie

Gemiddeld duurt het 8,5 jaar vanaf het moment van de eerste klachten tot het stellen van de diagnose.⁸ Dit komt voornamelijk door verkeerde interpretatie van de symptomen en een algemeen gebrek aan bekendheid met deze aandoening.

Klinische diagnose

Meestal stelt een kinderarts of internist de diagnose, een enkele maal in samenwerking met een klinisch geneticus. Een arts kan angio-oedeem vermoeden bij:

- Recidiverende aanvallen van angio-oedeem in weke delen van armen, benen, geslachtsdelen of het gelaat, bij afwezigheid van urticaria.
- Recidiverende aanvallen van gastro-intestinale klachten (buikpijn, misselijkheid, braken en diarree). De klachten kunnen het beeld geven van een 'acute buik'.
- Recidiverende aanvallen van (potentieel levensbedreigend) larynxoedeem.
- Uitblijven van een respons op antihistaminica en corticosteroiden.
- Een positieve familieanamnese voor dezelfde symptomen.

Volwassenen en kinderen vanaf één jaar

Vermoedt een arts op basis van de klinische symptomen, effect van medicatie en/of familieanamnese angio-oedeem, dan kan laboratoriumonderzoek de diagnose bevestigen bij volwassenen en kinderen vanaf één jaar. Serum complement C4-concentraties en C1-esteraseremmeractiviteit hebben een zeer hoge sensitiviteit om de diagnose HAE te stellen. Bij een normale C4-concentratie dient de diagnose heroverwogen te worden, of de test te worden herhaald. **(vervolg >>)**



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > **Literatuurlijst**
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Hereditair angio-oedeem

Bij een normale C1-esteraseremmeractiviteit zijn HAE door C1-esteraseremmerdeficiëntie en een verworven vorm van C1-esteraseremmerdeficiëntie uitgesloten, maar HAE met normale C1-esteraseremmeractiviteit en -functie nog niet.

Kinderen jonger dan één jaar

Bij jonge kinderen met een positieve familieanamnese voor C1-esteraseremmerdeficiëntie moet worden uitgegaan van HAE tot de diagnose is uitgesloten.

Als het verantwoordelijke gen bij de familie bekend is, verdient genetisch testen de voorkeur omdat dit op alle leeftijden mogelijk is. Lage C4-spiegels zijn niet diagnostisch voor C1-esteraseremmerdeficiëntie bij jonge kinderen en ook de interpretatie van C1-esteraseremmeractiviteit kan lastig zijn. De diagnose kan dan pas gesteld worden na twee metingen waarvan één na de leeftijd van één jaar.

Genetische diagnostiek

Het aantonen van een *SERPING1*-mutatie bevestigt de diagnose, maar is niet noodzakelijk voor het stellen van de diagnose. DNA-diagnostiek is wel geïndiceerd:

- bij verdenking op C1-esteraseremmerdeficiëntie bij een leeftijd onder één jaar (de interpretatie van C1-esteraseremmeractiviteit kan dan lastig zijn)
- bij twijfel tussen aangeboren of verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie
- ter identificatie van (asymptomatische) familieleden
- ten behoeve van presymptomatisch testen rondom zwangerschap

Verdenking op erfelijk angio-oedeem bij normale C1-esteraseremmer

Erfelijk angio-oedeem op basis van gemuteerd factor XII

De belangrijkste verschillen in klinische kenmerken ten opzichte van erfelijk angio-oedeem door C1-esteraseremmerdeficiëntie zijn:

- vrouwen zijn vaker aangedaan dan mannen
- presentatie typisch niet vóór de puberteit
- minder frequent aanvallen van angio-oedeem
- lager percentage buikklachten en minder vaak aanvallen in meerdere organen
- voorkeurslocaties zijn vooral tong en gelaat

Voor erfelijk angio-oedeem door gemuteerd factor XII gelden de volgende diagnostische criteria:¹²

1. voorgeschiedenis van recidiverend angio-oedeem, in afwezigheid van begeleidend urticaria of zonder gebruik van medicatie dat mogelijk angio-oedeem kan veroorzaken
2. gedocumenteerd normale C1-esteraseremmeractiviteit
3. aangetoonde factor XII-mutatie geassocieerd met de aandoening

(vervolg >>)

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Hereditair angio-oedeem

Erfelijk angio-oedeem op basis van plasminogeen- of angiopoëtiene-1-mutatie

Voor erfelijk angio-oedeem op basis van plasminogeen- of angiopoëtiene-1-mutatie gelden de volgende diagnostische criteria:¹²

1. voorgeschiedenis van recidiverend angio-oedeem, in afwezigheid van begeleidende urticaria of zonder gebruik van medicatie dat mogelijk angio-oedeem kan veroorzaken
2. gedocumenteerd normale C1-esteraseremmeractiviteit
3. aangetoonde plasminogeen of angiopoëtiene-1-mutatie geassocieerd met de aandoening

Idiopathisch erfelijk angio-oedeem

De diagnose idiopathisch angio-oedeem kan uitsluitend worden gesteld op klinische gronden:⁴

- typisch angio-oedeem
- minimaal één familielid met dezelfde klinische verschijnselen/ een positieve familiegeschiedenis voor angio-oedeem
- normale C1-esteraseremmeractiviteit en afwezigheid van met HAE-geassocieerde factor XII, plasminogeen en angiopoëtiene-1-mutaties
- exclusie van familiale en erfelijke chronische urticaria met urticarieel angio-oedeem
- aantoonbaar onvoldoende resultaat van chronisch hoog gedoseerde antihistaminetherapie
- afwezigheid van urticaria
- wanneer ACE-remmer geassocieerd angio-oedeem is uitgesloten

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > **Symptomen**
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > **Literatuurlijst**
- > **Bijlage**
- > **Noten**
- > **Colofon**

Symptomen

Er bestaat tussen patiënten grote klinische variatie in klachten, variërend van asymptomatisch tot aanvallen die zeer invaliderend en levensbedreigend kunnen zijn. Er kunnen ook grote verschillen zijn in klachten in de loop van het leven van één patiënt. Klinisch zijn de verschillende typen erfelijk angio-oedeem nauwelijks van elkaar te onderscheiden. Erfelijk angio-oedeem wordt vaak onterecht aangezien voor angio-oedeem veroorzaakt door mestcel-gemedieerde reacties.⁸

Kenmerken van hereditair angio-oedeem

De belangrijkste kenmerken van een aanval van hereditair angio-oedeem zijn:

- onvoorspelbaar optredend, plaatselijk, non-pitting en erythemateus oedeem van huid, subcutis, mucosa en submucosa
- slechtbegrensde zwelling
- afwezigheid van jeuk en urticaria; wel kan erythema marginatum aan de aanval vooraf gaan (zie **Afbeelding 1**)
- bij bijna alle patiënten zijn de voorkeurslocaties de extremiteiten, de schaamstreek en het gezicht
- bijna 93% van de patiënten heeft intermitterende buikklachten gedurende uren tot dagen
- bijna alle aanvallen (96%) betreft zowel angio-oedeem in de huid (meestal extremiteiten) als in de buik
- de klachten komen geleidelijk op, zijn de eerste 12 tot 24 uur progressief en herstellen vervolgens binnen 2 tot 5 dagen⁸

Buikklachten

Bijna alle patiënten met HAE hebben last van recidiverende aanvallen met zeer hevige buikpijn, misselijkheid, braken en diarree. Mucosaal oedeem veroorzaakt een tijdelijke darmobstructie, die tussen de twee en vier dagen aanhoudt.



Afbeelding 1. Erythema marginatum.

Bron: www.researchgate.net

Deze aanvallen van abdominaal angio-oedeem kunnen uiterst belastend zijn en kunnen leiden tot herhaaldelijk school- en werkverzuim.

De buikklachten kunnen imponeren als een 'acute buik', waarvoor in het verleden regelmatig een spoedoperatie werd verricht. Tegenwoordig wordt deze oorzaak van de buikklachten eenvoudiger onderkend op basis van mucosale zwellingen op een CT-scan.

Luchtwegobstructie

Berucht is de luchtwegobstructie door oedeem op laryngeaal of orofaryngeaal niveau. Het is zeldzaam (0,9% van de aanvallen), maar potentieel levensbedreigend. Over het algemeen ontwikkelt luchtwegobstructie door HAE over een periode van enkele uren. Dit in tegenstelling tot anafylaxie door acute allergische reacties, wat veel sneller (minuten) komt opzetten.⁸ (**vervolg >>**)

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > **Symptomen**
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > **Literatuurlijst**
- > **Bijlage**
- > **Noten**
- > **Colofon**

Symptomen

Geassocieerde aandoeningen

Er is een hogere prevalentie van coeliakie bij kinderen met C1-esteraseremmerdeficiëntie dan in de algemene populatie.⁷

Prodromale symptomen

Een meerderheid van de patiënten ervaart prodromale verschijnselen zoals:

- moeheid
- huiduitslag (zoals erythema marginatum, een landkaartachtige uitslag op de huid, zie *Afbeelding 1*)
- gewrichts- of spierpijn
- buikklachten en/of misselijkheid
- gevoelloosheid of tintelingen in het gebied waar angio-oedeem optreedt

Differentieel-diagnostisch kan bij huiduitslag worden gedacht aan bacteriële en virale infecties en auto-inflammatoire ontsteking zoals reuma. Wanneer het erythema marginatum ten onrechte wordt aangezien voor urticaria, kan dit de juiste behandeling vertragen.⁷

Psychosociale klachten

Angio-oedeem, in het bijzonder een buikaanval, vormt een veel voorkomende oorzaak van (school)verzuim, en kan een negatieve invloed hebben op de ontwikkeling van het kind op school en de participatie in sport en andere dagelijkse activiteiten. Omdat een aanval van angio-oedeem (mede) uitgelokt kan worden door stress, wordt nogal eens gedacht dat er sprake is van psychosomatische klachten.

HAE veroorzaakt bij veel volwassenen angstklachten en depressieve klachten, en deze klachten kunnen weer nieuwe aanvallen uitlokken.⁸

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Beleid

> Specialistisch beleid

Hereditair angio-oedeem kan niet worden genezen. Het beleid is symptomatisch en richt zich op:

- Het voorkómen van aanvallen van angio-oedeem.
- Beperken van klachten door een aanval van angio-oedeem.
- Het voorkómen van complicaties van angio-oedeem in acute situaties. Bovenste luchtwegoedeem behoeft zo snel mogelijk acute behandeling en in de meeste gevallen observatie op de SEH of een bewaakte klinische afdeling.

Zorgcoördinatie

De patiënt komt over het algemeen voor controle bij een kinderarts of internist in een ziekenhuis in de eigen omgeving. Eventueel kan de behandelaar de patiënt naar een expertisecentrum verwijzen, waar de patiënt dan onder (laagfrequente) controle blijft. In een enkel geval wordt de patiënt met goede instructies naar de huisarts terugverwezen.

Voorlichting

Goede voorlichting aan (familie van) de patiënt en alle betrokken zorgverleners over de kenmerken en behandeling van HAE heeft een positieve invloed op de behandeling van HAE.⁷

SOS-infokaart

De kinderarts/internist adviseert alle patiënten, maar kinderen in het bijzonder, een **SOS-infokaart** bij zich te dragen. Dit kan bijvoorbeeld ook in de vorm van een armband.

Zelftherapie bij acute aanvallen

Een snellere behandeling verkort de aanvalsduur en heeft een gunstigere invloed op de uitkomst. De hoofdbehandelaar

overweegt daarom bij elke patiënt thuisbehandeling en toedieningstraining voor de patiënt of de verzorger. De patiënt kan dan bij de eerste tekenen van opkomend angio-oedeem medicatie innemen of (laten) toedienen. Een ander groot voordeel van zelfbehandeling is de grotere vrijheid om een normaal leven te leiden, thuis, op school, of reizend, wat leidt tot een verbeterde kwaliteit van leven. Zelfvertrouwen draagt in belangrijke mate bij aan de therapietrouw en het gevoel van onafhankelijkheid.

Rol van de huisarts

Over het algemeen is de zorg voor de patiënt met HAE in handen van de tweede-/derdelijn. Het kan vóórkomen dat de huisarts intraveneus C1-esteraseremmerconcentraat moet toedienen (in het bezit van de patiënt), bijvoorbeeld wanneer de patiënt een angio-oedeemaanval heeft en niet in staat is tot zelftoediening, of als profylaxe voorafgaand aan bijvoorbeeld een tandheelkundige behandeling (zie **Beleid, Kortetermijnprofylaxe**). Daarom is het van belang dat de huisarts op de hoogte is van de diagnose en het behandelplan van de patiënt. De huisarts kan bij vragen laagdrempelig het expertisecentrum consulteren.

Therapeutische opties bij HAE

Er zijn verschillende medicamenteuze opties voor de symptomatische behandeling van hereditair angio-oedeem. De behandelopties verschillen niet voor de verschillende typen van HAE. Voor elke patiënt stelt de (hoofd)behandelaar een individueel behandelplan op. Dit bestaat uit korte- en/of langetermijnprofylaxe. Daarnaast beschikt in principe elke patiënt over medicatie om aanvallen te couperen. **(vervolg >>)**

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Beleid

> Specialistisch beleid

Medicamenteuze opties voor acute aanvalsbehandeling

De volgende middelen komen hiervoor in aanmerking:

Humaan C1-esteraseremmerconcentraat

Dit is van humaan plasma afkomstig C1-esteraseremmerconcentraat wat de activering van de complementfactor C1 in het plasma remt.

- toepassing: acute aanvalsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar
- toedieningsvorm: intraveneus
- duur: de tijd tot verbetering van de klachten is gemiddeld 2 uur
- dosering: zie *Tabel 1*

Conestat alfa

Dit is een volledig gehumaniseerde recombinante vorm van C1-esteraseremmerconcentraat, analoog aan humaan C1-esteraseremmer. Het is verkregen uit melk van transgene konijnen waarin humaan C1-esteraseremmer tot expressie is gebracht.

- toepassing: acute aanvalsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar
- toedieningsvorm: intraveneus
- duur: de tijd tot verbetering van de klachten is gemiddeld 1,5 uur
- dosering: zie *Tabel 1*

Bradykinine-2 receptor-antagonist (icatibant)

Dit is een selectieve antagonist van de bradykinine-2 receptor.

- toepassing: voor acute aanvalsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar
- toedieningsvorm: subcutaan
- duur: de tijd tot verbetering van de klachten is gemiddeld 1,5 uur¹¹
- dosering: zie *Tabel 1*

Tranexaminezuur

Dit is een competitieve remmer van plasminogeen en remt daarmee de omzetting in plasmine in het fibrinolytische systeem. Plasmine is een bekende activator van de contactactivatieroute (factor XII) en kan hierdoor de afgifte van bradykinine bevorderen c.q. onderhouden.

- toepassing: acute aanvalsbehandeling van minder ernstige aanvallen van HA
- toepassingsvorm: per os
- duur: de tijd tot herstel is niet bekend
- dosering: zie *Tabel 1*

(vervolg >>)

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Beleid

> Specialistisch beleid

Acute aanvalsbehandeling van HAE

Medicatie	Dosering
C1-esteraseremmer-concentraat	Volwassenen en kinderen > 12 jaar: <ul style="list-style-type: none">• bij de eerste tekenen van aanval: 1.000 IE i.v.• herhaal 1.000 IE i.v. indien na 60 minuten onvoldoende verbetering (of eerder bij laryngeale aanval, of als het instellen van de behandeling wordt vertraagd) Kinderen, 2-11 jaar, lichaamsgewicht > 25 kg: <ul style="list-style-type: none">• bij de eerste tekenen van een aanval: 1.000 IE i.v.• herhaal 1.000 IE i.v. bij onvoldoende verbetering na 60 minuten Kinderen, 2-11 jaar, lichaamsgewicht 10-25 kg: <ul style="list-style-type: none">• bij de eerste tekenen van een aanval: 500 IE i.v.• herhaal 500 IE i.v. bij onvoldoende verbetering na 60 minuten
Conestat alpha	Volwassenen en kinderen > 12 jaar, < 84 kg: <ul style="list-style-type: none">• 50 IE/kg langzaam i.v. in circa 5 minuten Volwassenen en kinderen >12 jaar, ≥ 84 kg: <ul style="list-style-type: none">• 4.200 IE langzaam i.v. in circa 5 minuten• bij onvoldoende respons kan een extra dosis (50 IE/kg, max. 4.200 IE) worden toegediend. Maximaal 2 doses binnen 24 uur
Icatibant	Volwassenen: <ul style="list-style-type: none">• 30 mg (3 ml) s.c.• bij onvoldoende effect of bij terugkeer van de symptomen na 6 uur herhalen, zo nodig na 6 uur nogmaals herhalen, max. 90 mg per 24 uur Kinderen van 2-17 jaar en zwaarder dan 12 kg: <ul style="list-style-type: none">• bij een lichaamsgewicht van:<ul style="list-style-type: none">- 12-25 kg: 10 mg (1 ml) s.c.- 26-40 kg: 15 mg (1,5 ml) s.c.- 41-50 kg: 20 mg (2 ml) s.c.- 51-65 kg: 25 mg (2,5 ml) s.c.- > 65 kg: 30 mg (3 ml) s.c.
Tranexaminezuur	Volwassenen: <ul style="list-style-type: none">• 3 dd 1.000 mg per os Kinderen: <ul style="list-style-type: none">• 25-50 mg/kg/dag in 3-4 doses

Tabel 1: Medicatie en doseringen bij acute aanvalsbehandeling bij HAE.

Bron: Farmacotherapeutisch Kompas en Kinderformularium.

Hereditair angio-oedeem > Beleid > Specialistisch beleid

(vervolg >>)



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
- > Hereditair angio-oedeem
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Beleid

> Specialistisch beleid

Profylaxe

Langetermijnprofylaxe

In de eerste plaats is het van belang om aanval-luxerende factoren te onderkennen en zo mogelijk te vermijden. De meest voorkomende triggers zijn:^{7,8}

- mechanisch trauma
- mentale stress
- luchtweginfecties
- bij meisjes: menstruatie en ovulatie
- medicatie: oestrogenen, ACE-remmers en DPPIV-remmers

Het doel van langetermijnprofylaxe (LTP) is het minimaliseren van de ziektelast van C1-esteraseremmerdeficiëntie op de kwaliteit van leven. Per patiënt weegt de arts de voor- en nadelen van LTP af, en welke medicatie daarbij de voorkeur heeft. LTP betekent geen ononderbroken behandeling. De hoofdbehandelaar beoordeelt bij veranderende situaties (stress, hormonen, step-up, step-down of intermitterend) of aanpassingen nodig zijn.

Medicamenteuze opties voor LTP:

Antifibrinolytica (tranexaminezuur)

- toepassing: langetermijnprofylaxe bij volwassenen en kinderen
- toedieningsvorm: per os
- dosering: zie *Tabel 2*

C1-esteraseremmerconcentraat

- toepassing: in geval van een te hoge aanvalsfrequentie (ondanks gebruik van andere vormen van langetermijnprofylaxe, of in geval van bijwerkingen/contraïndicaties van de andere vormen van langetermijnprofylaxe) wordt in de meeste gevallen

C1-esteraseremmerconcentraat voorgeschreven. Vooral nog is alleen de uit plasma afkomstige vorm van C1-esteraseremmerconcentraat hiervoor geregistreerd.

- toedieningsvorm: intraveneus
- dosering: zie *Tabel 2*

Verzwakte androgenen (danazol)

Deze zorgen voor een hogere C1-esteraseremmerproductie in de lever, wat leidt tot hogere C1-esteraseremmerconcentraties. Daarnaast lijkt het de plasmaspiegels te verhogen van één van de peptidases die verantwoordelijk zijn voor de afbraak van bradykinine.

- toepassing: langetermijnprofylaxe bij volwassenen. Bij kinderen kan dit middel pas voorgeschreven worden wanneer Tanner Stadium V bereikt is
- toedieningsvorm: per os
- dosering: zie *Tabel 2*

Bij chronisch gebruik dient jaarlijks alternerend biochemisch onderzoek van de lever of echografie van de lever verricht te worden in verband met een (laag) risico op levertoxiciteit. De verantwoordelijkheid voor het aanvragen van dit onderzoek ligt primair bij de hoofdbehandelaar, maar kan worden overgedragen aan de huisarts, bijvoorbeeld in het geval van een grote reisafstand naar een HAE-behandelcentrum.

Bij chronisch gebruik van danazol dienen vrouwelijke patiënten adequate anticonceptieve maatregelen te nemen, bij voorkeur middels een niet-hormonale methode (m.u.v. een IUD met levonorgestrel). Danazol zelf werkt onvoldoende anticonceptief. Daarnaast kan gebruik van danazol tijdens de zwangerschap mogelijk een schadelijk effect hebben op de foetus.



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Beleid

> Specialistisch beleid

Langetermijnprofylaxe bij HAE	
Medicatie	Dosering
Tranexaminezuur	Volwassenen: <ul style="list-style-type: none">• 1.000-1500 mg; 2-3 dd Kinderen: <ul style="list-style-type: none">• 25-50 mg/kg/dag in 3-4 doses
C1-esteraseremmer-concentraat	Volwassenen en adolescenten > 12 jaar: <ul style="list-style-type: none">• 1.000 IE i.v. elke 3-4 dagen, daarna het toedieningsinterval eventueel aanpassen op basis van de individuele respons Kinderen 6-11 jaar: <ul style="list-style-type: none">• 500 IE i.v. elke 3-4 dagen, daarna het toedieningsinterval eventueel aanpassen op basis van de individuele respons
Danazol	Volwassenen: <ul style="list-style-type: none">• 400-600 mg per dag• bij gunstig effect de dosis met intervallen van 1-3 maanden geleidelijk verminderen tot een onderhoudsdosering van 50-200 mg per dag• een onderhoudsdosering van 50 mg/dag als 100 mg éénmaal per 2 dagen geven

Tabel 2. Medicatie en doseringen bij langetermijnprofylaxe bij HAE. Bron: Farmacotherapeutisch Kompas en Kinderformularium.

(vervolg >>)



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
- > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Beleid

> Specialistisch beleid

Kortetermijnprofylaxe

Alle invasieve ingrepen (waaronder tandheelkundige verrichtingen, endoscopieën, endotracheale intubatie) vormen een risico op angio-oedeem bij patiënten met HAE. Bij voorkeur maakt het multidisciplinair team een individueel afgestemd plan van aanpak.

De beslissing om profylaxe te geven voor een procedure hangt af van de persoonlijke geschiedenis van de patiënt en de mate van risico dat gepaard gaat met de procedure.

Bij chirurgische ingrepen is er geen specifieke contraïndicatie voor algehele anesthesie(medicatie). Toch heeft lokale anesthesie de voorkeur omdat hierbij geen endotracheale intubatie nodig is, wat laryngeaal oedeem kan veroorzaken.

Van plasma-afkomstig C1-esteraseremmerconcentraat

- toepassing: kortetermijnprofylaxe (KTP) bij volwassenen en kinderen
- toediening: KTP dient in adequate dosis en zo kort mogelijk voor de ingreep te worden toegediend. Voor de toediening van C1-esteraseremmerconcentraat zijn de volgende opties mogelijk:
 - thuis-toediening door de patiënt zelf of door een thuis-service, bijvoorbeeld van Sanquin
 - toedieningen door de huisarts bijvoorbeeld voorafgaand aan een tandartsafpraak
 - toediening in het ziekenhuis (met al dan niet aansluitend de verrichting in het ziekenhuis)
- toedieningsvorm: intraveneus
- dosering: zie **Tabel 3**

Kortetermijnprofylaxe bij HAE

Medicatie	Dosering
C1-esteraseremmerconcentraat	Volwassenen en adolescenten > 12 jaar: <ul style="list-style-type: none">• intraveneus: 1.000 IE binnen 24 uur voor een medische, tandheelkundige of operatieve procedure Kinderen 2-11 jaar, lichaamsgewicht > 25 kg: <ul style="list-style-type: none">• intraveneus: 1.000 IE binnen 24 uur voor een medische, tandheelkundige of operatieve procedure Kinderen 2-11 jaar, lichaamsgewicht 10-25 kg: <ul style="list-style-type: none">• intraveneus: 500 IE binnen 24 uur voor een medische, tandheelkundige of operatieve procedure

Tabel 3. Medicatie en doseringen bij kortetermijnprofylaxe bij HAE. Bron: Farmacotherapeutisch Kompas.



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Beleid

> Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap

Diagnostiek bij familieleden

Familieonderzoek/presymptomatische diagnostiek

De behandelend arts en, indien gewenst, de klinisch geneticus bespreken de erfelijkheidsaspecten van de ziekte met de patiënt. Het is daarbij aan te bevelen dat patiënten hun eerstegraads familieleden op de hoogte brengen van het feit dat ook zij een verhoogd risico hebben op HAE, vanwege de autosomaal-dominante overervingswijze. De huisarts kan de familieleden voor presymptomatische diagnostiek (DNA-onderzoek) naar het HAE-expertisecentrum verwijzen (zie *Consultatie en verwijzing*).

Informeren familieleden

In de Nederlandse privacywetgeving is het behandelaren niet toegestaan rechtstreeks familieleden te informeren over het bestaan van een erfelijke aandoening in hun familie. De patiënt kan alleen zelf, al dan niet met hulp van door een HAE-behandelaar opgestelde familiebriefjes, zijn familieleden informeren.

Kinderwens/Prenatale diagnostiek

Vruchtbaarheid

HAE heeft geen invloed op de vruchtbaarheid. Ook C1-esteraseremmers en icatibant hebben hier geen invloed op. Gebruik van verzwakte androgenen verminderen de kans op zwangerschap en hebben mogelijk een schadelijk effect op de foetus (virilisatie en pseudohermafroditisme). Het advies is daarom om een maand vóór de conceptie deze medicatie te staken. Over de teratogeniciteit van icatibant zijn onvoldoende

gegevens bekend. Volgens de preparaattekst mag het middel alleen op strikte indicatie toegepast worden.

Genetische consultatie/preconceptieadvies

HAE-patiënten met een kinderwens kunnen indien gewenst voor een genetisch consult naar de klinische geneticus worden verwezen. Patiënten vragen zelden om prenatale diagnostiek vanwege de goede therapeutische opties en de grote variatie in fenotype.¹ Het is wel belangrijk patiënten goed te informeren over de therapeutische beperkingen tijdens zwangerschap en lactatie. Het risico bestaat dat klachten tijdens de zwangerschap verergeren.

Herhalingskans

HAE volgt een autosomaal dominant overervingspatroon. Dat betekent dat wanneer één van de ouders HAE heeft, de kans op een kind met HAE 50% is. De kans is 50% dat het kind geen drager is en geen symptomen heeft.

Bij een kinderwens kan een klinisch geneticus informatie geven over de kans op een kind met HAE en de mogelijkheden voor prenatale diagnostiek.

Prenatale diagnostiek

Bij een bekende mutatie kan een vlokcentest of vruchtwater-punctie uitwijzen of de foetus dezelfde genetische mutatie heeft. Het risico op een miskraam door de procedure ligt in beide gevallen tussen de 0,5% en 1%. Er bestaat een grote intrafamiliaire variatie en er is weinig correlatie tussen genetisch defect en ernst van de klachten. **(vervolg >>)**



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Beleid

> Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap

Door vooruitgang in therapeutische mogelijkheden is de ervaren kwaliteit van leven de laatste jaren verbeterd. Daarom zijn goede counseling en afweging tussen risico's en baten van belang bij de vraag naar prenatale diagnostiek.²

Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD)

Het is technisch mogelijk om embryo's zonder C1-esteraseremmerdeficiëntie of angio-oedeem op basis van gemuteerd factor XII/plasminogeenmutatie/angiopoëetine-1-mutatie te detecteren.¹ De Landelijke Indicatiecommissie PGD keurt het uitvoeren van PGD in het kader van HAE op individuele basis goed of af. De kans op zwangerschap bij PGD is echter laag en daarnaast kan de noodzakelijke hormoontherapie de klachten van HAE bij de vrouw verergeren. In ongeveer 10% van de gevallen kan geen *SERPING1*-mutatie bij patiënten met hereditaire C1-esteraseremmerdeficiëntie worden aangetoond.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap, bevalling en lactatieperiode is een 'close follow up' op zijn plaats. Het kan lastiger zijn om HAE tijdens de zwangerschap goed onder controle te houden. Enerzijds omdat de klinische kenmerken kunnen verergeren door de fysiologische toename van oestrogenen en door de lichamelijke veranderingen. Ook bij verschillende zwangerschappen van dezelfde vrouw kunnen de klachten verschillen. Anderzijds zijn de therapeutische mogelijkheden beperkt tijdens de zwangerschap. Een aantal medicijnen voor de behandeling van HAE is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap. De behandelend arts stemt de behandeling individueel af.

Er zijn factoren die mogelijk een relatie hebben met het beloop van HAE tijdens de zwangerschap:

- eerste klachten van HAE op jonge leeftijd zorgen vaak voor ernstigere klachten tijdens de zwangerschap
- vrouwen die menstruaties als uitlokkende factor ervaren, merken vaak verbetering in het derde trimester
- vrouwen bij wie medische ingrepen een trigger zijn voor aanvallen, hebben meer klachten gedurende de hele zwangerschap

Abdominaal angio-oedeem tijdens de zwangerschap

Het abdomen is de meest voorkomende locatie van aanvallen van angio-oedeem tijdens de zwangerschap, zowel geïsoleerd als in combinatie met aanvallen elders in het lichaam. Het mechanische trauma van het oprekken van de baarmoeder door de groei en bewegingen van de foetus kan hier de oorzaak van zijn. De differentiële diagnose met een andere aandoening kan lastig zijn en echo kan uitkomst bieden. Klinische verbetering en verbetering van het beeld bij echo-onderzoek ná behandeling met 'plasma-afkomstig humaan C1-INH-concentraat' kan de vermoedelijke diagnose bevestigen.

Eerste presentatie van klachten tijdens zwangerschap

C1-esteraseremmerdeficiëntie presenteert zich zelden voor de eerste keer tijdens de zwangerschap. Bij andere vormen van HAE kunnen klachten zich wel voor het eerst tijdens de zwangerschap presenteren. Vroege en goede diagnostiek zijn van belang voor zowel moeder als kind. **(vervolg >>)**



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > **Literatuurlijst**
- > **Bijlage**
- > **Noten**
- > **Colofon**

Beleid

> Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap

Miskraam en vroeggeboorte

Hierover zijn onvoldoende en tegenstrijdige cijfers bekend.

Bevalling

Klinisch bevallen

Patiënten met HAE bevallen bij voorkeur poliklinisch, omdat rondom de partus een angio-oedeem aanval kan optreden, bijvoorbeeld in de vorm van genitaal oedeem met eventuele problemen met plassen. Het advies is om 1.000 eenheden C1-esteraseremmerconcentraat bij de hand te hebben en toe te dienen wanneer er ernstig angio-oedeem ontstaat.

Profylaxe

De behandelend arts overweegt profylaxe bij patiënten met toegenomen risico op aanvallen, zoals frequente aanvallen tijdens eerdere bevallingen of een voorgeschiedenis van genitaal oedeem geassocieerd met mechanisch trauma. Over het algemeen is bij een spontane vaginale bevalling geen extra profylaxe nodig.

Postpartum

In aansluiting op een vaginale bevalling is het van belang patiënten met significante genitale zwelling of andere postpartumcomplicaties nauwlettend in de gaten te houden gedurende ten minste drie dagen en zo nodig hiervoor te behandelen.¹ Wees bedacht op een blaasretentie bij een angio-oedeemaanval in het genitale gebied.

Sectio caesarea

Een sectio caesarea met endotracheale intubatie is een indicatie voor het preventief toedienen van C1-esteraseremmerconcentraat. Een aanval van angio-oedeem treedt meteen na de intubatie op, of in de eerste 48 uur post partum. Van alle geboorten vindt 80-90% plaats via een spontane vaginale bevalling. Het aantal keizersnedes is gelijk aan dat in de algemene populatie.

Borstvoeding

Het aantal aanvallen van, vooral abdominaal, angio-oedeem kan tijdelijk toenemen tijdens de lactatieperiode.² Verhoogde prolactinespiegels zijn geassocieerd met de toename van angio-oedeemaanvallen. Bij het geven van borstvoeding is het belangrijk dat de hoofdbehandelaar (eventueel in overleg met de gynaecoloog of kinderarts) met de patiënt bespreekt welke medicijnen veilig gebruikt kunnen worden.

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
- > Symptomen
- > Beleid
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Beleid

> Aandachtspunten voor de huisarts

(Dreigende) luchtwegobstructie

Angio-oedeem kan gepaard gaan met bedreigende verschijnselen, zoals stridor en benauwdheid.⁶ Beoordeel bij klachten direct of er sprake is van oedeem in de farynx of larynx. Snelle verwijzing naar de tweedelijns is geïndiceerd bij zwellingen in de mond of keelholte, of als de patiënt kortademig is. Dien medicatie (die patiënt zelf in beheer heeft) toe, ook als de patiënt (per ambulance) naar het ziekenhuis gaat (zie *Tabel 1*).

(Nood)behandelplan

Zorg dat u op de hoogte bent van het (nood)behandelplan van de patiënt. Adviseer patiënten om altijd een *SOS infokaart* en medicatie voor acute situaties bij zich te hebben.⁷

Niet-progressieve aanval van angio-oedeem

Acute verwijzing is niet nodig wanneer het angio-oedeem al enige uren bestaat en niet progressief is. Richt het beleid op behandeling van de klachten volgens het afgesproken behandelplan en ga na of er een aanwijsbare oorzaak is voor de aanval.

Acute buikklachten

Patiënten met HAE kunnen (frequent) last hebben van buikpijn door aanvallen van angio-oedeem. Bij twijfel over de oorzaak van de klachten kan een echo en/of CT van de buik bijdragen om acute chirurgische buikproblemen uit te sluiten, of kan de respons op therapie van een angio-oedeemaanval worden betrokken bij de evaluatie van de klachten. Bloedtesten voegen hier meestal niet veel aan toe.

Niet-effectieve medicatie

Antihistaminica, corticosteroïden en adrenaline zijn niet effectief bij de behandeling van bradykinerg angio-oedeem.⁴

Co-medicatie met absolute of relatieve contraïndicatie

Schrijf geen ACE-remmers of DPP-IV-remmers voor aan mensen met HAE. Deze middelen remmen de afbraak van bradykinine en hierdoor kunnen klachten van angio-oedeem worden uitgelokt of versterkt. Bij klachten van dysmenorroe of frequente angio-oedeemaanvallen rond de menstruaties kan in individuele gevallen wel empirisch een oraal anticonceptivum worden gebruikt, maar in dat geval patiënte goed voorlichten over de kans op een hogere aanvalsfrequentie.

Kleine (chirurgische) ingrepen

Kleine (chirurgische) ingrepen, zoals injecties, een kleine ingreep onder lokale anesthesie en het plaatsen van een IUD, kunnen een aanval van angio-oedeem uitlokken.

Vermelding HAE in het elektronisch patiëntendossier

Een duidelijk zichtbare vermelding in het elektronisch patiëntendossier van de diagnose HAE, met een overzicht van het beleid in acute situaties is wenselijk. Dit is met name van belang wanneer een patiënt met HAE voor een consult bij een waarnemend huisarts of collega in de praktijk komt. **(vervolg >>)**

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Beleid

> Aandachtspunten voor de huisarts

Informeren van zorgverlener bij verwijzing

Vermeld bij verwijzing van de patiënt naar het ziekenhuis of de tandarts expliciet dat er sprake is van HAE. Wijs daarbij op de mogelijke risico's. Zorgverleners kunnen voor vragen en advies terecht bij het expertisecentrum (zie *Consultatie en verwijzing*).

Diagnostiek bij familieleden

Verwijs eerstegraads familieleden van een HAE-patiënt die getest willen worden naar een expertisecentrum voor diagnostiek.

Psychosociale ondersteuning

Peil bij (de ouders van) de patiënt of er behoefte is aan psycho-sociale ondersteuning. Schakel zo nodig hulp in. Meer dan de helft van de volwassenen met HAE heeft last van stemmings- of angstklachten. Informeer hier naar. Patiënten zullen voor deze klachten niet altijd rechtstreeks hulp vragen.

Lotgenoten

Via de Patiëntenvereniging voor Angio Oedeem is er mogelijkheid tot contact met andere (ouders van) mensen met HAE (zie *Consultatie en verwijzing*).

In de *Bijlage* staan aanvullend nog algemene aandachtspunten die van belang zijn bij de huisartsenzorg voor mensen met een zeldzame aandoening.

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Consultatie en verwijzing

Erfelijkheid

Voor voorlichting, advisering en onderzoek kunnen patiënten terecht in een centrum voor klinische genetica in een academisch ziekenhuis (voor informatie en adressen zie www.vkgn.org).

Expertisecentrum

Het 'AMC-Centre for Hereditary Angioedema' is in 2015 door de minister van VWS voor 5 jaar erkend als expertisecentrum voor erfelijk angio-oedeem. Voor informatie zie www.amc.nl of www.zichtopzeldzaam.nl.

Patiëntenorganisatie

Patiëntenvereniging voor Angio Oedeem is opgericht voor mensen die direct of indirect met hereditair angio-oedeem (HAE) of Quinkes oedeem (QE) te maken hebben. De vereniging houdt zich bezig met:

- bekendheid geven aan de aandoening door middel van een internetsite, brochures, medische paspoorten, folders en een nieuwsbrief
- ervaringen uitwisselen door lotgenotencontact
- jaarlijkse ledenvergaderingen met presentaties van specialisten en groepsgesprekken
- bevorderen van wetenschappelijk onderzoek
- volgen van de ontwikkelingen op medisch gebied

Voor informatie zie www.angiooedeemvereniging.nl.

Relevante websites

- Objectieve informatie van het Erfocentrum over erfelijkheid en erfelijke ziektes: www.erfelijkheid.nl
- Website van Sanquin bloedbank: www.sanquin.org
- Database met zeldzame erfelijke aandoeningen: www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php
- Website van de internationale patiëntvereniging van patiënten met HAE: www.haei.org
- Website -onder regie van de VSOP- over zeldzame aandoeningen: www.zichtopzeldzaam.nl

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > **Literatuurlijst**
- > Bijlage
- > Noten
- > Colofon

Literatuurlijst

1. Buiting C, Njoo K. Richtlijn Informatie-uitwisseling tussen Huisarts en Specialist bij verwijzingen (HASP). 2017 Nederlands Huisartsen Genootschap.
<https://www.nhg.org/themas/artikelen/richtlijn-informatie-uitwisseling-tussen-huisarts-en-specialist-bij-verwijzingen>
2. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabañas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health* 2014; 6: 839-848.
3. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B on behalf of HAWK, under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602–616.
4. Cohn DM en Zeerleder SS. Angio-oedeem: classificatie, diagnose en behandeling *NED TIJDSCHR HEMATOL* 2017;14:282-7.
5. Eijssens EC. Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk'. 2006.
6. Essers H, Eekhof J. Een patiënt met angio-oedeem, doorverwijzen of niet? *Huisarts Wet.* 2009. 52(12):603-605.
7. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300-313.
8. Henao MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, Craig TJ. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2016;12:701-711. doi:10.2147/TCRM.S86293.
9. Hendriks SA. Generieke zorgthema Huisartsgeneeskundige zorg. *VSOP.* 2014.
10. Hoefnagel J, Wehmeijer K, Terreehorst I en Van Zuuren E. Angio-oedeem en urticaria bij frequent gebruikte geneesmiddelen *NED TIJDSCHR GENEESKD.* 2010;154:A1854.
11. Lumry et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011, DOI:10.1016/j.anai.2011.08.015.
12. Maurer, Magerl et al., The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal* (2018) 11:5. DOI 10.118/s40413-017-0180-1.
13. Vajda I. Visiedocument Concentratie en organisatie van zorg bij zeldzame aandoeningen. *VSOP.* 2015.
<https://vsop.nl/wat-doen-wij/werkterreinen/#item-10>
14. Zeerleder S, Levi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment, *Annals of Medicine.* 2016. 48:4, 256-267. DOI: 10.3109/07853890.2016.1162909.
15. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an international expert panel. *Allergy and Asthma Proceedings* 2012;33(Suppl 1):S145–S156. DOI: 10.2500/aap2012.33.362.

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > **Colofon**

Bijlage

Algemene aandachtspunten

Uit een enquête onder huisartsen van mensen met zeldzame spierziekten komen aandachtspunten naar voren die ook gelden voor de huisartsenzorg bij mensen met een zeldzame aandoening als HAE⁵:

Na het stellen van de diagnose

- Benader de (ouders van de) patiënt actief, op korte termijn nadat de diagnose bekend is.
- Vraag zo nodig hoe de patiënt de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling ervaarde.
- Vraag na in hoeverre de patiënt en zijn naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.

Zorgcoördinatie

- Vraag na welke afspraken met de patiënt gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreek de verwachtingen van de patiënt ten aanzien van de huisarts. Hoe loopt de communicatie en wat kan de huisarts de patiënt bieden? Stel zo nodig verwachtingen bij.
- Vraag actief aan de patiënt wie de hoofdbehandelaar is in het ziekenhuis.⁹
- Pas bij overdracht van het hoofdbehandelaarschap de contactgegevens aan. Vraag naar eventuele veranderingen in de afspraken met betrekking tot de taakverdeling.
- Vraag of een regievoerend arts is aangesteld. Bij sommige zeldzame aandoeningen heeft de patiënt een regievoerend arts, die de coördinatie en het inhoudelijk overzicht heeft en proactief optreedt. Voor volwassenen kan het één van de verschillende specialisten zijn. Soms is de hoofdbehandelaar tevens regievoerend arts, maar niet altijd.⁹

- Spreek het beleid af (en blijf dit afstemmen) met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts (en overige behandelend artsen); maak bij voorkeur gebruik van de **HASP-richtlijn**.¹
- Geef aan dat u het eerste aanspreekpunt bent voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts.
- Zorg ervoor dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) via het beschikbare dossier bekend kunnen zijn met de patiënt en vooral met de speciale kenmerken en omstandigheden van HAE (zie **Aandachtspunten voor de huisarts**).

Medische begeleiding

- De behandeling van HAE ligt primair bij de hoofdbehandelaar.
- Zorg dat u op de hoogte bent van het behandelplan van de patiënt.
- Zorg dat u kennis heeft van de effecten van de aandoening op andere klachten of behandelingen (zie **Aandachtspunten voor de huisarts**). Overleg bij twijfel met de behandelend arts.
- Let op de extra ziektegebonden risico's en attendeer de patiënt daarop.

Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > **Literatuurlijst**
- > **Bijlage**
- > **Noten**
- > **Colofon**

Noten

Noot 1. Pathofysiologie C1-esteraseremmerdeficiëntie

Contactactivatieroute

Factor XII is een glycoproteïne dat gesynthetiseerd wordt door de lever en in het bloed circuleert als pro-enzym. Factor XII kan zichzelf door binding aan negatief geladen oppervlakten (zoals gedenatureerde eiwitten, RNA of bacteriën) auto-activeren tot factor XIIa. Deze activeert vervolgens het pro-enzym prekallikrein tot kallikrein, dat via een positief feedbackmechanisme factor XII verder activeert. Kallikrein zorgt voor het vrijkomen van bradykinine. C1-esteraseremmer inactieveert FXIIa en kallikrein door het vormen van een covalent complex (een binding tussen atomen waarin de atomen een of meer gemeenschappelijke elektronenparen hebben). Dit complex wordt snel door de lever afgebroken.

Bradykinine

Bij een tekort of een verminderde functie van C1-esteraseremmer wordt de factor XII-activatie en uiteindelijk ook de kallikrein-activiteit onvoldoende geremd, met overmatige vorming van bradykinine tot gevolg. De verhoging van de vasopermeabiliteit van het endotheel wordt met name gemedieerd door binding van bradykinine aan de bradykinine-2-receptor. Bradykinine wordt in de circulatie snel afgebroken door verschillende peptidasen en door ACE (Angiotensineconverterend enzym).

Noot 2. Verschillende vormen van verworven angio-oedeem

Idiopathisch histaminerg verworven angio-oedeem

Dit is de meest voorkomende vorm van angio-oedeem. Hierbij staat het vrijkomen van histamine uit cutane mestcellen en/of basofiele granulocyten centraal.⁴

Hereditair angio-oedeem > Noten

Idiopathisch non-histaminerg angio-oedeem

Deze niet-familiair voorkomende vorm van angio-oedeem kenmerkt zich door persisterende aanvallen, ondanks adequate onderhoudsbehandeling met antihistaminica. De oorzaak is bij deze vorm onbekend.⁴

ACE-remmer-geassocieerd verworven angio-oedeem

Bij deze vorm van angio-oedeem leidt remming van het angiotensineconverterend enzym (ACE) tot hogere concentraties bradykinine door verminderde afbraak.

Verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie-geassocieerd angio-oedeem

De belangrijkste kenmerken zijn:

- Manifestatie na 40^e levensjaar.
- Familiaanamnese negatief.
- Mutaties in het C1-esteraseremmergen (*SERPING1*) obligaat afwezig.
- Klinisch veel overeenkomsten met de erfelijke variant, alleen komen abdominale angio-oedeemaanvallen minder frequent voor. Predilectieplaatsen zijn: gezicht, tong en bovenste luchtwegen.
- Naast verlaagde C1-esteraseremmeractiviteit en verlaagde C4-concentratie, ook verlaagde C1q-concentraties. Anti-C1-INH-antistoffen zijn bij de meerderheid van de patiënten aantoonbaar.

Er is een sterke associatie met auto-immuunziekten (vooral SLE) of lymfoproliferatieve ziekten. Dergelijke aandoeningen kunnen zich ook vele jaren na de eerste angio-oedeemaanval openbaren. Het advies is om bij patiënten met verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie onderzoek te verrichten naar deze onderliggende aandoeningen.

< [Terug naar Pathofysiologie van HAE](#)



Inhoudsopgave

- > Kernboodschappen
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > Symptomen
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > Consultatie en verwijzing
- > Literatuurlijst
- > Bijlage
- > Noten
- > **Colofon**

Colofon

Deze Informatie voor de huisarts over hereditair angio-oedeem is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen Patiëntenvereniging voor Angio Oedeem, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Deze tekst is onderdeel van een informatiereeks die te downloaden is via www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten en de VSOP-websites: www.vsop.nl en www.zichtopzeldzaam.nl/documenten.

De tekst is met zorg samengesteld op basis van de actuele informatie vanuit medisch-wetenschappelijke literatuur en expert opinion. Bij twijfel of patiënt-gerelateerde vragen: neem contact op met de behandelaar of met de regievoerend arts.¹³

Patiëntenvereniging voor Angio Oedeem

Telefoon: +31 (0)645962105
E-mail: contact@hae-qe.nl
www.angiooedeemvereniging.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Telefoon: 035-603 40 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Telefoon: 088-506 55 00
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

Drs. M.A. Griffioen, arts/auteur VSOP
Drs. I. Roelofs, projectmedewerker VSOP
Dr. C.B.C. Picavet, Patiëntenvereniging voor Angio Oedeem
Dr. H. Woutersen-Koch, arts / wetenschappelijk medewerker Cluster Praktijk, Kwaliteit & Innovatie NHG
Drs. N. Huijser van Reenen, Medisch schrijver NHG (freelance)

(vervolg >>)

[Hereditair angio-oedeem > Colofon](#)



Inhoudsopgave

- > **Kernboodschappen**
- > **Hereditair angio-oedeem**
- > **Symptomen**
- > **Beleid**
 - > Specialistisch beleid
 - > Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap
 - > Aandachtspunten voor de huisarts
- > **Consultatie en verwijzing**
- > **Literatuurlijst**
- > **Bijlage**
- > **Noten**
- > **Colofon**

Colofon

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van:
Dr. D.M. Cohn, internist, Expertisecentrum voor hereditair angio-oedeem,
Amsterdam MC, locatie AMC

Diverse leden van de Patiëntenvereniging voor Angio Oedeem gaven feedback op de tekst vanuit patiëntenperspectief.

Ontwerp en opmaak

LMcc, Lucienne Meijer, Leusden

Deze huisartseninformatie over hereditair angio-oedeem kwam tot stand mede dankzij de financiële bijdrage van Stichting Loterijacties Volksgezondheid.

Soest, maart 2019

