

# Hereditaire angio-oedeem (HAE)

Hereditaire (erfelijke) angio-oedeem (HAE) is een zeldzame, maar ernstige aandoening. De oorzaak hiervan is een aangeboren genetisch defect. Om patiënten in een vroeg stadium te kunnen helpen, is nog meer kennis over HAE nodig. Kenmerkend voor HAE zijn plotselinge en vaak pijnlijke zwellingen in bepaalde delen van het lichaam, zoals de maag, buik, handen, voeten, armen, benen, geslachtsorganen, keel en gezicht. Als gevolg hiervan worden patiënten vaak ernstig beperkt in hun dagelijks leven. Ook kan een HAE-aanval zich voordoen in de bovenste luchtwegen (het strottenhoofd) wat levensbedreigend kan zijn.

Afhankelijk van de ernst van de ziekte zullen sommige mensen elke maand meerdere aanvallen hebben, terwijl anderen maanden zonder aanval door het leven gaan.



Deskundigen vermoeden dat 1 op de 50.000 mensen HAE heeft. Voor Nederland betekent dit dat ongeveer 350 mensen HAE hebben. Bij een deel van deze mensen is het nog niet ontdekt, omdat HAE vaak wordt verward met andere ziekten. Maar pas na de juiste diagnose kunnen patiënten worden behandeld en een bijna normaal leven leiden.

Mensen met HAE hebben een genetisch defect en maken het eiwit C1-esteraseremmer niet of in beperkte mate aan. Als gevolg van dit tekort wordt het eiwit bradykinine te veel aangemaakt. Bradykinine is een eiwit dat onder andere de bloeddruk verlaagt en de bloedvaten beter doorlaatbaar maakt. Een teveel aan bradykinine zorgt er echter voor dat er gaatjes

in de bloedvaten ontstaan, waardoor vocht naar buiten kan lekken. Dat vocht hoopt zich op in weefsels en kan leiden tot de typische HAE-zwellingsaanvallen.

In sommige gevallen kan het zijn dat het niveau van het eiwit C1-esteraseremmer voldoende is, maar het eiwit niet goed functioneert.

Het complementsysteem bestaat uit een groep eiwitten in het bloedplasma, die geactiveerd wordt bij ontsteking. Deze eiwitten activeren elkaar en leiden uiteindelijk tot verschillende reacties: ze zorgen onder andere voor herkenning van ziekteverwekkers waardoor deze makkelijker worden gefagocyteerd (afgebroken), ze zorgen voor het aantrekken van nieuwe fagocyten (afbrekers) en ze zijn in staat om de bacteriën of geïnfecteerde cellen te verzwakken. Het voordeel van het aangeboren systeem is het feit dat het altijd aanwezig is en vrij snel kan reageren op een infectie. Het is vaak in staat een infectie te vertragen, maar het lukt niet altijd goed genoeg om een ziekteverwekker helemaal op te ruimen. Dit komt doordat dit systeem niet specifiek is, en dit is dan ook het grote nadeel. Daarnaast leert dit systeem niet van een nieuwe infectie, het blijft altijd op dezelfde manier te werk gaan.

De complementfactoren bestaan uit de letter C gevolgd door een nummer. Bijvoorbeeld C1 en C2 t/m C9. Door activering van deze componenten worden verschillende factoren in fragmenten gesplitst, die aangeduid worden met een kleine letter; bijvoorbeeld C2a.

Als er een (erfelijk) defect in het complementsysteem is, kan dit leiden tot overmatige of verlaagde complementactiviteit. Voor het goed functioneren wordt dit systeem ook afgeremd; onder andere door C1-esteraseremmer. Bij C1-esteraseremmerdeficiëntie is er een tekort aan of een verkeerde functie van lichaamseigen C1-esteraseremmer. Hierdoor wordt het complementsysteem (met name C1 en C4)

onvoldoende geremd, wat uiteindelijk leidt tot de vorming van angio-oedeem.

## Typen HAE

HAE wordt ingedeeld in 3 verschillende typen op basis van het probleem dat het genetisch defect veroorzaakt.

HAE Type I	HAE Type II	HAE Type III
HAE type I komt het meest voor, bij ongeveer 85 procent van alle gevallen. Bij dit type wordt C1-esteraseremmer slechts in beperkte mate geproduceerd of is geheel afwezig.	Bij HAE type II daarentegen is de hoeveelheid C1-esteraseremmer in het lichaam normaal of zelfs verhoogd; door het genetische defect is het gevormde eiwit echter niet functioneel.	HAE type III is zeldzaam. Er is geen tekort aan C1-esteraseremmer en staat bekend als HAE-nC1-INH. Bepaalde genmutaties worden hier als oorzaak beschouwd.

Overerving betekent dat kinderen het genetisch defect dat HAE veroorzaakt van hun ouders erven. Daarom zijn er vaak meerdere mensen met de aandoening HAE in één familie.

In sommige gevallen ontwikkelt HAE zich echter niet door overerving van de ouders, maar door een spontane verandering (spontane mutatie) in het C1-esteraseremmer-gen vóór de geboorte. Zo'n nieuwe mutatie treft ongeveer 20 tot 25 procent van alle HAE-patiënten, die op hun beurt het nieuwe genetische defect kunnen doorgeven aan hun kinderen.

HAE komt even vaak voor bij vrouwen als bij mannen en kan door beiden worden doorgegeven. Elke drager kan het foute gen doorgeven, men spreekt dan van een autosomaal dominante overerving. De kans dat de vader of moeder die het foute gen heeft dit doorgeeft is 50 procent; het genetisch defect kan geen generatie overslaan.

## Symptomen HAE

De symptomen van erfelijk angio-oedeem (HAE) worden vaak verward met andere medische aandoeningen, zoals een allergie of maagprobleem. Het is dus belangrijk om met uw arts te praten over al uw symptomen.

Hoe vaak aanvallen optreden bij HAE en hoe de ziekte vordert, kan sterk variëren. Er zijn echter typische kenmerken en symptomen waaraan HAE kan worden herkend.

De eerste symptomen van HAE treden meestal op in de kindertijd en adolescentie (circa 15 – 20 jaar). Terugkerende aanvallen van zwelling van de huid en slijmvliezen, die over het hele lichaam kunnen voorkomen, zijn typerend voor de ziekte. Indien onbehandeld, zal de zwelling pas na twee tot vijf dagen afnemen. De zwellingen van de huid zijn plaatselijk en meestal kleurloos tot wit of licht rood gekleurd. In tegenstelling tot allergie-gerelateerde zwellingen, jeuken ze niet, maar kunnen ze ervoor zorgen dat de huid pijnlijk en strak aanvoelt. Soms kondigt een rode huid een aanval aan. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij zwelling in de hals.

Afhankelijk van de ernst van de ziekte kunnen sommige mensen elke maand meerdere aanvallen krijgen, terwijl anderen maanden zonder aanval door het leven gaan.

## **Meest voorkomende gebieden HAE-aanval**

Bij HAE treedt zwelling van de huid meestal op in het gezicht, armen en/of benen. Ongeveer de helft van alle HAE-aanvallen is een zwelling van de slijmvliezen van inwendige organen, meestal in het maagdarmkanaal. Zwelling van de geslachtsorganen, de billen of de hersenen is zeldzaam. Zwelling van het strottenhoofd is ook zeldzaam, maar potentieel gevaarlijk.

Er zijn verschillende mogelijke triggers (uitlokkende factoren) die een zwellingsaanval kunnen veroorzaken. Welke triggers daadwerkelijk HAE-aanvallen veroorzaken, kunnen echter sterk variëren van patiënt tot patiënt.

Overmatige fysieke inspanning, emotionele stress en letsel:

volgens een onderzoek onder HAE-patiënten zijn dit de meest voorkomende mogelijke triggers voor aanvallen, gevolgd door infecties, weersveranderingen en menstruatie.

Ovulatie, insectenbeten en -steken of allergieën werden minder vaak genoemd, en patiënten waren lang niet altijd in staat om een trigger te noemen voor al hun HAE-aanvallen. Medische ingrepen, alcohol of hoge bloeddruk kunnen tot een HAE-aanval leiden. Mogelijk kunnen bepaalde voedingsmiddelen ook een aanval uitlokken.

Bij vrouwen kan naast de menstruatie ook de zwangerschap of het gebruik van oestrogeen bevattende preparaten de activiteit van HAE beïnvloeden.

De meest voorkomende waarschuwingssignalen voorafgaand aan een HAE-aanval zijn:

- Stress
- Medicijnen zoals oestrogeen bevattende orale anticonceptie, hormoonvervangende therapie of ACE remmers
- Bloeddrukverlagende geneesmiddelen
- Weersverandering
- 1e melktandje bij kinderen en tandheelkundige procedures
- Alcohol
- Menstruatie
- Insectenbeet
- Verwonding en operatieve ingreep
- Koorts, ziekte of infectie

Sommige patiënten ervaren zogenaamde prodromale symptomen. Dit zijn symptomen die je van tevoren voelt aankomen voordat de echte aanval met zwelling zich voordoet. Deze waarschuwingssignalen kunnen bijvoorbeeld zijn: een tintelend gevoel, lichte jeuk of een rozerode uitslag op een bepaald deel van de huid, waar kort daarna zwelling optreedt. Vermoeidheid en algehele malaise worden ook vaak genoemd als voorbodes van een beginnende aanval. Of en hoe deze voorbodes

worden waargenomen, verschilt van patiënt tot patiënt.

Een aanval is niet altijd te voorkomen.

In dat geval is het belangrijk om voorbereid te zijn:

- Breng familie, dierbaren en collega's op de hoogte van uw toestand.
- Zoek voordat u op reis gaat een behandelcentrum in de buurt.
- Bespreek uw medische toestand en tandheelkundige opties met zowel uw HAE-specialist als uw tandarts, vooral als u extracties of ander tandheelkundige behandelingen moet ondergaan.
- Zoek een vriend of verzorger die u kan helpen met de toediening van uw medicatie voor het geval u zichzelf niet kunt toedienen.
- Houd altijd uw diagnosebrief en HAE-identificatiekaart bij u.

## Diagnose HAE

In Nederland is er een groep mensen die waarschijnlijk niet eens weet dat men HAE heeft. Het duurt vaak vele jaren voordat de juiste diagnose is gesteld. De ziekte is gemakkelijk te bewijzen – als bij bepaalde klachten tenminste aan HAE wordt gedacht.

Komt dit u bekend voor?

- De huid is sinds de kindertijd regelmatig gezwollen – het gezicht, de handen of de voeten.
- De zwellingen zijn plaatselijk scherp afgetekend, kleurloos tot wit, soms ook licht rood gekleurd.
- De zwelling jeukt niet, maar kan pijnlijk zijn.
- De zwelling verdwijnt na twee tot vijf dagen.
- Ernstige, plotselinge buikpijn (meestal krampen) komt ook vaak voor, meestal met misselijkheid, braken en diarree.

- Ook andere familieleden hebben last van dergelijke klachten.

Zelfs als u op één van deze punten bevestigend kunt antwoorden: praat met uw arts over HAE als mogelijke oorzaak. Omdat HAE zeldzaam is en de symptomen gemakkelijk worden aangezien voor andere aandoeningen, is het voor artsen vaak moeilijk om een juiste diagnose te stellen. Eenmaal herkend, zijn er verschillende behandelmogelijkheden. Meestal zal behandeling dan gestart worden door een in HAE gespecialiseerde arts.

HAE wordt vaak verward met andere ziekten, wat gevaarlijk is. Als de oorzaken onduidelijk zijn, moet HAE altijd als mogelijke oorzaak van de ziekte worden beschouwd. Een eenvoudige bloedtest is voldoende om HAE te diagnosticeren.

In het laboratorium worden de volgende waarden bepaald:

- De activiteit van het eiwit C1-esteraseremmer in het bloedplasma. Dit is meestal lager bij HAE-patiënten. Bij gezonde mensen ligt de C1-esteraseremmer-activiteit tussen 70 en 130 procent, bij HAE-patiënten is deze altijd onder de 50 procent.
- De concentratie van C1-esteraseremmer en die van het eiwit C4.

Als het vermoeden van HAE wordt bevestigd, moet het hele gezin worden getest. Omdat de ziekte meestal wordt geërfd, zijn er vaak meerdere mensen met de aandoening HAE in één familie.

Aangezien de C1-esteraseremmer-activiteit zelfs bij gezonde kinderen in het eerste levensjaar nog steeds verminderd is, kan een betrouwbare diagnose met behulp van de C1-esteraseremmer-activiteitstest bij kinderen van HAE-patiënten pas vanaf het tweede levensjaar betrouwbaar worden gesteld. In ieder geval moet het testresultaat worden bevestigd door een nader onderzoek.

Desalniettemin vinden zelfs artsen het vaak moeilijk om HAE vast te stellen: de zwelling van de huid wordt bijvoorbeeld vaak aangezien voor een allergische reactie. Bij hevige buikpijn die veroorzaakt kan worden door HAE-zwellingen in het maagdarmkanaal denken artsen bijvoorbeeld aan een voedselallergie of -intolerantie of aan een blindedarmontsteking. Dit kan leiden tot onnodige operaties.

Het is belangrijk om zelfs aan HAE te denken als de symptomen onduidelijk zijn. Meer inzicht over de ziekte kan levens redden in geval van nood: als er zwelling in het strottenhoofd is, is er een acuut risico op verstikking. Artsen moeten dan snel en correct handelen – en weten dat het zeer waarschijnlijk geen allergische reactie is en dat typische allergie medicatie, zoals adrenaline, antihistaminica of glucocorticoiden daarom niet effectief zijn.

## **Behandeling HAE**

De beslissende rol bij HAE type I en type II wordt gespeeld door het eiwit C1-esteraseremmer. Het kan gericht aan het lichaam worden toegediend om HAE te behandelen.

HAE is goed te behandelen: met acute therapie voor zwellingsaanvallen of met preventieve (profylactische) therapie om aanvallen te voorkomen.

Er zijn verschillende soorten geneesmiddelen beschikbaar om HAE te behandelen:

- C1-esteraseremmer concentraten,
- een bradykinine B2-receptorantagonist,
- een monoklonaal antilichaam.



# **C1-esteraseremmer concentraten**

De oorzaak van de zwelling bij HAE type I en HAE type II is het ontbreken (of het ontbreken van de functie) van een bepaald eiwit, C1-esteraseremmer. Hierdoor kan de aanmaak van het weefselhormoon bradykinine niet meer worden gereguleerd en kan zwelling optreden. Om HAE te behandelen is het daarom wenselijk om het ontbrekende te vervangen. Het principe: C1-esteraseremmer wordt verkregen uit bloedplasma van gezonde donoren (humaan C1-esteraseremmer), gezuiverd en aan de patiënt gegeven. Het fysiologische evenwicht tussen bradykinine en C1-esteraseremmer wordt hersteld.

Sinds 1979 wordt de behandeling met humaan C1-esteraseremmer toegepast. Aanvankelijk werd C1-esteraseremmer aanvankelijk alleen intraveneus, dus in het bloedvat toegediend en diende om de aanval te doen afnemen. Humaan C1-esteraseremmer is nu ook subcutaan beschikbaar voor profylactische therapie bij HAE, d.w.z. het kan onder de huid worden geïnjecteerd en dient om aanvallen te voorkomen. Studies hebben aangetoond dat behandeling met C1-esteraseremmer effectief is en dat HAE-aanvallen kunnen afnemen of zelfs voorkomen kunnen worden.

Voor nadere uitleg zie ook acute en preventieve behandeling.

## **Bradykinine B2-receptorantagonist**

Een bradykinine B2-receptorantagonist kan ook worden gebruikt voor HAE-behandeling. De antagonist wordt geïnjecteerd bij zwelling en blokkeert de werking van het weefselhormoon bradykinine, dat te veel in het lichaam aanwezig is bij een C1-esteraseremmer-deficiëntie. De zwelling zal verminderen.

Er wordt namelijk voorkomen dat bradykinine de doorlaatbaarheid van de bloedvaten verder verhoogd. Een teveel aan bradykinine zorgt er namelijk voor dat er gaatjes in de bloedvaten ontstaan, waardoor vocht naar buiten kan lekken en een zwelling veroorzaakt.

## **Monoklonaal antilichaam**

Een recombinant, menselijk antilichaam is ook een therapeutische optie voor HAE-profylaxe. Er zijn ook enkele patiënten die Danazol of tranexaminezuur krijgen.

De therapiekeuze dient gemaakt te worden in overleg met een ervaren HAE-specialist. Het toedienen van een medicijn tegen HAE kan niet alleen door een arts worden uitgevoerd, maar meestal ook door de patiënt zelf na een instructie die in het ziekenhuis en/of via een thuiszorg verpleegkundige wordt gedaan. Praat met uw arts over mogelijke zelfbehandeling thuis.

## **Acute en preventieve behandeling**

Een HAE aanval moet altijd onmiddellijk behandeld worden, ongeacht de locatie van de zwelling. Preventieve behandeling van HAE kan een optie zijn. Bij de behandeling van HAE wordt onderscheid gemaakt tussen een acute behandeling van de zwellingsaanval en een preventieve (profylactische) behandeling. Een profylactische behandeling kan kort- of langdurig zijn.

Het doel van een profylactische behandeling is om in eerste instantie zwellingen te voorkomen. Voor dit doel kan zowel intraveneus (d.w.z. in de ader) als subcutaan (d.w.z. onder de huid) C1-esteraseremmer door de patiënt zelf worden toegediend. Profylaxe op lange termijn is een optie als de kwaliteit van leven ernstig wordt beperkt door HAE. Een HAE-

specialist en de patiënt moeten in elk geval bespreken welke van deze behandelingsopties het meest geschikt is.

Het doel van de behandeling is om verdere zwelling te voorkomen en de zwelling snel te laten verdwijnen.

Een C1-esteraseremmer dat intraveneus (d.w.z. in de ader) wordt toegediend, kan bijvoorbeeld na ongeveer een half uur effect hebben. Bij levensbedreigende HAE-zwellingen in de luchtwegen kan een injectie met C1-esteraseremmer bijzonder snel na ongeveer 15 minuten effect hebben. Hoe eerder een HAE-aanval wordt behandeld, hoe sneller de symptomen volledig kunnen verdwijnen. Patiënten en familieleden kunnen leren hoe ze het medicijn moeten toedienen.

Profylaxe op korte termijn voor HAE

Van bepaalde medische ingrepen is bekend dat ze zwelling veroorzaken bij HAE-patiënten:

- Operaties in de mond en keel (bijv. tandheelkundige behandeling of verwijdering van amandelen),
- Operaties,
- Intubatie (kunstmatige beademing),
- Kleine invasieve ingrepen (bijvoorbeeld een maag of colonoscopie).

Dit leidt niet altijd tot zwelling. HAE-patiënten moeten in elk geval de behandelende arts over de ziekte informeren. De artsen kunnen dan beslissen over HAE-profylaxe op korte termijn: de patiënt krijgt voorafgaand aan de procedure HAE-medicatie als preventieve maatregel, zodat zwelling niet eens ontstaat. Bij twijfel kan de arts overleggen met de behandelende HAE-specialist van de patiënt.

Profylaxe op lange termijn voor HAE

Bij langdurige profylaxe voor HAE wordt de medicatie regelmatig toegediend. Het kan worden overwogen voor patiënten bij wie HAE niet voldoende onder controle kan worden gehouden met een acute behandeling, of die aan

frequente aanvallen lijden en bij wie de kwaliteit van leven beperkt is. Bij langdurige profylaxe komen HAE-aanvallen veel minder vaak voor en zijn ze minder ernstig, zoals studies aantonen. Behandeling met bijvoorbeeld C1-esteraseremmer is mogelijk subcutaan (d.w.z. onder de huid) of intraveneus (d.w.z. in de ader). Met deze therapiemogelijkheid kunnen patiënten of familieleden onder bepaalde voorwaarden leren om het HAE-medicijn zelf te injecteren.

## **Zelftoedieningen**

HAE-patiënten die in aanmerking komen, kunnen thuis of in het ziekenhuis leren om zelf de medicatie toe te dienen. Op deze manier kunnen ze zelf snel handelen bij acute aanvallen en hebben ze meer vrijheid in het dagelijks leven, zelfs bij langdurige profylaxe.

## **Onderhoud van bloedvaten**

HAE-patiënten die hun medicijn regelmatig intraveneus toedienen, moeten goed voor hun bloedvaten zorgen. Voor de injectie moet u bijvoorbeeld veel drinken of uw hand of de kromming van uw arm in warm water leggen. Daarna kunnen de aderen beter worden gevoeld en gezien. Voordat patiënten hun HAE-medicatie injecteren, moeten ze de huid grondig desinfecteren. Als dezelfde ader herhaaldelijk wordt gebruikt, wordt de ader na verloop van tijd hard en krijgt het littekens: de punctie doet dan minder pijn, maar patiënten hebben op dit punt ook minder gevoel. Na de injectie moet de naald voorzichtig worden teruggetrokken om de binnenkant van de ader niet te beschadigen. Door de prikplaats te verzorgen met een huidcrème blijven de huid en aders soepel. Een wond- en genezende zalf, crèmes met arnica, panthenol of aloë vera en een crème die lage doses heparine bevat (verkrijgbaar in de apotheek) zijn geschikt.

# Leven met HAE

HAE-aanvallen zijn meestal onvoorspelbaar. De ziekte kan het dagelijkse leven bepalen. Mensen met HAE moeten erop voorbereid zijn op elk moment een zwellingsaanval te kunnen krijgen. Meestal komen de aanvallen uit het niets. Er zijn echter af en toe waarschuwingssignalen (triggers) die aan een HAE-aanval kunnen voorafgaan. Deze mogelijke triggers kunnen van persoon tot persoon verschillen en veroorzaken slechts soms en niet altijd zwelling. Lees meer over waarschuwingssignalen.

Het is aan te raden voor patiënten om in een kalender bij te houden wanneer er een zwelling zich heeft voorgedaan. Men kan dan beter begrijpen hoe HAE zich in hen manifesteert en wanneer aanvallen plaatsvinden. Dan kunnen soms verbanden worden herkend en mogelijke risico's worden vermeden. Het is essentieel dat patiënten altijd hun HAE-noodkaart en hun noodmedicatie bij zich hebben – ook als ze maar voor korte tijd gaan winkelen. Want als er bijvoorbeeld een zwelling van het strottenhoofd is, telt snelle hulp.

***(Bron en meer informatie: Over HAE)***