

Angio-oedeem, niet-allergisch: oestrogenen

4179

C1-INH: C1-esteraseremmer, HAE: erfelijk angio-oedeem, ACE: angiotensine converterend enzym

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Vitrat-Hincky V et al. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. Allergy 2010;65:1331-6.	studie n=20	Studie bij 26 patiënten (22 vrouwen, 4 mannen) met HAE type III uit 15 ongerelateerde families. Bij 17 van de 22 vrouwen (77%) verergerde het angio-oedeem tijdens zwangerschap of bij gebruik van orale anticonceptiva met oestrogeen. 5 vrouwen (23%) kregen alleen oestrogeenafhankelijke aanvallen (tijdens de zwangerschap en/of gebruik van orale anticonceptiva). De tijd tussen start van het gebruik van orale anticonceptiva en een eerste angio-oedeemaanval bedroeg enkele maanden tot 8 jaar. Bij 4 van de 20 vrouwen (20%) die orale anticonceptiva gebruikten, verergerde het angio-oedeem niet tijdens het gebruik. Bij 7 vrouwen (35%) verdween het angio-oedeem niet na het staken van de orale anticonceptiva. De C1-INH-concentraties waren bij 25 patiënten normaal; 1 patiënt had een verlaagde C1-INH-concentratie na inname van orale anticonceptiva. Bij 12 van de 18 symptomatische patiënten werd een verminderde C1-INH-functie gevonden. Tijdens de zwangerschap bij 3 vrouwen bleek de C1-INH-functie ook verlaagd. Echter, de zus van 1 patiënt had een verminderde C1-INH-functie, gebruikte orale anticonceptiva en had geen symptomen. De symptomen reageerden bij geen van de patiënten op corticosteroïden of antihistaminica. In deze studie zijn ook 4 mannen geïnccludeerd. De auteurs concluderen dat oestrogenen invloed hebben op HAE III-angio-oedeemaanvallen, maar dat ze een adjuvante component vormen en geen oorzaak.
ref. 2 Bork K et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. J Allergy Clin Immunol 2009;124:129-34.	studie n=29	35 vrouwen met erfelijk angio-oedeem en bepaalde factor XII-mutaties zijn gemiddeld 8,4 jaar gevolgd, waarbij gekeken werd naar de klinische symptomen, het ziekteverloop, uitlokkende factoren en de behandeling van HAE. Bij 20 vrouwen (57%) begon het angio-oedeem na het starten met orale anticonceptiva of gedurende de eerste zwangerschap. Bij 3 van deze vrouwen werden volgende angio-oedeemaanvallen geïnduceerd door andere factoren. 10 van de 35 patiënten (29%) kregen alleen angio-oedeem tijdens periodes met hoge oestrogeenconcentraties door anticonceptie, zwangerschap of hormonale substitutietherapie. 29 vrouwen hadden tijdens de studieperiode orale anticonceptiva of hormonale substitutietherapie gebruikt. Therapie met corticosteroïden of antihistaminica had geen effect. De 8 vrouwen die progestagene anticonceptiva gebruikten hadden geen symptomen tijdens de behandeling. De genoemde genmutatie komt voornamelijk voor bij vrouwen (43 meldingen bij vrouwen bekend versus 3 bij mannen). Dit suggereert dat oestrogeen van belang is voor de expressie van angio-oedeem. Daarnaast ontstaat angio-oedeem zelden voor de puberteit, worden symptomen verergerd door hoge oestrogeenconcentraties en heeft behandeling met progestagenen een positief effect. Conclusie auteurs: de invloed van exogene en endogene oestrogenen kan sterk zijn, maar varieert per patiënt.
ref. 3 Andre F et al. Exogenous oestrogen as an alternative to food allergy in the aetiology of angioneurotic oedema. Toxicology 2003;185:155-	studie n=26	26 vrouwelijke patiënten met C1-INH-deficiëntie gediagnosticeerd met een voedselallergie zijn geëvalueerd om mogelijke andere oorzaken te vinden van het angio-oedeem. De C1-INH-concentratie en de C1-INH-activiteit werden bepaald, waarbij het gemiddelde van tenminste 1 van deze 2 parameters lager was dan normaal. 11 patiënten (42%) gebruikten ethinylestradiol + cyproteronacetaat, 14 (54%) een combinatie van oestrogeen + progestageen, 1 (4%) alleen een

60 ref. 3, vervolg .		oestrogeen (estradiol). Er was geen verschil in C1-INH-concentratie en activiteit tussen vrouwen die oestrogeen + cyproteron gebruikten en vrouwen die oestrogeen + progestageen gebruikten. Bij de controlegroep die orale anticonceptiva gebruikte (7 patiënten, 3 met oestrogeen + cyproteronacetaat en 4 met oestrogeen + progestageen) waren de C1-INH-concentratie- en activiteit normaal. Bij 12 patiënten (46%) werd de anticonceptie vervangen door progestageen alleen, waardoor de C1-INH-concentratie steeg. Bij 22 patiënten (85%) werd de orale anticonceptie gedurende tenminste 1 maand gestopt, waarbij de symptomen bij 11 patiënten (50%) verdwenen en bij 9 patiënten (41%) verminderden. Bij 2 patiënten was geen verschil merkbaar. C1-INH-concentratie en -activiteit namen toe bij deze patiënten. Conclusie auteurs: synthetische oestrogenen en progestagenen met een anti-androgene werking kunnen leiden tot terugkerend angio-oedeem, vooral indien er ook een geassocieerde allergische factor is.
ref. 4 Serrano C et al. Oestrogen-dependent hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor: description of six new cases and review of pathogenic mechanisms and treatments. Allergy 2008;63:735-41.	casus n=6	6 vrouwen met HAE met normale C1-INH-concentraties en normale C1-INH-activiteit. Alle vrouwen kregen een opleving van angio-oedeem tijdens het gebruik orale anticonceptiva (oestrogenen). Het stoppen met de oestrogenen leidde tot het verdwijnen van de symptomen. 2 vrouwen zijn later overgestapt naar anticonceptiva met progestagenen, waarbij geen angio-oedeem optrad. Bij 4 van de 5 vrouwen die zwanger geweest waren, ging dit ook gepaard met angio-oedeem. Bij sommige vrouwen bij alle zwangerschappen, bij anderen maar bij 1 zwangerschap. De vrouw die helemaal geen angio-oedeem ontwikkelde tijdens de zwangerschap, ontwikkelde dit wel bij het gebruik van orale anticonceptiva. Dit lijkt onlogisch, aangezien de oestrogeenconcentraties bij zwangere vrouwen tot 50 keer verhoogd zijn tijdens de zwangerschap. Mogelijk is er een ander beschermend effect tijdens de zwangerschap. De symptomen reageerden bij geen van de vrouwen op corticosteroïden of antihistaminica.
ref. 5 Agostoni A et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol 2004;114:S51-131.	review	Oestrogeenafhankelijk en oestrogeen-geassocieerd erfelijk angio-oedeem werd HAE type III genoemd, maar deze naam is mogelijk niet correct aangezien oestrogeengeïnduceerd angio-oedeem ook voorkomt bij de andere erfelijke varianten (met C1-INH-deficiëntie of disfunctioneel C1-INH, HAE-I, resp. HAE-II). De familiäre oestrogeenafhankelijke vorm wordt gekenmerkt door een normaal C1-INH. C1-INH reguleert de activiteit van verschillende ontstekings- en stollingsproteases en van fibrinolytische proteases. Het inhibeert hierdoor ontstekingsprocessen. Het gebruik van oestrogenen verlaagt de C1-INH-concentratie licht en verhoogt de kans op angio-oedeem bij patiënten met HAE. Tijdens zwangerschap is de oestrogeenconcentratie tevens verhoogd, maar is de C1-INH-concentratie verlaagd. Het aantal episodes van angio-oedeem kan echter verlaagd zijn, vooral in het laatste deel van de zwangerschap. Er moeten andere factoren van invloed zijn op het ontstaan van angio-oedeem. Andere mogelijke oorzaken zijn dat oestrogeen aminopeptidase P-activiteit verlaagt bij oestrogeengevoelig erfelijk angio-oedeem en dat oestrogeen de genexpressie van ACE verlaagt. Er zijn verschillende casus van vrouwen met HAE, zoals van een moeder en dochter waarbij het angio-oedeem verergerde vlak voor de menstruatie en bij inname van orale anticonceptiva. Het gebruik van oestrogeensuppletie door een 34-jarige vrouw met Turnersyndroom verergerde de ernst en de frequentie van het angio-oedeem. Een studie bij 228 vrouwen liet zien dat bij 63% van de 71 vrouwen met HAE-I of HAE-III (normale concentratie en activiteit van C1-INH) en gebruik van orale anticonceptie of hormonale substitutie therapie angio-oedeem ontstond of verergerde. Bij 23 vrouwen (6 met HAE-I en 17 met HAE-III)

ref. 5, vervolg		ontstond angio-oedeem na het starten met orale anticonceptiva. Alle 33 pogingen met andere anticonceptiva waren onsuccesvol, reden waarom de anticonceptiva werden gestaakt. Na het staken bleef het angio-oedeem bij 14 vrouwen bestaan. Een andere studie werd uitgevoerd bij 78 vrouwen met HAE, waarvan 21 vrouwen geen symptomen hadden voor de eerste menstruatie. 42,4% van deze vrouwen ontwikkelde angio-oedeem rond de menstruatie. 36% had meer aanvallen van angio-oedeem tijdens de zwangerschap, hoewel 56% tijdens de zwangerschap juist minder vaak angio-oedeem aanvallen had. 8% merkte geen verschil in frequentie tijdens de zwangerschap. Van de 11 vrouwen die orale anticonceptiva gebruikten, merkten 7 vrouwen dat het angio-oedeem verergerde en in frequentie toenam. Medicatiegeïnduceerd angio-oedeem (bijvoorbeeld door antihypertensiva) kan direct na het starten ontstaan, maar soms ook enkele maanden later. Angio-oedeem door oestrogenen lijkt meer direct te ontstaan aan het begin van de zwangerschap of vlak na het starten met orale anticonceptiva of hormonale substitutietherapie.
ref. 6 SPC Trisequens (estradiol/norethisteron) 03-06-10.		Bw: Melding van bijwerking na toelating op geneesmiddelenmarkt: angioneurotisch oedeem.
ref. 7 SPC Neocon (ethinylestradiol/norethisteron) 30-03-11 e.a.*		Waarschuwing: Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren. Bw: Bijwerking die in verband is gebracht met het gebruik van hormonale anticonceptiva: angio-oedeem.
ref. 8 SPC Nuvaring (ethinylestradiol/etonorgestrel) 06-11-09.		Waarschuwing: Van de volgende aandoening is gerapporteerd dat deze kan optreden of kan verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van hormonale anticonceptiva, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van hormonale anticonceptiva: (erfelijke) angio-oedeem.

* SPC System (estradiol) 22-03-12, SPC Evra (ethinylestradiol/norelgestromine) 02-04-12.

Opmerkingen:

- De SPC's van Synapause-E3 (estriol) 18-12-11 en Dagynil (oestrogenen, geconjugeerd) 09-06-09 geven geen informatie.
- Vrouwen hebben een verhoogd risico op angio-oedeem door oestrogenen.

Datum literatuursearch: 05-10-2011

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	27-05-2013