

Orolinguaal angio-oedeem na trombolysie bij een herseninfarct

Orolingual angio-oedema after thrombolysis with ischaemic stroke

W.P.J. van Oosterhout¹, dr. H. de Groot², D.J. Kamphuis³

Samenvatting

Intraveneus toegediend recombinant tissue plasminogen activator is een effectieve en relatief veilige behandeloptie bij het acute herseninfarct. Orolinguaal angio-oedeem is een potentieel levensbedreigende complicatie die optreedt bij ongeveer 5% van de patiënten. Patiënten die tevens 'angiotensin-converting enzyme'-remmers gebruiken, hebben een verhoogd risico op angio-oedeem. In het voorliggende artikel wordt de casus beschreven van een 65-jarige vrouw met dysarthrie en een milde linkszijdige hemiparese die bij een acuut herseninfarct werd behandeld met recombinant tissue plasminogen activator. Binnen twee uur na de behandeling ontstond angio-oedeem van de linkerzijde van de tong, zonder zwelling van de lippen of farynx. Patiënte werd behandeld met dexamethason en tavegyl, waarop de symptomen verdwenen binnen tien uur. Orolinguaal angio-oedeem is een potentieel levensbedreigende complicatie van recombinant tissue plasminogen activator, die in korte tijd ernstige symptomen kan geven. Intubatie, cricotomie of tracheostomie is geïndiceerd bij zwelling van de farynx en wanneer een bedreigde ademweg ontstaat. Wanneer de zwelling zich beperkt tot de tong en lippen, lijkt medicamenteuze therapie voldoende effectief.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2014;115:171-75)

Summary

Intravenously administered alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) is an effective and relatively safe treatment option in acute ischaemic stroke. Orolingual angio-oedema is a potentially life-threatening complication occurring in approximately 5% of patients. Patient using angiotensin-converting enzyme-inhibitors are at increased risk for this angio-oedema. In the present article we describe a 65-year old woman who was treated with alteplase for an acute ischaemic stroke with dysarthria and a mild left hemiparesis. Within two hours of administration, angio-oedema of the left side of the tongue developed, without swelling of lips or pharynx. The patient was treated with dexamethasone and clemastine, and symptoms resolved after ten hours. Orolingual angio-oedema is an underestimated but potentially life-threatening complication of alteplase, which can develop progressively in a short time. Intubation, cricotomy or tracheostomy is indicated when the pharynx is involved, and the airway is at risk. In case of swelling of tongue and lips, pharmaceutical therapy is sufficient.

Inleiding

Intraveneus (i.v.) toegediend alteplase ('recombinant tissue plasminogen activator', rt-PA; trombolysie) verbetert de uitkomst van een acuut herseninfarct en is een relatief

veilig geneesmiddel.¹ De meest gevreesde complicatie van alteplase is een symptomatische intracranieële bloeding, die optreedt bij 2-9% van de behandelde patiënten, afhankelijk van de gebruikte definities.^{2,3}

¹AIOS Neurologie, afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, ²Allergoloog, afdeling Allergie, Delfts Allergie Centrum, Reinier de Graaf Groep, Delft, ³Neuroloog, afdeling Dermatologie, Reinier de Graaf Groep, Delft.

Correspondentie graag richten aan: dhr. D.J. Kamphuis, Reinier de Graaf Groep - Afdeling Neurologie, Reinier de Graafweg 3-11, 2625 AD Delft, Fax: 015-2603751, e-mailadres: d.j.kamphuis@rdgg.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: complicatie; herseninfarct; orolinguaal oedeem; trombolysie.

Keywords: complication; ischaemic stroke; orolingual edema; thrombolysis.

Ontvangen 12 november 2013, geaccepteerd 20 januari 2014.



Figuur 1. Patient A, 8 uur na toediening van alteplase bij een acuut herseninfarct met hemilinguaal oedeem links (A) waarbij een zwelling aan de linker onderzijde van de tong (B) nog zichtbaar zijn. Na 72 uur was het angio-oedeem niet meer zichtbaar (C). Foto's met toestemming van de patiënte.

(Asymptotisch) orolinguaal angio-oedeem komt minder frequent voor als complicatie van alteplase maar is desalniettemin een potentieel levensbedreigende aandoening die bij 5,1% van de patiënten wordt gezien.^{4,5} Het betreft gewoonlijk een pijnloze, tijdelijke zwelling van de lip en tong die veelal zonder interventie verdwijnt. In zeldzame gevallen, wanneer sprake is van ernstig angio-oedeem of een zeer snelle uitbreiding ervan, kan intubatie of cricotomie nodig zijn. Patiënten die tevens 'angiotensin-converting enzyme' (ACE) remmers gebruiken, hebben een groter risico op angio-oedeem dan patiënten die geen ACE-remmers gebruiken.^{4,6} Daarnaast bestaat er een familiale vorm, het hereditair angio-oedeem. Het onderkennen en herkennen van orolinguaal angio-oedeem na trombolysie is van belang voor neuro-intensivisten en neurologen, zodat zij tijdig medicamenteus of invasief kunnen ingrijpen. Het doel van deze klinische les is de herkenning van orolinguaal angio-oedeem na alteplase te bevorderen.

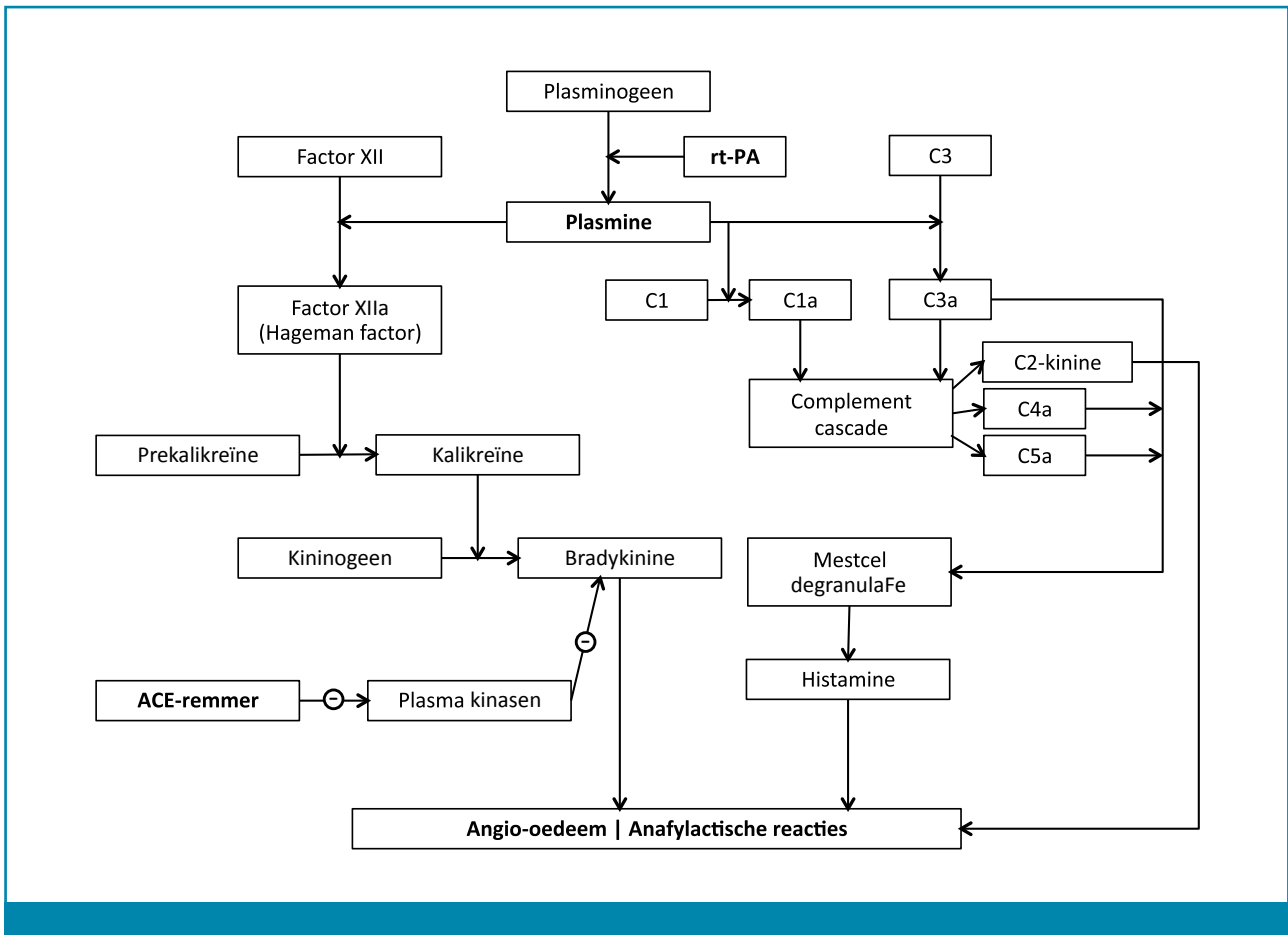
Patiënt A, een vrouw van 65 jaar, bezocht de afdeling Spoedeisende Hulp op eigen gelegenheid om 01:00 uur omdat ze sinds drie kwartier klachten had van spreken met dubbele tong, tintelingen in de linker duim en verminderde kracht aan de linker arm. Omdat ze deze klachten herkende van een eerder herseninfarct in 2002 is ze direct naar het ziekenhuis gekomen. Bij onderzoek was patiënte hemodynamisch stabiel en alert, goed georiënteerd zonder evidente stoornissen aan de hogere corticale functies. Ze had een dysartrische spraak en aan het gelaat was sprake van een mondhoekasymmetrie ten nadele van links en een deviatie van de tong naar links. Aan de proximale arm- en beenspieren was sprake van een parese Medical Research Council (MRC) graad 4 links. De proef van Barré toonde licht uitzakken en proneren van de linkerarm. De reflexen waren symmetrisch aanwezig met plantaire voetzoolreflexen

beiderzijds. Aanvullend onderzoek toonde een bloedglucose van 6,9 mmol/liter en een INR van 0,9. Met spoed werd een CT-cerebrum vervaardigd die geen afwijkingen toonde. De voorgeschiedenis van patiënte vermeldde hypertensie, hypercholesterolemie en het eerder genoemde herseninfarct. Patiënte gebruikte als thuismedicatie amlodipine 1dd5mg, dipyridamol/acetylsalicylzuur 25/200mg 2dd1, hydrochloorthiazide 1dd12,5mg, omeprazol 1dd20mg en selokeen zoc 1dd50mg. Op basis van het klinisch en radiologisch beeld was de werkdiagnose een herseninfarct in het stroomgebied van de a. cerebri media van de rechterhemisfeer, waarop in de CT-kamer een bolus alteplase gegeven werd. Een nadien vervaardigde CT-A cerebrum toonde geen extra- of intracraniale occlusies. Vervolgens werd de rest van de dosering alteplase middels een perfusor toegediend. Twee uur later bemerkte patiënte dat haar tong opgezwollen was. Bij inspectie werd een zwelling van de linkerhelft van de tong gezien (zie *Figuur 1a*), met aan de linker onderzijde van de tong een circulaire, rode verhevenheid van 0,5 cm doorsnede (zie *Figuur 1b*). De lippen, het palatum en de farynx waren niet gezwollen. Differentiaaldiagnostisch werd toen gedacht aan orolinguaal angio-oedeem en er werd eenmalig dexamethason 8mg en clemastine 2mg i.v. toegediend. Hierop nam de zwelling in de loop van 10 uur af (zie *Figuur 1c*). Patiënte knapte klinisch goed op, maar hield last van een geringe mondhoekasymmetrie ten nadele van links en latent krachtsverlies aan de linker arm. Vier dagen na opname kon patiënte naar huis worden ontslagen met eerstelijns logopedie en poliklinische revalidatie.

Beschouwing

Klinische symptomen

Orolinguaal angio-oedeem kan vanaf enkele minuten tot uren (2-12 uur) na toediening van i.v. alteplase als



Figuur 2. Activatie van de complementcascade leidend tot angio-oedeem en rol hierin van alteplase en ACE-remmers. Plasmine kan de complementcascade activeren door C1 en C3 te klieven. De vrijkomende anafylatoxinen C3a, C4a, C5a en C2-kinine dragen bij aan de ontwikkeling van angio-oedeem. Plasmine kan ook direct het kinine mechanisme activeren, waarbij de potente vaatverwijder bradykinine vrijkomt. Kininasen kunnen worden geremd door (ACE) remmers, waardoor de kans op angio-oedeem toeneemt bij gebruik van deze medicamenten. Loodrechte pijlen weerspiegelen bevordering van de omzettingen. Pijlen met minteken weerspiegelen remming van omzetting. Bewerkt naar Hill MD et al.⁷

ACE: angiotensin-converting-enzyme

rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator/alteplase.

behandeling bij een acuut herseninfarct ontstaan. Een plots opgemerkte zwelling van (een deel van) de tong moet deze diagnose ter overweging geven, waarbij een hematoom van de tong dient te worden uitgesloten.⁷ Orolinguaal angio-oedeem is een redelijk vaak voorkomende complicatie van alteplase met een incidentie van 5,1%.^{4,5,8} Deze aandoening kan snel progressief zijn en derhalve leiden tot een bedreigde ademweg. In zeldzame gevallen is dan een cricotomie of intubatie geïndiceerd.⁸ Bij de meeste patiënten zijn deze interventies echter niet nodig, omdat de aandoening veelal een mild klinisch verloop kent, alhoewel minimaal één fatale casus is beschreven.⁹

Pathofysiologisch mechanisme

Alteplase kan leiden tot angio-oedeem via een verhoging

van kininen in het plasma. Intraveneuze toediening van alteplase bevordert de aanmaak van plasmine, een protease die bradykinine vrijmaakt uit kininogeen. Deze verhoogde beschikbaarheid van bradykinine, dat vasodilatoire eigenschappen heeft en de permeabiliteit van bloedvaten vergroot, is de primaire oorzaak van alteplase-geïnduceerd angio-oedeem (zie *Figuur 2*).⁹ Plasmine activeert eveneens de complement cascade via complement factor C1, waardoor ook C3a en C5a worden geactiveerd. Deze laatste twee zijn potente anafylatoxinen die mestceldegranulatie en vrijkomen van histamine veroorzaken.⁹ Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers zorgt voor reeds hogere concentraties van bradykinine in het plasma. Patiënten die ACE-remmers gebruiken zijn hierdoor gevoeliger voor angio-oedeem als bijwerking na alteplase (zie *Figuur 2*).⁴

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De incidentie van orolinguaal angio-oedeem bedraagt ongeveer 5% na alteplase als behandeling voor een acuut herseninfarct.
2. Pathofysiologisch wordt deze complicatie veroorzaakt door verhoogde mestceldegranulatie en verhoogd vrijkomen van bradykinine.
3. Patiënten die 'angiotensin-converting-enzyme' -remmers gebruiken hebben een grotere kans op het ontwikkelen van angio-oedeem na alteplase.
4. Orolinguaal angio-oedeem ontwikkelt zich binnen enkele uren (2-12 uur) na toediening van alteplase.
5. Een deel van de patiënten kan intubatiebehoefstig worden omdat de ademweg bedreigd wordt. Bij patiënten met zwelling van de farynx en/ of larynx heeft uiteindelijk ongeveer 30% een intubatie-indicatie. Wanneer de mondbodem, het palatum of de orofarynx zijn aangedaan, is ongeveer 20% intubatiebehoefstig. Patiënten bij wie het angio-oedeem zich beperkt tot lippen en tong behoeven geen intubatie en volstaat medicamenteuze therapie over het algemeen.
6. Artsen en verpleegkundigen dienen zich bewust te zijn van deze potentieel levensbedreigende complicatie van de behandeling van een acuut herseninfarct.

Relatie met geïnfarceerde hemisfeer

Angio-oedeem na alteplase komt gewoonlijk asymmetrisch voor aan de hemiparetische zijde, zoals ook bij onze patiënte het geval was.⁴ Een mogelijke verklaring hiervoor is dat infarcering van de contralaterale insulaire cortex leidt tot autonome disfunctie en vasomotore veranderingen in de hemiparetische zijde van het gelaat.⁹ In de literatuur zijn echter zowel casus mét als zonder insulaire corticale infarcering beschreven.^{4,10} Daarnaast geeft infarcering van de anterieure frontale cortex een verhoogd risico op angio-oedeem.⁴ Herkenning van orolinguaal angio-oedeem kan moeilijk zijn wanneer een patiënt met een herseninfarct symptomen heeft zoals dysfasie, aangezichtsasymmetrie of veranderingen in mentale status.

Wel of niet intuberen?

Het primaire behandeldoel bij angio-oedeem is het garanderen van een vrije ademweg. De beslissing of en zo ja, wanneer, patiënten moeten worden geïntubeerd is lastig. Enkele klinische factoren kunnen hierbij behulpzaam zijn. Allereerst is de anatomische lokalisatie een voorspeller van noodzaak tot intubatie. Een retrospectief onderzoek (n=228 patiënten) met ACE-remmers en alteplase toonde aan dat oedeem van de farynx of larynx bij 34% leidde tot intubatie en oedeem aan het palatum, mondbodem of orofarynx bij 18%. Bij zwelling van de lippen of tong was er geen intubatiebehoefte.¹¹ Ten tweede

kan een forse toename van de zwelling gedurende 30 minuten een reden voor intubatie zijn. Ten derde kan nasotracheale intubatie nodig zijn bij patiënten met supraglottis oedeem of respiratoire stress. In geval van intubatie verdient een fiberoptische benadering de voorkeur, aangezien dan ook de dieper gelegen delen van de farynx visueel kunnen worden geïnspecteerd. De behandeling met alteplase brengt het risico met zich mee van een bloeding gedurende het intubatieproces, zowel in de vorm van epistaxis als een farynxbloeding. Daarnaast kan het gebruik van lokale anesthetica en sedativa die nodig zijn bij intubatie, de gewilde hemodynamische en respiratoire stabiliteit van de patiënt nadelig beïnvloeden. Een cricotomie of tracheostoma is gelukkig zelden noodzakelijk en kan zeer problematisch zijn bij een patiënt die juist alteplase heeft gekregen.¹⁰

Medicamenteuze behandeling

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken naar de effecten van medicamenteuze behandelingen van alteplase geïnduceerd angio-oedeem. Casuïstiek vermeldt expectatief beleid, gebruik van anti-histaminica en corticosteroiden.^{8,11} Bij onze patiënte werden dexamethason en clemastine gegeven. Alhoewel deze behandeling soms wordt vermeden uit angst voor een intracranieële bloeding, lijkt dit op basis van de beperkte casuïstiek veilig.^{4,10} Als het angio-oedeem ontstaat tijdens toediening van alteplase zou men kunnen overwegen de infusie te staken

en te starten met anti-histaminica en steroïden. Ook is recentelijk het middel icodecant, een bradykinine B2 receptor antagonist, in het buitenland bij hereditair angio-oedeem op de markt gebracht. In een klein onderzoek bij ACE-remmer geïnduceerd angio-oedeem bleek het eveneens effectief.¹² In Nederland was dit middel bij schrijven van dit artikel nog niet geregistreerd.

Concluderend is (orolinguaal) angio-oedeem een zeldzame doch potentieel levensbedreigende complicatie van alteplase bij de behandeling van een acuut herseninfarct. Het klinisch beeld kan zich snel ontwikkelen, en in zeldzame gevallen is een cricotomie of tracheotomie geïndiceerd. Noodzaak tot intubatie kan ontstaan bij angio-oedeem aan de farynx, en lijkt afwezig bij angio-oedeem van alleen de lippen en tong.

Referenties

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke re-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-7.
2. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369(9558):275-82.
3. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9384):2364-72.
4. Hill MD, Lye T, Moss H, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 2003;60(9):1525-7.
5. Yayan Y. Onset of orolingual angioedema after treatment of acute brain ischemia with alteplase depends on the site of brain ischemia: a meta-analysis. *N Am J Med Sci* 2013;5(10):589-93.
6. Hoefnagel JJ, Wehmeijer K, Terreehorst I, et al. Angioedema and urticaria as side effects of frequently used drugs. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1854.
7. Shaps HJ, Snyder GE, Sama AE et al. Airway compromise secondary to lingual hematoma complicating administration of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med* 2001;38(4):447-9.
8. Engelter SE, Fluri F, Buitrago-Tellez C, et al. Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke. *J Neurol* 2005;252(10):1167-70.
9. Hill MD, Barber PA, Takahashi J, et al. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000;162(9):1281-4.
10. Fugate JE, Kalimullah EA, Wijdicks EF. Angioedema after tPA: what neurointensivists should know. *Neurocrit Care* 2012;16(3):440-3.
11. Grant NN, Deeb ZE, Chia SH. Clinical experience with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(6):931-5.
12. Bas M. Clinical efficacy of icodecant in the treatment of acute hereditary angioedema during the FAST-3 trial. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8(8):707-17.

DR. JAN MEERWALDT PRIJS 2014

WIE KOMEN ER VOOR DE PRIJS IN AANMERKING?

Neurologen of AIOS neurologie, tevens lid van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, die tussen 1 oktober 2012 en 1 oktober 2014 een proefschrift of daarmee vergelijkbare publicaties hebben voltooid of gepubliceerd en die de leeftijd van 40 jaar nog niet hebben bereikt.

PRIJS

De prijs bestaat uit een oorkonde en een geldbedrag van € 7500,-. De prijs wordt sedert 1994 tweejaarlijks uitgereikt op de wetenschappelijke najaarsvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. In 2014 vindt deze plaats op donderdag 6 november 2014 in NH Sparrenhorst te Nunspeet.

DR. JAN MEERWALDT STICHTING

De stichting is opgericht ter nagedachtenis van Dr. J.D. Meerwaldt (1946-1988), neuroloog in het toenmalige Academisch Ziekenhuis Rotterdam (Dijkzigt).

JURY

- Drs. P.A.Th. Carbaat (Albert Schweitzer Ziekenhuis Dordrecht);
- Prof. dr. J. van Gijn, voorzitter (emeritus hoogleraar Universiteit Utrecht);
- Prof. dr. W.A. van Gool (Academisch Medisch Centrum Amsterdam, tevens voorzitter Gezondheidsraad);
- Prof. dr. P.J. Koudstaal (Erasmus Medisch Centrum Rotterdam); en
- Prof. dr. B.M.J. Uitdehaag (VU Medisch Centrum Amsterdam, tevens voorzitter bestuur NVN).

INZENDING

Dissertaties en publicaties (ten hoogste vijf) kunnen tot 1 oktober 2014 in vijfvoud worden gezonden naar: Dr. Jan Meerwaldt Stichting, per adres: prof. dr. P.J. Koudstaal, Erasmus Medisch Centrum, afdeling neurologie, kamer H695, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

Nadere informatie kunt u desgewenst verkrijgen per e-mail jan@vangijn.com