

Recidiverende aanvallen van angio-oedeem toegeschreven aan het gebruik van oestrogeenpreparaten en aan zwangerschap (hereditair angio-oedeem type 3)

J.M.VAN DER KLOOSTER, L.J.D.M.SCHELFHOUT, A.F.GROOTENDORST EN P.G.M.A.ZWEERS

Angio-oedeem wordt gekenmerkt door aanvallen van circumsript, niet-jeukend oedeem met als voorkeurslokalisaties het gelaat en de extremiteiten.^{1,2} De meest gevreesde complicatie is larynxoedeem, dat dodelijk kan verlopen.³ Bij lokalisatie van oedeem in het darmslijmvlies kunnen kolieken en ascites optreden, waardoor het beeld van een 'acute buik' ontstaat.⁴ Aanvallen hangen soms samen met één of enkele bekende luxerende factoren, maar treden vaker op zonder duidelijk aanwijsbare oorzaak.^{1,2}

Hereditaire deficiëntie van C1-esteraseremmer ('C1-esterase inhibitor', meestal afgekort als C1-INH), een autosomaal dominante aandoening, is de belangrijkste oorzaak van angio-oedeem.¹ Hereditair angio-oedeem (HAE) is beschreven bij alle rassen, komt bij mannen en vrouwen ongeveer even vaak voor en heeft een geschatte prevalentie van 1 op 10.000 tot 1 op 150.000 personen.² Patiënten met HAE hebben een absoluut tekort aan C1-INH (HAE type 1) of produceren een disfunctioneel type C1-INH (HAE type 2).^{1,2} Naast deze genetische vormen bestaan ook verworven vormen van angio-oedeem ('acquired angioedema' (AAE)), die meestal samenhangen met auto-immuunziekten of laaggradige lymfoproliferatieve B-celaandoeningen.^{2,5} Bij AAE is er een versnelde afbraak van C1-INH (AAE type 1) of circuleren er autoantistoffen tegen C1-INH (AAE type 2).^{2,5} Daarnaast kan angio-oedeem optreden ten gevolge van het gebruik van verschillende soorten medicamenten (tabel 1).^{6,7}

Wij bespreken de ziektegeschiedenis van een 17-jarige vrouw met angio-oedeem ten gevolge van het gebruik van oestrogenen en als gevolg van een latere zwangerschap. Deze samenhangen zijn niet eerder gemeld bij de Stichting LAREB en niet beschreven in de Nederlandse literatuur of in het *Farmacotherapeutisch Kompas*.⁸

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, afd. Intensiveregeneeskunde, Postbus 95.500, 1090 HM Amsterdam.

J.M.van der Klooster, assistent-geneeskundige (thans: fellow) (tevens: Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, afd. Interne Geneeskunde en afd. Intensiveregeneeskunde, Rotterdam).

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, afd. Interne Geneeskunde, Rotterdam.

Dr.L.J.D.M.Schelfhout, internist; dr.A.F.Grootendorst, internist-intensivist (tevens: afd. Intensiveregeneeskunde).

Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB), 's-Hertogenbosch.

Mw.P.G.M.A.Zweers, arts.

Correspondentieadres: J.M.van der Klooster (jmvanderklooster@pala.net.nl).

SAMENVATTING

Een 17-jarig meisje had tot haar 21e jaar recidiverende aanvallen van angio-oedeem die samen bleken te hangen met het gebruik van oestrogeenpreparaten. Na staken van de medicatie verdwenen de klachten; tijdens haar eerste zwangerschap kwamen ze terug. Angio-oedeem is een ernstige aandoening die kan leiden tot acute buikklachten, oedeem van de bovenste luchtwegen en dood door verstikking. De bekendste oorzaak is hereditair angio-oedeem, een autosomaal dominante aandoening die wordt gekenmerkt door deficiëntie van C1-esteraseremmer (C1-INH). Recentelijk is een nieuw type hereditair angio-oedeem (type 3) beschreven, dat uitsluitend voorkomt bij vrouwen en wordt gekenmerkt door afhankelijkheid van oestrogenen (zowel endogeen als exogeen), normale C1-INH-concentraties en ernstige aanvallen van angio-oedeem die klinisch niet te onderscheiden zijn van de klassieke variant.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een voorheen gezonde jonge vrouw, dochter van Marokkaanse ouders, werd vanaf haar 17e tot haar 21e jaar 6 maal opgenomen op de afdeling Intensive Care in verband met aanvallen van angio-oedeem. Deze werden gekenmerkt door ernstige zwelling van de tong, de lippen en het gelaat. Daarnaast had patiënte last van buikkrampen, misselijkheid en kortademigheid. Hypotensie en inspiratoire stridor werden niet geobserveerd. De familieanamnese was negatief voor angio-oedeem. Aanvullende diagnostiek – bestaande uit röntgenonderzoek van thorax, abdomen en colon, oesofagogastroduodenoscopie, ventilatie-perfusiescintigrafie (2 maal), abdominale echografie en computertomografie, en gynaecologisch onderzoek – toonde geen afwijkingen, behalve een kleine hoeveelheid vrij vocht in de buikholt. Analyse van de ascites toonde een exsudaat (eiwit: 47,0 g/l) met geprikkelde mesothelcellen, veel granulocyten en macrofagen, zonder (myco-)bacteriën.

Patiënte werd telkens behandeld met intraveneuze corticosteroiden en intramusculaire antihistaminica en enkele malen met subcutaan toegediende epinefrineoplossingen. Pas enkele dagen na het begin van deze therapie verdwenen de klachten. Laboratoriumonderzoek toonde bij herhaling geen afwijkingen, met name geen aanwijzingen voor C1-INH-deficiëntie of -disfunctie: C1-INH-activiteit: 0,76 en 0,85 E/ml (referentiewaarde: 0,76-1,44); C1q: 107 IE/ml (81-128). De excretie van N-methylhistamine in 24-uursurine was normaal: 198,9 µg/l ofwel 158 µmol/mol creatinine (74-178).

Reeds na enkele opnamen vond verwijzing plaats naar de afdeling Allergologie van een nabijgelegen academisch ziekenhuis. Omdat een relatie werd vermoed tussen het optreden van de aanvallen en het eten van 'een soort pannenkoek' werden uitgebreide huidtests verricht met de bestanddelen hiervan. Ook vonden tal van intracutane tests plaats met de gangbare inhalatie- en voedselallergenen. Behoudens lichte sensibilisatie

TABEL 1. Medicamenten die angio-oedeem kunnen veroorzaken

angiotensine-converterend-enzym(ACE)-remmers angiotensine-II-receptorantagonisten niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) fibrinolytica overige antihypertensiva oestrogenen antiandrogenen

voor hazelnoot werden geen afwijkingen gevonden. Patiënte werd terugverwezen naar het spreekuur van de huisarts met algemene adviezen aangaande het oedeem; verder kreeg zij een wegwerpspuit met epinefrineoplossing voor subcutaan gebruik (EpiPen), met het advies deze te gebruiken in noodsituaties.

Pas na de 6e opname, waarbij opnieuw de anamnese werd afgenomen, bleek dat elke aanval werd voorafgegaan door inname van cyproteron-ethinylestradiol 2 mg-0,035 mg (Diane-35), een medicament dat zij sinds haar 17e jaar discontinu gebruikte wegens acne vulgaris. Voorts bleken er nog tientallen, veel lichtere, aanvallen te hebben plaatsgevonden waarvoor zij het ziekenhuis niet had bezocht. Ook deze bleken samen te hangen met het gebruik van Diane-35. Omdat een relatie werd vermoed tussen het antiandrogeen cyproteron en het angio-oedeem, werd Diane-35 vervangen door het progestageen norethisteron 0,5 mg en ethinylestradiol 0,035 mg (Modicon). Hierna trad nogmaals een aanval op waarvoor patiënte de polikliniek bezocht. Daarom werd geadviseerd ook de inname van oestrogenen te staken. Sedertdien is patiënte gedurende een jaar aanvalsvrij gebleven, maar de klachten keerden terug tijdens haar eerste zwangerschap.

BESCHOUWING

C1-esteraseremmer, een α_2 -globuline van ongeveer 105 kD, behoort tot de zogenaamde serpin ('serine protease inhibitor')-familie, waartoe ook α_1 -antitrypsine en antitrombine(AT)-III behoren. Serineproteasen spelen een belangrijke rol in het complementsysteem, het stollingsstelsel en het fibrinolytische systeem.² C1-INH is in staat om verschillende serineproteasen uit deze cascadesystemen tegelijkertijd te remmen.⁹ De belangrijkste functies van C1-INH zijn het voorkómen van continue autoactivatie van C1 (de klassieke complementcascade), het inactiveren van de stollingsfactoren XIIa, XIII en XIa, en het remmen van de vorming van geactiveerd kalikreïne (het contactsysteem). Kallikreïne zet normaliter kininogeen met een hoog moleculair gewicht om in actieve kininen, met name bradykinine en kallidine. Vooral bradykinine speelt een belangrijke rol bij de totstandkoming van de symptomen van angio-oedeem door toegenomen vasculaire permeabiliteit (oedeem, zwelling en ascites), vasodilatatie (stuwung, erytheem en hypotensie) en contractie van niet-vasculaire gladde spiercellen (krampen, spasmen en pijn).^{10,11} Deficiëntie of disfunctie van C1-INH resulteert dus in verlies van homeostase met ongestoorde activering van zowel het complement- als het contactsysteem. Daarnaast treedt ook nog verhoogde C1-INH-consumptie op.¹²

Er zijn 3 verschillende typen HAE beschreven. HAE berust op een autosomaal dominant overervende afwij-

king van het gen dat codeert voor C1-INH op chromosoom 11, waardoor er geen eiwit (HAE type 1) of een disfunctioneel eiwit (HAE type 2) wordt aangemaakt.^{2,9} Inmiddels zijn meer dan 100 verschillende genmutaties beschreven.¹³ Recentelijk is er een nieuwe genetische variant ontdekt, door enkele auteurs 'HAE type 3' genoemd, die uitsluitend voorkomt bij vrouwen en die wordt gekenmerkt door normale C1-INH-concentraties en -activiteit.^{14,15} De aanvallen worden uitgelokt door behandeling met oestrogenen – in de vorm van orale anticonceptiva (OAC) of in het kader van postmenopauzale osteoporosepreventie – of door zwangerschap. De overerving is autosomaal dominant, maar mogelijk X-chromosomaal (tabel 2).^{16,17}

Angio-oedeem dat wordt toegeschreven aan het gebruik van geslachtshormonen is slechts zeer zelden beschreven. Bij de Stichting LAREB is niet eerder een melding ontvangen van overgevoeligheid of angio-oedeem tijdens het gebruik van OAC. Wel is bij Trigny (ethinylestradiol-levonorgestrel) eenmaal benauwdheid gemeld. Bij Diane-35 heeft men eenmaal urticaria gemeld en eenmaal jeuk en diarree bij een patiënte die reeds bekend was wegens angio-oedeem. De WHO-databank in Zweden geeft aan dat angio-oedeem ten gevolge van Diane-35 wereldwijd 4 maal eerder gemeld is. Anafylaxie als gevolg van dit middel is eenmaal gemeld. In *PubMed* zijn tot dusverre 19 artikelen beschreven over angio-oedeem door bepaalde hormonale toestanden of door het gebruik van verschillende hormoonpreparaten (zoektermen: 'angioedema', 'oral contraceptives', 'birth control pill', 'androgen', 'anti-androgen', 'cyproterone acetate', 'oestrogen', 'menstrual cycle', 'pregnancy', 'sex hormones' en 'type 3 hereditary angioedema').¹⁴⁻³² Deze samenhangen zijn niet alleen beschreven bij mensen die reeds bekend waren wegens C1-INH-deficiëntie (absoluut en functioneel), maar ook bij voorheen gezonde personen zonder deze deficiëntie, zoals onze patiënte. Aanwijzingen voor het bestaan van een causale relatie tussen oestrogenen en angio-oedeem waren tot 2000 uitsluitend te vinden in publicaties over causussen en kleine patiëntengroepen.¹⁸⁻²⁴ Pas sinds recente

TABEL 2. Kenmerken van hereditair angio-oedeem type 3¹⁴⁻¹⁷

recidiverende aanvallen van angio-oedeem, buikpijn, obstructie van de bovenste luchtwegen begin van de klachten tijdens puberteit of adolescentie aanvallen altijd na inname van een oraal anticonceptivum of een ander oestrogeenpreparaat aanvallen beperkt tot perioden waarin een oraal anticonceptivum of oestrogeenpreparaat is ingenomen of gedurende de zwangerschap andere familieleden hebben dezelfde klachten het ziektebeeld komt uitsluitend bij vrouwen voor geen urticaria bij patiënte of familieleden symptomen meestal gedurende vele (tientallen) jaren aanwezig normale C1-esteraseremmer- en C4-concentraties en -activiteit geen effect van antihistaminica, corticosteroïden, epinefrine of C1-esteraseremmerconcentraat

waarnemingen bij verschillende families lijkt deze relatie onomstotelijk vast te staan.¹⁴⁻¹⁷

Mentale en fysieke stress, kleine traumata, (tand)heelkundige ingrepen, het doorbreken van tanden, tonsillitis, insectenbeten en bepaalde voedselbestanddelen zijn de belangrijkste uitlokkende factoren voor HAE. Het merendeel van de aanvallen treedt echter op zonder duidelijk aanwijsbare oorzaak.^{25 26} Zwangerschap en het gebruik van oestrogeenpreparaten, inclusief postmenopauzale substitutietherapie, kunnen dus eveneens leiden tot verergering van de klachten.²⁴⁻²⁷ Deze hormonale afhankelijkheid van angio-oedeem blijkt tevens uit tal van andere waarnemingen tijdens diverse hormonale toestanden, waarbij een toename van de ernst en de frequentie van de aanvallen wordt gesignaleerd tijdens de puberteit, de menstruatie, het puerperium of bij het polycysteus ovariumsyndroom.^{22 25 28-31} Hoewel angio-oedeem tijdens de zwangerschap meestal een licht beloop heeft, zijn ook vrouwen beschreven met verergering van de klachten tijdens het laatste trimester.^{24 25 28}

Een belangrijke waarneming voor het begrip van onze ziektegeschiedenis is gedaan in 1989. Bij 4 vrouwen met recidiverend angio-oedeem tijdens het gebruik van cyproteronacetaat leidden het staken van de inname en het switchen naar een oestrogeenbevattend middel tot verdwijnen van de klachten.³² De concentraties van complementfactoren en C1-INH waren normaal, zowel vóór als na het staken van de behandeling met antiandrogenen. De plasma-C1-INH-concentraties waren echter wel hoger na het staken. Een absolute of functionele androgeendeficiëntie ten gevolge van behandeling met antiandrogenen kan dus een oorzaak zijn van angio-oedeem.

Bij gezonde vrouwen is waargenomen dat behandeling met oestrogenen in de vorm van OAC of postmenopauzale substitutie kan leiden tot dosisafhankelijke stijging van factor-XII- en daling van AT-III- en C1-INH-concentraties.^{33 34} Dat objectieveerbare C1-INH- en complementdeficiënties of -disfunctie bij patiënten met HAE type 3 ontbreken, zelfs indien de waarden worden bepaald tijdens een angio-oedeemaanval, suggereert een ander, tot dusverre onopgehelderd ontstaansmechanisme.² Waarschijnlijk wordt er een onbekende, niet door C1-INH gereguleerde stof geproduceerd die in staat is om grote hoeveelheden bradykinine aan te maken.² Een mogelijkheid is dat behandeling met oestrogenen leidt tot verminderde serumactiviteit van angiotensine-converterend enzym (ACE) – dat is hetzelfde enzym als het bradykinine-afbrekende enzym genaamd kinase II –, hetgeen weer leidt tot verhoogde plasma-bradykinineconcentraties.^{35 36}

Onze patiënte had waarschijnlijk HAE type 3, aangezien vervanging van cyproteronacetaat door het progestageen norethisteron niet leidde tot het verdwijnen van de klachten. Pas na het staken van de inname van ethinylestradiol verdwenen haar klachten voor langere tijd. Bij telefonisch navragen, een jaar na het staken van de behandeling met oestrogenen, bleek dat zij klachtenvrij was gebleven, maar dat een recidief van het angio-oedeem was opgetreden tijdens haar eerste zwanger-

schap. Patiënte gaf te kennen geen prijs te stellen op verder hormonaal onderzoek, complement- of DNA-onderzoek. Het feit dat (nog) geen andere familieleden zijn aangedaan kan komen doordat het een nieuwe mutatie betreft bij patiënte, doordat de familieanamnese incompleet is of doordat andere familieleden geen oestrogenen gebruiken.

CONCLUSIE

Bij patiënten met onbegrepen luchtwegklachten en (acute) buikklachten dient men de zeldzame diagnose 'HAE' te overwegen, ook indien de familieanamnese negatief is. Behalve aan de klassieke vormen van HAE dient men bij patiënten met angio-oedeem te denken aan overgevoeligheid voor geslachtshormonen, in het bijzonder voor antiandrogenen en oestrogenen. Indien deze aanvallen gepaard gaan met normale C1-INH-concentraties is er mogelijk HAE type 3, een recent ontdekt, oestrogeenafhankelijk type angio-oedeem. Staken van de medicatie leidt doorgaans binnen enkele dagen tot verdwijnen van de klachten. Vanwege hun vermogen de bradykinineconcentratie te verhogen zijn ACE-remmers en oestrogenen gecontraïndiceerd bij personen met dit type angio-oedeem en men dient bij hen bedacht te zijn op recidiefklachten tijdens de zwangerschap.

ABSTRACT

Recurrent attacks of angioedema ascribed to the use of oestrogen preparations and a pregnancy (hereditary angioedema type 3). – A woman experienced recurrent attacks of angioedema from the age of 17 to 21 years and these appeared to be associated with the use of oestrogens. After stopping the medication her complaints disappeared, but they returned during her first pregnancy. Angioedema is a serious condition, which can lead to acute abdominal symptoms, oedema of the upper respiratory tract and death by asphyxiation. The most well-known cause is hereditary angioedema, an autosomal dominant disorder that is characterized by deficiency of C1 esterase inhibitor (C1-INH). Recently, a new type of hereditary angioedema (type 3) has been reported that occurs exclusively in women and is characterised by oestrogen dependency (both endogenous and exogenous), normal C1-INH concentrations and severe attacks of angioedema, which are clinically indistinguishable from the classic form.

LITERATUUR

- 1 Chapel HM. Complement and disease. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. Oxford textbook of medicine. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 175-82.
- 2 Nzeako UC, Frigas EA, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. Arch Intern Med 2001;161:2417-29.
- 3 Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. Mayo Clin Proc 2000;75:349-54.
- 4 Steinheber FU. Medical conditions mimicking the acute surgical abdomen. Med Clin North Am 1973;57:1559-67.
- 5 Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyllyk RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. Ann Intern Med 2000;132:144-50.
- 6 Vleeming W, Amsterdam JG van, Stricker BH, Wildt DJ de. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. Drug Saf 1998;18:171-88.
- 7 Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. Drug Saf 2001;24:599-606.

- ⁸ Middelen bij acne vulgaris. In: College voor Zorgverzekeringen (CVZ). Farmacotherapeutisch kompas 2002. Amstelveen: CVZ; 2002. p. 613-4.
- ⁹ Huidige inzichten in de klinische aspecten van behandeling van hereditair angio-oedeem. CLB-Nieuwsblad 2001;4:1-2.
- ¹⁰ Schapira M, Silver LD, Scott CF, Schmaier AH, Prograis jr LJ, Curd JG, et al. Prekallikrein activation and high-molecular-weight kininogen consumption in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1983; 308:1050-3.
- ¹¹ Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998;351: 1693-7.
- ¹² Prada AE, Zahedi K, Davis 3rd AE. Regulation of C1 inhibitor synthesis. *Immunobiology* 1998;199:377-88.
- ¹³ Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology* 1998; 199:358-65.
- ¹⁴ Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7.
- ¹⁵ Bork K, Fischer B. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain caused by oral contraceptives or hormonal replacement therapy [abstract]. *Allergologie* 2001;24:215.
- ¹⁶ Binkley KE, Davis 3rd A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:546-50.
- ¹⁷ Martin L, Degenne D, Toutain A, Ponard D, Watier H. Hereditary angioedema type III: an additional French pedigree with autosomal dominant transmission [letter]. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107: 747-8.
- ¹⁸ McGlinchey PG, McCluskey DR. Hereditary angioedema precipitated by estrogen replacement therapy in a menopausal woman. *Am J Med Sci* 2000;320:212-3.
- ¹⁹ Burak KW, May GR. C1 inhibitor deficiency and angioedema of the small intestine masquerading as Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2000;14:349-451.
- ²⁰ Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Dumestre C, Pernollet M, Bonerandi JJ, et al. L'oedème angioneurotique acquis. Caractéristiques cliniques et biologiques chez 9 patients. *Presse Med* 2000;29:640-4.
- ²¹ Fletcher A, Weetman AP. Coexistence of hereditary angioedema and Turner's syndrome. *Postgrad Med J* 1998;74:41-2.
- ²² Yip J, Cunliffe WJ. Hormonally exacerbated hereditary angioedema. *Australas J Dermatol* 1992;33:35-8.
- ²³ Borradori L, Marie O, Rybojad M, Vexiau P, Morel P, Späth PJ. Hereditary angioedema and oral contraception. *Dermatologica* 1990;181:78-9.
- ²⁴ Warin RP, Cunliffe WJ, Greaves MW, Wallington TB. Recurrent angioedema: familial and oestrogen-induced. *Br J Dermatol* 1986; 115:731-4.
- ²⁵ Göring HD, Bork K, Späth PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, et al. Untersuchungen zum hereditären Angioödem im deutschsprachigen Raum. *Hautarzt* 1998;49:114-22.
- ²⁶ Winnewisser J, Rossi M, Späth PJ, Burgi H. Type I hereditary angioedema. Variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997;241:39-46.
- ²⁷ Nielsen EW, Gran JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HT, Mollnes TE. Hereditary angio-oedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses. *J Intern Med* 1996;239:119-30.
- ²⁸ Bockers M, Bork K. Kontrazeption und Schwangerschaft beim hereditären Angioödem. *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112:507-9.
- ²⁹ Basomba A, Guerrero M, Campos A, Pelaz A, Villalmanzo IG. Grave anaphylactic-like reaction in the course of menstruation. A case report. *Allergy* 1987;42:477-9.
- ³⁰ Hakansson OM. Menstruation-related angioedema treated with tranexamic acid. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:571-2.
- ³¹ Perricone R, Pasetto N, De Carolis C, Vaquero E, Nocchioli G, Panerai AE, et al. Cystic ovaries in women affected with hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol* 1992;90:401-4.
- ³² Pichler WJ, Lehner R, Späth PJ. Recurrent angioedema associated with hypogonadism or anti-androgen therapy. *Ann Allergy* 1989;63: 301-5.
- ³³ Gordon EM, Ratnoff OD, Saito H, Donaldson VH, Pensky J, Jones PK. Rapid fibrinolysis, augmented Hageman factor (factor XII) titers, and decreased C1 esterase inhibitor titers in women taking oral contraceptives. *J Lab Clin Med* 1980;96:762-9.
- ³⁴ Gordon EM, Williams SR, Frenchek B, Mazur CA, Speroff L. Dose-dependent effects of postmenopausal estrogen and progestin on antithrombin III and factor XII. *J Lab Clin Med* 1988;111:52-6.
- ³⁵ Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, Sakamaki T, Nakamura T, Sato K, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with essential hypertension increases circulating plasma levels of bradykinin. *Am J Hypertens* 1999;12(10 Pt 1):1044-7.
- ³⁶ Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, Takayama Y, Nakamura T, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women. *Menopause* 2001;8:210-5.

Aanvaard op 4 juli 2002

Bladvulling

Klamboes in de polder

Een uitbreiding van dit beginsel is het muskietennet (klamboe), dat zoals bekend reeds sedert langen tijd tegen het steken der muggen gebruikt wordt. SCHWEINFURTH en STANLEY prezen het muskietennet als voorbehoedmiddel tegen de malaria en vooral de eerste schreef aan het zorgvuldig gebruik van het muskietennet toe, dat hij zonder malaria te krijgen de meest beruchte streken van Centraal-Afrika had doorreisd.

De eischen waaraan een muskietennet dient te voldoen zijn de volgende: de wijde der mazen mag een zekere grootte niet overschrijden, (veel van het in den handel zijnde gaas is te wijd-mazig), scheuren en zelfs kleine gaatjes mogen er niet in voorkomen. Het net moet strak en niet met plooiën hangen, want zijn er plooiën dan vindt de anopheles een steunpunt om er door te kruipen en het is ongelooflijk door welke nauwe mazen zij nog kunnen kruipen, mits zij een geschikt steunpunt vinden; bovendien is de vlugheid, waarmede de culiciden in het algemeen en de anopheles in het bijzonder plaats en om door te kruipen ontdekken, zeer groot.

Verder mag het muskietennet niet tot op den grond afhan-

gen, maar moet onder het bed aan de matras bevestigd of ingestopt worden, want de gewoonte der anopheles om onder stoelen, kasten en bedden te kruipen zou aanleiding zijn dat men toch van onder het bed muggen binnen het muskietennet kreeg. Ook mag het gaas niet onmiddellijk tegen het bed aanhangen, daar er dan gelegenheid bestaat dat muggen buiten het net in armen of beenen, die vlak tegen het net aankomen, steken. Daar, hier te lande ten minste, de muggen ook bij dag steken, moet ook de middag-siësta binnen een dergelijk net doorgebracht worden. In Italië is buiten overdag geen mug te vinden noch te zien, maar op dezelfde plaatsen zijn er 's avonds miljoenen; hier vliegen en steken zij overdag evengoed als 's nachts als daar maar gelegenheid toe is (buiten slapen, enz.). Vroeger zijn hier in de Zaanstreek tegen de muggenplaag 's nachts alle deuren van de toen zeer gebruikelijke bedsteden met gaas voorzien geweest (Dr. MULDER. Zaandijk), zooals dit thans nog te zien is in het Czaar-Peterhuisje te Zaandam en in enkele arbeiderswoningen.

(Ned Tijdschr Geneesk 1902;46I:979-80.)