

# ANGIOÖDEM BIVERKNING VID ACE-HÄMMARBEHANDLING

**Under senare år har angioödem rapporterats som en potentiellt livshotande komplikation till behandling med ACE (angiotensin converting enzy-me)-hämmare. Diagnos och korrekt handläggning av detta tillstånd kräver kunskap om de kliniska karakteristika som angioödem med denna genes kan presentera.**

**Med sin recidivtendens utgör tillståndet en viktig differentialdiagnos till de angioödem som utlöses på grund av födoämnesintolerans, vanlig läkemedelsöverkänslighet och hereditärt angioneurotiskt ödem.**

Quinkes ödem eller, som det senare kom att kallas, angioödem beskrevs första gången av tysken Quinke 1882. Det är ett tillstånd som kännetecknas av en välavgränsad fast svullnad som oftast uppträder i ansikte, läppar, tunga, munbotten samt även larynx och trakea. Mer sällan kan även andra delar av kroppen engageras [1].

I de fall ödemet engagerar den övre luftvägen kan livshotande tillstånd uppstå. Fri och säker luftväg måste kunna garanteras patienten i alla faser av sjukdomen, vilket i vissa fall kan komma att kräva intubation eller trakeotomi. Angioödemets patofysiologiska mekanism är en dilatation av venoler och ökad vasopermeabilitet som åtföljs av extravasation av vätska i hudens djupare lager och i den submukösa vävnaden.

Flera olika genoser till tillståndet

## Författare

ANDREAS EKBORN

AT-läkare, Södertälje sjukhus

DAN BAGGER-SJÖBÄCK

docent, överläkare, lektor

LARS LUNDBLAD

docent, överläkare; båda vid öron-, näs- och halskliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

finns beskrivna (se Faktaruta), och det anses ha en nära koppling till urticaria, där ödemet dock ligger i ytliga dermis. Ett flertal olika mediatorer kan ingå i den kaskadreaktion som resulterar i den ökade vaskulära permeabiliteten, till exempel histamin, prostaglandin D<sub>2</sub>, leukotrien C och D, PAF (platelet activating factor), bradykinin, cytokiner och aktiverade komplementfaktorer [2, 3].

## Minskad nedbrytning av bradykinin

Angioödemet som uppträder i samband med behandling av ACE-hämmare anses bero på en minskad nedbrytning av bradykinin [4, 5]. Bradykinin bryts normalt ned av kininas 2 (även kallat angiotensin converting enzyme) som är det enzym som hämmas av ACE-hämmare.

Som experimentellt stöd för denna tes har man på friska försökspersoner undersökt reaktionen på intradermalt administrerat bradykinin, histamin och kodein. Kodein ger frisättning av histamin från mastceller och lokal bradykininproduktion. Efter injektion av dessa ämnen får man en lokal »wheal and flare»-reaktion (ödem och erytem). Detta hudsvår ökar efter en engångsdos captopril (ACE-hämmaren Capoten) vid injektion av såväl bradykinin som kodein men inte av histamin [4]. Således kan ACE-hämmare öka effekten av lokalt producerat bradykinin.

## Avsaknad av tidssamband

Majoriteten av de patienter som får angioödem vid behandling med ACE-hämmare får sitt första ödem i omedelbar anslutning till det att substansen satts in eller kort därefter. En mindre grupp patienter får sitt första ödem betydligt senare, i vissa fall kan det dröja upp till ett år eller längre. Ödemet kan antingen tillbakabildas spontant eller efter behandling, för att senare ibland recidivera [6-10].

I de fall då ett klart tidssamband mellan behandlingsstart och ödem saknas försvåras diagnostiken av denna farmakologiska biverkning. Avsaknaden av tidssamband är också ett särdrag som skiljer dessa angioödem från de övriga

typerna i Faktaruta, med undantaget HANÖ (hereditärt angioneurotiskt ödem).

## Mekanisk manipulation utlösande?

Enligt vissa rapporter skulle angioödemet vid ACE-hämmarbehandling kunna utlösas genom mekanisk manipulation av vävnader efter injektioner eller till och med i samband med sprayning av lokalbedövning på slemhinna [11].

I en väldokumenterad serie fall från

## Klassifikation av urticaria och angioödem

1. IgE-beroende reaktion
    - Atopisk diates
    - Specifik överkänslighet mot t ex pollen, födoämnen, läkemedel och insektsstick. Typ I-reaktioner
    - Fysikaliska stimuli: typreaktion dermatografism, men även reaktioner på exempelvis kyla, ljus och kolinerger signal (svett- och ansträngningsrelaterad)
  2. Komplementmedierade reaktioner
    - Hereditärt angioneurotiskt ödem typ 1, 2 som orsakas av C1-esteras-hämmarbrist eller dysfunktion
    - Förvärvat angioneurotiskt ödem vid lymfom då patienten utvecklar autoantikroppar mot C1-esterashämmare
    - Komplement som aktiveras av immunkomplex
    - Nekrotiserande vaskulit
    - Serumsjuka
    - Transfusionsreaktioner
  3. Icke-immunologiska
    - Direkt frisättning av histamin från mastceller på grund av ospecifika kemiska stimuli, t ex vissa opioider och röntgenkontrastmedel
    - Angioödem relaterade till ändrad arakidonsyrametabolism. Vissa former av ASA-intolerans
    - ACE hämmare relaterat angioödem
  4. Idiopatiskt angioödem
- (Fritt efter Harrisons Principles of Internal medicine [1])

en dialysklinik uppträdde anafylaktiska reaktioner med samtidigt angioödem hos flera patienter som dialyserats med återanvändna membrankassetter. De som behandlades med ACE-hämmare visade sig ha signifikant högre risk att drabbas än de icke-behandlade patienterna [12].

Teoretisk förklaring till detta förhållande har antagits vara att blodet exponerats för skadat endotel alternativt främmande material (i detta fall dialysmembran), varvid bradykinin frisätts via aktiverad Hageman-faktor (faktor 12)/kallikreinkomplex [12]. ACE-hämmare utlöser sannolikt inte ödemet direkt i dessa fall utan tycks i stället kunna predisponera vissa härför benägna patienter att utveckla angioödem.

### **Ökad incidens har inte påvisats**

ACE-hämmare är på grund av sin goda fördragbarhet och gynnsamma effekt på t ex glukosmetabolism, vänsterkammahypertrofi och njurfunktion samt sin förmåga att förbättra prognosen hos patienter med vänsterkammarsvikt ett av förstahandsmedlen vid behandling av dessa tillstånd [13]. Mot bakgrund av detta torde förskrivningen av denna grupp läkemedel kunna öka och därmed också incidensen av angioödem.

I ett nyligen publicerat material befanns behandling med ACE-hämmare pågå hos 35 procent av de patienter som sökte vård med manifest angioödem på ett amerikanskt universitetssjukhus [14]. Ur detta material gick det dock inte att utläsa om den totala incidensen av angioödem hade ökat under tiden sedan behandling med ACE-hämmare introducerats för kliniskt bruk.

Den vanligaste orsaken till angioödem anses fortfarande vara IgE-medierade reaktioner mot födoämnen och läkemedel alternativt idiopatiska reaktioner [7]. Livstidsrisken att insjukna i en enstaka episod av idiopatiskt angioödem uppges till ca 10 procent [14].

### **Infektion och allergi differentialdiagnoser**

Med noggrann anamnes och klinisk undersökning kan differentialdiagnostiken vanligtvis drivas långt (Faktaruta). Infektiösa orsaker till svullnad, t ex munbottenflegmone, måste alltid utslutas. Misstanke om IgE-medierade reaktioner (klassiska typ 1-reaktioner) kan oftast vid behov bekräftas med allergologisk utredning. Patienter med HANÖ-syndrom har också episoder med smärtfria angioödem utan klåda, men dessa patienter är i allmänhet i 20–40-årsåldern och kan vanligen uppge hereditet för tillståndet som är autosomalt dominant [2]. I typfallet uppstår

angioödem upp till ett par gånger per månad. Mortaliteten utan behandling kan uppgå till 50 procent [7] i vissa material.

Dessa patienter fordrar speciell handläggning med profylaktisk behandling i form av tranexamsyra (proteolyshämmare) och eventuellt androgenpreparat samt, inför kirurgiska ingrepp, även färskfrusen plasma.

Endast om anamnesen antyder HANÖ behöver man säkerställa diagnosen genom att mäta nivå och eventuellt aktivitet av C 1-esterashämmare och komplement C 4. Sistnämnda kan mätas meningsfullt endast under pågående anfall. Nivån är då låg vid båda formerna av HANÖ [7] (Faktaruta).

### **FALL 1**

En kvinna, 68 år, rökare, utan hereditet för angioödem eller mjukdelssvullnad, med mångårig hypertoni som tidvis har varit svårinställd, behandlades med captopril (Capoten) sedan sex år tillbaka. Drygt ett och ett halvt år efter behandlingsstart uppträdde perioder av recidiverande tungsvullnad, framför allt nattetid. Dessa besvär behandlades vid ett flertal tillfällen med kortikosteroider, olika antihistaminpreparat och adrenalin.

### **Negativ allergologisk utredning**

I oktober 1992, efter fyra år, utreddes patienten vid allergologisk klinik, då hon under den gångna sommaren hade haft sex episoder av nattlig tungsvullnad. Man kunde vid detta tillfälle inte påvisa någon IgE-medierad reaktion. I maj 1994 fick patienten kraftig tungsvullnad som kunde kuperas först efter två perorala steroiddoser och som varade totalt 24 timmar.

Patienten kom till akutmottagningen i september 1994, sex år efter insättandet av behandlingen på grund av kraftig svullnad i tunga och munbotten, vilken liksom vid tidigare tillfällen börjat till vänster vid tungroten för att sedan successivt sprida sig till att omfatta hela tungan och munbotten. Då denna svullnad, trots intag av betametason, ökat under perioden före besöket kom patienten till öron-, näs- och halsklinik. I ankomststatus noterades att rösten var grötig och att hon hade svårt att artikulera. Inga tecken på andningspåverkan förelåg vid denna tidpunkt.

### **Fiberlaryngoskop avslöjade ödem**

Vid undersökning av munhålan fann man ett uttalat och oömt icke kliande ödem i tunga och munbotten, vilket omöjliggjorde direkt insyn mot bakre svalgväggen. Fiberlaryngoskopi avslöjade ett fast glasartat ödem i tungbas

och vänster sidosträng, men en väsentligen fri luftväg då larynx inte var afficerat. Patienten var afebril och hade inga laboratoriemässiga tecken på infektion.

Man gav ytterligare 5 mg betametason, och svalgodling togs. Under natten tilltog larynxödemet och på grund av tilltagande andningssvårigheter intubades patienten med hjälp av fiberendoskop under trakeotomiberedskap. Hon sederades därefter och överfördes till intensivvårdsavdelning där hon kunde spontanandas via endotrakealtuben. Hon kunde extuberas på eftermiddagen nästa dag.

### **Besvärerna upphörde efter byte av farmaka**

Captopril ersattes med nifedipin (Plendil), och hon skrevs hem i gott skick. Efter tolv månaders uppföljning har patienten inte haft några ytterligare episoder av angioödem. Hennes hypertoni behandlas nu med losartankalium (angiotensin II-receptorantagonisten Cozaar) då hon fick yrsel av nifedipin.

### **FALL 2**

Den andra patienten är en 56-årig kvinna, rökare, utan hereditet för angioödem eller mjukdelssvullnad.

Kvinnan hade periodvis haft besvär med recidiverande urinvägsinfektioner med pyelonefrit. Hon hade diabetes mellitus typ 2 sedan 21 år, vilken behandlades med insulin sedan nio år. På grund av hyperlipidemi inleddes behandling med gemfibrozil (Lopid). Patientens hade dessutom en asymtomatisk seronegativ polyartrit. Hypertoni var känd sedan 1983 och behandlades med enalaprilat (Renitec) från och med november 1993, då man konstaterade lindrig mikroalbuminuri.

### **Episoder av angioödem**

Tio dagar efter insatt behandling fick hon en episod av angioödem som koppelades samman med en trimetoprimbehandling mot urinvägsinfektion. Ett halvår senare, under våren 1994, uppträdde ytterligare episoder av ödem, den första av dessa utan klar utlösande orsak, därefter ytterligare en med unilateral tungsvullnad som kom efter sju dagars behandling med norfloxacin (Lexinor). Samtliga dessa ödem avklingade antingen spontant eller efter farmakologisk behandling. Med anledning av detta genomgick patienten en allergologisk utredning som utföll negativt.

### **Reaktion efter gastroskopi**

I slutet av september 1994 kom patienten till öron-, näs- och halsklinikens akutmottagning på grund av progredierande svullnad i tunga och munbotten

som debuterat ett par timmar tidigare. Hon hade samma dag genomgått en fiberendoskopisk gastroskopi som ett led i en anemiutredning. Hon behandlades dessutom vid detta tillfälle sedan sex dagar med cefadroxil (Cefamox) mot en urinvägsinfektion. Patienten hade vid ankomsten artikulationssvårigheter men inte stridor eller sekretstagnation.

Undersökning av munhåla och svalg visade ett fast, oömt, inte kliande ödem i tunga och munbotten. Ödemet omöjliggjorde även hos denna patient direkt insyn mot bakre svalgväggen. Fiberlaryngoskopi avslöjade ett glasartat ödem i valleculla epiglottica samt bilateralt i svalgets sidosträngar. Epiglottis var gracil, och fickband och aryregioner var utan anmärkning.

### Behandlades med kortison och antihistamin

Patienten behandlades med kortison och antihistaminpreparat i tablettform och observerades över natten. Klar regress av ödemet observerades påföljande morgon. Patienten ansågs kunna fortsätta sin behandling med cefadroxil. Enaprilat ersattes med felodipin (Plendil), och hon uppvisade vid återbesök god kontroll av blodtrycket. Patienten har varit besvärsfri under den tolv månader långa uppföljningstiden.

### DISKUSSION

Båda de ovan beskrivna patienterna företer en sjukhistoria med återkommande angioödem som debuterat efter insatt ACE-hämmarbehandling. Denna diagnos måste byggas på sannolikheter och med uteslutande av andra tänkbara orsaker enligt Faktaruta. Avsaknaden av tids samband samt det faktum att man inte kan framprovocera eller laboratoriemässigt bekräfta reaktionen gör att uppföljningstidens längd efter utsättande av preparaten har stor betydelse för diagnosens trovärdighet.

De båda refererade fallen har vid artikelns tillkomst följts upp under mer än tolv månader och har under denna tid inte haft några fler episoder av angioödem. Hos patient nummer två har man vid tidigare utredning antagit att utvecklingen av ödem skulle kunna vara relaterad till ett antal olika utlösande faktorer såsom antibiotika, choklad eller andra födoämnen.

Sannolikheten att en person som tidigare endast fått hudreaktion (i samband med doxycyklinbehandling) under loppet av ett år skall utveckla intolerans mot ett flertal antibiotika och födoämnen och dessutom reagera mot dessa ämnen i form av renodlat angioödem utan urtikariella utslag måste betraktas som liten.

Det faktum att patienten fick en re-

aktion i anslutning till gastroskopi stämmer väl överens med tidigare rapporterade fall av denna reaktion [11]. Även i Fall 1 skulle manipulation eller någon annan lokal faktor kunna ha haft betydelse då patienten beskrev att svullnaden i stort sett alltid börjat på samma plats till vänster i tungroten. Båda patienterna beskrev recidiverande perioder av besvär samt att dessa brukar vika spontant alternativt efter farmakologisk behandling.

I bägge fallen har man sökt vård akut på sjukhus när besvären upplevts som alltför hotande. I ett av de beskrivna fallen krävdes intubation och intensivövervakning. Motsvarande behandling gavs i ett internationellt material till tre av 17 patienter medan de övriga klarade sig med enbart farmakologisk behandling och lättare övervakning [6].

### SLUTSATS

ACE-hämmarrelaterat angioödem representerar en form av farmakologisk biverkning skild från enkel IgE-medierad överkänslighet, vilken, liksom beskriven rethosta, ögonklåda och nästäppa, kan drabba patienter behandlade med denna grupp av läkemedel.

Dessa fenomen antas bero på ändrad bradykininmetabolism. Detta tillstånd bör liksom HANÖ och sedvanlig läkemedels- och födoämnesintolerans finnas med i differentialdiagnostiska överväganden vid varje fall av angioödem.

Vid påbörjande av behandling med ACE-hämmare bör patienten informeras om att svullnadstillstånd kan uppträda i bl a munhåleregionen. I dessa fall bör patienten omedelbart söka läkarvård, eftersom risk för andningspåverkan föreligger. Något specifikt diagnostiskt test är för närvarande inte tillgängligt.

Den farmakologiska behandlingen består i första hand av kortikosteroider, adrenalin och eventuellt antihistaminpreparat samt observation på sjukhus tills säker effekt på ödembildningen har uppnåtts. Denna behandlingsprincip är empiriskt grundad då några kontrollerade studier inte har utförts.

Då sporadiska angioödem som tidigare nämnts är vanliga får ödemets svårighetsgrad vägas mot styrkan i indikationen för ACE-hämmarbehandlingen innan denna seponeras. Terapi med angiotensin II-receptorantagonist kan vara ett tänkbart behandlingsalternativ då dessa läkemedel inte tycks påverka bradykininmetabolismen.

### Litteratur

1. Austen KF. Diseases of immediate type hypersensitivity. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Wilson JD, Braunwald

- E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci A, Root RK. New York; Mc Graw Hill: 12 ed, 1991: 1425-6.
2. Fantone JC, Ward PA. Inflammation. In: Rubin E, Farber JL, eds. Pathology. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1988: 34-46.
3. Persson C, Andersson M, Greiff L, Svensson C, Wollmer P, Alkner U et al. What is airway inflammation? Research and clinical forums 1992; 3: 33-47.
4. Anderson MW, de Shazo RD. Studies of the mechanism of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated angioedema: the effect of an ACE inhibitor on cutaneous responses to bradykinin, codeine, and histamine. J Allergy Clin Immunol 1990; 85(5): 856-8.
5. Gannon TH, Eby TL. Angioedema from angiotensin converting enzyme inhibitors: A cause of upper airway obstruction. Laryngoscope 1990; 100: 1156-60.
6. Roberts JR, Wuerz RC. Clinical characteristics of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. Ann Emerg Med 1991; 20: 555-8.
7. Megerian CA, Arnold JE, Berger M. Angioedema: 5 years' experience, with a review of the disorder's presentation and treatment. Laryngoscope 1992; 102: 256-60.
8. Barna JS, Frable MA. Life-threatening angioedema. Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 103: 795-8.
9. Diehl KL, Wernze H. Angioneurotic edema caused by angiotensin-converting enzyme inhibitors. Dtsch Med Wochenschr 1992; 117: 727-32.
10. Slater EE, Merrill DD, Guess HA, Poylance P, Cooper WD, Inman WH et al. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibition. JAMA 1988; 260: 967-70.
11. Peacock ME, Brennan WA, Strong SL, Prior RF, O'Neal RB, Van Dyke TE. Angioedema as a complication in periodontal surgery: report of a case. J Periodontol 1991; 62: 643-5.
12. Pegues DA, Beck-Sague CM, Woollen SW, Greenspan B, Burns SM, Bland LA et al. Anaphylactoid reactions associated with reuse of hollow-fiber hemodialyzers and ACE inhibitors. Kidney Int 1992; 42: 1232-7.
13. Materson BJ, Preston RM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in Hypertension. Arch Intern Med 1994; 154: 513-23.
14. Pigman EC, Scott JL. Angioedema in the emergency department: The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Emerg Med 1993; 11: 350-4.