

Högt luftvägshinder orsakat av ACE-hämmarutlöst angioödem

Livshotande och underrapporterad biverkning

TOBIAS KONGSTAD, AT-läkare, Länssjukhuset, Kalmar; vid tiden för studien medicinstuderande, termin 11, Skånes universitetssjukhus, Lund

GUNILLA ISLANDER, med dr, överläkare, VO intensiv- och perioperativ vård, Skånes universitetssjukhus, Lund
gunilla.islander@skane.se

Angioödem, även kallat angioneurotiskt ödem, är ett spontant övergående tillstånd som karakteriseras av svullnad i underhud och slemhinnor utan hudrodnad [1]. Tillståndet är snabbt insättande och drabbar ofta ansiktet och de övre luftvägarna (Figur 1). Svullnaden beror på lokal extravasation av vätska och plasmaproteiner från kapillärbädden. Angioödem är ofta recidiverande och kan bli livshotande om det förtränger luftvägarna. Sex dödsfall tillskrivna ACE-hämmarutlöst angioödem i luftvägarna rapporterades till Läkemedelsverket under 2005–2010, och fallserier finns beskrivna i rättsmedicinsk litteratur [2].

Angioödem indelas i arvetäta och förvärvade former (Tabell I). Förekomsten av arvetäta angioödem i befolkningen uppskattas till <2/100 000 invånare [3]. Incidensen av angioödem utlösta av läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet är ännu okänd. Speciellt för angioödem utlöst av ACE-hämmare är att det kan uppstå när som helst under behandlingen. Vanligen ses det inom den första månaden, men det finns många rapporter om debut årtal efter behandlingsstart [4–6].

Sedan ACE-hämmare introducerades 1981 har de blivit en av de enskilt viktigaste orsakerna till angioödem; internationellt rapporteras de orsaka 30–64 procent av alla angioödem [4, 5, 7].

ACE-hämmarutlöst angioödem anses vara en klassspecifik biverkning och kan utlösas av alla ACE-hämmare men finns rapporterat för alla medel inom ATC-kod C09 (ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare [ARB] och reninhämmare). Enligt bipacksedlarna för de i studien aktuella preparaten är risken för angioödem mycket varierande. För enalapril och ramipril uppges den vara 1/100–1/10 000 beroende på tillverkare. För losartan, en ARB, anges incidensen vara 1/1000–1/10 000 [8].

Patofysiologi

ACE-hämmare är läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet (RAS) genom att hämma aktiviteten hos angiotensinkonverterande enzym (ACE), ett endotelbundet enzym som konverterar angiotensin I till den potenta vasokonstriktorn angiotensin II. ACE bryter också ned peptidhormonet bradykinin till dess inaktiva metaboliter. Bradykinin aktiverar bradykininreceptorer (B1R och B2R). Aktivering av B1R resulterar i ökad endotelpermeabilitet och ökat utträde av vätska och plasmaproteiner, vilket orsakar ödemet. Aktivering av B2R resulterar i kraftig vasodilatation genom relaxation av glatta muskelceller i kärlväggen. Figur 2 visar effekten av ACE-hämmare, ARB och B2R-antagonisten ikatibant. Bra-



Figur 1. Patient där intubation krävts i samband med uttalat angioödem i tunga och svalg. Foto: Johan Persson

dykinin bryts ned också av flera andra enzymer.

METOD

Studien är godkänd av etikprövningsnämnden i Lund, och patienterna har lämnat samtycke. Endast patienter som vårdats på intensivvårdsavdelningen i Lund för högt luftvägshinder utlöst av ACE-hämmare eller ARB har

inkluderats. Patientmaterialet identifierades retrospektivt genom sökning bland relevanta primära IVA-diagnoser [9] (Tabell II). Angioödem finns inte som primär IVA-diagnos utan andra diagnoser fick användas för att hitta patientmaterialet. Två fall som var kända för oss, men där primär IVA-diagnos inte kunde återfinnas, inkluderades också. Sökningen omfattade tidsperioden 1 januari 2005 till och med 10 oktober 2010. Totalt 431 IVA-journaler granskades.

För att patienten skulle bedömas ha haft ett ACE-hämmarutlöst angioödem krävde vi dels att patienten vid hemskrivning fått diagnosen angioneurotiskt ödem (T78.3) eller ogynnsam effekt av läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet (Y52.4) med angivande av ödem i luftvägarna, dels att det i den löpande journaltexten framgick att tillståndet av specialistkompetent öronläkare eller internmedicinare bedömts som ACE-hämmarutlöst angioödem. Totalt identifierades 25 patienter. Journalerna granskades efter förutbestämda parametrar. Nationell statistik över läkemedelsbiverkningar tillhandahölls av Biverkningsenheten i Skåne. Försäljningssiffror inhämtades från Socialstyrelsen [10].

RESULTAT

Beskrivning av patientmaterialet presenteras i Tabell III.

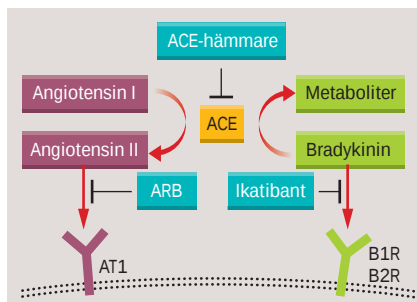
■ sammanfattat

Angioödem med högt andningshinder är en livshotande biverkning av vissa vasoaktiva läkemedel.

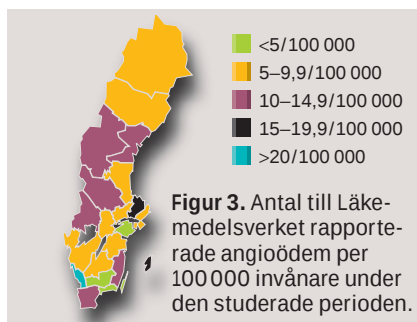
Alla läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet kan orsaka angioödem. Risken är störst vid behandling med ACE-hämmare, lägre med angiotensinreceptorblockerare. Hur stor risken är med reninhämmare är okänt. **Risikfaktorer** för att utveckla angioödem vid behandling

med ACE-hämmare är afrikanskt ursprung, arvetäta angioödem, hög ålder, rökning och allergi.

Angioödemet är ofta recidiverande, och en ansenlig del av patienterna har haft tidigare episoder av lokaliserad svullnad, ofta i luftvägarna. **Misstänkta** läkemedelsbiverkningar ska rapporteras. Det ger oss ökad kunskap och i förlängningen möjlighet att identifiera riskpatienter.



Figur 2. Angiotensinkonverterande enzym (ACE) deltar i nedbrytningen av angiotensin och bradykinin. Bilden visar på vilka receptorer dessa verkar och var tre viktiga läkemedel (ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare [ARB] och ikatibant) verkar. (AT1 = angiotensinreceptor 1, B1R respektive B2R = bradykininreceptor 1 respektive 2.)



Figur 3. Antal till Läkemedelsverket rapporterade angioödem per 100 000 invånare under den studerade perioden.

Könsfördelningen var jämn. Behandlingstid fram till det aktuella vårdtillfället var, för hela materialet, i genomsnitt 14 månader. Totalt 11 patienter (44 procent) var rökare, lika många var icke-rökare; uppgift saknades hos 3 patienter. Allergi mot minst ett läkemedel uppgavs av 4 patienter (2 lidokain, ciprofloxacin, penicillin, NSAID, venlafaxin), övriga allergier hos ytterligare 4 (2 getingstick, ägg, damm). Ingen patient uppgav allergi av båda slag. Hos 2 patienter fanns en aktuell infektion (faryngit, pneumoni), och hos ytterligare 2 individer uppgavs ett lokalt mindre trauma (tungbett, getingstick) ha varit bidragande orsak till svullnaden. I journalanteckningarna noterades att 9 patienter berättat om tidigare episoder av liknande, lokaliserad svullnad. Intubation krävdes i 10 fall, lika många män som kvinnor.

TABELL I. Översikt över olika typer av angioödem.

Typ	Orsak
Förvärvade angioödem	
Idiopatiskt angioödem	Okänd
ACE-hämmarutlöst angioödem	Ökad nivå av bradykinin
NSAID-utlöst angioödem	Ökade nivåer av leukotriener
Allergiskt angioödem	Ökad frisättning av histamin
Förvärvat angioödem	Lymfatiske maligniteter
Fysikaliskt utlösta angioödem	Trauma, vibrationer, värme/kyla
Hereditära angioödem (HAE)	
HAE I	Nedsatt mängd C1-INH ¹
HAE II	Nedsatt funktion hos C1-INH
HAE III	Normal mängd av C1-INH
	Östrogenberoende, drabbar kvinnor

¹ C1-INH = C1-esterashämmare, ett reglerande enzym i komplementkaskaden.

TABELL II. Diagnoser vid inläggning och utskrivning. (IVA-diagnos enligt Svenska intensivvårdsregistret; ARB = angiotensinreceptorblockerare.)

Kod	Diagnos	Totalt, n	ACE-hämmar-/ ARB-utlöst ödem, n
IVA-diagnos vid ankomst			
J38.4	Larynxödem	49	14
J96.9	Respiratorisk insufficiens, ospecificerad	242	3
R06.1	Stridor	56	2
T17.9	Främmande kropp i luftvägarna	24	2
T78.4	Allergi ospecificerad	15	1
Z03.6	Observation för misstänkt toxisk effekt av intagen substans	15	1
Z04.9	Undersökning och observation av icke specificerat skäl. Patienter (kända av författarna) där IVA-diagnos ej kunde återfinnas	30	0
			2
Summa		431	25
Diagnos vid hemskrivning			
T78.3	Angioneurotiskt ödem	14	
J38.4	Larynxödem	2	
T78.4	Allergi, ospecificerad	2	
T88.7	Läkemedelsreaktion UNS	2	
D82.4A	Allergisk IgE-förmedlad reaktion	1	
J02.9	Akut faryngit, ospecificerad	1	
K14.8	Andra specificerade sjukdomar i tungan	1	
R60.0X	Lokaliserat ödem, ospecificerat	1	
T88.6	Anafylaktisk chock orsakad av adekvat läkemedel	1	
Summa		25	

En patient utvecklade hjärtinfarkt i samband med debuten av angioödemet. Den enda patienten som behandlades med ARB hade tidigare reagerat lindrigt på getingstick, men kom kort tid efter behandlingsstart (i samband med nytt getingstick) att utveckla angioödem som krävde ventilatorbehandling. Patienten drabbades därefter av ytterligare två episoder av angioödem utan någon identifierbar utlösande orsak. Vid nästa getingstick utvecklades angioödem ånyo, och ARB seponerades.

Totalt vårdades patienterna 757 timmar på IVA till en kostnad av ca 980 000 kronor.

Rapportering av angioödem. I Sverige rapporterades under studieperioden angioödem, tungsvullnad och svullnad i munhåla/svalg som läkemedelsbiverkning 887 gånger till Läkemedelsverket, varav 246 rapporter (28 procent) gällde ACE-hämmare eller ARB. Rapporteringen fördelar sig ojämnt i landet (Figur 3). En successiv ökning av rapporteringen noterades. Under samma period rapporterades minst 6 personer avlidna till följd av ACE-hämmarutlöst angioödem (Tabell IV).

Varningsmärkning av journaler. Totalt 12 av de 25 studerade fallen var rapporterade till Läkemedelsverkets biverkningsenhet. Varningsmärkning av journalen var korrekt i 10 fall. I 7 fall varnade endast för det aktuella preparatet och inte för hela preparatklassen. I 3 fall var varningen fel placerad i journalen. Varningsmärkning av journalen saknades helt i 5 fall.

DISKUSSION

Vid millennieskiftet användes ACE-hämmare av uppskattningsvis 35–40 miljoner patienter globalt [11], i dag är siffran

TABELL III. Deskriptiva data av patientmaterialet (n = 25).

Variabel	Data
Ålder, median (spridning)	70 år (47–89 år)
Kön, män/kvinnor	14/11
Rökare	11 (44 procent)
Behandlingsduration före symtomdebut, median (spridning)	
Enalapril, n = 15	11 mån (1–55 mån)
Ramipril, n = 8	53 mån (1–88 mån)
Imidapril, n = 1	Okänt
Losartan, n = 1	Okänt
ACE-hämmare eller ARB ¹ som enda mediciner	2 (8 procent)
Uppgivit allergi	8 (32 procent)
varav läkemedelsallergi	4 (16 procent)
varav övrig allergi	4 (16 procent)
Typ av allergisk reaktion hos patienter som uppgivit allergisk reaktion	
Anafylaxi	1
Svullnad i luftvägar	3
Urtikaria	1
Utslag	2
Neurologiska symtom	1
Infektion i samband med insjuknandet	2 (8 procent)
Lindrigt trauma i samband med insjuknandet	2 (8 procent)
Journalanteckning om att patienten tidigare upplevt episod av liknande lokaliserad svullnad	9 (36 procent)
Intubation	10 (40 procent)
Akut farmakologisk behandling	
Steroider	25 (100 procent)
Antihistamin	13 (52 procent)
Adrenalin	13 (52 procent)
Vårdtid på IVA, median (spridning)	20 h (3–188 h)

¹ ARB = angiotensinreceptorblockerare.

sannolikt närmare 50 miljoner. Baserat på försäljningsstatistik medicinerar i Sverige uppskattningsvis 640 000 personer med ACE-hämmare och 420 000 med ARB [10]. När så många individer använder ett läkemedel kan även läkemedlets ovanliga biverkningar drabba många patienter. Stora studier [4, 12] har visat en incidens på 0,20–0,68 procent hos behandlade patienter, och en incidens av sjukhuskrävande angioödem på 0,136 procent [4].

De senaste decennierna har biverkningen noterats öka i både frekvens och allvarlighetsgrad [13]. Patienter av afrikanskt ursprung, äldre, kvinnor och allergiker samt individer som tidigare reagerat med läkemedelsutslag har visats löpa ökad risk [4, 12, 13]. Detta är i analogi med att 32 procent av våra patienter uppgav tidigare allergiska reaktioner. Det ska dock nämnas att det ofta föreligger en diskrepans mellan vad gemene man och vårdpersonal menar med allergiska reaktioner. Värt att notera är också att minst 36 procent av patienter-

na tidigare upplevt någon form av lokaliserad svullnad. Angioödem kan debutera lång tid efter insättningen av preparatet [5, 13]. Medianåldern hos de drabbade är hög, vilket speglar det faktum att det företrädesvis är en äldre population som behandlas med dessa preparat. Hög ålder har dock i stora studier visats vara en oberoende riskfaktor [4, 12].

Andelen rökare var 2–3 gånger större (44 procent) i det undersökta materialet än riksgenomsnittet 14–19 procent i åldersgruppen >65 år [14]. En tidigare studie har visat att rökare löper större risk att drabbas [15]. Mekanismen bakom detta är ännu okänd, men det är möjligt att rökning minskar aktiviteten av enzymer involverade i nedbrytningen av bradykinin. Rökning korrelerar också med ökad komorbiditet och större läkemedelskonsumtion.

Alla läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet (ATC-kod CO9) kan orsaka angioödem, och patienter som reagerat på ACE-hämmare kan reagera även på ARB. Risken har uppskattats till <7 procent [16]. Angioödem utlöst av ARB debuterar snabbare och är oftast mindre allvarliga än ACE-hämmarutlösta angioödem [17]. Om en patient som reagerat med ACE-hämmarutlöst angioödem måste behandlas med ARB, är det viktigt att informera patient och anhöriga om tidiga symtom och vikten av att söka vård vid angioödem [17].

Samtliga patienter behandlades med steroider i det akuta skedet, vilket patofysiologiskt sett saknar stöd. Det kan dock i akuta situationer vara svårt att utesluta en allergisk reaktion, speciellt eftersom det ofta saknas ett tydligt tids samband mellan reaktionen och introduktionen av ACE-hämmare. Behandling med steroider tillhör etablerad praxis vid ödem i de övre luftvägarna, oavsett genes. Antihistamin ges ofta av samma anledning, men saknar sannolikt effekt. Hälften av patienterna fick adrenalin, som kanske kan verka avsvällande.

Den viktigaste terapin är utsättning av det utlösande läkemedlet, säkerställande av fri luftväg och andningsunderstöd vid behov. Vid hereditärt angioödem används ibland tranexamsyra profylaktiskt. Det minskar konsumtionen av C1-INH, ett reglerande enzym i koagulationskaskaden. Preparatet saknar dokumenterad effekt vid ACE-hämmarutlöst angioödem. Hereditärt angioödem kan också behandlas med B2R-antagonisten ikatibant. I en nyligen publicerad studie behandlades även ACE-hämmarutlöst angioödem med ikatibant, och behandlade patienter uppvisade kortare tid till symptomfrihet än historiska kontroller (1 respektive 33 timmar) [18].

Fallbeskrivningar tyder på att ACE-hämmare verkar kunna potentiella den inflammatoriska effekten av lokala trauman [19, 20]. I vår studie uppgav två patienter »mikrotrauma« i nära anslutning till symtomdebut: getingstick respektive tungbett. Det är också välkänt att angioödem kan utlösas av mindre trauman i munhåla och svalg hos patienter med hereditärt angioödem [21], tex vid tandläkarbesök. Ett av dödsfallen (Tabell IV) inträffade i samband med tandläkarbesök [22].

I Fass anges att patienter som medicinerar med enalapril i

TABELL IV. Data över de sex dödsfall som rapporterades till Läkemedelsverket under studieperioden.

Kön	Ålder	Preparat	Behandlingsduration före symtomdebut, dygn	Kommentar
M	59	Enalapril comp	180	Känd allergi mot sulfa
M	88	Enalapril	6	Patienten varit svullen i munnen några dagar
M	72	Enalapril	6	Reaktionen kom omedelbart efter tandläkarbesök
K	76	Enalapril	1	Tidigare angioödem av sulfa och ansiktssvullnad av ibuprofen; penicillinallergi
M	69	Enalapril	1	
M	72	Enalapril	Ett fåtal dagar	

sällsynta fall kan utveckla livshotande anafylaktoida reaktioner vid hyposensibilisering för geting [8]. I en annan studie visades att mediciner med ACE-hämmare var korrelerad med allvarligare systemisk anafylaktisk reaktion vid insektssting [23]. Genetiska faktorer har länge misstänkts kunna påverka benägenheten att utveckla angioödem; tex har genetisk variabilitet i mängden aminosyror visats korrelera med ökad benägenhet att utveckla angioödem [24]. Polymorfismer i generna för ACE och bradykinin har dock inte visats ha någon sådan betydelse [25].

Det finns för närvarande inga användbara genetiska undersökningsmetoder för att identifiera riskpatienter. Inhibition av vasoceptidas har en potent antihypertensiv effekt genom att blockera både ACE och neutralt endopeptidas. Angioödem är dock en vanlig biverkning som gjort att dessa preparat inte registrerats. Experimentella studier visar att vätske- och proteinpermeabiliteten påverkas mest av inhibition av neutralt endopeptidas [26].

Av de 25 studerade fallen hade 12 rapporterats till Läkemedelsverket, som uppskattar att endast 1–10 procent av alla biverkningar rapporteras. Att närmare hälften av de studerade fallen rapporterats speglar både allvaret i tillståndet men kanske även ökande medvetenhet och intresse. Rapporteringen uppvisar stora geografiska skillnader. Detta kan inte förklaras av genetiska skillnader i befolkningen, skillnader i tillståndets utbredning eller olika terapitraditioner, utan snarare av skillnader i rutiner för (och benägenhet) att rapportera läkemedelsbiverkningar.

Enligt Läkemedelsverkets föreskrifter ska den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvård rapportera allvarliga läkemedelsbiverkningar till Läkemedelsverket [27]. De läkemedelsbiverkningar som resulterar i IVA-vård borde rimligen klassificeras som allvarliga och därför anmälas. Genom biverkningsrapportering kan vi få mer kunskap och därmed kanske bättre möjligheter att identifiera riskpatienter.

Sjukhusvård generellt, och IVA-vård speciellt, är mycket kostsam. Enbart kostnaden för intensivvård för dessa patienter uppskattades till ca 980 000 kronor. Att förebygga denna typ av biverkningar kan innebära stora mänskliga och ekonomiska vinster. Förstagångsfallen är sannolikt svåra att före-

bygga, men ett observandum är att minst 9 patienter i materialet hade upplevt tidigare episoder av likartad svullnad. En del av dessa fall skulle kanske ha kunnat undvikas. Beräknat på 640 000 användare [10] och en uppskattad incidens av sjukhuskrävande ACE-hämmarutlöst angioödem på 0,15 procent [4] skulle runt 960 patienter årligen drabbas i Sverige. Incidensen kan dessutom förväntas öka i takt med ökad förskrivning och åldrande befolkning.

Som ett kuriosum kan nämnas att mörk choklad nyligen rapporterats ha en effekt liknande den hos ACE-hämmare [28]. Det finns också en fallbeskrivning där en 93-årig ACE-hämmanbehandlad kvinna drabbades av ett mycket långvarigt angioödem efter att ha ätit mörk choklad [29]. Även en av patienterna i vårt material uppgav att symtomen debuterade i samband med chokladintag.

SLUTSATS

Högt luftvägshinder orsakat av ACE-hämmare och ARB är en livshotande och underrapporterad biverkning. Risken att drabbas är liten men viktig att känna till, eftersom så många patienter behandlas. Det finns stora geografiska skillnader i rapporteringen. En ökad nationell vaksamhet för läkemedelsbiverkningar, och rapportering av desamma, efterlyses.

Vi vill med denna artikel inte avråda från behandling med ACE-hämmare där sådana är indicerade utan endast öka medvetenheten hos svenska läkare och vårdgivare om ACE-hämmanutlöst angioödem. Den viktigaste terapeutiska åtgärden är utsättning av misstänkt läkemedel. Rådande praxis hos patienter som reagerat på ACE-hämmare är oftast byte till ARB, men även dessa kan utlösa angioödem. I situationer där allergiskt inslag inte kan uteslutas är engångsdoser av antihistamin, steroider och adrenalin ett relativt ofarligt alternativ. Ikatibant är inte registrerat för detta tillstånd men har i en öppen studie visat lovande resultat [18].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Ulrica Lindell har bidragit med att ta fram data, Johan Persson har bidragit med faktauppgifter.*

REFERENSER

- Zuberbier T, Grattan C, Maurer M. Urticaria and angioedema. Berlin/Heidelberg: Springer Verlag; 2009. p. 117–27.
- Dean DE, Schultz DL, Powers RH. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. J Forensic Sci. 2001;46(5):1239–43.
- Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, et al. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. Hypertension. 2008;51(6):1624–30.
- Sondhi D, Lippmann M, Murali G. Airway compromise due to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: clinical experience at a large community teaching hospital. Chest. 2004;126(2):400–4.
- Farmaceutiska specialiteter i Sverige (Fass); 2010 [citerat 5 december 2010]. <http://www.fass.se>
- Svenska intensivvårdsregistret [citerat 15 maj 2011]. <http://www.icuregsw.se/Documents/Guidelines/Diagnoser2011.pdf>
- Messerli F, Nussberger J. Vasoepitidase inhibition and angio-oedema. Lancet. 2000;356(9230):608–9.
- Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. Arch Intern Med. 2005;165(14):1637–42.
- Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. Clin Exp Allergy. 2010;40(1):50–61.
- Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Eval Clin Pract. 2004;10(4):499–509.
- Rosenborg S. Korsreaktivitet mellan ACE-hämmare och angiotensin-receptorblockerare. Läkartidningen. 2010;107(7):444.
- Bas M, Greve J, Stelter K, et al. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. Ann Emerg Med. 2010;56(3):278–82.
- Simmons BB, Folsom MA, Bryden LA, et al. Angioedema after local trauma in a patient on angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. J Am Board Fam Med. 2008;21(6):577–9.
- Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase – a study of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(5):1047–54.
- Duan QL, Nikpoor B, Dube MP, et al. A variant in XPNPEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. Am J Hum Genet. 2005;77(4):617–26.
- Bas M, Hoffmann TK, Tiemann B, et al. Potential genetic risk factors in angiotensin-converting enzyme-inhibitor-induced angio-oedema. Br J Clin Pharmacol. 2010;69(2):179–86.
- Persson J, Morsing P, Grände PO. Vasoepitidase inhibition with omapatrilat increases fluid and protein microvascular permeability in cat skeletal muscle. J Hypertens. 2004;22(3):637–44.
- Föreskrifter om ändring i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:12) om säkerhetsövervakning av läkemedel. LVFS 2006:4.
- Persson IA, Persson K, Hägg S, et al. Effects of cocoa extract and dark chocolate on angiotensin-converting enzyme and nitric oxide in human endothelial cells and healthy volunteers. J Cardiovasc Pharmacol. 2011;57(1):44–50.