

Forekomst af angioødem ved blokering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Hannah Elena Suhrs¹ & Hans Ibsen²

OVERSIGTSARTIKEL

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
2) Kardiologisk Afsnit, Holbæk Sygehus

RESUME

Angioødem er en sjælden, men potentielt livstruende bivirkning af behandling med medikamenter, der blokerer renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Ved gennemgang af klinisk kontrollerede studier har vi vurderet forekomsten. Vi kan konkludere, at angiotensinreceptorblokkerbehandling kan afprøves efter angiotensinkonverterende enzym-inhibitor (ACE-I)-induceret angioødem. Vurderingen skal ske på individbasis under hensyntagen til sværhedsgraden af det tidligere tilfælde og indikationens tyngde. Risikoen ved ACE-I er størst hos personer, der har haft angioødem af andre grunde.

Angioødem er en sjælden, men potentielt livstruende bivirkning af medicin, der interfererer med renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). Dette gælder især angiotensinkonverterende enzym-inhibitorer (ACE-I), men angioødem er også registreret ved brug af angiotensin II-receptor-blokkere (ARB) og den direkte reninhæmmer aliskiren. Det er derfor en bivirkning, der er af betydning for patienter med hypertension, kardiovaskulære sygdomme og diabetes. I 2009 blev der i den primære sundhedssektor registreret 453.610 personer i behandling med en ACE-I, 256.560 personer i behandling med en ARB og 4.809 personer i behandling med en direkte reninhæmmer [1].

Angioødem er karakteriseret ved en pludselig indsættende hævelse, hyppigst af ansigtshuden og

mundhulens slimhinder. Involvering af larynx og viscera kan også forekomme. Tilstanden kan kun adskilles fra arveligt eller erhvervet angioødem via patienthistorien, C1-esterase-inhibitor-niveau og komplement-assays [2].

Angioødem som følge af behandling med ACE-I er veldokumenteret i litteraturen, hvor der er rapporteret om incidenser på 0,1-2,2% [3, 4]. Bivirkningen indtræder oftest inden for de første dage til uger efter påbegyndelse af behandlingen, men der kan forekomme tilfælde efter flere års behandling [4].

ACE-I virker ved at blokere omdannelsen af angiotensin I til angiotensin II, der er en potent vaso-konstriktor, og ved at øge den lokale koncentration af bradykinin og substans P, der er potente vasodilatorer. Bradykinin og substans P nedbrydes af ACE til inaktive peptider. Hvis ACE ikke er til stede, kan bradykinin nedbrydes af carboxypeptidase N til des-Arg-bradykinin, der også virker kardilaterende. Det er denne forhøjede koncentration af bradykinin, des-Arg-bradykinin og substans P, som menes at forårsage hoste og angioødem hos patienter, der er i ACE-I-behandling [5].

ARB er en nyere klasse af effektive RAAS-inhiberende stoffer, som virker ved at blokere interaktionen mellem angiotensin II og angiotensin II-receptoren (AT1-R). Eftersom ACE ikke indgår i denne mekanisme, burde bradykinin- og substans P-niveauet teoretisk set ikke blive påvirket. Alligevel er der rapporteret om tilfælde af angioødem i forbindelse med ARB-behandling, hvilket sætter spørgsmålstegn ved ætiologien [6].

Der er blevet forsket intensivt i angiotensin II-AT2-R's rolle og mulige samspil med AT1-R.

Ved behandling med ARB stiger koncentrationen af angiotensin II i blodet, og da AT2-R er ublokeret, stimuleres denne. I nogle væv tyder det på, at AT2-R-induceret NO-syntese afhænger af frigivelsen af endogen bradykinin [7]. Dette kan måske forklare en mulig involvering af bradykinin i ARB-induceret angioødem.

ARB er vist at være effektive blodtryksænkende midler [8], der desuden giver renoprotektion hos patienter med diabetisk nefropati [9]. Ydermere reduceres tilfælde af apopleksi hos hjøriskopatienter med forhøjet blodtryk og venstre ventrikel-hypertrofi [8].



Angiotensinkonverterende enzym-hæmmer-induceret angioneurotisk ødem (med tilladelse fra Dr. Murat Bas, München, Tyskland).

Det er ligeledes dokumenteret, at ARB på lige fod med ACE-I reducerer mortaliteten hos patienter med hjertesvigt og patienter med hjerte-kar-sygdom eller patienter med diabetes med organskade [10].

Det nyeste medikament inden for RAAS-inhibitorer er den direkte renininhæmmer aliskiren, som blev introduceret på markedet i 2007. Den blodtryks-sænkende effekt af aliskiren har vist sig at være lige så overbevisende som effekten af losartan [11], ramipril [12], hydrochlorthiazid [13] og atenolol [14].

Formålet med nærværende oversigtsartikel er at afklare følgende problemstillinger:

- Hvor hyppig er incidensen af angioødem ved behandling med ACE-I versus behandling med ARB?
- Er det hensigtsmæssigt at afprøve effekten af en ARB, efter at patienten har fået angioødem under behandling med en ACE-I?
- Er der en risiko ved at behandle en patient med ARB-induceret angioødem med en ACE-I?
- Giver behandling med den direkte reninhæmmer (aliskiren) risiko for angioødem?

MATERIALE OG METODER

Der er udført litteratursøgning i PubMed-databasen med *MeSH*-søgeordene *antihypertensive agents and adverse effects, angiotensin converting enzyme inhibitors and adverse effects* og *angiotensin II type 1 receptor blockers and adverse effects*. På alle søgninger var *limits: humans, clinical trial, english and core clinical*

journals. Desuden blev der søgt i PubMed-databasen med søgeordene *aliskiren and adverse effects med limits humans and english*. Efter gennemlæsning af resumeer inkluderedes 15 kliniske studier, hvori der blev rapporteret om incidensen af angioødem. Referencelister fra de inkluderede artikler blev derefter gennemgået for at finde yderligere nøgleartikler.

RESULTATER

Studiedesign og patientkarakteristika, der er af betydning for den observerede hyppighed af angioødem, er indhentet fra en række store studier af medikamenter, der interfererer med RAAS. Flere studier er ikke medinddraget i denne gennemgang, da der i det publicerede materiale ikke findes opgørelser af incidensen af angioødem.

Angioødem rapporteres som bivirkning i syv studier, hvor ACE-I sammenlignes med andre antihypertensiva. Relevante data og resultater er vist i **Tabel 1**.

I Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [15] sammenlignes behandling med lisinopril, chlortalidon, amlodipin og doxazosin hos hypertensive patienter. I dette studie fandt man en overhyppighed af angioødem hos sorte.

The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE) [16] er et studie med patienter, der var i højrisiko for at få kardiovaskulær sygdom og enten fik ramipril eller placebo. Blandt patienterne i placebogruppen tog 3,4% en ACE-I det første år, stigende til at 12,3% gjorde det det femte år [17].



TABEL 1

Angioødemhyppigheder for angiotensinkonverterende enzym-hæmmer versus diuretika/calciumantagonist/ α -blokerende middel/omapatrilat^a/placebo.

	ALLHAT-studiet [15]	HOPE-studiet ^b [16]	PROGRES-studiet [18]	SOLVD treatment-studiet [21]	SOLVD prevention-studiet [22]	OVERTURE-studiet ^b [23]	OCTAVE-studiet [24]
Opfølgingsperiode	6 år	5 år	4 år	41,4 mdr.	37,4 mdr.	14,5 mdr.	6 mdr.
Totalt antal deltagere	42.418	9.297	6.105	4.228	2.569	5.770	25.302
Patientgruppe	Hypertensive > 55 år	Højrisikopatienter for CVD	TCI/apopleksi inden for seneste 5 år	LVEF < 35% – CHF	LVEF < 35% + CHF	NYHA II-IV	Hypertensive
Alder, år	55-75	> 55	–	21-80	21-80	–	18-95
Alder, år, middel (SD)	66,2 (7,88)	66 (7)	64	59,1	61	63,5	56,9
<i>Angioødemhyppighed, %</i>							
ACE-I-gruppe	0,41	0,4	0,1	1,4	3,8	0,5	0,68
Omapatrilatgruppe	–	–	–	–	–	0,8	2,17
Diuretikagruppe	0,05	–	–	–	–	–	–
CCB-gruppe	0,03	–	–	–	–	–	–
AB-gruppe	0,06	–	–	–	–	–	–
Placebogruppe	–	0,2	0,0	1,4	4,1	–	–

AB = α -blokerende middel; ACE-I = angiotensinkonverterende enzym-hæmmer; CCB = calciumantagonist; CHF = kronisk hjerteinsufficiens; CVD = kardiovaskulær sygdom; LVEF = venstre ventrikel-uddrivningsfraktion; SD = standardafvigelse; TCI = transitorisk cerebral iskæmi.

a) Omapatrilat er både en ACE- og neutral endopeptidase-antagonist. b) Personer, der tidligere har haft angioødem, er ekskluderet fra studiet.

Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) [18, 19] er et studie af virkningen af perindopril eller placebo hos patienter, der har haft transitorisk cerebral iskæmi eller apopleksi inden for de seneste fem år.

Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) [20] består af to dobbeltblindede, randomiserede studier af enalaprilbehandling kontra placebo: SOLVD-studiet af patienter med venstre ventrikel-udrivningsfraktion (LVEF) < 35% og kronisk hjertesvigt [21] samt SOLVD-studiet af patienter med venstre ventrikel-udrivningsfraktion < 35% uden kronisk hjertesvigt [22].

Omapatrilat versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) [23] er et studie af omapatrilat- eller enalaprilbehandling hos hjertesvigtspatienter NYHA-gruppe II-IV.

I Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs Enalapril (OCTAVE) [24] sammenlignes behandling med omapatrilat og enalapril hos hypertensive patienter. Man kunne konstatere, at angioødem forekom tre gange hyppigere blandt sorte sammenlignet med hvide og fire gange hyppigere blandt patienter med tidligere medicinallergier end hos patienter uden kendt medicinallergi [25].

Bivirkningsprofilen for ARB er beskrevet i fire store studier, hvor ARB er blevet sammenlignet med andre antihypertensiva. Hyppigheden af angioødem fremgår af **Tabel 2**.

Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) [8, 26] er et studie af hypertensive patienter, der har venstre ventrikel-hypertrofi påvist ved ekg (LVH-EKG) og allokeres til losartan eller atenolol.

I The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular

Disease (TRANSCEND) [27, 28] randomiseredes ACE-I-intolerante patienter med central/perifer karsygdom eller diabetes mellitus med organskade til telmisartan eller placebo. Årsagen til ACE-I-overfølsomhed var hos 75 patienter (1,3%) angioødem eller anafylaksi. Af disse patienter var der ingen i telmisartangruppen og én i placebogruppen, der fik angioødem [29]. Ved studiets afslutning tog 5,8% i telmisartangruppen og 7,6% i placebogruppen ARB ud over studiemedicinen.

Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) [30] består af tre uafhængige, parallelt forløbende, placebokontrollerede studier, hvoraf man i to har dokumenteret incidensen af angioødem [31]. I CHARM-added-studiet randomiseredes patienter med LVEF < 40% og NYHA-klasse II-IV til candesartan eller placebo. Alle patienter, der fik angioødem, var i ACE-I-behandling [32]. I CHARM-alternative blev patienter med hjertesvigt randomiseret til candesartan eller placebo. Tre tilfælde af angioødem opstod blandt de 39 patienter i candesartangruppen, som de var inkluderet i, fordi de tidligere havde haft angioødem eller anafylaksi på ACE-I-behandling [33].

I de følgende fire studier er ACE-I sammenlignet med ARB, og hyppigheden af angioødem er rapporteret. Data er præsenteret i **Tabel 3**.

ONTARGET [10] er et studie med patienter, der havde central/perifer karsygdom eller diabetes mellitus med organskade og blev randomiseret til ramipril eller telmisartan. Ved studiets afslutning tog 83,7% ACE-I og 3,3% ARB i ramiprilgruppen, og 6,4% tog ACE-I og 85,6% ARB i telmisartangruppen.

Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) [34] er et studie af patienter, der havde postmyokardieinfarkt og blev randomiseret til valsartan eller captopril.

TABEL 2

Angioødemhyppigheder for angiotensinreceptorblokker versus betablokker/placebo.

	LIFE-studiet [26]	TRANSCEND-studiet [27]	CHARM-added-studiet [32]	CHARM-alternative-studiet [33]
Opfølgingsperiode	4 år	4 år	41 mdr.	33,7 mdr.
Totalt antal deltagere	9.193	5.926	2.548	2.028
Patientgruppe	Hypertensive med LVH-EKG	Central/perifer karsygdom/ DM med organskade	NYHA II-IV og LVEF < 40%	Hjertesvigt
Alder, år	55-80	> 55	> 18	> 18
Alder, år, middel (SD)	66,9 (7,0)	66,9	64	67
Angioødemhyppighed,%	–	–	–	–
ARB-gruppe	0,1	0,07	0,15	0,1
BB-gruppe	0,2	–	–	–
Placebogruppe	–	0,10	0,23	0

ARB = angiotensinreceptorblokker; BB = betablokker; DM = diabetes mellitus; LVEF = venstre ventrikel-udrivningsfraktion; LVH-EKG = venstre ventrikel-hypertrofi påvist ved ekg; SD = standardafvigelse.

I Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) [35] blev patienter, der havde post-myokardieinfarkt med hjertesvigt ± venstre ventrikel-dysfunktion, randomiseret til losartan eller captopril.

I Evaluation of Losartan in the Elderly Study (ELITE I) [36] randomiseredes patienter med hjertesvigt til losartan eller captopril.

Der er begrænsede data vedrørende incidensen af angioødem, når det gælder anvendelsen af aliskiren, men i en nyere metaanalyse [37] af 12 randomiserede, kontrollerede studier af aliskiren hos flere end 12.000 patienter med hypertension er incidensen af forskellige bivirkninger rapporteret. I de kortvarige studier fandt man en lavere incidens af angioødem/urticaria i behandlingsgruppen (0,2% på 150 mg og 0,3% på 300 mg) end i placebogruppen (0,5%). To ud af seks tilfælde i aliskirengruppen skyldtes angioødem, hvilket gjaldt for fire ud af otte tilfælde i placebogruppen. I langtidsstudierne var incidensen af angioødem/urticaria hos patienter, der var i aliskirenmonoterapi, lav (0,4%) og af samme hyppighed som hos patienter, der var i ACE-I- (0,5%), ARB- (0%) eller thiazidbehandling (0,4%).

Novartis Pharmaceuticals beskriver i indlægssedlen for Tekturna [38], at aliskiren er blevet evalueret for sikkerheden hos flere end 6.460 patienter, hvoraf 1.740 blev behandlet i over seks måneder. Blandt disse patienter blev der rapporteret om to tilfælde af aliskirenassocieret angioødem med respiratoriske symptomer og to tilfælde af periorbitalt ødem uden respiratoriske symptomer. Dette giver en incidens på 0,06%.

DISKUSSION

Det ses, at opfølgingsperioden varierer fra seks måneder til seks år. Det er sandsynligt, at kortere varig-

hed af nogle af studierne kan medvirke til en lavere incidens af angioødem, eftersom man i ALLHAT observerede, at en tredjedel af de patienter, der reagerede med angioødem, fik dette efter det første år [4]. Underrapportering eller manglende erkendelse af lette tilfælde af angioødem som følge af, at en præcis definition på lidelsen i en del studier ikke har været udarbejdet, er ikke utænkelig. Der kan også foreligge en selektion, der ikke er nøje redegjort for i alle studier, nemlig udeladelse af patienter med tidligere ACE-I-allergi/angioødem. I beskrivelsen af inklusions- og eksklusionskriterier fremgår det sjældent, om patienten tidligere har haft angioødem, hvis ikke tilfældet var forbundet med behandling med et af studiepræparaterne. Præcise kriterier for, hvordan man forholder sig i sådan en situation, findes kun i OCTAVE. I OVERTURE, HOPE og ELITE I beskrives det dog, at patienter med tidligere overfølsomhed over for den aktive behandling blev ekskluderet. Det er sandsynligt, at hvis der ikke er præcise kliniske retningslinjer, vil en patient med tidligere angioødem uanset årsag blive ekskluderet, hvilket fører til en lavere incidens af angioødem.

Forekomsten af allergier er ikke klart beskrevet i studierne. Ligeledes er brugen af andre farmaka, der er associeret med angioødem (f.eks. salicylater) ikke konsekvent beskrevet. Derfor kan det ikke udelukkes, at nogle tilfælde af angioødem har haft andre årsager end studiemedicinen; en problemstilling randomisering dog bør udjævne.

Ydermere er det hævdet, at størstedelen af tilfældene af angioødem er af idiopatisk oprindelse [39]. Det er derfor tænkeligt, at personer, der har haft angioødem ved indtag af andre medikamenter eller fødeemner, har større risiko for at få ACE-I-udløst angioødem, og omvendt, at der blandt personer med ACE-I-udløst angioødem selekteres en gruppe med



TABEL 3

	ONTARGET-studiet [10]	VALIANT-studiet [34]	OPTIMAAL-studiet [35]	ELITE-I-studiet* [36]
Opfølgingsperiode	56 mdr.	3 år	2,7 år	48 uger
Totalt antal deltagere	17.118	9.818	5.477	722
Patientgruppe	Central/perifer karsygdom/ DM med organskade	Post-MI	Post-MI-hjertesvigt ± LV-dysfunktion	Hjertesvigt
Alder, år	> 55	> 18	> 50	> 65
Alder, år, middel (SD)	66,9	72,8 (3,8)	67,4 (9,8)	73,5
Angioødemhyppighed,%				
ARB-gruppe	0,1	0,3	0,4	0,0
ACE-I-gruppe	0,3	0,5	0,8	0,8

Angioødemhyppigheder for angiotensinkonverterende enzym-hæmmer versus angiotensinreceptorblokker.

ACE-I = angiotensinkonverterende enzym-hæmmer; ARB = angiotensinreceptorblokker; DM = diabetes mellitus; LV = venstre ventrikel; MI = myokardieinfarkt; SD = standardafvigelse.

a) Personer, der tidligere har haft angioødem, er ekskluderet fra studiet.

særlig høj risiko for samme fænomen ved brug af andre medikamenter. Der kunne dog kun påvises en meget beskedent øget risiko ved skift til ARB.

I to studier (OCTAVE og ALLHAT) peges der på, at patienter af afrikansk afstamning har en forøget risiko for at få angioødem, på trods af at patienter af afrikansk afstamning kun er repræsenteret med nogle få procent. En mere præcis afklaring ville kræve studier med ligelig fordeling af etniske grupper.

I de studier, hvor ACE-I sammenlignes med ARB, kunne det være interessant at få oplyst, om tilfælde af angioødem i ARB-gruppen fandt sted hos de personer, der tog ACE-I sideløbende med studiemedicinen.

I flere mindre, ikke-randomiserede studier er behandling med en ARB efter et tilfælde af angioødem ved brug af en ACE-I blevet undersøgt. I en retrospektiv analyse af 64 patienter, der fik angioødem ved ACE-I-behandling, var opfølgingsdata for 54 patienter tilgængelige. Af dem påbegyndte 26 patienter ARB-behandling, og angioødemet forsvandt hos 17 (65%). Fire patienter oplevede en forbedring (15%), og fem havde ingen effekt (19%) [3].

I en rapport om ACE-I-associeret angioødem blandt ti patienter, der skiftede til ARB-behandling, fandt man ingen tilfælde [40].

Ved behandling med ARB ses det, at incidensen i to ud af fire studier er lavere end incidensen ved placebo eller det sammenlignede medikament, og når ARB sammenlignes med ACE-I, ses der ligeledes en lavere incidens af angioødem. Fund, der taler for, at ARB er væsentligt sikrere end ACE-I, er, at der i CHARM-*alternative* kun rapporteredes om angioødem hos tre ud af 39 patienter (< 1%), som alle tidligere havde haft angioødem eller anafylaksis ved ACE-I-behandling.

I TRANSCEND udviklede ingen af de 75 patienter med ACE-I-associeret angioødem eller anafylaksi angioødem ved ARB-behandlingen.

KONKLUSION

Medikamenter, der blokerer RAAS, er af stor betydning for forebyggelse og behandling af kardiovaskulære komplikationer. Den alvorlige bivirkning, angioødem, er sjældent forekommende, men har alligevel en incidens på 0,5-0,8% (medianværdi: 0,59%) ved brug af ACE-hæmmere og på 0,1-0,3% (medianværdi: 0,15%) ved brug af ARB.

Det står fast, at en patient, der har haft ACE-hæmmer-induceret angioødem, aldrig igen må behandles med en ACE-hæmmer, men på baggrund af ovenstående resultater må det konkluderes, at ARB-behandling kan afprøves efter ACE-I-induceret angioødem. Vurderingen bør dog ske på individbasis under hensyntagen til sværhedsgraden af det tidligere tilfælde og indikationens tyngde. Behandlingen bør påbegyndes under nøje observation og efter grundig information.

Der findes ingen dokumentation, der kan belyse hyppigheden af ACE-I-udløst angioødem efter ARB-induceret angioødem. De studier, hvor man rapporterer om angioødem i forbindelse med aliskirenbehandling, er få, men data peger i retning af, at denne bivirkning forekommer yderst sjældent og på placebo-niveau.

Der er behov for data, der kan belyse risikoen for angioødem ved aliskirenbehandling hos personer, der har haft fænomenet ved brug af ACE-hæmmere.

KORRESPONDANCE: Hans Ibsen, Kardiologisk Afsnit, Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus, Smedelundsgade 60, 4300 Holbæk. E-mail:hib@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 27. oktober 2011

FØRST PÅ NETTET: 9. januar 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

Artiklen bygger på en større litteraturn gennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

1. Statistik over behandling med blodtryksmidler – Lægemiddelstyrelsen <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/statistik-priser-og-tilskud/statistik-og-analyser/statistik/behandling-med-blodtryksmidler.aspx> (16. sept 2001).
2. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161:2417-29.
3. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L et al. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 2004;164:910-3.
4. Pillar LB, Ford CE, Davis BR et al. Incidence and predictors of angioedema in elderly hypertensive patients at high risk for cardiovascular disease: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8:649-56.
5. Molinaro G, Cugno M, Perez M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:232-7.
6. Chiu AG, Krowiak EJ, Deeb ZE. Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists: challenging our knowledge of angioedema and its etiology. *Laryngoscope* 2001;111:1729-31.
7. Steckelings UM, Kaschina E, Unger T. The AT2 receptor – a matter of love and hate. *Peptides* 2005;26:1401-9.
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
9. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 Sep 20;345(12):870-878.
10. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.



FAKTABOKS

Angioødem er en potentiel livstruende bivirkning af behandling med medikamenter, der blokerer renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Ved behandling med angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmere er incidensen på 0,5-0,8%.

Ved behandling med angiotensin-II-antagonister er incidensen på 0,1-0,3%, i flere undersøgelser var den på placeboniveau.

Ved behandling med den direkte reninhæmmer aliskiren kan angioødem forekomme, men det sker sjældent.

ACE-hæmmere er kontraindicerede ved tidligere ACE-hæmmer-induceret angioødem.

Det er ikke kontraindiceret at forsøge behandling med en angiotensinreceptorantagonist efter ACE-hæmmer-induceret angioødem under hensyntagen til indikationens styrke og god observation.

11. Stanton A, Jensen C, Nussberger J et al. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003;42:1137-43.
12. Andersen K, Weinberger MH, Egan B et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2008;26:589-99.
13. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J et al. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation* 2009;119:417-25.
14. Dietz R, Dechend R, Yu C-M et al. Effects of the direct renin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008;9:163-75.
15. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens* 1996;9:342-60.
16. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. The HOPE study investigators. *Can J Cardiol* 1996;12:127-37.
17. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
18. PROGRESS – Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: characteristics of the study population at baseline. Progress Management Committee. *J Hypertens* 1999;17:1647-55.
19. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
20. Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) – rationale, design and methods: two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 1990;66:315-22.
21. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
22. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
23. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J-L, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.
24. Kostis JB, Packer M, Black HR et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103-11.
25. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637-42.
26. Dahlöf B, Devereux R, de Faire U et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group. *Am J Hypertens* 1997;10:705-13.
27. Teo K, Yusuf S, Sleight P et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52-61.
28. Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
29. Haymore BR, DeZee KJ. Use of angiotensin receptor blockers after angioedema with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:83-4.
30. ChARM-Programme Investigators. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C et al. Candesartan in heart failure—assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *J Card Fail* 1999;5:276-82.
31. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail* 2003;5:261-70.
32. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
33. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
34. White HD, Aylward PEG, Huang Z et al. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation* 2005;112:3391-9.
35. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
36. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
37. White WB, Bresalier R, Kaplan AP et al. Safety and tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren: a pooled analysis of clinical experience in more than 12,000 patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:765-75.
38. TEKTURNA (aliskiren) – high blood pressure treatment www.tekturna.com/index.jsp (16. sept 2011).
39. Leung DY, Diaz LA, DeLeo V et al. Allergic and immunologic skin disorders. *JAMA* 1997;278:1914-23.
40. Gavras I, Gavras H. Are patients who develop angioedema with ACE inhibition at risk of the same problem with AT1 receptor blockers? *Arch Intern Med* 2003;163:240-1.

AKADEMISKE AFHANDLINGER

Lykke Grubach:

The role of hox and polycomb genes in acute myeloid leukemia

Ph.d.-afhandling

E-MAIL: lykke.grubach@ki.au.dk

UDGÅR FRA: Hæmatologisk Afdeling R, Aarhus Universitetshospital.

FORSVARET FANDT STED: den 9. marts 2012.

BEDØMMERE: Stephen Hamilton Dutoit, Per Guldberg og Gunnar Juliusson, Sverige.

VEJLEDERE: Charlotte Guldberg Nyvold, Eigil Kjeldsen og Nedime Serakinci.

Tanja Tvistholm Sikjær:

Treatment of hypoparathyroidism with subcutaneous PTH (1-84) injections. Effects on skeleton, muscle function and quality of life

Ph.d.-afhandling

E-MAIL: Tanja.sikjaer@gmail.com

UDGÅR FRA: Medicinsk Endokrinologisk Afdeling MEA, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitetshospital, Tage-Hansens Gade.

FORSVARET FINDER STED: den 16. marts 2012, kl. 12.00, Biokemisk Auditorium 6, Bygning 1170, Ole Worms Allé, Aarhus.

BEDØMMERE: Jens Otto Lunde Jørgensen, Lars Hylstrup og Richard Eastell, Storbritannien.

VEJLEDER: Lars Rejnmark, Niels Ørtenblad og Leif Mosekilde.