

Icatibant er en ny behandlingsmulighed ved livstruende angiotensinkonverterende enzym-inhibitor-udløst angioødem

Søren Fast¹, Emil Henningsen² & Anette Bygum²

KASUISTIK

1) Øre-næse-hals
Afdeling F, Odense
Universitetshospital, og
2) Hudafdeling I og
Allergicentret, Odense
Universitetshospital

Angioødem, der involverer luftvejene, er potentielt livstruende og hyppigst relateret til komplement C1-inhibitor-mangel, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-inhibitor-behandling eller anafylaksi. Ved ACE-hæmmer-behandling udvikles der angioødem hos op til 0,7% af patienterne [1], hvilket kombineret med en stor behandlingspopulation medfører, at ACE-hæmmere er en hyppig årsag til angioødem. Patofysiologien ved ACE-hæmmer-udløst angioødem involverer bradykinin (BK)-induceret aktivering af vaskulære BK-B2-receptorer [2]. Icatibant, der er en BK-B2-receptor-antagonist, blev i 2009 indregistreret i Danmark til behandling af hereditært angioødem (HAE). På baggrund af fælles patofysiologiske karakteristika er det sandsynligt, at icatibant også er effektivt til behandling af ACE-hæmmer-udløst angioødem [3]. Vi præsenterer den første danske patient med icatibantbehandlet livstruende ACE-hæmmer-udløst angioødem.

SYGEHISTORIE

En 78-årig kvinde blev indbragt til skadestuen afonisk pga. svært angioødem af tunge, mundbund, ansigt og hals. Hun blev initialt behandlet med methylprednison succinat og clemastin givet intravenøst suppleret med adrenalin inhalationer. Angioødemet progre-

dierede over de næste 30 minutter og bredte sig til larynx, hvorfor patienten på vital indikation fik foretaget vågen nasal fiberskopisk intubation under traekotomiberedskab. Angioødemet var opstået to timer inden ankomst til skadestuen uden oplagte provokerende faktorer i form af infektion eller allergisk reaktion. Ved opslag i den personlige elektroniske medicinprofil (PEM) fandt man ud af, at patienten var behandlet med enalapril gennem 42 måneder, hvorfor arbejdshypotesen blev ACE-hæmmer-udløst angioødem.

Tolv timer efter intubationen vurderede den indlæggende øre-næse-hals-læge, at angioødemet endnu ikke viste tegn på regression (**Figur 1A**). Efter informeret samtykke blev patienten behandlet med 30 mg icatibant givet subkutant. Efter fire timer var der tydelig reduktion af angioødemet, og efter yderligere 20 timer blev patienten ekstuberet (**Figur 1B**). Efter to dage blev patienten udskrevet i habitualtilstand til opfølgning af antihypertensiv behandling hos egen læge. Der blev oprettet cave ACE-hæmmere (klasseeffekt). Blodprøver viste normale værdier for serumtrypase, komplement C4c, funktionel komplement C1-inhibitor og infektionsparametre.

DISKUSSION

Ovenstående sygehistorie illustrerer vigtige forhold ved ACE-hæmmer-udløst angioødem og introducerer en ny lovende behandling (anvendt *off-label*). ACE-hæmmer-angioødem kan forekomme mange år efter opstart af behandlingen [4], hvorfor sammenhængen med medicinindtagelse kan overses, potentielt med fatale konsekvenser. Af samme årsag er incidensen formentlig underrapporteret. I situationer, hvor patienten ikke kan redegøre for medicinindtagelse, kan PEM være et værdifuldt redskab.

Det er karakteristisk, at ACE-hæmmer-udløst angioødem og andre BK-medierede angioødemer ikke er ledsaget af urticaria og responderer dårligt eller slet ikke på antiallergisk behandling med antihistaminer, glukokortikoider og adrenalin [5]. Således responderede vores patient ikke på traditionel medicinsk behandling. Med kendskab til patofysiologien

FIGUR 1

En 78-årig kvinde med angiotensinkonverterende enzym-inhibitor-udløst angioødem før (**A**) og efter (**B**) behandling med bradykinin B2-receptor-antagonist (icatibant).



bag ACE-hæmmer-udløst angioødem og lovende udenlandske rapporter valgte vi at give icatibant. Efter 3-4 timer aftog angioødemet, hvilket er betydeligt langsommere end de gennemsnitligt 51 minutter, der er rapporteret om i en serie på otte patienter [5]. På trods af dette finder vi det sandsynligt, at icatibant havde en gavnlige effekt hos vores patient, idet hun 12 timer efter initialbehandlingen ikke viste tegn på remission. Dette betoner vigtigheden af at iværksætte effektiv behandling tidligt, idet remissionstiden forventeligt er længere ved fulminant angioødem.

Blot ét tilfælde af angioødem hos patienter i ACE-hæmmer-behandling bør lede mistanken mod ACE-hæmmer-udløst angioødem og udløse livslangt caveat for alle ACE-hæmmere. Angiotensin II-receptor-antagonister er ikke kontraindicerede. Icatibant er en kostbar behandling (ca. 20.000 kr. pr. sprøjte), men set i lyset af de økonomiske og menneskelige omkostninger, der er forbundet med intensiv observation og evt. intubation, kan det vise sig at være en omkostningseffektiv behandling til den mindre del af ACE-

hæmmer-udløste angioødemer, som er potentielt livstruende. Indtil videre er icatibant indregistreret til behandling af HAE, men effekten på ACE-hæmmer-udløst angioødem og andre nonhereditære BK-udløste angioødemer synes ud fra caseserier at være lovende og bør undersøges nærmere i prospektive randomiserede-kontrollerede studier.

KORRESPONDANCE: Søren Fast, Øre-næse-hals Afdeling F, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C. E-mail: Soeren.Fast@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 11. januar 2011

FØRST PÅ NETTET: 9. maj 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Anette Bygum og Emil Henningsen har været involveret i klinisk forskning og uddannelsesaktiviteter med Jerini/Shire.

LITTERATUR

1. Sanchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo LA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:195-8.
2. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C et al. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998;351:1693-7.
3. Bork K, Frank J, Grundt B et al. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503.
4. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH et al. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998;18:171-88.
5. 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;56:278-82.

Pneumomediastinum og subkutant emfysem som komplikation i forbindelse med fødsel

Marie Bender Rugaard & Kathrine Birch Petersen

Subkutant emfysem og pneumomediastinum med eller uden pneumothorax blev først beskrevet af Hamman i 1945 (Hamman's syndrom) [1, 2].

Pneumomediastinum kan skyldes alveolære bristninger, som kan forårsages af et højt intraalveolært tryk, f.eks. ved luftvejsobstruktion pga. astma, men også af inhalation af toksiske agentia (f.eks. kokain) eller barotraumer [3].

Barotraumer kan bl.a. opstå som følge af instrumentering, mekanisk ventilation eller Valsalvas manøvre (som bruges hos fødende under pressefasen) [3].

SYGEHISTORIE

En 25-årig førstegangsfødende kvinde, der tidligere havde haft astma, som dog ikke var behandlingskrævende under graviditeten, fik ved gestationsalder 41 + 4 fødslen sat i gang på grund af graviditetsbetiget hypertension.

Under pressefasen hævdede patientens ansigt og

hals pludseligt op. Øjenomgivelserne »poppede op«, så hun ikke kunne se, og hævelserne forværredes for hvert pres (**Figur 1**). Hun blev bange for at presse af frygt for, at hævelserne skulle blive værre, og blev derfor forløst med episiotomi og vakuumeekstraktion.

Patienten fødte en velskabt dreng på 3.700 gram.

Hun oplevede efterfølgende let trykken for brystet og fornemmelse af let kompromitteret vejrtrækning og ændret/hæs stemme.

Objektivt fandt man subkutant emfysem i ansigtet, på halsen og hen over brystet. Der blev fundet normale forhold ved stetoskopi, og hun havde en saturation på 96% uden ilttilførsel, et stabilt blodtryk (BT) på 138/112 og en puls på 124. Patienten var endvidere afebril, og efterfølgende blodprøver viste ingen leukocytose.

En røntgenoptagelse af thorax viste ingen tegn på pneumothorax eller pneumomediastinum, men ved en efterfølgende computertomografi (CT) med vandig peroral kontrast fandt man pneumomediasti-

KASUISTIK

Gynækologisk og
Obstetrisk Afdeling,
Roskilde Sygehus