

Angioødem

Flemming Madsen

Prævalensen af angioødem er estimeret til at være 7,4% i den voksne danske befolkning [1]. Hos ca. halvdelen af patienterne varer angioødemet samlet mindre end seks uger og defineres som akut angioødem. Hvis angioødemet varer længere end seks uger, defineres det som kronisk angioødem [2]. Hos ca. halvdelen af patienterne med kronisk angioødem vedvarer angioødemet i op til flere år [1]. Angioødem debuterer ofte samtidigt med urticaria. Angioødem og urticaria er estimeret til at koeksistere hos ca. 37% af patienterne [1].

Sværhedsgraden af akut og kronisk angioødem og sværhedsgradens betydning for den helbredsrelaterede livskvalitet er endnu ikke tilstrækkeligt undersøgt, men i 2012 blev det første validerede livskvalitetsspørgeskema [3] publiceret, ligesom der for nylig er udviklet et sygdomsaktivitetsskema [4]. Mortaliteten er fundet at være let øget i en gruppe danske patienter med angioødem [1].

Angioødem bør ikke forveksles med arveligt angioødem (HAE). HAE er en sjælden, arvelig sygdom med mindre end i alt 100 diagnosticerede patienter i Danmark [5]. De fleste læger bør derfor kende til eksistensen af HAE, hvorimod behandlingen er en centraliseret specialitopgave [5].

En særlig undergruppe af angioødem, som alle læger bør kende behandlingen af, er det angiotensin-konverterende enzym-inhibitor (ACE-I)-inducerede angioødem. Angioødem er en sjælden ACE-I-bivirkning [6], men da ACE-I-behandling er udbredt, har angioødem som følge af ACE-I-behandling af nogle været opfattet som en epidemi, og de fleste læger vil kunne møde patienter med denne bivirkning [7].

Formålet med denne publikation er at øge opmærksomheden på angioødem, fordi det er en hyppig lidelse, og fordi det er forfatterens erfaring, at der ofte hersker tvivl om diagnosen, ætiologien og behandlingen medmindre symptomerne er de helt klassiske.

DEFINITION AF ANGIOØDEM

Angioødem er pludselige, kortvarende (24-48 timer), intermitterende, ofte asymmetriske hævelser af hud og slimhinder, forårsaget af en forbigående øget endotelial permeabilitet, som fører til plasmaekstravation [8]. Ødemet er hud- eller erytemfarvet. Det er et *non-pitting* ødem, som kan være med eller uden

kløe og ømhed, og som optræder hyppigst i den løst bundne hud f.eks. omkring læber, øjne og ansigt samt på ekstremiteterne og i tungen [1], men kan opstå overalt.

Angioødem kan også være en lidelse, der ud over de typiske symptomer manifesterer sig med uspecifikke symptomer. Særlig svære tilfælde ses, når hævelsen involverer larynx og medfører dyspnø og betydelig ængstelse [8]. Angioødem kan også ledsages af anafylaksi, astma og shock, som især forekommer ved allergisk angioødem [8]. Samtidigt kan der ses abdominalsmerter og opkastning, hvis angioødemet skyldes et indtaget fødemiddel [8].

Mindre velbeskrevet som led i angioødem er forekomsten af diarré, svimmelhed, nærbesvimelse og besvimelse. Disse uspecifikke symptomer er rapporteret at ledsage angioødemanfald med typiske hævelser [1]. Hvorvidt og i hvilken udstrækning disse hyppige og uspecifikke symptomer, som led i et angioødem, kan optræde isoleret dvs. uden de typiske hævelser, er endnu ikke dokumenteret.

Dette er relevant at få belyst for om muligt at kunne diagnosticere og behandle nogle af de uforklarede uspecifikke symptomer.

KLASSIFIKATION AF ANGIOØDEM

Ud over klassificeringen som akut eller kronisk, klassificeres angioødem også ætiologisk som enten spontant (idiopatisk), i de tilfælde hvor en årsag ikke kan påvises, eller som f.eks. allergisk eller ACE-I-induceret i de tilfælde, hvor årsagen påvises. Angioødem klassificeres endvidere ud fra patofysiologien som enten histaminergt eller nonhistaminergt. Nonhistaminergt angioødem kan udløses af bradykinin (bradykinergt angioødem). Der findes endnu ikke nogen international klassifikation af angioødem på baggrund af sværhedsgraden, men anfald, der involverer



STATUSARTIKEL

Allergi og Lungeklinikken
Helsingør

Ugeskr Læger
2014;176:V03130204



Angioødem.

TABEL 1

Forslag til udredning af angioødem.

Anamnese

Symptomer

Typiske hævelser af læber øjenomgivelser, tunge, hoved, hals, ekstremiteter, genitalier

Hævelse i larynx evt. med stridor

Intermitterende hævelser

Ledsagende nældefeber

Ledsagende abdominalsmerter, kvalme, diarré, svimmelhed, nærbesvimelse, besvimelse

Familieanamnese (HAE)

Sværhedsgrad

Frygt/angst

Symptomrespons på antihistaminbehandling

Varighed (antal uger)

Differentialdiagnostik

Cellulitis, akut kontaktdermatitis (allergisk og foto), Crohns sygdom med mundaffektion, dermatomyositis, ansigtslymfødem, diskoid lupus, Aschers syndrom (recidiverende øjenlågsødem), Melkersson-Rosenthal's syndrom

Allergi

Fødevarer, pollen med krydsreaktioner, lægemidler (penicillin), latex, insektstik (bi og hveps)

Lægemidler

ACE-I, ASA, NSAID, røntgenkontrast, allergenimmunterapi

Tjek fælles medicinkort for præparater med angioødemvirkning

Fysisk induceret

Tryk, varme, kulde, anstrengelse

Provokerende faktorer

Infektioner med vira, bakterier, parasitter, herpes,

Helicobacter pylori

Sygdomme, hvor angioødem optræder koeksisterende

Reumatologiske/immunologiske sygdomme

Erhvervet C1-INH-mangel optræder sekundært til malignitet og autoimmun sygdom. Sygdomsbilledet ligner HAE og er karakteriseret ved øget katabolisme af C1-INH

Objektiv undersøgelse

Kliniske undersøgelser

Frie luftveje sikres

Er ødemet et *non-pitting*-ødem?

Cavum oris: ødem af tunge og uvula

Tandstatus evt. tandlægevurdering med henblik på diagnostik af infektion

Parakliniske undersøgelser

Temperatur

Urin og ekspektorat D + R

H. pylori-test

Hudprøvetest for allergisk sensibilisering

Hudtest for kulde, varme og tryk angioødem

Blodprøver: hæmatologi, elektrolytter, stofskifte, lever- og nyrefunktion

Immunglobuliner

ANA, ANCA, SSA, SSB, komplementscreening, M-komponent Komplement C4, (C1-esteraseinhibitor-koncentration og -funktion, C4, C1q)

Specifik Immunglobulin E-screening for inhalations- og fødevarer-allergener suppleret med undersøgelse for specifikke allergener, som anamnesen tyder på kunne være årsag til angioødem

HR-urticariatest

Biopsi

Provokation

Fødevarer inkl. farve og konserveringsmidler

Lægemidler

Fysiske stimuli (kulde, varme og anstrengelse)

Radiologisk undersøgelse

Bihuler og tænder

Røntgen af thorax evt. HRCT

Spirometri inkl. inspiratorisk flowvolumenkurve

Lungevolumina og lungediffusionskapacitet

Blodgastensioner

Bronkial provokation (differentialdiagnostisk v. dyspnø)

PET-CT (infektion)

Otologisk vurdering

Tandlægevurdering

Dermatologisk vurdering

ACE-I = angiotensinconverterende enzym-inhibitor; ANA = antinukleære antistoffer; ANCA = antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer
ASA = acetylsalicylsyre; C1-INH = C1-inhibitor; D + R = dyrkning og resistens; HAE = arveligt angioødem; HR = histaminfrigørelse
HRCT = højopløsnings-CT; NSAID = nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler; SSA = Ro/SSA, antistof (IgG); SSB = La/SSB, antistof (IgG).

luftvejene, anses for at være potentielt livstruende og dermed af høj sværhedsgrad. Ishoo-klassifikationen er en risikovurdering af behovet for akut luftvejsintervention [9].

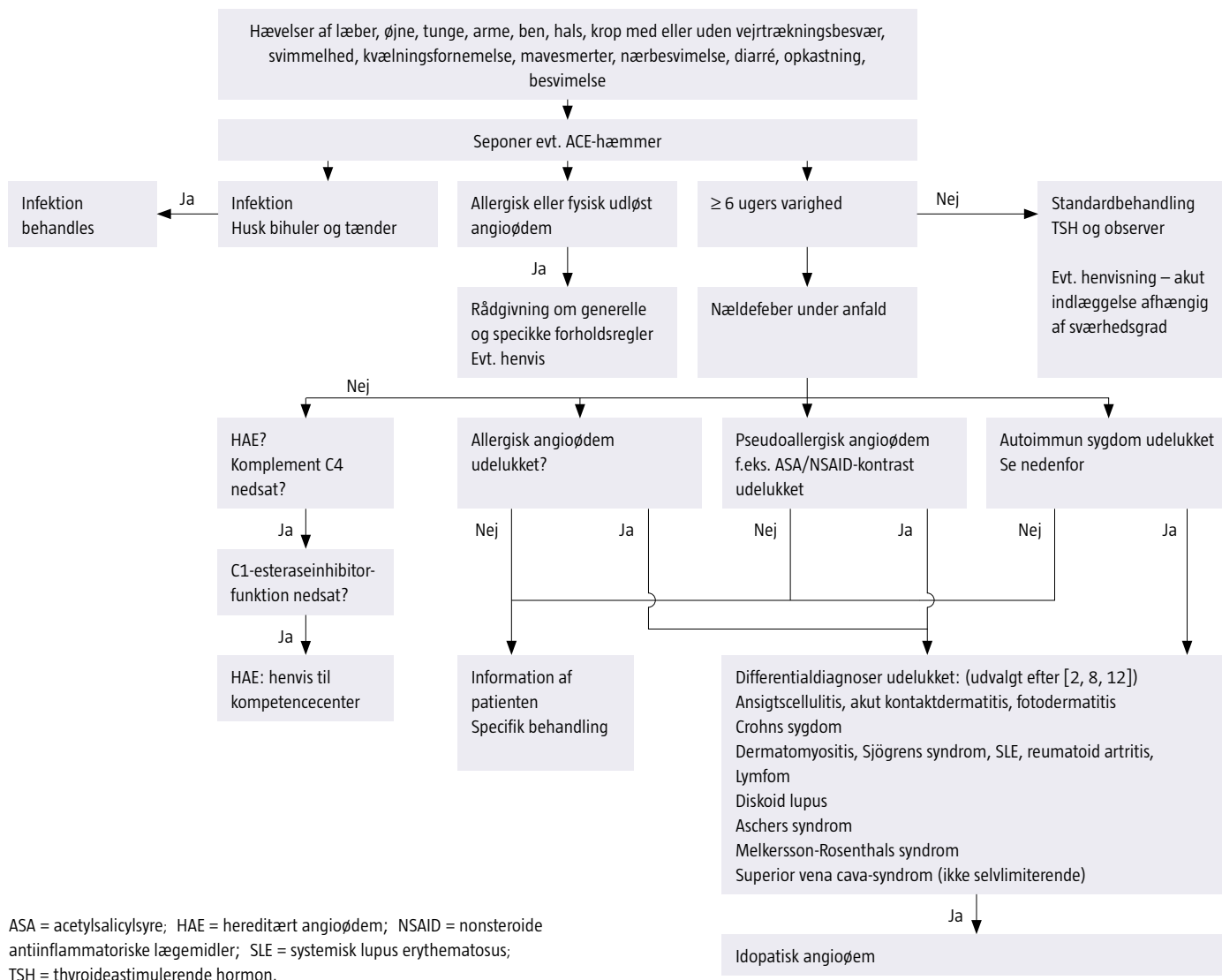
UDREDNING AF ANGIOØDEM

Udredningen af angioødem bør efter forfatterens opfattelse individualiseres på baggrund af patientens behov, klassifikationen af angioødemet samt svær-

hedsgraden og primært behandlingsrespons. Ved kortvarige og lette anfald kan man indskrænke sig til anamnese og objektiv undersøgelse primært med henblik på at sikre diagnosen, udelukke ACE-I-behandling, allergi og infektion som årsag. Herefter kan man observere, om angioødemet remitterer eller bliver kronisk, eller tilstanden progredierer i sværhedsgrad, hvorefter man kan intensivere undersøgelserne med henblik på at påvise en årsag. Tilstrækkelig in-

FIGUR 1

Forslag til udredning af angioødem.



formation af patienterne om angioødem er efter forfatterens opfattelse en nødvendig forudsætning for, at patienterne kan acceptere en observationsperiode, indtil det står klart, om angioødemet remitterer eller bliver kronisk.

Diagnosen angioødem stilles ud fra symptomerne og objektive fund. Symptomerne er en følelse af hævelser i det specifikke organ ledsaget af uspecifikke symptomer som f.eks. abdominalsmerter, svimmelhed, kvalme, dyspnø, opkastninger og vandig afføring. De objektive fund påvises ved undersøgelse af patienten i den akutte fase, og ofte foreligger der foto taget af patienten som dokumentation af synlige hævelser. Parakliniske data bidrager ikke til diagnosen af angio-

ødem, med undtagelse af HAE, men bidrager til påvisning af årsager f.eks. ved det allergiske angioødem.

Udredningen af angioødem bør indledningsvist omfatte en anamnese med særligt fokus på hævelsernes tidsmæssige forekomst og lokalisation samt diagnostik af infektioner, som er en af de hyppigste, kendte udløsende faktorer ved angioødemanfald. Ved angioødem anbefales en systematisk udredning med henblik på at sikre en korrekt diagnose og udelukke relevante differentialdiagnoser samt behandling af komorbiditeter, specielt infektioner og allergiske og immunologiske sygdomme (Tabel 1). Der er publiceret flere gode algoritmer til brug ved en systematisk udredning [10, 11], og et eksempel vises i Figur 1.



FAKTABOKS

Angioødem defineres som pludselige, kortvarende, intermitterende (24-48 timer), ofte asymmetriske hævelser af hud og/eller slimhinder. Prævalensen er estimeret til 7,4% hos voksne danskere.

Svært angioødem, dvs. angioødem i luftvejene eller sværere kroniske anfald, der kræver intensivbehandling, fører til nedsat helbredsrelateret livskvalitet og øget risiko for hospitalsindlæggelser.

Patienter med svært angioødem eller atypiske/uspecifikke anfald bør henvises til en speciallæge i lungemedicin/dermatologi og udredes trinvis med henblik på sikring af diagnosen og differentialdiagnoser, sikring af udredning samt sikring af patientinformation.

Patienter, som fortsat har vedvarende symptomer trods sikring af ovenstående, videreudredes evt. i en tertiær enhed med henblik på udelukkelse af relevante differentialdiagnoser, erkendelse og håndtering af eventuelle udløsende -faktorer samt udredning og behandling af forværrende komorbiditeter.

Specielle behandlingsmuligheder i form af eksempelvis ciclosporin og omalizumab kan overvejes hos særligt udvalgte patienter med svært, refraktært angioødem.

Identifikation og håndtering af forværrende faktorer og komorbiditeter

Som det fremgår af Tabel 1 og Figur 1 er det særlig vigtigt ved akut angioødem at sikre, at patienten ikke indtager ACE-I eller har en behandlingskrævende akut infektion. Det vurderes, om der er øget aktivitet i en nyopstået eller kronisk immunologisk sygdom som for eksempel leddegigt.

BEHANDLINGSMULIGHEDER

Behandlingen består af fire hovedprincipper: en behandling rettet mod ætiologien, når den er kendt, en anfaldsforebyggende og symptomatisk farmakologisk behandling samt en behandling rettet mod patienternes begrundede og ubegrundede frygt, hvilket efter forfatterens erfaring er helt central for at opnå en god helbredsrelateret livskvalitet [3].

Behandlingen, som er rettet mod ætiologien, består primært i at undgå specifikke angioødemudløsende faktorer. Man bør f.eks. følge en diæt, som er fri for specifikke allergener, men man bør også undgå allergener i miljøet, herunder arbejdsmiljøet. Det kan dreje sig om f.eks. latex og penicillin i sygeplejearbejdsmiljøet. Hvis det er relevant, seponeres de non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler og ACE-I. HAE behandles i den akutte fase med C1-inhibitor (C1-INH)-koncentrat eller bradykinin-receptor-2-antagonisten icatibant. Der henvises til speciallitteraturen vedrørende HAE [12].

Den anfaldsforebyggende behandling består primært i at undgå provokerende faktorer ved hjælp af specifik information. Ved fysisk udløst angioødem



TABEL 2

Farmakologisk behandling, hvor der er lav eller meget lav evidens, og som anvendes eller har været anvendt ved kronisk urticaria, der ofte analogiseres med angioødem.

Beta-2-agonist
Colchicin
Cromoglicat
Danazol
Dapson
Doxycyclin p.o.
H ₂ -antihistamin
Hydroxychloroquin
Immunglobuliner
Indometacin
Interferon
Leukotrienantagonist
Methotrexat
Nifedipin
Omalizumab
Penicillin i.m./p.o.
Sulfasalazin
Tranexamsyre
Tricykliske antidepressiver
Warfarin

kan induktion af tolerans forsøges, hvis man overfører erfaringerne fra behandlingen af urticaria [13]. Infektionsprofylakse er vigtig, fordi infektion er en hyppig, uspecifik provokerende faktor. Men det kan også dreje sig om anfaldsforebyggelse i form af kontinuerlig behandling med antihistamin.

Den symptomatiske behandling er primært medikamentel, når der ses bort fra akut intubation og trakeotomi ved de sværeste anfald med larynxødem. Evidensen for den medikamentelle behandling i form af kliniske, randomiserede undersøgelser og farmakodynamiske undersøgelser er meget beskeden med undtagelse af antihistaminerne, og behandlingen hviler derfor på erfaringer viden om bivirkninger.

Akut histaminerg angioødem behandles med systemisk antihistamin, glukokortikoid og adrenalin afhængigt af sværhedsgraden. Inhaleret adrenalin anbefales stadig [10], men her er både effekt og bivirkninger dårligt dokumenteret.

Akut bradykinerg angioødem kan i den akutte fase behandles med C1-INH-koncentrat eller bradykininreceptor-2-antagonist [12]. Der er kun beskeden eller ingen virkning af adrenalin ved bradykinerg angioødem, og der kan være alvorlige og dosisafhængige bivirkninger ved systemisk behandling med adrenalin [14, 15].

Kronisk histaminerg angioødem kan hos langt de fleste behandles med antihistamin som både akut anfaldsbehandling og forebyggende behandling. Behandlingen med antihistaminer har en meget lav eller ingen risiko for irreversible eller alvorlige bivirk-

ninger, men der kan ses døsigthed, hvilket indikerer individuel afprøvning af præparaterne. Ved utilstrækkelig effekt af standarddosis antihistamin anbefales op til firefold øgning af standarddosis [13, 16] eller samtidig brug af forskellige antihistaminer [13].

En lang række farmakologiske behandlinger har været forsøgt ved kronisk urticaria og dermed sandsynligvis også ved angioødem, fordi mange patienter har begge sygdomme. I et internationalt *position paper* [16] gennemgås (den manglende) evidens for disse behandlinger, og med undtagelse af antihistamin (H_1 -antihistamin) og ciclosporin angives evidensen for alle disse behandlinger at være lav eller meget lav (Tabel 2). I en dansk undersøgelse [17] er det påvist, at tranexamsyre kan have effekt ved angioødem. Men man bør være opmærksom på, at risikoen for alvorlige bivirkninger som følge af tromboemboli er ukendt [18].

KONKLUSION

Angioødem er en hyppig lidelse, som ofte har et godartet forløb og en prævalens som flere folkesygdomme [19]. For nogle patientgrupper bliver angioødemet imidlertid kronisk lidelse med store konsekvenser for den helbredsrelaterede livskvalitet. HAE er en sjælden undertype, som kræver specialistbehandling.

Behandlingen af akut angioødem foregår i primærsektoren og i akutmodtagelser. Generelt anbefales en udredning af kronisk angioødem i speciallægeregi hos en dermatolog eller en allergolog/lungemediciner. Udredningen omfatter sikring af den korrekte diagnose og udelukkelse af differentialdiagnoser samt optimal behandling af angioødemet og evt. forværende komorbiditeter og provokerende faktorer. Meget vigtig er patientinformationen, som er rettet mod information om angioødem generelt, prognose og i særlig grad fordele og ulemper ved farmakologisk behandling [3]. Angioødem ledsages ofte af urticaria og omfatter flere symptomer end de typiske med hævede læber, øjenomgivelser og tunge. Det drejer sig om uspecifikke symptomer som abdominal smerter, kvalme, svimmelhed og besvimelse.

På nuværende tidspunkt findes der ingen danske retningslinjer specifikt om håndtering af patienter med angioødem. Antallet af patienter med angioødem i Danmark gør, at behandlingen af de akutte og lettere tilfælde foregår i almen praksis og akutmodtagelser, men alle med svært angioødem og kronisk angioødem bør udredes i speciallægeregi.

Det er et meget væsentligt problem, at den danske originalforskning i angioødem er næsten fraværende med undtagelse af forskning i det sjældne HAE. Det medfører, at undervisningen i og behandlingen af

angioødemet ikke er forskningsbaseret. Behandlingen hviler i stor udstrækning på empiri. Der bør derfor iværksættes systematisk forskning i angioødem og udarbejdelse af en dansk standard og retningslinjer for angioødem.

KORRESPONDANCE: Flemming Madsen, Allergi og Lungeklinikken Helsingør, Sct. Olai Gade 39, 3000 Helsingør. E-mail: flem-mad@dadlnet.dk

ANTAGET: 5. februar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. maj 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Madsen F, Attermann J, Linneberg A. Epidemiology of non-hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol* 2012;92:475-9.
2. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011;66:317-30.
3. Weller K, Groffik A, Magerl M et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67:1289-98.
4. Weller K, Groffik A, Magerl M et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013;68:1185-92.
5. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009;161:1153-8.
6. Suhrs HE, Ibsen H. Forekomst af angioødem ved blokering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. *Ugeskr Læger* 2012;174:724-9.
7. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin converting enzyme-induced angioedema – a dangerous new epidemic. www.medicaljournals.se/acta/content/?q=Angiotensin+Converting+Enzyme+induced+Angioedema+++A+Dangerous+New+Epidemic&type=title&t=Search (21. jan 2014).
8. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373-88.
9. Ishoo E, Shah UK, Grillone GA et al. Predicting airway risk in angioedema: staging system based on presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:263-8.
10. Rasmussen ERH, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioødem – udredning og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2012;132:2391-5.
11. Maurer M, Magerl M, Metz M et al. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013;68:816-9.
12. Bowen T, Cicardi M, Farkas H et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24.
13. Diagnosis and management of urticaria: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy* 2000;85:S521-S544.
14. Saff R, Nahhas A, Fink JN. Myocardial infarction induced by coronary vasospasm after self-administration of epinephrine. *Ann Allergy* 1993;70:396-8.
15. Hourihane JO, Warner JO. Treatment of acute anaphylaxis. *BMJ* 1995;311:1434.
16. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-43.
17. Munch EP, Weeke B. Non-hereditary angioedema treated with tranexamic acid. *Allergy* 1985;40:92-7.
18. pro.medicin.dk. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/177> (24. jan 2014).
19. Christensen K, Bjørk C, Vinther-Larsen M et al. Otte folkesygdomme – forekomst og udvikling. www.si-folkesundhed.dk/upload/otte_folkesygdomme_f%C3%A6rdig3.pdf (23. jan 2014).