

Bradykininutløste angioødemer

Harald Thidemann Johansen¹, Knut Fredrik Seip² og Erik Waage Nielsen³

1. Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

2. Avdeling for farmasøytisk kjemi, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

3. Akuttmedisinsk avdeling, Nordlandssykehuset, Bodø, Universitetene i Tromsø, Nordland og Oslo

E-post: h.t.johansen@farmasi.uio.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Denne artikkelen gir en oversikt over behandlingsalternativer for angioødem utløst av bradykinin med et spesielt fokus på sykdommen arvefølt angioødem. Samtidig er hensikten å rette oppmerksomheten mot andre nye legemidler som kan forårsake slike ødemer.

Bakgrunn

Det foreligger nå flere medikamentelle alternativer for å behandle og motvirke angioødem som skyldes bradykinin. Samtidig introduseres nye legemidler innen behandlingen av diabetes og hjertesvikt som hemmer metabolismen av peptider og som derved kan føre til slike ødemer.

Konklusjon

Angioødem ved bruk av ACE-hemmere er en velkjent bivirkning og det er mulig at andre nye legemidler også vil føre til slike bradykininutløste ødemer. Farmasøytisk oppmerksomhet mot denne problemstillingen kan medvirke til effektiv behandling som nå er tilgjengelig.

HOVEDBUDSKAP

Riktig diagnose kan være vanskelig for angioødem utløst av bradykinin og konvensjonell antiinflammatorisk behandling vil ha liten eller ingen effekt.

Flere terapeutiske alternativer er nå tilgjengelige som kan reversere slike potensielt livstruende ødemer.

Problemstillingen har økende aktualitet i og med introduksjonen av nye legemidler som øker sannsynligheten for slike ødemfall.

Farmasøytisk oppmerksomhet kan spille en viktig rolle ved å identifisere slike ødemtilstander og kjenne til behandlingsalternativene.

INNLEDNING

Angioødem er lokaliserte hevelser og skyldes lekkasje av plasma fra blodbanen. Frisetting og dannelse av mediatorer som histamin eller bradykinin (BK) kan være ansvarlige for hevelsen, men skal behandling være effektiv må den rette seg mot de mediatorer som faktisk er involvert. Konvensjonell behandling som antihistaminer og glukokortikoider vil ikke hjelpe hvis bradykinin forårsaker ødemet (2). Adrenalin bør heller ikke brukes.

Både diagnostisk og terapeutisk har bradykininutløste angioødemer vært lite påaktet og i stor grad oversett (3). Nå er imidlertid flere legemidler med effekt på disse ødemene tilgjengelige. Problemstillingen er stadig mer aktuell i og med introduksjonen av andre legemidler som øker sannsynligheten for BK-utløst angioødem. Eksempler er angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere, gliptiner mot type 2-diabetes (dipeptidylpeptidase (DPP)-IV-hemmere) og bruk av hemmere av nøytral endopeptidase (NEP; neprilysin) ved hjertesvikt. Angioødem i tunge og øvre luftveier kan føre til kvelning. Angioødem i tarmsystemet med ascites (væske i bukhulen), kan gi kraftige smerter som kan ende med diagnosen akutt abdomen og en påfølgende operasjon på feil grunnlag.

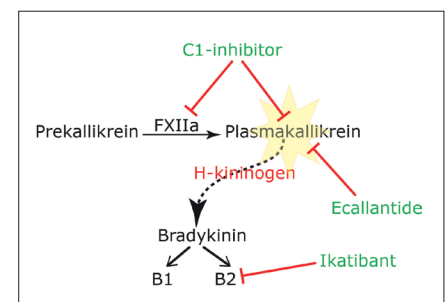
HVORDAN DANNES BK?

BK er et lite peptid på ni aminosyrer som frisettes etter proteolytisk spaltning av plasmaproteiner kalt kininogener. Enzymene som gjør dette kalles kallikreiner og i sirkulasjonssystemet aktiveres plasmakallikrein av koagulasjonsfaktor XIIa. FXIIa knyttes i de fleste fysiologibøker til det som kalles den interne koagulasjonskaskaden, men dette ser ut til å være en «feilplassering» i og med at aktivering av det proteolytiske enzymet FXII ikke er avgjørende for normal hemostase. En bedre betegnelse på dette systemet er kontaktsystemet, fordi «kontakt» og samlokalisering av faktorene på negative og/eller fremmede overflater kan trigge systemet og generere BK (5). Hvilke endogene overflater som eventuelt kan gjøre

dette har vært svært uklart i alle år, men nylig har man vist at denaturerte proteiner kan fungere som aktivator (6). Dette kan kanskje være med på å forklare at traumer kan medvirke til BK-utløste angioødem. Etter frisetting fra kininogener har BK kort levetid i sirkulasjonen og brytes raskt ned av proteaser til stede både i blod og bundet til endotel (se figur 1).

EFFEKTENE AV BK

Effektene av BK skyldes at de bindes til egne bradykininreseptorer av typen G-proteinkoblede som kalles B1 og B2. Reseptoren B2 er alltid uttrykt mens B1 oppreguleres ved skade og inflammasjon. B2 sitter på endotel og stimulering fører til at det dannes NO og prostasyklin (PGI₂). Disse signalmolekylene gir vasodilatasjon og økt karpermeabilitet. B1-reseptoren stimuleres best av des-Arg⁹-BK, altså bradykinin som har mistet en terminal aminosyre etter å ha blitt spaltet av en karboksypeptidase (7). Et verdifullt verktøy i studiene av reseptorer og mediatorer er fremstillingen av transgene dyr. Såkalt knock-out-mus for både B1 og B2 er fremstilt, altså dyr som helt mangler den ene eller den andre reseptoren. Fravær



Figur 1. Dannelse av bradykinin og effekten av legemidler. Bradykinin (BK) dannes ved at plasmakallikrein spalter H-kininogen. Frisatt BK stimulerer reseptoren B2 og dette fører til økt karpermeabilitet og ødemer. C1-inhibitor hemmer både plasmakallikrein og FXIIa og derved dannelsen av BK. Ecallantide hemmer plasmakallikrein, og icatibant er en selektiv B2-antagonist som motvirker effekten av BK.

av B2-reseptoren fører til oppregulering av B1 og det er derfor vanskelig å tolke om responser i slike dyr skyldes fravær av B2 eller oppregulert B1. Spesielt interessant er derfor en dobbelt knock-out som mangler både B1 og B2. Disse musene er beskyttet mot endotoksinsjokk (8). I normale mus (og spesielt B2 knock-out), gir injeksjonen av lipopolysakkarider (LPS) et kraftig blodtryksfall. Dette er bekreftet i transgene rotter med oppregulert uttrykk av B1 på endotel som viste seg spesielt følsomme for injeksjon av LPS. Samlet tyder dette på at B2 er ansvarlig for kareffekter ved «normale» forhold, men ved inflammasjon blir effekter på B1 viktigere og kanskje dominerende. Dette kan være et poeng, fordi den eneste bradykininantagonisten på markedet (icatibant) er en ren B2-antagonist. Hvis sykdomsbildet er utpreget inflammatorisk, kan det forklare manglende effekt av icatibant. Doseringen av icatibant er imidlertid så høy at også B1-reseptorer delvis kan blokkeres (9).

HEREDITÆRT ANGIOØDEM – HAE

Potensielt kan mange ulike ødemer og vaskulære effekter helt eller delvis være forårsaket av BK. Sikreste bevis for BK som symptomgivende mediator finner vi i en sykdom som kalles hereditært angioødem (HAE) (10). HAE er en arvelig sykdom karakterisert ved anfallsvis angioødemer på grunn av økt vaskulær permeabilitet og lokal lekkasje av proteiner og væske ut i vev. Dette fører til dype hevelser lokalisert til submucosa, både i ansikt og på ekstremiteter, men gir typisk ingen kløe eller sår dannelse. Hvis ødemene utvikles i mage-tarmkanalen, gir dette store smerter, oppkast og diaré. Angioødem i luftveiene, inkludert larynx, er livstruende og den alvorligste komplikasjonen ved HAE. Anfallsfrekvens varierer enormt fra pasient til pasient, og man vet som regel ikke årsaken til at hevelsene inntreffer der de gjør. Sykdommen ble tidligere omtalt som angionevrotisk ødem, fordi også psykisk stress kan utløse anfall.

Den vanligste formen for HAE kalles type I og skyldes at konsentrasjonen av C1-inhibitor (C1-INH) i plasma er for lav. Dette proteinet hemmer og kontrollerer serinproteaser som plasmakallikrein, FXIIa, komplementfaktorene C1r, C1s og plasmin. Spesielt viktig er C1-INH for å begrense ukontrollert aktivering av kontaktsystemet med påfølgende dannelse av BK som er hovedansvarlig for dannelsen av angioødem ved HAE. Årsaken til type I HAE er en mutasjon i genet for C1-INH som fører til redusert produksjon av C1-INH. Økt

proteaseaktivitet og forbruk av inhibitor bidrar til at konsentrasjonen i praksis ligger under 30 % av normalt. C1-INH kan måles på to ulike måter, enten ved å måle funksjon eller ved en immunologisk konsentrasjonsmåling. Ved HAE type I vil begge disse målingene vise lave verdier for C1-INH. Om lag 10–15 % av HAE-pasientene har imidlertid normale eller forhøyede konsentrasjoner av C1-INH, men lav funksjonell aktivitet. Dette skyldes mutasjoner som ikke hindrer at proteinet dannes, men gjør at proteinet blir ikke-funksjonelt. Denne varianten av HAE kalles type II. Nylig er også en tredje type HAE karakterisert og noen av disse pasientene har mutasjoner i genet for FXII som gir økt aktivitet av enzymet («gain of function»-mutasjon). Prevalens av HAE er anslått til 1:50 000 og arves dominant autosomt. Faktisk er så mange som 25 % av HAE-tilfellene nyoppståtte mutasjoner der man altså ikke har en familiehistorie som underbygger diagnosen. Lav C1-INH-funksjon vil føre til konsumpsjon og lave konsentrasjoner av komplementfaktor 4 (C4) som kan tyde på HAE, men diagnose stilles enkelt ved å måle konsentrasjon og/eller funksjon av C1-INH.

PROFYLAKTISK BEHANDLING AV HAE

Tre legemidler er aktuelle for å redusere hyppigheten av anfall. For at profylaktisk behandling skal startes må anfallene være hyppige og plagsomme, slik at gevinsten ved færre anfall kan kompensere for bivirkningene fra legemidlene og kostnadene ved profylaktisk behandling. En aktuell anbefaling er å vurdere profylakse hvis det skjer mer enn 12 anfall per/år eller i sum mer enn 24 dager per år (11).

Danazol: I en placebokontrollert studie fra 1976 ble en relativt stor dose danazol (600 mg/dag) brukt over en periode på 28 dager. I placebogruppen ble det registrert 44 angioødemfall, mens man i behandlet gruppe bare fikk ett anfall (12). Konsentrasjonen av C1-INH økte 3–4 ganger og C4 økte 15 ganger ved danazolbehandling. Danazol er et androgen med redusert androgenaktivitet, men med anabole effekter. Likevel er bivirkningene omfattende og doseavhengige. Anbefalinger ved langvarig profylakse går ut på doser under 200 mg/døgn og individuell og empirisk dosejustering (11). Gravide, ammende og barn i vekstperioden skal ikke ha danazol. Bivirkningene er vektøkning, virilisering, hypertensjon og utvikling av en ugunstig lipidprofil. Konklusjonen blir at danazol virker profylaktisk, antakelig ved å øke leversyntesen av C1-INH, men at langvarig bruk må avveies mot bivirkninger.

Østrogener har motsatt effekt ved HAE. Bruk av p-piller og østrogener brukt i hormonsubstitusjonsterapi kan føre til økt anfallshyppighet.

Antifibrinolytika: I Norge selges fibrinolysehemmeren traneksamsyre og brukes en del mot store menstruasjonsblødninger. Fibrinolysehemmere motvirker også angioødemfall og har vært brukt i en årrekke som profylaktisk behandling. Det ser ut til at fibrinolytiske enzymer som plasmin i noen grad deltar i frisettingen av bradykinin fra H-kininogen og at hemmingen av det fibrinolytiske system derved reduserer denne (13). Effekten av traneksamsyre er begrenset, men brukes noe ved korttidsprofylakse hos barn. En nylig gjennomgang av en italiensk kohort tyder på at traneksamsyre er spesielt effektiv ved ervervede angioødemer der sykdomstilstander fører til forbruk av C1-INH og lave konsentrasjoner (14).

C1-inhibitor isolert fra plasma kan også brukes profylaktisk (se under).

AKUTTBEHANDLING AV ANGIOØDEMANFALL

a) C1-inhibitor (Berinert®, Cinryze®, Ruconest®)

C1-inhibitor er et plasmaprotein som utgjør den normale endogene hemmingen av kaskadesystemer som komplement, fibrinolyse, kontaktsystemet og koagulasjon. Slik inhibisjon er helt nødvendig for å hindre ukontrollert aktivering av systemene. Et konsentrat av C1-INH kan derfor brukes som legemiddel for å begrense kaskadeaktivering der dette fører til sykdom. Fordi C1-INH er spesielt viktig for kontrollen over kontaktsystemet, har det vist seg at tilførsel av konsentrat effektivt motvirker og reverserer angioødem karakteristisk for sykdommen HAE (15). Slike C1-INH-konsentrater må gis intravenøst og kan brukes både mot akutte anfall, men også profylaktisk til pasienter som er sterkt plaget med hyppige anfall. I slike tilfeller kan pasienten læres opp til å administrere legemidlet selv. De mest brukte preparatene med C1-INH er konsentrater isolert fra humant plasma (Berinert® og Cinryze®). Dette innebærer alltid en risiko for smitte og forutsetter forutsigbar tilgang på plasma for å sikre produksjonen. C1-INH produseres også rekombinant (Ruconest®). Genmodifiserte kaniner skiller ut human C1-INH i melk og proteinet kan isoleres derfra (conestat alfa). Naturlig C1-INH er protein med omfattende glykosylering og en halveringstid på 36–40 timer. Den rekombinante formen isolert fra kaninmelk mangler den naturlige glykosyleringen og halveringstiden er derfor bare 2,5 timer

(16). Dette begrenser bruken i profylaktisk sammenheng, og kanskje også gi noen oppblussing av anfall før det er gått helt over (figur 2).

b) Ecallantide (Kalbitor®)

Ecallantide er et lite protein bestående av 60 aminosyrer og med høy og spesifikk evne til å hemme plasmakallikrein. Slik vil frisettingen av BK fra H-kininogen reduseres og et BK-utløst ødem reverseres. Som modell for dette proteinet brukte man en kjent endogen koagulasjonsinhibitor (TFPI), laget varianter av denne for så å identifisere de som var spesielt aktive overfor plasmakallikrein. Ecallantide har derfor 88 % sekvenslikhet med modellen TFPI, men er en langt mer potent hemmer av plasmakallikrein enn for eksempel C1-INH og aprotinin. Fremstillingen av ecallantide skjer i gjærceller og fordi ecallantide er et unikt kroppsfremmed protein, er hypersensitivitet og anafylaksi observert i kliniske studier og dette begrenser bruken (17). Encallantide gis subkutant og halveringstiden er kort (2 timer). Legemidlet er ikke markedsført i Norge.

c) Icatibant (Firazyr®)

Legemidlet som nå går under navnet icatibant, er tidligere kjent som HOE-140 og utviklet tidlig i 90-årene (18). Legemidlet ble ikke satset på den gangen, men det har hele tiden vært klart at en antagonist mot BK har opplagte indikasjoner hvis BK er en symptomgivende mediator. Slik er det ved HAE, og icatibant er nå markedsført av firmaet Shire med symptomatisk behandling av akutte anfall som indikasjon (figur 2) (19). Icatibant er et decapeptid (10 aminosyrer) og en modifikasjon av strukturen til BK. Endringene består i å bytte ut 5 aminosyrer i BK og erstatte de med kunstige aminosyrer som normalt ikke inngår i våre proteiner. Empirisk kunnskap om hvilke aminosyrer i ulike posisjoner som er ansvarlige for hvilke effekter har vært utviklet ved prøving og feiling. I icatibant har man oppnådd et peptid som er en antagonist (ikke agonist som BK), har B2-selektivitet og er resistent mot nedbrytning av proteaser. Det siste punktet er helt avgjørende for i praksis å kunne bruke et peptid som legemiddel. De kunstige aminosyrene i icatibant gjør at peptidet er resistent mot ACE og amino- og karboksypeptidaser som ellers raskt bryter ned BK. Resultatet er en halveringstid anslått til 1,4 timer. Metabolisme av icatibant skjer likevel, men ved spalting av ukjente proteaser. Selektiviteten overfor B2 versus B1-reseptorer er svært stor, men motvirkes ved en dosering som er så høy at B1 også kan påvirkes. Standard-

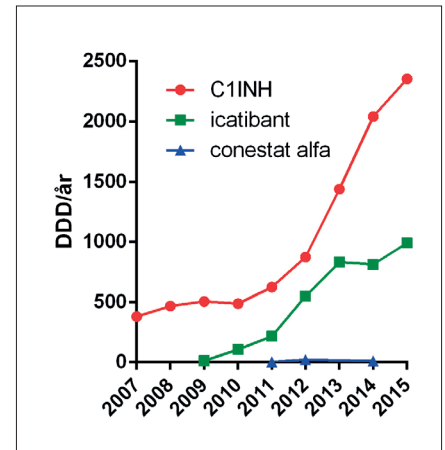
dosering er 30 mg gitt subkutant. Dette gir en rask reversering av symptomer og maksimal plasmakonsentrasjon etter 30 minutter. Denne er 50–100 ganger over det som skal til for å hemme halvparten av BK-effektene (ED50). Ny dose kan gis etter 6 timer hvis behov. HAE-pasienter kan læres opp til å administrere legemidlet selv ved begynnende anfall. Icatibant kan karakteriseres som en «kompetitiv, reversibel antagonist», men selve mekanismen er fremdeles uklar. I noen modellsystemer oppfører icatibant seg som en agonist og bindingssetet for icatibant på B2 er ikke det samme som for BK. Hva som skjer ved generell inflammasjon har fått en del oppmerksomhet. Fordi bindingen av icatibant til B2 er sterkere enn BK, vil BK kunne fortrennes fra reseptor. Fritt BK utsatt for karboksypeptidaser vil danne des-Arg⁹-BK, altså en B1-agonist. Uttrykket av B1 oppreguleres ved inflammasjon, og samlet vil dette kunne forklare terapivikt og manglende effekt på vaskulær permeabilitet i situasjoner med inflammasjon. Den kliniske dokumentasjonen for effekt ved HAE-anfall er basert på 3 randomiserte dobbeltblindede studier (FAST 1 – 3) (19). Kontrollene i studiene var placebo (FAST 1 og 3) og traneksamsyre (FAST 2). Behandling med icatibant gir betydelig symptomlindring etter 2 timer, mens ubehandlede anfall kan vare i flere dager.

LEGEMIDLER SOM KAN FORÅRSAKE

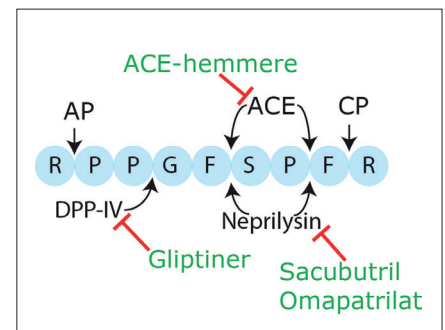
BK-ØDEMER

a) ACE-hemmere

Angioødem ved bruk av ACE-hemmer er en velkjent bivirkning, og en studie fra 2005 anslår frekvensen til 0,7 % (20). ACE-hemmere hindrer dannelsen av vasokonstriktoren angiotensin II, men fører også til akkumulering av BK (figur 3). Den antihypertensive effekten antas å bero på begge disse effektene. Når ACE hemmes, blir andre proteaser viktigere i metabolismen av BK. Hvorfor noen pasienter da opplever angioødem anfall er ukjent, men en hypotese kan være at polymorfisme i genene for disse andre proteasene gjør at noen pasienter har lavere kapasitet til å håndtere økte BK-konsentrasjoner. Traume med vevsskade kan være en utløsende hendelse for ødem anfall hos brukere av ACE-hemmere. Traume er også en velkjent trigger for angioødem hos pasienter med HAE. ACE-hemmere er kontaindisert ved HAE på grunn av svært høy risiko for anfall. Dette tyder altså på at BK er den sentrale mediatoren i ødem anfall ved bruk av ACE-hemmere. Videre er det publisert kasuistikker om positiv effekt av både icatibant og C1-INH-konsentrat ved angioødem utløst av ACE-hemmer (21, 22).



Figur 2. Forbruk av legemidler mot HAE i Norge. C1-inhibitor isolert fra plasma og icatibant er de mest brukte legemidlene ved HAE i Norge. Forbruket er økende. (Kilde: Legemiddelforbruket i Norge 2007–2015, Nasjonalt folkehelseinstitutt.)



Figur 3. Legemidler som hemmer nedbrytningen av bradykinin. Figuren viser de viktigste enzymene som metaboliserer bradykinin: Angiotensinkonverterende enzym (ACE), neprilysin (NEP), dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV), aminopeptidase (AP) og karboksypeptidase (CP). Når legemidler hemmer disse enzymene, vil frisatt bradykinin få lengre virketid og angioødem kan bli resultatet.

Hvis en pasient utvikler angioødem ved bruk av ACE-hemmer, er det aktuelt å bytte til en angiotensin-reseptorantagonist (ARB). Imidlertid er det rapportert at så mange som 9,4 % av de som først har hatt anfall med ACE-hemmer, og så bytter til ARB, også senere opplever flere episoder med hevelser (23). Om dette direkte skyldes det nye ARB eller om det skyldes en disposisjon for ødemer kombinert med økt oppmerksomhet, er uklart.

b) Gliptiner

Gliptiner er hemmere av enzymet dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV). Denne eksoproteinasen er viktig for nedbrytning av

Bradykinin: Forskning ved Farmasøytisk institutt og Nordlandsykehuset

- Forskningen på bradykinin som mediator begynte ved Farmasøytisk institutt på 50-tallet. Professor Kjell Briseid var på forskningsopphold i England og ble rådet til å satse på peptidmediatorene! Siden den gang, og helt frem til i dag, har et stort antall farmasøyer gjennomført hovedfag/master-prosjekter knyttet til både effekter og dannelse av bradykinin. Flere doktorgrader er også forsvart innen dette feltet.
- Tidlig på 90-tallet ble det opprettet kontakt og forskningssamarbeid mellom Avdeling for farmakologi (Farmasøytisk institutt) og Nordlandsykehuset. I Nordland hadde da leger ved sykehuset oppdaget en stor familie med den arvelige sykdommen HAE (1). Karakteriseringen av denne slekten har ført til økt oppmerksomhet rundt sykdommen, og flere familier er nå identifisert andre steder i landet. HAE-pasientene i Norge har organisert seg i en egen pasientforening: HAE-Norge.
- På Rikshospitalets hudavdeling ble det i 1991 opprettet en egen poliklinikk for HAE-pasienter og prosjektgruppen BRAKUTAN ble etablert for bedre pasientoppfølging og videre forskning på sykdommen.
- I mange år var konsentrasjonsmålinger av bradykinin basert på kontraksjoner av glatt muskel. Dette kan nå erstattes av ELISA-målinger. I 2014 publiserte vi en LC-MS-metode utarbeidet ved Avdeling for farmasøytisk kjemi, Farmasøytisk institutt, som måler en stabil metabolitt av bradykinin (4). Denne metoden kan brukes for å vise at det har skjedd bradykininfrisetting *in vivo*.
- Og BK-forskningen fortsetter: Ved Nordlandsykehuset gjennomføres det nå dyreeksperimentelle forsøk med infusjon av BK og C1-inhibitor!

inkretin-hormoner. Når DPP-IV hemmes vil konsentrasjonen av inkreter øke og glukosekonsentrasjonen reduseres. Derfor brukes gliptiner ved type 2-diabetes og bruken er kraftig økende. I 2014 hentet 16 311 pasienter resept på gliptiner, en økning på 20 % fra året før. Enzymet DPP-IV metaboliserer og inaktiverer andre peptider også, nemlig substans P og BK. Disse er begge vasodilatorer, og hemmet DPP-IV øker derfor levetiden. Foreløpig ser det ikke ut til at bruken av gliptiner alene øker sannsynligheten for ødemfall, men kombinert med en ACE-hemmer er dette observert. Dette er en sjelden hendelse, men ettersom bruken av gliptiner øker er det grunn til å være oppmerksom på denne interaksjonen. I 2014 var det 3639 pasienter som i løpet av året hentet resept på både et gliptin og en ACE-hemmer (24). I en nylig publisert kasuistikk med samtidig bruk av sitagliptin og lisinopril gikk et ødem ikke tilbake før begge legemidler var seponert (25). Det viste seg senere at pasienten i utgangspunktet hadde lav aktivitet i andre BK-metaboliserende enzymer og ble derfor sårbar når både ACE og DPP-IV ble hemmet av legemidler.

c) Hemmere av neprilysin?

Neprilysin er det nye navnet på nøytral endopeptidase (NEP). Dette enzymet er ansvarlig for metabolismen av natriuretiske peptider. Disse oppfattes som gunstige for pasienter med kronisk hjertesvikt, og hemming av neprilysin er derfor blitt et interessant nytt farmakologisk target. Men problemet er det samme: neprilysin metaboliserer ikke bare natriuretiske peptider, men også BK (figur 3). Legemidlet omapatrilat hemmer både ACE og neprilysin; i utgangspunktet et godt rasjonale ved behandlingen av hjertesvikt. Imidlertid hemmes da to viktige enzymer i metabolismen av BK og flere alvorlige tilfeller av angioødem gjorde at legemidlet ble trukket tilbake.

Nylig (7. juli 2015) har et kombinasjonspreparat av valsartan og en neprilysinhemmer (sacubitril) fått godkjenning av FDA med indikasjonen kronisk hjertesvikt. Dokumentasjonen for preparatet er omstridt, fordi frekvensen av angioødem kan være underestimert slik den kliniske studien ble gjennomført (26).

KONKLUSJON

Angioødemer der BK spiller en rolle er underrapportert, og konvensjonell anti-inflammatorisk behandling som antihistaminer og glukokortikoider har liten eller ingen effekt. Flere legemidler er nå markedsført som vil reversere et BK-utløst angioødem, og bruken av disse lege-

midlene øker. Parallelt med dette kommer det flere initiativ for å behandle store sykdomsgrupper som hjertesvikt og type 2-diabetes med legemidler som hemmer peptidmetabolismen i sirkulasjonen. Bruken av ACE-hemmere er velkjent, men hemmere av DPP-IV (gliptiner) og neprilysin kan føre til utilsiktede effekter på metabolismen av flere peptider, for eksempel BK. Med utstrakt bruk av disse legemidlene, ofte i kombinasjon, vil frekvensen av angioødemfall kunne øke. Farmasøyer kan spille en viktig rolle ved å kunne identifisere slike angioødemer som faktiske legemiddelbivirkninger.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatterne har tidligere mottatt kongressreisebidrag og støtte til forskningsprosjekt fra Shire og C1-INH-konsentrat fra CSL-Behring til dyreeksperimentell forskning.

REFERANSER

1. Nielsen EW, Johansen HT, Høgåsen K et al. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein-kinin systems during attacks of hereditary angioedema. *Scand J Immunol* 1996; 44: 185–92.
2. Landerman NS. Hereditary angioneurotic edema. I. Case reports and review of the literature. *J Allergy* 1962; 33: 316–29.
3. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: S51–S131.
4. Seip KF, Bjerknes KC, Johansen HT et al. Bradykinin analysis revived – A validated method for determination of its stable metabolite in whole blood by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2014; 947–948: 139–44.
5. Maas C, Oschatz C, Renné T. The plasma contact system 20. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 375–81.
6. Maas C, Hermeling S, Bouma B et al. A role for protein misfolding in immunogenicity of biopharmaceuticals. *J Biol Chem* 2007; 282: 2229–36.
7. Maurer M, Bader M, Bas M et al. New topics in bradykinin research. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2011; 66: 1397–406.
8. Cayla C, Todiras M, Ilescu R et al. Mice deficient for both kinin receptors are normotensive and protected from endotoxin-induced hypotension. *FASEB J* 2007; 21: 1689–98.
9. Barratt-Due A, Johansen HT, Sokolov A et al. The role of bradykinin and the effect of the bradykinin receptor antagonist icatibant in porcine sepsis. *Shock* 2011; 36: 517–23.
10. Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H et al. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: Outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165: 119–27.

11. Cicardi M, Bork K, Caballero T et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: Consensus report of an International Working Group. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2012; 67: 147–57.
12. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW et al. Treatment of hereditary angioedema with danazol: Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976; 295: 1444–8.
13. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: A rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 870–6.
14. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: A retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med* 2015; 277: 585–93.
15. Farkas H. Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 571–86.
16. Sabharwal G and Craig T. Recombinant human C1 esterase inhibitor for the treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE). *Exp Rev Clin Immunol* 2015; 11: 319–27.
17. Craig TJ, Li HH, Riedl M et al. Characterization of Anaphylaxis After Ecallantide Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 3: 206–12.
18. Stewart JM, Gera L, Hanson W et al. A new generation of bradykinin antagonists. *Immunopharmacology* 1996; 33: 51–60.
19. Maurer M, Longhurst HJ, Fabien V et al. Treatment of hereditary angioedema with icatibant: Efficacy in clinical trials versus effectiveness in the real-world setting. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 377–81.
20. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1637–42.
21. Nielsen EW, Gramstad S. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 120–2.
22. Fast S, Henningsen E, Bygum A. Icatibant er en ny behandlingsmulighet ved livstruende angiotensin-konverterende enzym-inhibitor-udløst angioedem. *Ugeskr Læger* 2011; 173: 2574–5.
23. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP et al. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 495–9.
24. Reseptregisteret (Norwegian Prescription Database), Nasjonalt folkehelseinstitutt, Personlig meddelelse S Sakshaug, 2015.
25. Beaudouin E, Defendi F, Picaud J et al. Iatrogenic angioedema associated with ACEi, sitagliptin, and deficiency of 3 enzymes catabolizing bradykinin. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014; 46: 119–22.
26. Nielsen EW, Lappégard KT, Johansen HT. Re: Ny og bedre medisin mot hjertesvikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2015; 135: 830–1.

Manuskriptet ble mottatt 16. september 2015 og godkjent 5. februar 2016.

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Angioedema caused by bradykinin

Purpose

This article provides an overview of treatments for edema caused by bradykinin with a special focus on the disease hereditary angioedema. At the same time the purpose is to focus attention on other new medicines that can cause such edema.

Background

Several alternative drugs that can be used to treat and prevent edema caused by bradykinin are now available. The introduction of

other new drugs in the treatment of diabetes and heart failure, inhibit the metabolism of peptides and may lead to such edema.

Conclusion

Angioedema caused by ACE inhibitors is a well-known side effect and it is possible that other new drugs also will lead to such bradykinin-triggered edema. The attention of pharmacists to this problem can contribute to effective treatment that is now available.

De kjente og kjære.....



Floradix Magnesium - for bidrag til normal muskelfunksjon og til et normalt energistoffskifte



Floradix Formula - for å fremme reduksjon av tretthet og slapphet. Rik på jern, B2, B6, B12 og C.



Floradix Kalsium Magnesium - for styrket benbygning og sterke tenner. Med sink og vitamin D.

De ukjente og fremtidens kjære.....



Floradix Alpenkraft - kan hjelpe mot forkjølelse og ubehag i øvre luftveier.



Floradix Barne Vitamin - med fruktsmak. Rik på lettopptagbart kalsium, vitamin A, B, C, D og E. Glutenfri og uten konserveringsmidler.

Be om gratis smaksprøver og bli kjent med Floradix produktene. Floradix produkter kjøpes på apotek, eller på www.naturimport.no



Ole Deviks vei 18, 0666 Oslo • Tlf. 23 37 37 40 • Faks 23 37 37 59
E-mail: post@naturimport.no • www.naturimport.no