

Håndtering af amlodipinudløste ankelødemer

Skovbjerg, Birgit K.; Møller-Helgestad, Ole; Stolzenburg Oxlund, Christina; Christensen, Bo; Henriksen, Jakob N

Published in:
Ugeskrift for Læger

Publication date:
2023

Document version:
Forlagets udgivne version

Document license:
CC BY-NC-ND

Citation for pulished version (APA):
Skovbjerg, B. K., Møller-Helgestad, O., Stolzenburg Oxlund, C., Christensen, B., & Henriksen, J. N. (2023). Håndtering af amlodipinudløste ankelødemer. *Ugeskrift for Læger*, 185(17), 1601-1603. Artikel V07220460. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/handtering-af-amlodipinudloste-ankelodemer>

Go to publication entry in University of Southern Denmark's Research Portal

Terms of use

This work is brought to you by the University of Southern Denmark.
Unless otherwise specified it has been shared according to the terms for self-archiving.
If no other license is stated, these terms apply:

- You may download this work for personal use only.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying this open access version

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details and we will investigate your claim.
Please direct all enquiries to puresupport@bib.sdu.dk

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V07220460

Håndtering af amlodipinudløste ankelødemer

Birgit K. Skovbjerg^{1, 2*}, Ole K. L. Helgestad^{1, 3*}, Christina S. Oxlund⁴, Bo Christensen^{5, 6} & Jakob N. Henriksen^{1, 7}

1) Klinisk Farmakologi, Aarhus Universitetshospital, 2) Ældresygdomme, Aarhus Universitetshospital, 3) Hjertemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 5) Forskningsenheden for Almen Medicin, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet, 6) Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet, 7) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V07220460

Amlodipin er et calciumkanalblokerende lægemiddel og var i 2020 det tredjehyppigst solgte lægemiddel i Danmark, primært pga. dets antihypertensive effekt [1]. Amlodipin og de øvrige calciumkanalblokkere (CCB) er overordnet set en veldokumenteret, effektiv og veltolereret behandling [2]. Perifere ødemer er imidlertid en velbeskrevet og hyppig bivirkning, som kan give klinikerne udfordringer i det daglige arbejde med denne store patientgruppe [3-5]. Mens gængse kilder anfører, at perifere ødemer optræder hos op til 10% af patienterne [3], er variationen i metaanalyser angivet til mellem < 1,6% ved halv maks.-dosis [2] og op til 23,8% efter seks måneders CCB-behandling i fuld dosis [4].

HOVEDBUDSKABER

- Amlodipin er et af de mest brugte lægemidler i Danmark, og ankelødemer er en velkendt bivirkning.
- Diuretika er uvirksomme over for tilstanden. Vi præsenterer her en samlet oversigt over mere rationelle tiltag.
- Dosisreduktion eller præparatskift er mere rationelt end ordination af diuretika.

Patienter med hypertension har øget risiko for udvikling af hjertesvigt, og amlodipinudløste ankelødemer kan derfor mistolkes som kardielt udløste [4, 6], hvorfor patienten unødigt henvises til videre udredning med ekkokardiografi [7]. En anden mulig konsekvens af ødemerne er, at patienterne ophører med at tage medicinen, fordi de naturligt selv mistænker en association [5, 8]. I sidstnævnte metaanalyse ophørte 5% med CCB som følge af ankelødemer efter seks måneders behandling mod 0,5% i kontrolgruppen behandlet med andre antihypertensiva/placebo [4].

Patienterne diskuterer ikke nødvendigvis nyopståede ankelødemer med lægen, som dermed ikke identificerer bivirkningen, medmindre man selv spørger specifikt ind til det [5]. I disse tilfælde tolkes ødemerne korrekt som medicinudløste, men der kan opstå tvivl om den mest hensigtsmæssige håndtering. Ikke sjældent søges ødemerne afhjulpel vha. diuretika – oftest loop-diuretikummet furosemid [5, 9]. Efter opstart af CCB er der øget sandsynlighed for udskrivelse af et diuretikum, særligt inden for de første fire måneder [6, 10]. Diuretika har dog ikke effekt på CCB-udløste ankelødemer [5, 9]. Vi ønsker derfor i denne artikel at redegøre for de mest hensigtsmæssige muligheder for håndtering af CCB-udløste ankelødemer.

CALCIUMKANALBLOKKERE

CCB er vasodilaterende lægemidler, som primært benyttes til behandling af hypertension og stabil angina pectoris [9, 11]. De inddeles i tre undergrupper (Tabel 1) [9, 12]. Dihydropyridinderivaterne (DHP'erne) virker primært på karrene, mens verapamil og diltiazem har effekt på både kar- og hjertemuskulaturen og derfor også benyttes til supraventrikulære takyarytmier [9, 12].

TABEL 1 Undergrupper af aktuelt markedsførte calciumkanalblokkere [12].

| Gruppe | Lægemiddel |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Dihydropyridinderivater | Amlodipin |
| | Nifedipin |
| | Lercanidipin ^a |
| | Felodipin |
| | Lacidipin ^a |
| | Nimodipin |
| Papaverinderivater ^b | Verapamil |
| Benzodiazepinderivater ^b | Diltiazem |

a) Nyere lipofile dihydropyridiner.

b) Nondihydropyridinderivater.

DIURETIKA ER UVIRKSOMME

De perifere ødemer, som ses ved CCB, er formentlig forårsaget af perifer kapillærlækage [8, 9]. Dette skyldes, at den inducerede vasodilatation er mest udtalt i den arterielle ende af kapillærnetværket, mens den venøse ende påvirkes i lavere grad [4, 9]. Resultatet er et forhøjet hydrostatisk tryk, som medfører udsivning af væske fra karbanen til det interstitielle rum [9]. CCB har i sig selv en vis natriuretisk virkning på nyretubuli, som bidrager til den blodtryksænkende effekt [8, 9, 13]. Stofferne medfører således ikke generel salt- og væskeretention [8, 9, 13].

Hverken loop-diuretika eller thiazider har betydende effekt på CCB-udløste ødemer [4, 8, 9, 11]. Diuretika medfører en ikke ubetydelig risiko for bivirkninger i form af bl.a. dehydrering, elektrolytforstyrrelser, hypotension og fald [5, 6], hvor særligt ældre er udsatte [6]. Ofte tillægges yderligere farmaka mhp. at afhjælpe diuretikaudløste tilstande, f.eks. kaliumtilskud eller inkontinensbehandling, og resultatet kan derfor blive en uhensigtsmæssig ordinationskaskade [5, 6, 10]. Alt i alt vil ordination af diuretika til amlodipinudløste ødemer potentielt blot belaste patient og sundhedsvæsen, mens ødemerne persisterer [10].

OVERVEJELSER FØR OPSTART

Hvis der ved klinisk vurdering ifm. behandlingsstart allerede er udtalt venøs insufficiens, må det anbefales at undgå amlodipin og i stedet gå direkte til et andet DHP eller en anden præparatgruppe med mindre risiko for ankelødemer, eftersom præeksisterende venøs insufficiens muligvis øger risikoen for CCB-udløste ankelødemer [14]. Patienten bør informeres om potentielle bivirkninger og opmærksomhedspunkter.

HENSIGTSMÆSSIG HÅNDBLING

Sekundærsektoren belastes unødigt, selv hvis få procent af patienter med CCB-udløste ødemer henvises til kardiell udredning. Omvendt er det afgørende, at en reel mistanke om debuterende organsvigt ikke blot afskrives som medicinudløste bivirkninger. Et værktøj til at understøtte vurderingen er den tidsmæssige relation mellem behandlingsstart og symptomdebut [5, 13]. Hertil kommer også øvrige symptomer eller disposition for hjertesvigt [5] – f.eks. åndenød eller øget træthedsfølelse [7].

Det er værd at bemærke, at incidensen af ankelødemer ved CCB-behandling har vist tegn på at øges over tid på trods af uændret dosis. Dette gælder især inden for de første seks måneder, men også derefter [4, 15, 16]. Hvilke(t) tiltag, der skal afprøves først, vil afhænge af patienten og omstændighederne [8], og man må derfor i hvert enkelt tilfælde vurdere, hvilken strategi der synes mest hensigtsmæssig.

Håndteringsmuligheder

Dosisreduktion

Det er alment anerkendt, at risikoen for at udvikle ankelødemer ved CCB er dosisafhængig [4, 5, 8, 9, 13], om end der dog formentlig ikke er tale om en stringent dosis-respons-sammenhæng [13, 17]. En metaanalyse fandt således, at højdosis-CCB (> 50% af vanlig maks.-dosis) medførte en 2,8 gange større risiko end lavdosis-CCB (< 50% af vanlig maks.-dosis) [4]. Risikoen var på hhv. 16,1% og 5,7% ($p < 0,0001$) [4]. En anden metaanalyse fandt også betydelig reduktion af bivirkningsfrekvensen ved dosisreduktion, idet den ved maks.-dosis blev beregnet til 8,3%, mens den ved halveret dosis kun var 1,6% [2]. En tredje kilde angiver risikoen for ankelødemer ved CCB som samlet gruppe på hhv. 10-15% og 2% ved høj og lav dosis [9].

Det giver derfor god mening at forsøge dosisreduktion, idet der kun forventes en beskedent blodtryksstigning [2]. Patienten kan vurderes igen efter ca. 14 dage, jf. amlodipins halveringstid (35-50 t.) og ny steady state [3].

Skift til et andet dihydropyridin

Selvom der er tale om en klasseeffekt, er visse CCB mindre tilbøjelige til at forårsage ankelødemer end andre [4, 8, 9]. Dette gælder lercanidipin og især lacidipin [8, 9, 15]. Begge betegnes som »nyere, lipofile DHP«, som binder stærkt til cellemembranens lipidlag, tæt ved calciumkanalerne, hvorfra de langsomt frigives [4]. Hermed opnås lang receptorhalveringstid og dermed også virkningsvarighed, selvom plasmahalveringstiden er relativt kort [4, 15]. Præparaterne dilaterer ud over arteriolerne også venolerne, hvormed kapillærtrykket ikke påvirkes i samme grad som ved traditionelle DHP [9, 15]. Forekomsten af ankelødemer burde derfor teoretisk set være væsentligt lavere [9].

Dette blev eftervist i et dobbeltblindt randomiseret forsøg, hvor hhv. 19% i amlodipinarmen og kun hhv. 9% og 4% i lercanidipin- og lacidipinarmen udviklede perifere ødemer [15]. Tilsvarende viste en metaanalyse, at hyppigheden var 57% lavere ved disse stoffer i forhold til traditionelle DHP (relativ risiko = 0,43 (0,34-0,53)), og raten af ødemforårsaget behandlingsophør var 78% lavere [4].

De nyere, mindre velkendte DHP er ligeværdige med amlodipin i forhold til blodtryks-sænkende effekt [4, 9, 15]. Sammenlignet med hhv. atenolol og et thiazid er lacidipin også fundet ligeværdig i forhold til kardiovaskulære hændelser [18, 19]. Man bør dog være opmærksom på, at stofferne er dyrere og har flere kontraindikationer og

interaktioner end amlodipin [12, 20]: Lercanidipin er f.eks. kontraindiceret ved nyligt myokardieinfarkt (< 1 md.), og metoprolol reducerer biotilgængeligheden med 50% [20].

Skift til anden behandling

Hvis ovennævnte tiltag ikke vurderes tillokkende eller kan afhjælpe problematikken i tilstrækkelig grad, kan man skifte til en anden præparatgruppe [8, 9]. Såfremt ødemerne er CCB-udløste, vil de forsvinde efter seponering [13], forventeligt efter ca. to uger [3].

Tillæg/dosisøgning af renin-angiotensin-blokker

Ved at tillægge renin-angiotensin-system (RAS)-blokade i form af en angiotensinkonverterende enzym (ACE)-inhibitor (ACE I) eller angiotensin II-receptorblokker (ARB) kan forekomsten af CCB-udløste ankelødemer reduceres [8, 9, 15]. Dette skyldes, at ACE I/ARB også dilaterer venolerne, hvorved kapillærtrykket sænkes, og væskelækagen til det omgivende væv mindskes [8, 9].

Et dobbeltblindt randomiseret forsøg sammenlignede amlodipin i monoterapi med kombinationsbehandling af amlodipin/ramipril og fandt over 18 uger en incidens af deklive ødemer på hhv. 18,7% og 7,6% ($p = 0,011$) [21]. En metaanalyse viste tilsvarende, at kombination med ACE I/ARB medførte en 38% reduktion af incidensen, mens risikoen for CCB-ophør pga. perifere ødemer var 62% lavere [22]. ACE I medførte desuden mindre tendens til perifere ødemer end ARB [22]. Sidstnævnte er dog ikke eftervist i direkte sammenligningsstudier [22].

Hvis patienten allerede er i behandling med en ACE I/ARB, kan dosisøgning heraf forsøges under kontrol af blodtrykket [9].

Dosering til nat

Dosering til nat kan muligvis reducere risikoen for ankelødemer ved CCB-behandling [13]. I et dobbeltblindt randomiseret studie fandt man, at forekomsten af ankelødemer efter syv ugers behandling var 2,9% hos dem, som fik 360 mg diltiazem kl. 22, mens den var 7,8% hos dem, som fik tilsvarende kl. 8 [23]. Tilsvarende studier for DHP foreligger ikke.

I et nyligt randomiseret forsøg er ankelødemer ikke selvstændigt rapporteret, men der er forskel i forekomsten af bivirkninger, afhængig af hvornår på døgnet man indtager sin blodtrykssænkende medicin [24]. Nogle er hyppigere ved indtag om aftenen, f.eks. natlig vandladning, og andre hyppigere ved indtag om morgenen, f.eks. svimmelhed. Den beskyttende virkning over for kardiovaskulære hændelser er ens, om medicinen indtages morgen eller aften [24]. I og med at amlodipin opnår maks. plasmakoncentration efter 6-12 timer [3], vil det give mening at forsøge med dosering til natten. Det bør sikres, at blodtryksreduktionen i dagtid ikke svækkes.

Skift til nondihydropyridin-calciumkanalblokkere

Risikoen for perifere ødemer er lavere ved non-DHP end ved DHP [4, 8, 9, 15]. I en metaanalyse var incidensen 3,1% ved non-DHP og 12,3% ved DHP ($p < 0,0001$) [4]. Hvis det klinisk giver mening og ikke er problematisk i forhold til patientens komorbiditet og øvrige medicinering (f.eks. betablokkere), kan man forsøge at skifte til diltiazem/verapamil [8, 9]. Man bør dog bl.a. være opmærksom på de væsentlige potentielle bivirkninger samt et større interaktionspotentiale, idet non-DHP er moderate CYP3A4-hæmmere – f.eks. kan plasmakoncentrationen af atorvastatin, som var det mest udleverede lægemiddel i Danmark i 2020, øges betydeligt [1, 12, 25]. Oftest vil en af de øvrige anførte muligheder derfor være at foretrække.

Nonfarmakologiske tiltag

CCB-udløste ødemer er forårsaget af kapillær hypertension [15], og nogle patienter kan desuden have et element af venøs insufficiens – særligt hvis der allerede var en ødemproblematik inden opstart [9]. Elevation af benene og

kompresionsstrømper vil derfor muligvis i et vist omfang kunne afhjælpe milde ødemer. Evidensen for effekt er dog relativt beskedent [8, 13].

Fortsæt behandlingen uændret

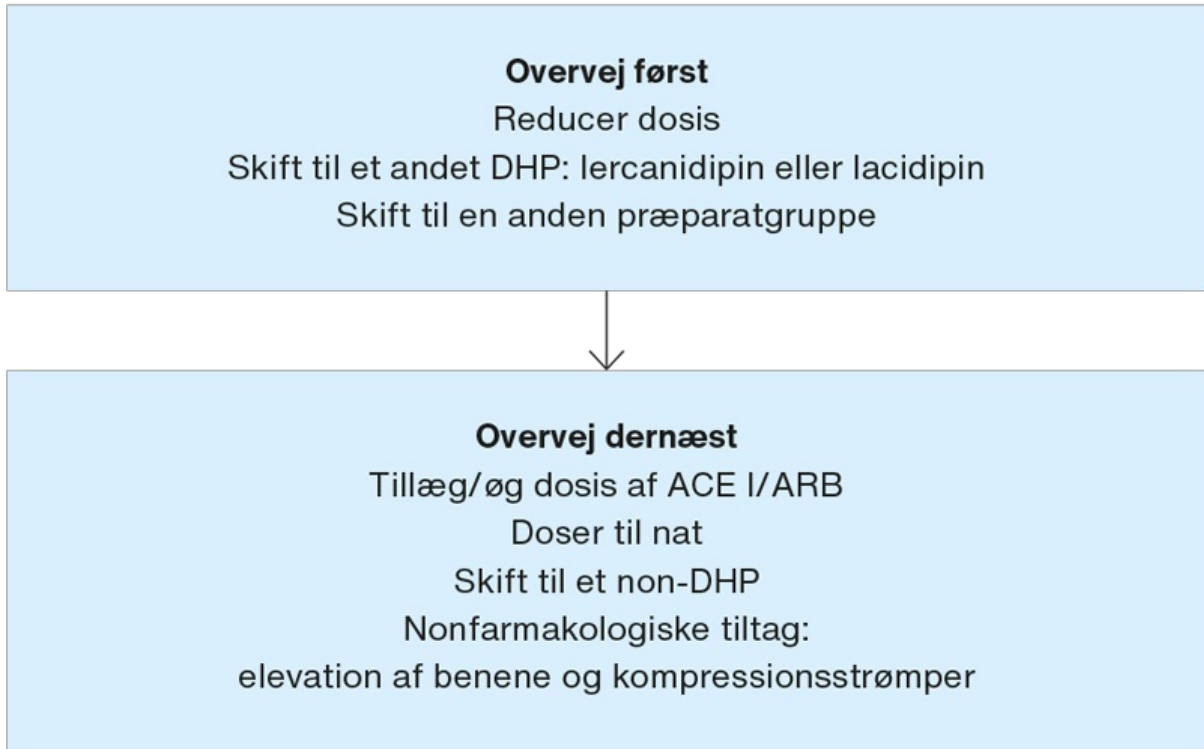
I tilfælde, hvor patienten har god effekt af behandlingen, ødemerne kun er af mild, ikkegenererende karakter, og de øvrige tiltag vurderes mere uhensigtsmæssige, kan man i samråd med patienten vælge at acceptere dem og fortsætte uden yderligere tiltag [8].

KONKLUSION

Ankelødemer er en velkendt bivirkning til calciumkanalblokkere. Ved højere doser er bivirkningen hyppig, mens den er væsentligt sjældnere, når der benyttes halvdelen af maks. anbefalet dosis. Ødemerne kan mistolkes som kardielt udløste og/eller søges behandlet vha. diuretika, som ikke har effekt på tilstanden.

Alt afhængig af det konkrete tilfælde kan følgende tiltag i prioriteret rækkefølge forsøges (**Figur 1**): dosisreduktion, skift til lercanidipin/lacidipin, skift til anden præparatgruppe, tillæg/øg dosis af ACE I/ARB, doser til nat, eller skift til verapamil/diltiazem. Derudover kan nonfarmakologiske tiltag forsøges, og i visse tilfælde kan det overvejes helt at undlade tiltag. Dosisreduktion og præparatskift prioriteres højest af hensyn til både effekt og den samlede bivirkningsprofil.

FIGUR 1 Håndteringsmuligheder ved amlodipinudløste ankelødemer.



ACE I/ARB = angiotensinkonverterende enzym-inhibitor eller angiotensin II-receptorblokker; DHP = dihydropyridin.

Korrespondance *Birgit K. Skovbjerg*. E-mail: bikynd@rm.dk

*) Bidrog ligeligt som førsteforfatter.

Antaget 21. februar 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 17. april 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V07220460

SUMMARY

Management of amlodipine-induced ankle oedema

Birgit K. Skovbjerg, Ole K.L. Helgestad, Christina S. Oxlund, Bo Christensen & Jakob N. Henriksen

Ugeskr Læger 2023;185:V07220460

Pedal oedema is a well-known adverse effect of amlodipine, but significantly less frequent if only half of the maximum recommended dosage is used. Diuretics are ineffective. To cause as few side effects as possible,

options for managing are prioritised in this review: Reduce dosage, switch to lercanidipine/lacidipine, switch to another group, add/increase dosage of an ACE-inhibitor/angiotensin II-receptor blocker, administer at night, or switch to verapamil/diltiazem. Non-pharmacologic actions or observation may be considered when the oedemas are mild and not bothersome.

REFERENCER

1. Danmarks Apotekerforening. Lægemidler i Danmark 2020-21, 2021. <https://www.apotekerforeningen.dk/-/media/apotekerforeningen/aarboeg-laegemidler-i-danmark-2020-21.pdf> (13. jun 2022).
2. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1427.
3. Produktresuméer, Lægemiddelstyrelsen. Amlodipin Bluefish, tabletter 5 mg og 10 mg, version 1. mar 2022. <https://produktresume.dk> (7. apr 2022).
4. Makani H, Bangalore S, Romero J et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate--a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2011;29(7):1270-80.
5. Esbech PS, Hallas J. De oversete bivirkninger. *Rationel Farmakoterapi* 5, marts 2020, 2020.
6. Vouri SM, Jiang X, Manini TM et al. Magnitude of and characteristics associated with the treatment of calcium channel blocker-induced lower-extremity edema with loop diuretics. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1918425.
7. Dansk Cardiologisk Selskab. 5. Kronisk hjertesvigt, 2022. <https://nbv.cardio.dk/chf> (28. maj 2022).
8. Hill D. How should ankle oedema caused by calcium channel blockers be treated? UK medicines information, NHS, 2020. <https://www.sps.nhs.uk/articles/how-should-ankle-oedema-caused-by-calcium-channel-blockers-be-treated/> (27. apr 2022).
9. Christensen KL. Antihypertensiva. I: Brøsen K, Simonsen U, Dalhoff K, red. Basal og klinisk farmakologi. 6. ed. FADL's Forlag, 2019:353-77.
10. Savage RD, Visentin JD, Bronskill SE et al. Evaluation of a common prescribing cascade of calcium channel blockers and diuretics in older adults with hypertension. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):643-651.
11. Boesgaard S. Vasodilatatorer og behandling af stabil angina pectoris. I: Brøsen K, Simonsen U, Dalhoff K, red. Basal og klinisk farmakologi. 6. ed. FADL's Forlag, 2019:378-92.
12. Medicin.dk. Calciumantagonister, version 11. okt 2021. <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/95022> (7. apr 2022).
13. Sica DA. Calcium channel blocker-related periperal edema: can it be resolved? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5(4):291-4, 297.
14. Mohanakumar S, Telinius N, Kelly B, Hjortdal V. Reduced lymphatic function predisposes to calcium channel blocker edema: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Lymphat Res Biol*. 2020;18(2):156-65.
15. Messerli FH, Grossman E. Pedal edema--not all dihydropyridine calcium antagonists are created equal. *Am J Hypertens*. 2002;15(11):1019-20.
16. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC et al. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens*. 2002;15(11):932-40.
17. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 2001;14(9 Pt 1):978-9.
18. Malacco E, Mancina G, Rappelli A et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press*. 2003;12(3):160-7.
19. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002;106(19):2422-7.
20. Christensen KL. Lægemiddelinformation om lercanidipin. En nyere dihydropyridincalciumantagonist til behandling af arteriel hypertension. *Ugeskr Læger*. 2005;167(2):153-5.
21. Miranda RD, Mion Jr. D, Rocha JC et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of

- combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. Clin Ther. 2008;30(9):1618-28.
22. Makani H, Bangalore S, Romero J et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. Am J Med. 2011;124(2):128-35.
 23. Glasser SP, Neutel JM, Gana TJ, Albert KS. Efficacy and safety of a once daily graded-release diltiazem formulation in essential hypertension. Am J Hypertens. 2003;16(1):51-8.
 24. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. Lancet. 2022;400(10361):1417-1425.
 25. Interaktionsdatabasen, Lægemiddelstyrelsen. Diltiazem/verapamil, atorvastatin. <http://www.interaktionsdatabasen.dk/> (17. jun 2022).