

İLK DOZ PERİNDOPRİL KULLANIMINDAN SONRA GELİŞEN LİNGUAL ÖDEM SONUCU MEKANİK VENTİLATÖR İHTİYACI NEDENİYLE ENTÜBE EDİLEN HASTA

Ahmet ÖZSİPAHİ¹, Aslı ALKAN², Canan GÜRİSOY²

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Rize, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Yoğun Bakım BD, Muğla, Türkiye

Yazarların ORCID Kimlikleri: A.Ö. [0009-0005-4238-4449](https://orcid.org/0009-0005-4238-4449); A.A. [0000-0003-3465-2464](https://orcid.org/0000-0003-3465-2464); C.G. [0000-0003-0658-9138](https://orcid.org/0000-0003-0658-9138);

ÖZET

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ) lingual ödem yan etkisi nadir karşılaşılan ve ciddi hayatı tehdit eden bir durumdur. Bu olguda ilk doz perindopril alımı sonrasında yoğun bakım ünitesinde entübe olarak takip edilen bir hastanın klinik sonuçları sunulmuştur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin tetiklediği durum, inaktif metabolitlere ayrıştırılmayan bradikinin birikimi ile ilişkilidir. En yüksek anjiyoödem insidansı tedavinin ilk ayında saptanmış olup bizim vakamızda ilk doz sonrası görüldü. Kadınlar, sigara içenler, daha önce anjiyoödem öyküsü olan hastalarda anjiyoödem gelişme riski daha yüksektir. Öncü bulgular saptandığında ilaç hemen kesilmeli antihistaminikler ve steroidler başlanmalıdır. Hastanın durumu kötüleşirse bu müdahalelere rağmen trakeal entübasyon gerekebilir. Bradikinin aracılı anjiyoödemde dikkate alınması gereken diğer önemli nokta bradikinin birikimi yapabilecek diğer ilaçlardan da kaçınılması gerektiğidir. Erken tanı ve müdahale hastalığın hayatı tehdit edici hale gelmesini önleyebileceği için her hekimin bu konuda dikkatli olması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Anjiyoödem, Bradikinin, Perindopril, Yoğun Bakım

ABSTRACT

Lingual edema is a rare and seriously life-threatening side effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI). In this case, the clinical results of a patient who was followed up intubated in the intensive care unit after receiving the first dose of perindopril are presented. The condition triggered by angiotensin-converting enzyme inhibitors is associated with the accumulation of bradykinin, which cannot be degraded into inactive metabolites. The highest incidence of angioedema was detected in the first month of treatment, and in our case, it was observed after the first dose. Women, smokers, and patients with a previous history of angioedema have a higher risk of developing angioedema. When preliminary symptoms are detected, the drug should be stopped immediately, and antihistamines and steroids should be started. If the patient's condition worsens, tracheal intubation may be required despite these interventions. Another important point to consider in bradykinin-mediated angioedema is that other drugs that may accumulate bradykinin should be avoided. Since early diagnosis and intervention can prevent the disease from becoming life-threatening, every physician should be careful in this regard.

Keywords: Angioedema, Bradykinin, Perindopril, Intensive Care

GİRİŞ

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ) hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliğinde sıkça kullanılmakta olup ilk doz hipotansiyonu, hiperkalemi gibi sık görülen yan etkilere sahiptir. Ayrıca ACEİ'ler bradikinin inaktif parçalarına ayrışmasını engelleyerek, nadir görülen ancak hayatı tehdit eden bir yan etki olan anjiyoödem tablosuna da yol açabilmektedir^(1, 2). Bu durum lokalize fasiyal şişlikler, unilateral fasiyal ödem veya hafif bir periorbital ödemle başlayabilir ve kord vokal ödeme kadar ilerleyebilir.

Bu olgu sunumunda tek ve ilk doz ACEİ alımı sonrası invaziv mekanik ventilasyon desteğine neden olan ciddi lingual ödem gelişen olguyu güncel literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

OLGU

Hipotiroidi, hipertansiyon tanıları ve Hepatit B Virüsü taşıyıcısı olan 74 yaşındaki kadın hastaya tansiyon yüksekliği nedeniyle kardiyoloji hekimi tarafınca perindopril, indapamid ve amlodipin (Triplixam®) kombinasyon tedavisi başlanmıştır. Hastaya 1 hafta sonra poliklinik kontrolü planlanmıştır. Kombinasyon ilacın ilk dozunu alan hastada 30 dakika sonrasında nefes darlığı şikayeti gelişmiştir. Hasta 112 ekibi tarafından acil servise getirilmiştir.

Hastanın muayenesi sırasında dil ve dudakların ödemli olduğu görülmüş, semptomların artması üzerine hasta elektif olarak entübe edilmiştir. Hastanın tıbbi özellikleri, vital bulguları ve laboratuvar değerleri Tablo 1' de verilmiştir. Hasta dış merkez yoğun bakım ünitesinde 14 gün takip edilmiştir. Takipleri sırasında lingual ve vokal kord ödemleri devam etmiş ve mekanik ventilasyon süresi uzamıştır. Hasta ileri tetkik ve tedavi açısından tarafımız 3. Basamak yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilmiştir.

Tarafımızca yapılan fizik muayenesinde, bilinç açık, koopere, oryantasyon sınırlı bulunmuştur. Hastada 4 ekstremitede kas gücü kaybı tespit edilmiştir. Hastanın solunum sesleri olağan, solunum sayısı 12-20/dk, hemodinamik bulguları stabil, idrar çıkışı normoürik olarak değerlendirilmiştir. Arteriyel kan gazı (AKG) normal olan ve weaning için hazır olan hastanın mekanik ventilasyon parametreleri AKG kontrolleri ile düzenlenerek weaning uygulanmaya başlanmıştır. Lingual ödem için kulak burun ve boğaz hekimi tarafından laringoskopi yapılmış ve yapıların doğal görünümde olduğu tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde takibinin 4. gününde hasta ekstübe edilerek maske ile oksijen desteğine alınmıştır. Takiplerinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olmamıştır. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile 3. Basamak YBÜ ihtiyacı kalmayan hasta komorbiditelerine yönelik tedavilerinin düzenlenmesi amacıyla dahiliye servisine devir edildi. 10 gün serviste yatışı yapılan hasta şifa ile taburcu edildi.

Tablo 1: Hastanın Hemodinamik Parametreleri, Fizik Muayene Bulguları ve Kullanılan İlaçlar

	Hastane Yatış Öncesi	0.Gün	1.Gün	7.gün	14.gün	18.gün	22.gün	25.gün
Premedikasyon	Asetilsalisilikasit 100 mg/gün Bisoprolol 5mg/gün Metformin 1000 mg/gün Levotiroksin 150 mg/gün Lansoprozol 30 mg/gün	Metilprednisolon 100 mg/gün PPI Antibiyotik	Metilprednisolon 100 mg/gün PPI Antibiyotik	Metilprednisolon 100 mg/gün PPI Antibiyotik	Metilprednisolon 80 mg/gün PPI Antibiyotik	Metilprednisolon 40 mg/gün PPI Antibiyotik	Metilprednisolon 40 mg/gün PPI Antibiyotik	Metilprednisolon 20 mg/gün PPI Antibiyotik
Tansiyon arteriyel (mmHg)		135/88	138/89	132/83	140/91	162/105	155/102	130/75
Lingual Ödem		+	+	+	+	-	-	-
RASS		-4	-4	-4/-5	-3	0	0	0
Sedatif Ajan		Midazolam infüzyonu (3-5mg/saat)			Deksmedetomidin (2-4 µg/saat)			-
Antihipertansif tedavi		-				Amlodipin 10 mg/gün		
Solunum Desteği		İnvaziv Mekanik Ventilasyon				Maske oksijen desteği		

PPI: Proton Pompa İnhibitörü, RASS: Richmond Ajitasyon ve Sedasyon Skalası

TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda perindopril kaynaklı hastada dudak, dil, vokal kordu etkileyen hastanın YBÜ yatışı gerektiren anjiyoödem tablosundan bahsettik.

Dünya çapında 40 milyon insan tarafından kullanılan ACEİ, görülme sıklığı %0.1-0.7 arasında değişen anjiyoödemle ilişkilidir. 74.857 hastayı içeren 26 çalışmanın değerlendirildiği Makani ve ark. yaptığı metaanalizde anjiyoödem insidansını 1000 hasta başına 3 olay şeklinde bildirmişlerdir⁽³⁾.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, anjiyotensin I'den anjiyotensin II oluşturur ve bradikininin inaktif metabolitlere dönüştürür. ACEİ kaynaklı anjiyoödem gelişme mekanizması bradikininin parçalanmasının inhibisyonunu ve vücutta birikimini içerir⁽⁴⁾.

Anjiyoödem genellikle birkaç dakika veya birkaç saat içinde gelişir ve 1 ila 3 gün içinde semptomlar azalır. Bazı durumlarda, neden olan ilacın kesilmesinden sonra bile tam iyileşme biraz zaman alabilir. OCTAVE çalışmasında 12.557 hasta arasında en yüksek anjiyoödem insidansı, tedavinin başlamasından sonraki ilk ayda meydana gelmiş (1000 hasta başına 3.6 olay) ve sonrasında azalmıştır⁽⁵⁾.

Kadınlar, sigara içenler ve daha önceden anjiyoödem öyküsü olan hastalarda anjiyoödem gelişme riski daha yüksektir. Östrojen, prekallikrein ve bradikininin tip 2 (B2) reseptörünün ekspresyonunu indükler ve ACE geninin ekspresyonunu baskılar. Bu, erkekler ve kadınlar arasındaki anjiyoödem insidansındaki küçük farklılıkları açıklayabilir^(6,7). Sigara içenlerde serum DPP-IV aktivitesi anlamlı derecede düşüktür ve anjiyoödem açısından daha yüksek risk altındadırlar⁽⁸⁾.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri kaynaklı anjiyoödem genellikle yüzü ve üst solunum yolunu etkilemektedir⁽⁹⁾. Bizim olgumuzda da belirgin dudak ve lingual ödem gelişmiştir.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin reseptör bloker (ARB) anjiyoödem insidansını karşılaştıran retrospektif bir çalışma, 1000 kişi başına kümülatif insidansın ACEİ için 1,79 ve ARB'ler için 0,62 olduğunu bulmuştur⁽¹⁰⁾.

Öncü bulgular saptandığında ilk yapılacak şey ACEİ'nin derhal kesilmesi ve hastanın yakın izleme alınmasıdır. Farmakolojik tedavi konusunda fikir birliği yoktur; antihistaminikler, steroidler ve epinefrin kullanılabilir. Hastanın durumu kötüleşirse bu müdahalelere rağmen trakeal entübasyon gerekebilmektedir. Bizim olgumuzda hastanın semptomları steroid tedavisi sonrası gerilememiştir ve invaziv mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulmuştur.

Bradikinin aracılı anjiyoödem olan hastaların tedavisi ile ilgili olarak dikkate alınması gereken önemli bir nokta, sadece bu durumların nasıl tedavi edileceği değil, aynı zamanda eşlik eden

hastalıkların tedavisinde hangi ilaçlardan kaçınılması gerektiğidir. Örnek verecek olursak; östrojen içeren ilaçlar, ARB, direk renin inhibitörleri, neprisilin inhibitörleri, dpp-4 inhibitörleri grubu ilaçlar yüksek riskli hastalarda tekrar gözden geçirilmelidir.⁽¹¹⁾

SONUÇ

Sonuç olarak; erken tanı ve müdahale hastalığın hayatı tehdit edici hale gelmesini önleyebileceği için çok önemlidir ve her hekimin bu konuda dikkatli olması gerekmektedir.

Hasta Onamı: Hastadan bilgilerinin kullanılması için yazılı ve sözlü onam alınmıştır (10.03.2024)

KAYNAKLAR

1. Masry SG, Glasscock RJ(eds). Textbook of Nephrology. Lippincott Williams Wilkins 2001:169-170.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Postmarketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy--United States, Canada, and Israel, 1987-1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997;46(11):240-2.
3. Makani H, Messerli FH, Romero J, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. Am J Cardiol. 2012;110(3):383-91.
4. Wadelius M, Marshall SE, Islander G, et al. Phenotype standardization of angioedema in the head and neck region caused by agents acting on the angiotensin system. Clin Pharmacol Ther. 2014 Oct;96(4):477-81.
5. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. Arch Intern Med. 2005 Jul 25;165(14):1637-42
6. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. J Invest Allergol Clin Immunol. 2011;21(6):422-41
7. Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 May; 112(5):413-8.
8. Byrd JB, Touzin K, Sile S, et al. Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. Hypertension. 2008 Jan;51(1):141-7
9. Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. Int Arch Allergy Immunol. 2014; 165(2):119-27.
10. Toh S, Reichman ME, Houston M, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. Arch Intern Med. 2012 Nov 12; 172(20):1582-9.
11. Lochbaum R, Hoffmann TK, Greve J, Hahn J. Concomitant medication in patients with bradykinin-mediated angioedema - there's more than ACE inhibitors. J Dtsch Dermatol Ges. 2023 Nov; 21(11):1283-1289.

THE PATIENT WAS INTUBATED DUE TO THE NEED FOR A MECHANICAL VENTILATOR AS A RESULT OF LINGUAL EDEMA DEVELOPING AFTER THE USE OF THE FIRST DOSE OF PERINDOPRIL

Ahmet ÖZSİPAHI¹, Aslı ALKAN², Canan GÜRSOY²

¹Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Recep Tayyip Erdoğan University, Rize, Türkiye

²Department of Anesthesiology and Reanimation, Department of Intensive Care, Faculty of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla, Türkiye

ORCID IDs of the authors: A.Ö. [0009-0005-4238-4449](https://orcid.org/0009-0005-4238-4449); A.A. [0000-0003-3465-2464](https://orcid.org/0000-0003-3465-2464); C.G. [0000-0003-0658-9138](https://orcid.org/0000-0003-0658-9138);

ABSTRACT

Lingual edema is a rare and seriously life-threatening side effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI). In this case, the clinical results of a patient who was followed up intubated in the intensive care unit after receiving the first dose of perindopril are presented. The condition triggered by angiotensin-converting enzyme inhibitors is associated with the accumulation of bradykinin, which cannot be degraded into inactive metabolites. The highest incidence of angioedema was detected in the first month of treatment, and in our case, it was observed after the first dose. Women, smokers, and patients with a previous history of angioedema have a higher risk of developing angioedema. When preliminary symptoms are detected, the drug should be stopped immediately, and antihistamines and steroids should be started. If the patient's condition worsens, tracheal intubation may be required despite these interventions. Another important point to consider in bradykinin-mediated angioedema is that other drugs that may accumulate bradykinin should be avoided. Since early diagnosis and intervention can prevent the disease from becoming life-threatening, every physician should be careful in this regard.

Keywords: Angioedema, Bradykinin, Perindopril, Intensive Care

INTRODUCTION

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) are frequently used in hypertension, congestive heart failure, and renal failure and have common side effects such as first-dose hypotension and hyperkalemia. In addition, ACEIs prevent the decomposition of bradykinin into its inactive fragments, which can lead to angioedema, a rare but life-threatening side effect^(1, 2). This condition may begin with localized facial swelling, unilateral facial edema, or mild periorbital edema and progress to vocal cord edema.

In light of the current literature, this case report aims to present a case of severe lingual edema that caused invasive mechanical ventilation support after a single and first dose of ACEI.

CASE

A 74-year-old female patient, diagnosed with hypothyroidism, hypertension, and Hepatitis B Virus carrier, was started on perindopril, indapamide, and amlodipine (Triplixam®) combination therapy by the cardiologist due to high blood pressure. The patient is scheduled for an outpatient clinic check-up 1 week later. The patient who took the first dose of the combination drug developed shortness of breath 30 minutes later. The patient was brought to the emergency room by the 112 team. During the examination of the patient, it was observed that the tongue and lips were edematous, and as the symptoms increased, the patient was electively intubated. The patient's medical characteristics, vital signs, and laboratory values are given in Table 1. The patient was followed for 14 days in the external center intensive care unit. During their follow-up, lingual and vocal cord edema continued and the duration of mechanical ventilation was prolonged. The patient was admitted to our 3rd Level intensive care unit (ICU) for further examination and treatment.

In our physical examination, he was found to be conscious and cooperative, and his orientation was limited. Loss of muscle strength was detected in the patient's 4 extremities. The patient's breathing sounds were normal, respiratory rate was 12-20/min, hemodynamic findings were stable, and urine output was normouric. The mechanical ventilation parameters of the patient, whose arterial blood gas (ABG) was normal and who was ready for weaning, were regulated with ABG controls, and weaning started. A laryngoscopy was performed by an ear, nose, and throat physician for lingual edema, and it was determined that the structures appeared natural. On the 4th day of follow-up in the intensive care unit, the patient was extubated and placed on oxygen support with a mask. There was no need for mechanical ventilation during follow-up. Based on the physical examination and laboratory findings, the patient no longer needed a Third Step ICU and was transferred to the internal medicine service to arrange treatments for his comorbidities. The patient, who was hospitalized for 10 days, was discharged with full recovery.

Table 1: Patient's Hemodynamic Parameters, Physical Examination Findings and Medications Used

	Before Hospitalization	0.Day	1.Day	7.Day	14.Day	18.Day	22.Day	25.Day	
Premedication	Acetylsalicylic Acid 100 mg/day Bisoprolol 5mg/day Metformin 1000 mg/day Levothyroxine 150mg/day Lansoprazole 30mg/day	Methyl-prednisolone 100 mg/day PPI Antibiotic	Methyl-prednisolone 100 mg/day PPI Antibiotic	Methyl-prednisolone 100 mg/day PPI Antibiotic	Methyl-prednisolone 80 mg/day PPI Antibiotic	Methyl-prednisolone 40 mg/day PPI Antibiotic	Methyl-prednisolone 40 mg/day PPI Antibiotic	Methyl-prednisolone 20 mg/day PPI Antibiotic	
Blood pressure arterial (mmHg)		135/88	138/89	132/83	140/91	162/105	155/102	130/75	
Lingual Edema		+	+	+	+	-	-	-	
RASS		-4	-4	-4/-5	-3	0	0	0	
Sedative Agent		Midazolam infusion (3-5mg/hour)			Dexmedetomidine (2-4 µg/hour)			-	
Antihypertensive treatment		-				Amlodipine 10 mg/day			
Respiratory Support		Invasive Mechanical Ventilation				Mask oxygen support			

PPI: Proton Pump Inhibitor, RASS: Richmond Agitation and Sedation Scale

DISCUSSION

In this case report, we talked about perindopril-induced angioedema affecting the lips, tongue, and vocal cords of the patient, requiring ICU admission.

ACEI, used by 40 million people worldwide, is associated with angioedema, the incidence of which varies between 0.1-0.7%. Makani et al. evaluated 26 studies, including 74,857 patients. Their meta-analysis reported the incidence of angioedema as 3 events per 1000 patients⁽³⁾.

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors form angiotensin II from angiotensin I and convert bradykinin to inactive metabolites. The development mechanism of ACEI-induced angioedema includes the inhibition of bradykinin degradation and its accumulation in the body⁽⁴⁾.

Angioedema usually develops within a few minutes or hours, and symptoms subside within 1 to 3 days. In some cases, full recovery may take some time, even after discontinuation of the causative medication. Among 12,557 patients in the OCTAVE study, the highest incidence of angioedema occurred in the first month after the start of treatment (3.6 events per 1000 patients) and decreased thereafter⁽⁵⁾.

Women, smokers, and patients with a previous history of

angioedema are at higher risk of developing angioedema. Estrogen induces the expression of prekallikrein and bradykinin type 2 (B2) receptors and suppresses the expression of the ACE gene. This may explain the small differences in the incidence of angioedema between men and women^(6,7). Serum DPP-IV activity is significantly lower in smokers, and they are at higher risk for angioedema⁽⁸⁾.

Angioedema caused by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors usually affects the face and upper respiratory tract⁽⁹⁾. In our case, significant lip and lingual edema developed.

A retrospective study comparing the incidence of angiotensin-converting enzyme Inhibitors and Angiotensin receptor blocker (ARB) angioedema found that the cumulative incidence per 1000 persons was 1.79 for ACEIs and 0.62 for ARBs⁽¹⁰⁾.

When preliminary findings are detected, the first thing to do is to immediately discontinue ACEI and monitor the patient closely. There is no consensus regarding pharmacological treatment; antihistamines, steroids, and epinephrine may be used. If the patient's condition worsens, tracheal intubation may be required despite these interventions. In our case, the patient's symptoms did not subside after steroid treatment, and invasive mechanical ventilation support was needed.

An important point to consider regarding the treatment of patients with bradykinin-mediated angioedema is not only how to treat these conditions but also which drugs should be avoided in the treatment of comorbidities. For example; Estrogen-containing drugs, ARBs, direct renin inhibitors, nepricillin inhibitors, and dpp-4 inhibitor group drugs should be reconsidered in high-risk patients⁽¹⁾.

CONCLUSION

In conclusion, early diagnosis and intervention is very important as they can prevent the disease from becoming life-threatening, and every physician should be careful about this.

Informed Consent: Written and verbal consent was obtained from the patient for the use of her information (March 10, 2024)

REFERENCES:

1. Masry SG, Glasscock RJ(eds). Textbook of Nephrology. Lippincott Williams Wilkins 2001:169-170.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Postmarketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy--United States, Canada, and Israel, 1987-1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997;46(11):240-2.
3. Makani H, Messerli FH, Romero J, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. Am J Cardiol. 2012;110(3):383-91.
4. Wadelius M, Marshall SE, Islander G, et al. Phenotype standardization of angioedema in the head and neck region caused by agents acting on the angiotensin system. Clin Pharmacol Ther. 2014 Oct;96(4):477-81.

5. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. Arch Intern Med. 2005 Jul 25;165(14):1637-42
6. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21(6):422-41
7. Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 May;112(5):413-8.
8. Byrd JB, Touzin K, Sile S, et al. Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. Hypertension. 2008 Jan;51(1):141-7
9. Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. Int Arch Allergy Immunol. 2014;165(2):119-27.
10. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. Arch Intern Med. 2012 Nov 12;172(20):1582-9.
11. Lochbaum R, Hoffmann TK, Greve J, Hahn J. Concomitant medication in patients with bradykinin-mediated angioedema - there's more than ACE inhibitors. J Dtsch Dermatol Ges. 2023 Nov;21(11):1283-1289.