

I denne spalten ønsker vi å trykke kasuistikker som har gjort spesielt inntrykk og som bidragsyterne har opplevd som spesielt lærerike. For har vi selv lært noe i slike situasjoner, vil det som oftest også være av interesse for andre. Og vi vil gjerne ha en kommentar til slutt om hvilke tanker du har gjort deg rundt denne opplevelsen. Bidrag sendes Ivar Skeie (red.) ivskeie@online.no. Kast dere frampå, folkens!



Urtikaria og angioneurotisk ødem av rofekoksib, kulde eller anstrengelse?

På rolige legevakter kan vi i vår kommune sitte heime med en god kopp te mens legevaktssentralen (som ligger i lokalsykehusets mottagelse) «samlar» pasienter til et avtalt tidspunkt, svært behagelig! Dukker det så opp pasienter før avtalt tidspunkt, må vi jo rykke ut dersom det er noe alvorlig. Mens jeg nyter min tekopp på en slik vakt, ringer det en mann som etter å ha vært på joggetur i litt kaldt småregn har fått rødflammet utslett på hele kroppen samt hovne lepper. Denne pasienten oppfattet jeg som en som trygt kunne vente til jeg skulle ned om en halvtime, men bevarer, la ham komme til legevaktssentralen og sitte der og vente «så kan dere jo observere ham litt imens». Om han skulle kjøre selv tenkte ingen på.

Mannen ankommer etter 10 minutter og får ikke helt til å snakke pga hovne lepper men ser ellers fin ut, sykepleier tar ham inn på et rom for å måle blodtrykk og ... neimen, hva skjer nå da?... der synker han sammen, besvimer og får knapt målbart blodtrykk. Alarmknappen til sykehusets anestesilege er svært kjekk å ha nå, og når jeg tusler ned til legevaktssentralen en stund seinere ligger mannen under oppsyn av anestesilegen med opphengt drypp og både Solu-Cortef® [hydrokortison] og antihistaminer trygt plassert i sine blodårer! Tilstanden stabiliserer seg, men han legges inn over natta for sikkerhets skyld.

Så kommer tankene: Kan en joggetur virkelig utløse dette? Kanskje var det bare vasovagal reaksjon? Før jeg dro ned hadde jeg for å være litt forberedt slått opp på kuldeurtikaria, det var jo regnvær i januar! Men når pasientens lepper avtar litt i størrelse får jeg fram at han jobber på et fryse-lager (!) og aldri har reagert slik på jobb, men tidligere joggeturer har gitt litt vage, men likedannde symptomer, uansett

vær. Videre bruker han Vioxx® [rofekoksib] for en Mb Bechterew og er ellers frisk. Han bruker ikke flere medikamenter, ei heller naturpreparater.

Over en ny kopp te reiser spørsmålet seg om det er mulig å finne ut hva som var årsaken til pasientens tilstand: skyldes det bruken av Vioxx®, kulde eller anstrengelse og hvilket råd skal vi gi pasienten? Å seponere Vioxx® for sikkerhets skyld og så be ham slutte å jogge er jo en ganske trist løsning for ham med sin Mb Bechterew og han fortjener derfor et godt begrunnet svar på hvordan han skal innrette seg heretter. Vi har derfor (som man jo bør når usikkerheten er stor i slike tilfeller) spurt RELIS og vi har fått følgende svar:

Svar fra RELIS

Urtikaria er et symptom som kan forårsakes av en rekke faktorer, blant annet; kulde, sol, varme, angst, anstrengelse, fysisk påkjenning på huden, arvelig angioødem, kontakt-hypersensitivitet. Mat og deres tilsetningsstoffer og en lang rekke legemidler har dette som kjent bivirkning. Angioødem er en potensielt svært alvorlig variant av urtikaria og oppstår hovedsaklig i subkutant vev. Pustebeviser og synkope kan følge av angioneurotisk ødem (1).

Ut fra pasienthistorien er det naturlig å vurdere tre mulige årsaker for pasientens Quinckes (angioneurotiske) ødem, urtikaria og synkope:

- Kulde
- Anstrengelse
- Rofekoksib

Kuldeindusert urtikaria og angioødem er beskrevet i litteraturen(2), det samme er anstrengelsesutløst urtikaria og

angioødem (3). Det fins til og med en japansk kasusrapport på kuldeavhengig anstrengelsesutløst urtikaria (4)! Slik pasienten beskriver sin historie virker det lite sannsynlig at hans reaksjon er utløst av kulde alene. Anstrengelse virker å være en mer sannsynlig årsak basert på at han har hatt lignende, milde symptomer tidligere ved fysisk anstrengelse. Muligens er risikoen for pasienten større ved anstrengelse i kulde enn ved anstrengelse i høyere temperaturer.

Et søk i Verdens helseorganisasjons (WHO) bivirkningsdatabase* viser at det der i perioden 2000–2003 er registrert 132 tilfeller av synkope, 106 tilfeller av angioødem og 289 tilfeller av urtikaria som mulige bivirkninger av rofekoksib (5). Dette antyder at slike reaksjoner ikke er ukjente hos pasienter som er blitt behandlet med rofekoksib, selv om det ikke er konklusivt med tanke på en direkte sammenheng. RELIS har tidligere også sett på muligheten for angioneurotisk ødem som bivirkning av rofekoksib (6): Også for urtikaria og angioødem som mistenkt bivirkning av behandling med COX-2-hemmere fins det kasusrapporter i litteraturen (7, 8), til og med en som resulterte i dødsfall etter behandling med rofekoksib (9).

Angioneurotisk ødem og urtikaria er også i følge godkjent norsk preparatomtale (SPC) (10) «svært sjeldne» men altså kjente bivirkninger av behandling med rofekoksib. I kasustikkene (7, 8) har reaksjonene oppstått henholdsvis to timer og seks dager etter oppstart med rofekoksib, og i det ene tilfellet hvor det er oppgitt (7), forsvant symptomene fem dager etter seponering. Det er ikke kjent hvor lenge pasienten vår har vært behandlet med rofekoksib.

Disse reaksjonene er rapportert for acetylsalisylsyre (ASA) og de aller fleste ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID), inklusive celekoksib (7, 11), slik at om rofekoksib er helt eller delvis årsak til reaksjonene er det sannsynlig at pasienten vil oppleve de samme reaksjonene om man forsøker å substituere med et annet NSAID. Bivirkningen er altså å anse som en klaseeffekt av disse legemidlene.

Diskusjon

Pasienten har tre disponerende faktorer som alle kan gi urtikaria og angioneurotisk ødem. Det er umulig å sikkert fordele skyld mellom kulde, anstrengelse og behandlingen med rofekoksib, men det er i dette tilfellet naturlig å mistenke at de kan ha hatt en synergistisk uheldig effekt. Det er ikke lett å spekulere i hva som er minst og mest årsak, eller

mekanismen bak en eventuell slik synergi, da dette ikke er klarlagt.

Ettersom pasienten ikke reagerer slik på jobb, er det selvfølgelig ikke aktuelt å be ham bytte jobb. Pasienten har sannsynligvis god effekt av sin jogging mot forverring av Bechterews sykdom, slik at det vil være uheldig om han må slutte med dette. Han bør allikevel sannsynligvis utvise forsiktighet ettersom han har hatt lignende, mildere symptomer tidligere ved jogging/anstrengelse. Han bør være spesielt oppmerksom om symptomene skulle melde seg igjen under trening, og umiddelbart kontakte lege om de gjør det. Det antydes at denne type reaksjoner kan være doseavhengige bivirkninger av rofekoksib, slik at det kan være et alternativ å redusere dosen med rofekoksib. Alternativt kan rofekoksib seponeres, men da bør det løpende vurderes om pasienten trenger annen legemiddelbehandling.

Kasustikken er trykket med tillatelse fra pasienten.

Jannike Reymert,

spes. allmenmed. Bakklandet legekantor, 7800 Namsos.

Pål-Didrik Hoff Roland,

cand.pharm., RELIS Midt-Norge, St Olavs hospital, 7006 Trondheim.

Referanser:

1. Hunter JAA, Savin JA, Dahl MV. Reactive Erythemas and Vasculitis. In: *Clinical Dermatology* 1995; 2nd ed.: 105-15.
2. Bentley B 2nd. Cold-induced urticaria and angioedema: diagnosis and management. *Am J Emerg Med* 1993; 11(1): 43-6.
3. Kato T, Komatsu H, Tagami H. Exercise-induced urticaria and angioedema: reports of two cases. *J Dermatol* 1997; 24(3): 189-92.
4. Ii M, Sayama K, Tohyama M, Hashimoto K. A case of cold-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2002; 147(2): 368-70.
5. Verdens Helseorganisasjon (WHO). Bivirkningsdatabase, søk 26. februar 2004.
6. RELIS database 2003; spm.nr. 1078, RELIS Midt-Norge. (www.relis.no/database).
7. Kelkar PS, Butterfield JH, Teaford HG. Urticaria and angioedema from cyclooxygenase-2 inhibitors. *J Rheumatol* 2001; 28(11): 2553-4.
8. Grimm V, Rakoski J, Ring J. Urticaria and angioedema induced by COX-2 inhibitors [Letter]. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(2): 370.
9. Kumar NP, Wild G, Ramasamy KA, Snape J. Fatal haemorrhagic pulmonary oedema and associated angioedema after the ingestion of rofecoxib. *Postgrad Med J* 2002; 78(921): 439-40.
10. Statens legemiddelverk. Vioxx(R) (SPC). <http://www.legemiddelverket.no/spc/spc.htm> (Sist endret: 1. august 2003).
11. Felleskatalog. <http://www.felleskatalogen.no> (Sist endret: 3. februar 2004).

*) WHO understreker at datauttrekk fra bivirkningsdatabasen ikke representerer WHO's offisielle syn og at dataene ikke er homogene med tanke på innsamling gjennom spontanrapporteringssystemet eller dokumenterer en sikker sammenheng mellom det aktuelle legemiddelet og bivirkningen.