

- in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions. *Ann Surg Oncol* 2009;10:2717-30.
7. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010;46:3219-32.
 8. Krekel NM, Zonderhuis BM, Stockmann HB et al. A comparison of three methods for nonpalpable breast cancer excision. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:109-15.
 9. Postma EL, Witkamp AJ, van den Bosch MA et al. Localization of nonpalpable breast lesions. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;8:1295-302.
 10. Bouton ME, Wilhelmson KL, Komenaka IK. Intraoperative ultrasound can facilitate the wire guided breast procedure for mammographic abnormalities. *Am Surg* 2011;77:640-6.
 11. Dua SM, Gray RJ, Keshthgar M. Strategies for localisation of impalpable breast lesions. *Breast* 2011;20:246-53.
 12. Gray RJ, Giuliano R, Dauway EL et al. Radioguidance for nonpalpable primary lesions and sentinel node(s). *Am J surg* 2001;182:404-6.
 13. Jakub JW, Gray RJ, Degnim AC et al. Current status of radioactive seed for localization of non palpable breast lesions. *Am J Surg* 2010;4:522-8.
 14. Gray RJ, Salud C, Nguyen K et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. *Ann Surg Oncol* 2001;8:711-5.
 15. van Riet YE, Jansen FH, van Beek M et al. Localization of non-palpable breast cancer using a radiolabelled titanium seed. *Br J Surg* 2010;97:1240-5.
 16. Pavlicek W, Walton HA, Karstaedt PJ et al. Radiation safety with use of I-125 seeds for localization of nonpalpable breast lesions. *Acad Radiol* 2006;13: 909-15.
 17. Klausen TL, Chakera AH, Friis E et al. Radiation doses to staff involved in sentinel node operations for breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005;25:196-202.
 18. Alderliesten T, Loo CE, Pengel KE et al. Radioactive seed localization of breast lesions: an adequate localization method without seed migration. *Breast J* 2011;17:594-601.
 19. Gray RJ, Pockaj BA, Karstaedt PJ et al. Radioactive seed localization of nonpalpable breast lesions is better than wire localization. *Am J Surg* 2004;188: 377-80.
 20. Hughes JH, Mason MC, Gray RJ et al. A multi-site validation trial of radioactive seed localization as an alternative to wire localization. *Breast J* 2008;14:153-7.
 21. van Riet YE, Maaskant AJ, Creemers CJ et al. Identification of residual breast tumor localization after neoadjuvant chemotherapy using a radioactive 125 Iodine seed. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:164-9.

Flere nye behandlingsmuligheder ved hereditært angioødem

Anne Louise Nørmølle Åbom¹, Yaseelan Palarasah² & Anette Bygum¹

STATUSARTIKEL

1) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital
2) Institut for Molekylær Medicin, Syddansk Universitet

Hereditært angioødem (HAE) er en sjælden, men potentielt livstruende sygdom, der skyldes mangel på plasmaproteinet komplementfaktor 1 (C1)-inhibitor (C1-INH). Sygdommen er karakteriseret ved anfaldsvise hævelser af hud og slimhinder bl.a. i larynx, hvilket i flere tilfælde har ført til dødsfald pga. kvælning. I de senere år er det blevet påvist, at et forhøjet niveau af bradykinin er den aktive mediator ved HAE, hvilket har ført til udvikling og implementering af nye lægemidler.

GENETIK

HAE skyldes mutationer i *SERPING1*-genet, der koder for C1-INH [1]. Sygdommen nedarves autosomt dominant, men omkring 25% af tilfældene skyldes de novo-mutationer, hvorfor en del patienter ikke har HAE i familien [2]. *SERPING1* er lokaliseret til kromosom 11, og der er identificeret over 350 forskellige sygdomsfremkaldende mutationer [3].

Prævalensen er estimeret til at være omkring 1:70.000 [4]. Traditionelt er der beskrevet to typer HAE, som dog ikke kan adskilles klinisk. Type I (ca. 90% af tilfældene) skyldes nedsat plasmaniveau af C1-INH, mens type II (10%) skyldes nedsat C1-INH-funktion [5, 6].

PATOFYSIOLOGI

C1-INH er central i reguleringen af faktor XIIa, og ved C1-INH-mangel ses der en ukontrolleret aktivering af kontaktsystemet (**Figur 1**) [7]. Det fører til øget frisætning af bradykinin, der har en stærk kardilaterende effekt og øger den vaskulære permeabilitet. I 1998 lykkedes det at måle forhøjet niveau af bradykinin under HAE-anfald, og det er herefter blevet fastslået, at bradykinin er den aktive mediator af angioødem ved HAE [8, 9].

C1-INH's rolle i komplementsystemet er ligeledes interessant, idet diagnostik af HAE bl.a. beror på måling af komponenter herfra. Ved C1-INH-mangel kan også komplementsystemets reaktioner forløbe ukontrolleret (**Figur 2**). I den klassiske aktiveringsvej medfører det, at C1 kan autoaktiveres. Substratet for det aktiverede C1-kompleks er bl.a. komplementfaktor 4 (C4), der kløves og aktiveres. Dette forklarer, hvorfor man hos 95% af patienterne med HAE finder lave plasmaniveauer af C4 [10, 11].

KLINIK

HAE er kendetegnet ved recidiverende anfald af ikke-kløende, ikkeurtikarielle hævelser i hud og slimhinder (**Figur 3**). Hævelserne er typisk lokaliseret til eks-

tremiteter, ansigt og genitalia, men også mundhule, øsofagus og blære kan være involveret [5]. Særlig frygtet er larynxødemet, som ubehandlet har en mortalitet på op til 30% pga. asfyksi [10]. Der ses ødemer i mave-tarm-kanalens mucosa, hvilket kan give et ileuslignende billede. De abdominale manifestationer kan opstå isoleret, og i flere tilfælde er abdominale HAE-anfald blevet fejltolket som akut abdomen med nytteløs kirurgi til følge [4].

Anfaldene varer typisk 2-5 døgn og er selvlimiterende. Mellem anfaldene er patienterne symptomfrie. Mange anfald opstår spontant, men kendte udløsende faktorer er stress, traumer, infektioner, hormonelle ændringer, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-inhibitor-behandling og østrogenholdige lægemidler [12]. Direkte mekanisk påvirkning som intubation, tandudtrækning eller kirurgiske indgreb i hoved-hals-området kan udløse larynxødem.

Nogle patienter oplever prodromer i form af irriterabilitet, træthed eller lokale paræstesier. Omkring 50% af patienterne får et forbigående, ikkekløende, serpigint udslæt, erythema marginatum (Figur 4), forud for et anfald, hvilket kan fejltolkes som urticaria [4].

Typisk debuter HAE i barnealderen, og halvdelen af patienterne får symptomer, inden de er fyldt ti år [5]. Der ses ofte forværring omkring puberteten. Nogle patienter har anfald ugentligt, mens andre kun oplever ganske få anfald igennem livet. Halvdelen af patienterne oplever mindst ét larynxødem, og asfyksi kan forekomme hos patienter, der ikke tidligere har haft larynxødem, eller som sjældent har anfald [13]. Der er således ingen klar sammenhæng mellem hyppighed og sværhedsgrad af anfaldene. Sygdommens uforudsigelige natur kan være en belastning for patienterne, og tilbagevendende anfald kan medføre sygefravær og begrænse sociale aktiviteter. HAE er således forbundet med en betragtelig sygdomsbyrde [14].

DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

HAE diagnosticeres på baggrund af klinik, familieanamnese og en karakteristisk komplementprofil (Tabel 1). For diagnosen taler tilbagevendende angioødem uden urticaria, tilbagevendende mavesmerter og opkastninger, tilfælde med larynxødem og en positiv familieanamnese [15, 16]. Der er en væsentlig diagnostisk forsinkelse. I et nyere dansk studie sås et interval fra symptomdebut til diagnose på gennemsnitligt 16 år [4].

I flere lande har man screenet med C4-måling ved mistanke om HAE, og ved fund af normalt C4-niveau har man udelukket HAE. Det har imidlertid vist sig, at ca. 5% af patienterne har normale C4-værdier uden for anfaldene [17]. For ikke at overse disse pa-

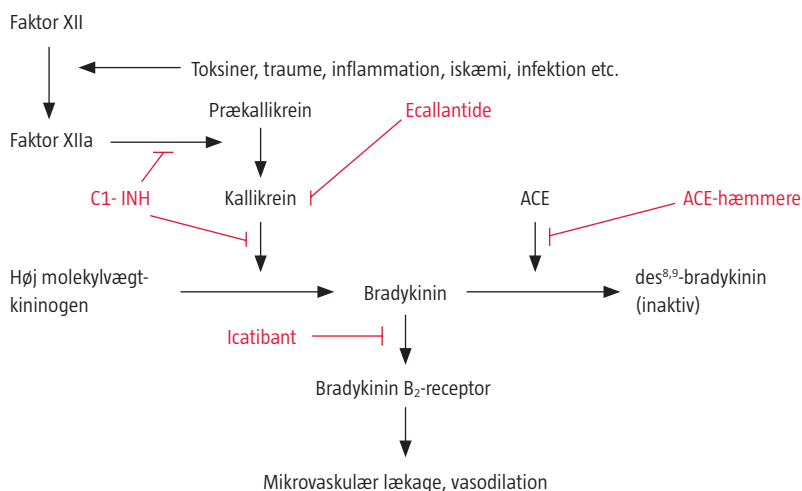
tienter anbefaler vi måling af såvel C4- som C1-INH-koncentration og -funktion.

Mutationsundersøgelse er ikke klinisk rutine, men kan anvendes i udvalgte tilfælde. Sensitiviteten for genetisk udredning er 90-95% [18].

Klinisk er det en udfordring at adskille HAE fra andre typer angioødem. En differentialdiagnose er allergisk angioødem, hvor madvarer, lægemidler eller insektgifte udløser et histaminmedieret ødem, der ofte er ledsaget af urticaria. Derudover er ACE-hæmmer-udløst angioødem relativt hyppigt (incidens: 0,1-2,2%) og kan ligeledes være alvorligt [19]. Dette angioødem skyldes en ophobning af bradykinin, der normalt inaktiveres af ACE (Figur 1) [12]. Ved såvel allergisk udløst som ACE-hæmmer-udløst angioødem er komplementprofilen normal.

FIGUR 1

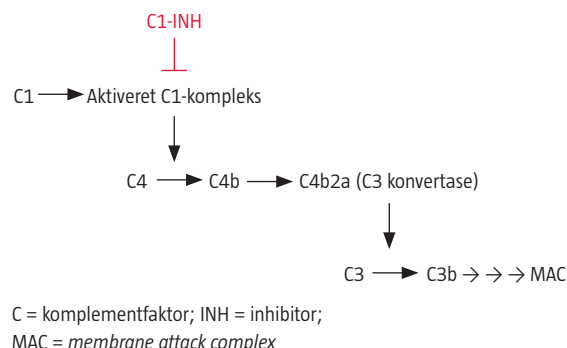
Patofysiologi ved anfald af hereditært angioødem og angrebepunkter for lægemidler (modificeret og anvendt efter tilladelse fra J. Nussberger, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Schweiz).



ACE = angiotensinkonverterende enzym; C = komplementfaktor; INH = inhibitor

FIGUR 2

Forenklet oversigt over den klassiske aktiveringsvej i komplementsystemet.



C = komplementfaktor; INH = inhibitor; MAC = membrane attack complex

FIGUR 3

En 38-årig kvinde med anfald af hereditært angioødem i venstre ansigtshalvdel.



Endelig ses en heterogen gruppe af ikkehereditære, nonurtikarielle angioødemer, hvor det ikke er muligt at identificere en årsag. Dette betegnes som idiopatisk angioødem, og prævalensen er væsentlig større end prævalensen af det hereditære angioødem.

FIGUR 4

Erythema marginatum hos en 36-årig kvinde.



En sjælden tilstand er erhvervet C1-INH-mangel, der typisk skyldes lymfoproliferativ sygdom eller tilstedeværelse af autoantistoffer mod C1-INH [20]. Anfaldene har stor lighed med HAE, men debuterer senere i livet. Der er ingen familieanamnese, og der er ofte en underliggende malign sygdom. Ved erhvervet C1-INH-mangel ses der foruden lave værdier af C1-INH og C4 nedsat C1q.

Siden 2000 er der beskrevet endnu et sjældent, arveligt angioødem, der primært ses hos kvinder [21]. Sygdommen betegnes hereditært angioødem med normal C1-INH. En del af patienterne med denne lidelse har mutationer i genet for koagulationsfaktor XII (F12), hvilket medfører øget enzymatisk aktivitet af faktor XII. Transkription af F12 er direkte reguleret af østrogener, og sygdommen kan fremprovokeres af østrogen [22].

BEHANDLING

Antihistamin har ingen effekt ved HAE, idet ødemet ikke er histaminmedieret. Patienter med HAE responderer ikke på glukokortikoider, ligesom adrenalin heller ikke ændrer forløbet af HAE-anfald [4]. I mange år har behandlingsmulighederne været begrænset til lægemidler med uspecifik og utilstrækkelig virkning på sygdomsmekanismen, såsom anabolske androgener eller antifibrinolytika.

I takt med, at patofysiologien er blevet klarlagt, er der sket en stor udvikling inden for såvel forebyggelse som akut anfaldsbehandling. Det drejer sig om C1-INH-koncentrater, bradykininantagonister og kallikreinhæmmere (kallikreinhæmmeren ecallantide er kun indregistreret i USA) (Figur 1).

Akut anfaldsbehandling

Akut anfaldsbehandling anvendes til hævelser i hoved-hals-området, smertefulde maveanfald og progredierende perifere ødemer. Anfaldene kan behandles med humant C1-INH-koncentrat som Berinert, der blev indregistreret i Danmark i 2009, men har været anvendt til behandling af alvorlige HAE-anfald igennem knap 30 år. I 2010 blev conestat alfa (Rucnest), der er en rekombinant C1-INH udvundet af kaninmælk, indregistreret i Danmark, og i 2011 blev et nanofiltreret humant C1-INH-koncentrat, Cinryze, indregistreret. C1-INH-præparaterne administreres intravenøst, og flere patienter er blevet oplært i hjemmebehandling [23]. Siden 2008 har det været muligt at anvende icatibant, der er en bradykinin B₂-receptor-antagonist, som blokerer virkningen af den aktive angioødemmediator. Icatibant indgives subkutant og er godkendt til hjemmebehandling. For alle de nævnte præparater foreligger der dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-studier [24-27]. I prak-

sis betragtes lægemidlerne som ligeværdige til behandling af akutte anfald.

Langtidsprofylakse

Langtidsprofylakse anvendes til patienter med hyppige/alvorlige angioødemtilfælde, som er indgribende i dagligdagen. Svækkede androgener som danazol (ej indregistreret) øger bl.a. leverens syntese af C1-INH og kan give sygdomskontrol hos størstedelen af patienterne, men stoffet har anabolske, antiøstrogene og antigestagene bivirkninger. Der er risiko for leverpåvirkning og udvikling af hepatocellulære tumorer. Ca. 25% af patienterne ophører med behandlingen pga. bivirkninger, og til mange patienter, bl.a. børn, er stoffet uegnet [28]. Alternativt kan tranexamsyre anvendes, idet antifibrinolytika hæmmer plasminaktivering af C1. Tranexamsyre kan nedsætte sværhedsgraden og hyppigheden af anfaldene hos en mindre del af patienterne [29].

Som noget nyt er det muligt at behandle forebyggende med C1-INH-koncentratet Cinryze. Anvendt

profylaktisk kan lægemidlet reducere antal, varighed og sværhedsgrad af anfaldene [26].

Korttidsprofylakse

Operative indgreb i hoved-hals-området kan udløse anfald, og selv rutinemæssige tandindgreb har udløst larynxødem. Der er derfor behov for korttidsprofylakse før risikoindgreb som f.eks. ekstensiv tandbehandling, tonsillektomi, intubation eller gastroskopi, ligesom akut anfaldsbehandling altid skal være tilgængelig. Forebyggende behandling er typisk 1-2 portioner C1-INH-koncentrat 30-60 min før indgrebet eller ved mindre indgreb forebyggende behandling med danazol eller tranexamsyre.

Effektiv behandling af HAE-anfald kan være kostbar, men patientpopulationen er lille. Prisen er afhængig af dosis og præparat og varierer fra patient til patient. I 2001 blev Kompetencecenter HAE etableret på Hudafdeling I, Odense Universitetshospital. På centeret følger man regelmæssigt 95% af de diagnosticerede danske patienter med HAE og organiserer i



TABEL 1

Typen af angioødem med tilhørende laboratoriefund.

Type	Symptomer	Øvrige kendetegn	Familieanamnese	Debuttidspunkt	Laboratoriefund			
					C1-INH massekon- centration	funktion	C4	C1q
HAE type I	Hævelse af ansigt, ekstremiteter eller genitalia Anfald af larynxødem Abdominale anfald med svære mavesmerter, opkastning, evt. diare Evt. ikkekløende serpiginøst udslæt (erythema marginatum) Fravær af urticaria	Autosomal dominant arvelig Traumer, østrogen og ACE-hæmmere kan fremprovokere angioødem Udgør 90% af alle HAE-tilfælde	Ja (men ca. 25% af tilfældene skyldes de novo-mutationer)	Første eller andet årti	↓	↓	↓	N
HAE type II	Som HAE type I	Som HAE type I Udgør 10% af alle HAE-tilfælde	Som HAE type I	Som HAE type I	N eller ↑	↓	↓	N
HAE med normal C1-INH	Som HAE type I og II	Recidiverende angioødem, overvejende hos kvinder Ukendt ætiologi, hos nogle findes muteret faktor XII	Ja	Uvist	N	N	N	N
Allergisk angioødem	Angioødem med prædilektion i ansigt eller luftveje Ofte ledsagende urticaria	Typisk kendt udløsende faktor (lægemidler, madvarer, insektstik) Histaminmedieret	Nej		N	N	N	N
ACE-hæmmer-udløst angioødem	Hævelser i ansigt, evt. mave-tarmkanalen, obstruktion af øvre luftveje som ved HAE Fravær af urticaria		Nej		N	N	N	N
Erhvervet C1-INH-mangel	Som ved HAE	Hyppigt underliggende lymfoproliferativ sygdom eller tilstedeværelse af autoantistoffer mod C1-INH	Nej	Fjerde årti eller senere	↓	↓	↓	↓
Idiopatisk angioødem	Som ved HAE	Ikke muligt at identificere årsag	Nej		N	N	N	N

↓ = formindsket; ↑ = forhøjet; N = normal; ACE = angiotensinconverterende enzym; C = komplementfaktor; HAE = arveligt angioødem; INH = inhibitor.



FAKTABOKS

Hereditært angioødem (HAE) er kendetegnet ved anfaldsvise hævelser af hud og slimhinder.

Sygdommen skyldes en arvelig mangel på blodproteinet komplementfaktor 1-inhibitor (C1-INH).

Halvdelen af patienterne får mindst ét larynxødem.

HAE-anfald responderer ikke på behandling med antihistamin, adrenalin eller glukokortikoider.

I de senere år er hjemmebehandling af akutte anfald med intravenøst givet C1-INH-koncentrat eller subkutan givet bradykinin-receptor 2-antagonist (icatibant) blevet mulig.

samarbejde med landets skadestuer og akutmodtagelser den højt specialiserede behandling af disse. Alle diagnosticerede patienter med HAE får fra centret udleveret nødmedicin, som de kan opbevare hjemme og medbringe til nærmeste skadestue i tilfælde af anfald. En stigende andel af patienterne med HAE behandler deres anfald selv.

DISKUSSION

Der er sket landvindinger inden for behandling af HAE, men korrekt behandling forudsætter en korrekt diagnose. Det sker, at akutte HAE-anfald bliver fejltolket på skadestuer og i akutmodtagelser og uden effekt bliver behandlet med f.eks. antihistamin.

I sjældne tilfælde med larynxødem og truende asfyksi har der været behov for nødtrakeotomi. At det kan være vanskeligt at diagnosticere akutte HAE-anfald, er ikke overraskende. Først og fremmest er HAE sjældnen i forhold til andre typer angioødem, og klinisk kan det være umuligt at se forskel. Desuden er raten af de novo-mutationer høj, så en fjerdedel af patienterne har ikke familieanamnese, der kan rejse mistanke om HAE. Derudover er sygdomsforløbet uforudsigeligt, og patienter med sjældne/milde anfald kan pludselig få et alvorligt larynxødem. Ydermere findes der ikke en hurtig og pålidelig diagnostisk test til brug ved akutte anfald. Elektiv diagnostik af HAE er vanskeliggjort af, at de nuværende analysemetoder ikke giver absolut diagnostisk sikkerhed. I et studie var den positive prædiktive værdi af måling af funktionel C1-INH til HAE-diagnostik 36% [30], og et lavt C4-niveau kan skyldes andre forhold. For at fastslå, om det skyldes overforbrug af komplementsystemet, kan splitproduktet aktiveret C4 evt. måles. Aktiveret C4 stiger i takt med, at det native C4 nedbrydes, og vil således være forhøjet ved HAE. Denne metode er dog endnu under udvikling. Behandling af HAE er ændret markant inden for de seneste 3-5 år, og især muligheden for hjemmebehandling har været skelsættende for denne uforudsigelige sygdom. I fremtiden vil det være gavnligt med *head-to-head*-studier af de nyudviklede lægemidler for at kunne skræddersy og administrere den mest omkostningseffektive behandling.

KORRESPONDANCE: Anne Louise Nørnølle Åbom, Hudafdeling I, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.
E-mail: anne.aabom@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 12. marts 2012

FØRST PÅ NETTET: 21. maj 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Davis AE III. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. *Annu Rev Immunol* 1988;6:595-628.
- Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1147-54.
- www.biobase-international.com (1. marts 2012).
- Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009;161:1153-8.
- Bork K, Meng G, Staubach P et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119:267-74.
- Roche O, Blanch A, Caballero T et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:498-503.
- Davis AE 3rd. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:633-51.
- Nussberger J, Cugno M, Amstutz C et al. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998;351:1693-7.
- Kaplan AP, Ghebrehiwet B. Does C-2 kinase exist? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:876.
- Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027-36.
- Kaplan AP. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:918-25.
- Parish LC. Hereditary angioedema: diagnosis and management – a perspective for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:843-50.
- Bork K, Siedlecki K, Bosch S et al. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;75:349-54.
- Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:407-14.
- Bygum A, Zachariae H, Dyerberg J et al. Hereditært angioødem. *Ugeskr Læger* 2004;166:362-6.
- 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.
- Tarzi MD, Hickey A, Förster T et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol* 2007;149:513-6.
- Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D et al. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2010;66:76-84.
- Suhrs HE, Ibsen H. Forekomst af angioødem ved blokering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. *Ugeskr Læger* 2012;174:724-9.
- Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E et al. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:274-81.
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7.
- Cichon S, Martin L, Hennies HC et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006;79:1098-104.
- Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009;19:147-51.
- Cicardi M, Banerji A, Bracho F et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:532-41.
- Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:801-8.
- Zuraw BL, Busse PJ, White M et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:513-22.
- Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:821-7.
- Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:153-61.
- Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transf Apher Sci* 2003;29:221-7.
- Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE et al. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol* 2002;55:145-7.