

Hereditärt angioödem – svår sjukdom med nya terapialternativ

JANNE BJÖRKANDER, professor, överläkare, lung–allergimottagningen, medicinkliniken, Länsjukhuset Ryhov, Jönköping; institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet
janne.bjorkander@lj.se
ANETTE BYGUM, klinisk lektor, överläkare, hudavdelning I och

allergicentret, Odense universitetssjukhus, Danmark
ERIK WAAGE NIELSEN, professor, överläkare, akutmedicinsk avdelning, Nordlandssjukhuset, Universitetet i Nordland, Bodø; institutionen för klinisk medicin, Universitetet i Tromsø, Norge

Hereditärt angioödem är en sjukdom med anfallsvisa svullnader. Svullnaderna varar ofta två till fem dagar och kan föregås av ett retikulärt erytem som sällan kliar (Figur 1). Svullnaderna orsakas av ökad produktion av bradykinin på grund av för låg mängd fungerande C1-inhibitor. Det ger kapillär-läckage av plasma ut i alla delar av kroppen (Figur 2 och 3). De tydligaste svullnaderna är i huden, särskilt i ansiktet. Det mest smärtsamma är ödem i mag-tarmkanalen och det farligaste är larynxödem.

De första beskrivningarna av hereditärt angioödem finner vi sannolikt i arbeten av Robert Graves i Dublin 1843 [1, 2]. Heinrich Quincke ansåg att ödemen medierades av nervsystemet och kallade ödemet angioneurotiskt [3]. William Osler visade att hereditärt angioödem var ärftligt [4]. Virginia Donaldson fann att vid hereditärt angioödem saknades C1-inhibitorproteinet [5].

Utlösande orsaker och symtom

Många patienter med hereditärt angioödem märker att mentalt stress utlöser och ökar frekvensen av anfall [6]. Intag av östrogeninnehållande preventivmedel ger anfall hos i det närmaste alla kvinnor med hereditärt angioödem och är för många orsak till att sjukdomen demaskeras. Även östrogen-substitution i menopausen förvärrar anfällen [6, 7]. De få patienter med hereditärt angioödem som har tagit ACE-hämmare har fått svåra anfall eftersom preparaten ökar bradykininkoncentrationerna. Infektioner utlöser anfall hos många. Trauma, som operationer, slag eller nötning, ger lätt svullnader. Detsamma gäller tandextraktioner, som för många är mentalt stressande och samtidigt ett trauma i ett område som lätt får ödem [8].

Typiskt för hereditärt angioödem är emellertid den stora variationen av symtom och av vad som utlöser anfällen. Det gäller inte bara mellan olika patienter utan också hos den enskilde i olika faser av livet (Fakta 1).

Patofysiologi

C1-inhibitorproteinet består av 478 aminosyror och verkar genom att binda sig kovalent till proteaser via sitt reaktiva ställe. De viktigaste proteaserna vid hereditärt angioödem är kallikrein och faktor XII. C1-inhibitorn hämmar också de klassiska komplementfaktorerna C1r och C1s, därav namnet.

Vidare hämmas proteaser i lektinaktiveringsvägen i komplementsystemet och i mindre grad faktor XI, plasmin och vävnadspasminogenaktivatorn [7].



Figur 1. Retikulärt erytem eller sk kycklingnätsliknande utslag förekommer ofta som prodromalt symtom.

Mutationer i C1-inhibitorgen på en av de två kromosomerna 11 får till följd att det bildas hälften så mycket av C1-inhibitor. Sjukdomen är autosomalt dominant. Den halva mängden C1-inhibitor är troligen inte nog för att hindra autoaktivering av komplement- och kallikrein-kininsystemen, även utan pågående anfall. Detta kan förklara varför både funktionen och mängden av C1-inhibitor ofta är under 30 procent hos patienter med hereditärt angioödem. Hos ungefär en

■ sammanfattat

Hereditärt angioödem är en sällsynt sjukdom med trolig prevalens kring 1/50 000.

Orsaken är mutationer i kromosom 11 med nedsatt mängd eller funktion av C1-esterasinhibitorn, medan 20–30 procent är nymutationer.

Kliniken kännetecknas av smärtsamma, djupa svullnader: abdominellt, perifert, i ansiktet och även i larynx, med risk för kvävning.

Sjukdomen diagnostiseras ofta sent, och många patienter felbehandlas därför under

lång tid, med risk för död.

Plötsligt intresse har på senare år visats för sjukdomen. Tidigare var behandlingsmöjligheterna få, och sjukdomen har inte tilldragit sig något större intresse från sjukvård eller industri.

Nya behandlingsalternativ finns nu för denna sjukdom, som obehandlad har hög mortalitet. Tidigare behandling med androgener har svåra biverkningar.

Vi presenterar den nyaste informationen om diagnostik och behandling.



Figur 2. Porträtt på mor och dotter under pågående anfall lokaliserat till ansiktet. Dotterns ansikte skrämmer kamraterna.



Figur 3. Smärtsam och svullen vänsterhand som sätter ned rörelseförmågan. Samtliga bilder publiceras med patienternas tillstånd.

av tio familjer med hereditärt angioödem är mutationen belägen på den delen av genen som kodar för aminosyror runt platserna 444 (hereditärt angioödem typ II). Därmed bildas det ett muterat C1-inhibitorprotein som inte klarar av att utveckla kovalenta bindningar till proteaserna. Om C1-inhibitorn då kvantifieras med immunologiska tekniker fås normala eller förhöjda C1-inhibitorproteinvärden, troligen beroende på att det muterade C1-inhibitorprotein inte bildar komplex med proteaserna. Därmed blir det inte avlägsnat från cirkulationen, som det normala C1-inhibitorprotein gör, utan kan finnas i ökad mängd. Funktionstest visar emellertid värden under 30 procent även hos individer med hereditärt angioödem typ II.

Den reducerade mängden C1-inhibitor vid hereditärt angioödem är otillräcklig för att hämma kallikrein, faktor XII och dessa två enzymers ömsesidiga aktivering. Kallikrein spjälkar därför snabbare av den nio aminosyror långa peptiden bradykinin från högmolekylärt kininogen [9]. Patienter med hereditärt angioödem i remission har högre bradykinin-nivå än normalt, och nivån ökar ytterligare under anfall [10]. Specifika bradykininblockerare reverserar troligen också sjukdomen lika effektivt som exogen tillförsel av C1-inhibitor [11]. Det saknas dock randomiserade jämförande studier, och alla de studier som gjorts på enskilda preparat har haft olika effektmått. Man har inte funnit andra mediatorer av ödemet.

■ fakta 1. Symtombild vid hereditärt angioödem

Hud. Svullnaderna finns oftast djupt i huden på extremiteter, ansikte eller genitalia och varar i 2–5 dagar. Ibland flyttar de sig runt på kroppen. Ödemet är av typen »non-pitting». Svullnaderna föregås inte sällan av retikulära erytem på större eller mindre delar av kroppen. De kliar emellertid inte. Ansiktssvullnaderna kan bli så omfattande att de skrämmer andra (Figur 2).

Mage-tarm. Magsmärtor upplevs av nästan alla patienter och gör dem ofta sängliggande med kräkning och diarré. Ödem i tarmväggen och ascites kan påvisas radiologiskt. Många patienter är laparotomerade på felaktig grund.

Luftvägar. Nästäppa upplevs av ett fåtal. Tidigare uppstod oftare livshotande larynxödem med en dödlighet på 20–50 procent. Fortfarande kan dock ca 50 procent uppleva larynxödem någon gång. Dödsfall på grund av kom-

plett luftvägsobstruktion har inträffat också i nyare tid, även i Skandinavien.

Urogenitalia. Flera patienter upplever symptom som vid cystit. Ödem i skrotum och vulva uppträder ofta. Det är däremot sällsynt att vaginalfödslar ger anfall, och de flesta patienter kan föda normalt.

Hjärna. Cerebrala symptom kan förekomma i form av huvudvärk, tryck känsla i huvudet eller bakom ögonen, synstörningar och mental påverkan. Även letala fall av hjärnödem har förekommit, om än sällsynt.

Cirkulation. Plasmaläckaget kan ge hemokonzentration och hematokrit upp mot 75 procent. Patienterna blir hypovolemiska och får lågt blodtryck. De blir slappa, vill ligga till sängs och kan svimma.

Autoimmuna sjukdomar. Det finns talrika men osäkra rapporter om ökad frekvens av autoimmuna sjukdomar.

Komplementaktivering och de kroniskt nedsatta nivåerna av C4 och troligen av C2 disponerar emellertid för autoimmuna sjukdomar, som tycks vara vanligare vid hereditärt angioödem. Patienterna har kliniskt inte nedsatt immunförsvar eller förändrad koagulation eller fibrinolys.

Bradykinin och dess metaboliter binder sig till två receptorer, kallade B1 och B2. B2-receptorn antas vara viktigast och finns särskilt på endotelcellerna. Bradykinin bryts snabbt ner av en rad peptidaser, varav angiotensinkonverterande enzym (ACE) är viktigast [12]. Plasma läcker ut ur kapillärerna mellan endotelcellerna, som tränger ihop sig.

Östrogen ökar mängden av faktor XII och kallikrein [13]. B2-receptorn uppreglas av bla östrogen [12], varvid aktiviteten av ACE och aminopeptidas-P, som båda bryter ner bradykinin, reduceras [7]. ACE-hämmare bromsar även nedbrytningen av bradykinin och kan utlösa allvarliga anfall [14]. Det är mer osäkert varför mental stress utlöser anfall, men mental stress i sig själv aktiverar fibrinolysen [15]. Plasmin kan aktivera kallikrein-kininsystemet och frisätta bradykinin. Trauma aktiverar faktor XII och kan öka heat-shock-protein 90, som aktiverar kallikrein i endotelcellernas cytoplasma [7]. Infektioner och trauman kan uppregla B1-receptorn och, i den mån det är viktigt, främja ödemutvecklingen [12].

Det finns ingen samlande förklaring till de stora skillnader-

»Det finns ingen samlande förklaring till de stora skillnaderna i symptom vid hereditärt angioödem.«

na i symtom vid hereditärt angioödem. Emellertid kan man tänka sig att polymorfier eller mutationer i alla de enzymer som bestämmer koncentrationen av bradykinin och i de receptorer som förmedlar effekten av bradykinin resulterar i olika symtombilder.

Klinisk diagnostik

Den kliniska diagnostiken kännetecknas ofta av lång tid mellan symtomdebut och diagnos. Genomsnittstiden vid diagnos var 16,3 år i en stor dansk studie [16]. Insjuknandet kan ske när som helst under livet men vanligen före vuxen ålder (Figur 4). Hereditärt angioödem kan också uppstå som ny mutation, som nedärvs vidare. Man uppskattar att i dagsläget utgör patienter med dessa de novo-mutationer ca 20–30 procent av den totala populationen av patienter med hereditärt angioödem och har således inte någon anamnes i familjen [17, 18].

Diagnosen hereditärt angioödem bör misstänkas om patienten har symtom (Fakta 1) och om dessa utlöses av stress, både psykisk och somatisk, inflammationer, infektioner och trauma samt östrogener, både egna och tillförda. Därför debuterar sjukdomen i vissa fall i samband med menstruationsstart, p-pilleranvändning eller graviditet. Diagnosen bör också misstänkas om patienten erhållit sedvanlig behandling för akut allergiskt eller idiopatiskt angioödem med adrenalin, antihistamin och glukokortikoider men svarat otillfredsställande.

Differentialdiagnoser är framför allt histaminerga angioödem, oftast med urtikaria, och angioödem som beror på höga bradykininnivåer orsakade av t ex ACE-hämmare. Dessa anfall liknar dem vid hereditärt angioödem men är oftast mer koncentrerade till ansiktet, särskilt läppar och tunga. Det är sällan som andra angioödem än hereditära ger buksmärta och ödem på extremiteter. På senare år har man noterat arftligt angioödem trots normala C4- och C1-inhibitorvärden. I vissa fall har man konstaterat mutationer i faktor XII vid en variant som kallas hereditärt angioödem typ III eller hereditärt angioödem med normala nivåer av C1-inhibitor [19].

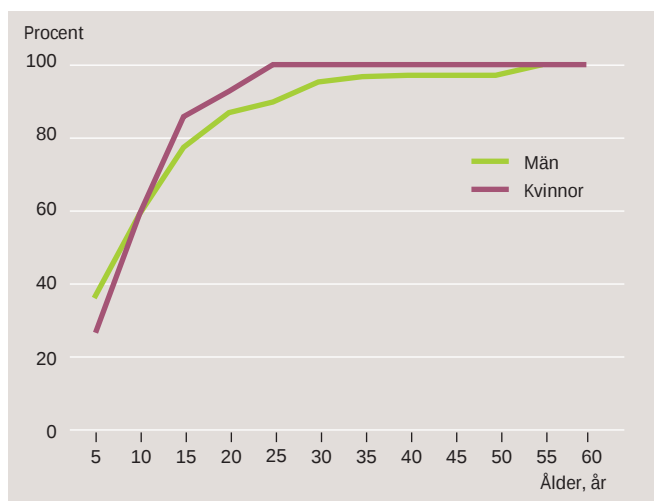
Laboratoriediagnostik

Laboratoriediagnostiken är enkel. Ett serumprov, minst 2 ml för vuxna och 150 µl för barn samt EDTA-plasma 0,5 ml respektive 100 µl, sänds till något av referenslaboratorierna i Köpenhamn, Oslo, Lund eller Uppsala, som alla analyserar såväl sänkt totalnivå av som funktionell brist på C1-inhibitor vid hereditärt angioödem typ I och II. Man får vara uppmärksam på att patienten inte behandlas med östrogen vid provtagningen då detta kan ge ett falskt lågt värde [20]. C4 är nästan alltid lågt hos individer med hereditärt angioödem även då inget anfall föreligger. Diagnostiken hos nyfödda är svårare, bl a på grund av andra referensområden för C1-inhibitor [21].

I akutläget, dvs under pågående anfall, kan man ha god ledning av komplementfaktor C4, som analyseras på flertalet sjukhuslaboratorier, även akut. Ett normalt C4 under pågående anfall utesluter med stor sannolikhet hereditärt angioödem som orsak till besvären [22].

Behandling och profylax

Behandling av hereditärt angioödem innefattar akut behandling av anfall, förebyggande behandling och korttidsförebyggande behandling inför särskilda risksituationer eller exponering för provocerande faktorer (Tabell I). Långtidsbehandling ges till patienter med täta och/eller allvarliga anfall [7, 23]. Valet av potentiellt livslång profylaktisk behandling avgörs också av möjligheten till behandling av akuta anfall och görs gemensamt av patient och läkare.



Figur 4. Ålder vid symtomdebut hos 44 danska kvinnor och 39 danska män som kumulativ frekvens [Anette Bygum, opubl data].

Varje patient med hereditärt angioödem ska informeras om potentiellt utlösande faktorer, såsom trauma, stress och vissa typer av läkemedel, som ACE-hämmare och östrogen. Sanering av infektioner, t ex *Helicobacter pylori*, kan minska anfallets frekvens och svårighetsgrad [24].

Antifibrinolytika används för profylax mot och behandling av anfall för de få patienter som svarar på behandlingen [7, 25–28]. Tranexamsyra föredras, eftersom substansen har den bästa profilen vad gäller effekt och biverkningar. Tranexamsyra bör inte användas vid aktiv trombotisk sjukdom. Patienter som får långtidsbehandling med tranexamsyra bör ha genomgått trombofiliscreening.

Vi rekommenderar kontroll av leverstatus, kreatinin och kreatininkinas (CK) var sjätte månad. Vid ögonproblem bör patienten hänvisas akut till ögonläkare. Vissa rekommenderar årlig kontroll hos ögonläkare [23].

Anabola steroider eller androgener. Danazol, stanazolol och oxandrolon är syntetiska 17- α -alkylerade androgener, som är mindre viriliserande och har färre biverkningar än metyltestosteron [7, 23, 25]. De kan kontrollera sjukdomen hos ca 90 procent av patienterna. I en retrospektiv undersökning av 118 långtidsbehandlade patienter med hereditärt angioödem i Danmark och Tyskland visade 111 danazolbehandlade behandlingsrespons, och 54 (46 procent) blev symtomfria eller hade <1 anfall om året [26].

Androgener verkar bl a genom att öka syntesen av C1-inhibitor i levern, och vid tillräckligt hög dosering kan anabola steroider normalisera nivåerna av C1-inhibitor och C4 [27, 28]. En annan nyligen beskriven verkningsmekanism för androgener är ökad aktivitet av plasmaaminopeptidas P (APP), vilket leder till bättre nedbrytning av den aktiva bradykininmetaboliten des-Arg9-bradykinin [29]. Androgener får inte ges vid betydligt nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion [30]. Behandlingen bör inte heller ges till patienter med prostatacancer. Androgener bör enbart användas till barn på tvingande indikation och i samarbete med barnläkare [7, 31, 32]. Vi rekommenderar ultraljudsskanning av levern före behandlingsstart, årlig kontrollskanning [23] samt kontroll av blod- och leverstatus, CK, kreatinin, lipider, blodsocker, tyreoidastimulerande hormon (TSH) var sjätte månad tillsammans med kontroll av blodtryck och vikt. Hos män som långtidsbe-

TABELL I. Generiska namn, varumärken, indikationer för profylax och/eller akutbehandling av vuxna och barn, vanliga och ovanliga biverkningar samt synpunkter på preparaten vid graviditet och amning. A = akut anfallsbehandling, B = även till barn under 12 år, E = egenbehandling/självalministrering, P = profylax.

Generiskt namn och varumärken	Indikationer	Vanliga biverkningar	Ovanliga biverkningar	Graviditet och amning
Tranexamsyra Cyklokapon, Tranon, Cyklo-f, Cyklonova mfl	A, B, E, P	Kvällningar, illamående, diarré	Trombosrisk, huvudvärk, yrsel, trötthet, analklåda, muskelkramp med CK-stegring och synpåverkan	Rekommenderas endast i brist på plasmaderiverad C1-inhibitor eller efter särskilt övervägande. 1 procent går över i bröstmjolk
Danazol Danol Danazol	E, P	Virilisering, nedsatt libido, leverpåverkan, proaterogen lipidprofil	Levertumörer, pelios, arteriell trombos	Rekommenderas ej under graviditet eller amning. Teratogent
Stanozolol Winstrol	E, P	Som ovan	Som ovan	Som ovan
Oxandrolon Oxandrin	E, P	Som ovan	Som ovan	Som ovan
Plasmaderiverad C1-inhibitor Berinert	A, B, E	Saknas	Enstaka allergiska eller anafylaxiliknande reaktioner. Reaktioner vid injektionsstället	Inga kända komplikationer, första-handspreparat under såväl graviditet som amning
Plasmaderiverad C1-inhibitor Cinryze	A, E, P	Nytt preparat. Erfarenhet saknas	Nytt preparat. Erfarenhet saknas	Nytt preparat. Erfarenhet saknas
Rekombinant C1-inhibitor konestatalfa Ruconest	A	Nytt preparat. Erfarenhet saknas	Nytt preparat. Erfarenhet saknas. Eventuellt allergibesvär vid kaninallergi	Ej godkänd indikation
Ikatibant Firazyr	A, E	Övergående lokal smärta och hudrodnad. Huvudvärk	Nytt preparat. Erfarenhet saknas	Ej godkänd indikation
Ekallantid Kalbitor	A	Ej godkänt i Europa	Ej godkänt i Europa	Ej godkänt i Europa
Färskfusen plasma ¹	A	Huvudvärk	Transfusionskomplikationer	Rekommenderas inte

¹ Används endast om alternativ saknas. En enhet C1-inhibitor ska motsvara innehållet av C1-inhibitor i en ml serum.

handlas bör prostataspecifikt androgen (PSA) kontrolleras årligen.

C1-inhibitorkoncentrat. I vissa svåra fall har C1-inhibitor givits som långtidsprofylax [33].

Behandling vid akuta anfall

Effekten av C1-inhibitorkoncentrat för behandling av anfall är dokumenterad i tre av fyra dubbelblindade, placebokontrollerade studier [33-37].

Koncentrat av plasmaderiverad C1-inhibitor har använts sedan 1973. Behandlingseffekt kan inträda redan efter tio minuter, och maximal behandlingseffekt ses efter omkring en timme. Ett av preparaten var verksamt i alla 193 behandlade fall av larynxödem [38]. Koncentraten administreras intravenöst, och preparaten är funktionellt aktiva in vivo omkring två dygn. Preparaten administreras vanligtvis på närmsta sjukhus, men utvalda patienter med frekventa anfall kan utbildas i att själva injicera [39].

Innan behandling med C1-inhibitorkoncentrat startas rekommenderas screening för hepatit och HIV samt kontroll av leverstatus. Dessa parametrar följs årligen om patienten behandlas med C1-inhibitorkoncentrat och serum sparas i bank [23].

Konestatalfa är ett rekombinant humant C1-inhibitorkoncentrat som har visat lovande resultat [40-45]. Läkemedlet utvinns ur kaninmjolk och administreras intravenöst. Rekombinant C1-inhibitorkoncentrat är kraftigare glykosylerat än plasmaderiverad C1-inhibitor från människa, vilket bety-

der att halveringstiden är kortare och att dosen behöver vara högre. Preparatet är ännu godkänt bara för vuxna och får inte användas till patienter som är allergiska för kanin. Behandlade patienter bör följas regelbundet för att upptäcka eventuell allergiutveckling.

Ikatibant är en selektiv bradykinin-2-receptorantagonist (BK2-R) med liknande struktur som bradykinin. Produkten blev godkänd av europeiska läkemedelsmyndigheten EMA år 2008, och effekten på akuta anfall är dokumenterad i kliniska kontrollerade prövningar och öppna studier [11, 40, 42, 46-50]. 2011 blev ikatibant godkänt för egenbehandling. Preparatet är ännu godkänt bara för vuxna med hereditärt angioödem. Ikatibant får inte användas veckorna efter apoplexi. Försiktighet bör iaktas vid akut ischemisk hjärtsjukdom.

Nödmedicin

Alla patienter bör ha läkemedel hemma för att vid behov kunna söka hjälp på närmsta sjukvårdsenhet eller behandla sig i hemmet själva eller med hjälp av närstående. I avsaknad av C1-inhibitorkoncentrat eller ikatibant kan färskfusen plasma som innehåller C1-inhibitor i undantagsfall användas vid behandling av anfall. Behandlingen är kontroversiell eftersom färskfusen plasma kan tillföra andra komplementfaktorer och kininer, såsom kallikrein och högmolekylärt kininogen, som kan förvärra angioödemet [51, 52]. Vidare finns risk för överföring av blodburna infektioner och hypersensitivitetsreaktioner [7, 53].

Nytt behandlingsalternativ

Ekallantid (Kalbitor) är ett 60 aminosyror långt protein som

produceras i svampen *Pichia pastoris*. Ekallantid blockerar kallikrein med stor affinitet och specificitet, varvid produktionen av bradykinin nedsätts [54-59]. Ekallantid administreras subkutant, effekten är dokumenterad i kliniska studier och preparatet har marknadsförts i USA [60]. Preparatet har dock på grund av anafylaxiliknande reaktioner fått en sk black box warning, dvs en typ av varning med svart kant som Food and Drug Administration (FDA) i USA kräver på bipacksedeln för receptbelagda läkemedel som kan ge allvarliga biverkningar.

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Janne Björkander har utfört konsultuppdrag för CSL Behring, Jerini, Shire, Sobi och Viropharma samt kliniska prövningar för CSL Behring och Jerini. Anette Bygum har deltagit i kliniska prövningar och utbildningar och kongresser med CSL Behring, Jerini/Shire och Viropharma. Erik Waage Nielsen har mottagit kongressresebidrag och C1-inhibitorkoncentrat samt bradykinblockeraren ikatibant till forskningsprojekt från Aventis Behring, Shire, Biovitrum och Sanquin.

REFERENSER

11. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:532-41.
16. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol*. 2009;161:1153-8.
17. Roche O, Blanch A, Duponchel C, Fontan G, Tosi M, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema: the mutation spectrum of SERPING1/C1NH in a large Spanish cohort. *Hum Mutat*. 2005;26:135-44.
21. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res*. 1994;35:184-7.
23. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:24.
24. Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet*. 2001;358:1695-6.
26. 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.
29. Drouet C, Désormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, et al. Metalloproteinase activities in hereditary angioedema: Effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clinical Immunol*. 2008;121:429-33.
32. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visby B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*. 2007;120:e713-e22.
33. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:513-22.
34. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med*. 1996;334:1630-4.
37. Krassilnikova S, Craig ET, Craig TJ. Summary of the international multicenter prospective angioedema C1-inhibitor trials 1 and 2 (IMPACT1 and 2). *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6:327-34.
38. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Int Med*. 2001;161:714-8.
39. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygören-Pürsün E, Bethune C, Björkander J, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:22.
43. Choi G, Soeters MR, Farkas H, Varga L, Obtulowicz K, Bilo B, et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion*. 2007;47:1028-32.
45. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, 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.e14.
54. Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, Li HH, Campion M, Horn PT, et al. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:523-9.
55. Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:416-22.
60. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:523-31.