

Angioødem – udredning og behandling

BAGGRUND Angioødem har adskillige årsager, både arvelige, erhvervede og iatrogene. Flere studier viser, at angioødem bliver insufficient udredt og behandlet både i akutfasen og efterfølgende. Vi præsenterer en algoritme til udredning og behandling af patienten med angioødem.

KUNNSKAPSGRUNDLAG Artiklen bygger på litteratursøgning i PubMed, gennemgang af litteraturlister samt forfatterens kliniske og forskningsmæssige erfaringer.

RESULTATER Hovedparten af angioødem-patienter har ledsagende urticaria. Patofysiologisk opdeles angioødem i histaminerge og non-histaminerge. Hos en stor gruppe identificeres ingen sikker udløsende årsag. Hyppigste identificerede årsager ved udredning på hospital er medicin-indtag, fortrinsvis angiotensinkonverterende enzym-inhibitorer og NSAID-præparater, mens allergiske/pseudoallergiske og idiopatiske reaktioner oftere ses i almen praksis. Der findes en række sjældne årsager til angioødem, som er vigtige at have in mente. Både akut og profylaktisk behandling afhænger af subtypen af angioødem og varetages i et tværfagligt samarbejde.

FORTOLKNING Angioødem er en potentielt livstruende tilstand og bør udredes og behandles systematisk. Det er vigtigt at huske, at angioødem enten er histaminergt eller non-histaminergt, idet behandlingen er forskellig.

Angioødem er pludseligt opstået lokaliseret og ofte asymmetrisk hævelse af hud og slimhinde, som skyldes forbigående øget endotelpermeabilitet med plasmaekstravasation i den dybe del af dermis og subcutis/submucosa (fig 1). Angioødem varierer i sværhedsgrad og er altid selvlimiterende efter timer til få dage. Ofte er den løstbundne hud i ansigt og på genitalia involveret, men ekstremiteter, luftveje og abdomen kan også være afficeret. Hovedparten af patienter med angioødem har ledsagende urticaria (1–4).

Der findes adskillige årsager til udvikling af angioødem, såvel arvelige, erhvervede som iatrogene. Hos en stor gruppe patienter identificeres ingen sikker udløsende årsag, og omkring 1/3, der udredes på en hospitalsafdeling, får slutdiagnosen idiopatisk angioødem (5, 6). De hyppigste identificerede årsager ved udredning i hospitalsregi er indtag af medikamenter, fortrinsvis angiotensinkonverterende enzym-inhibitorer (ACE-INH), non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) og betalactamantibiotika (5, 7), mens histaminerge angioødemer (i regelen med urticaria) og idiopatiske tilfælde oftere ses i praksis.

I denne artikel gennemgås de forskellige former for angioødem med og uden urticaria, da de præsenterer sig i mange forskellige specialer og kan volde diagnostiske og terapeutiske problemer. Hereditært angioødem type I-III og erhvervet C1-inhibitor (C1INH)-mangel gennemgås ikke i detaljer, og der henvises til foreliggende litteratur (8–10).

Kunnskapsgrundlag

Studier vedrørende udredning og behandling af angioødem er fundet ved litteratursøgning i PubMed med brug af søgeordene «angioedema», «anaphylaxis», «urticaria», «hereditary angioedema», «idiopathic angioedema», «allergic angioedema» samt kombinationer af søgeordene. Kun engelsk-sprogede, dansk-sprogede og norsk-sprogede oversigtsartikler publiceret fra år 2000 blev inkluderet i første søgning, idet søgning på bare «angioedema» gav 5 375 resultater, hvorfor der var behov for en mere afgrænset søgestrategi. Søgningen gav 438 resultater. For at finde frem til originalartiklerne blev litteraturlisterne i udvalgte reviews herefter gennemgået. Søgningen blev afsluttet 1.8. 2012.

Epidemiologi

Epidemiologiske data er sparsomme i litteraturen, hvor livstidsprævalensen af angioødem og/eller urticaria angives op til 25 % (11). I en befolkningsundersøgelse fra Danmark findes en livstidsprævalens for angioødem på 7,4 % (selv-rapporterede data), heraf bliver tilstanden kronisk hos omkring 50 %. Lidt over en tredjedel af angioødempatienterne rapporterede samtidigt urticaria (12). ACE-INH-udløst angioødem ses hos 0,1 % til 2,2 % af behandlede patienter, hyppigere hos sorte sammenlignet med kaukasere (13–17).

Blandt hospitaliserede patienter med akut angioødem behandles 39–46 % med ACE-INH (6,18), mens tallet er lavere (11 %) for ambulante patienter henvist til udredning af


Eva H. Rye Rasmussen

Køge øre-næse-hals-afdeling
Lykkebækvej 1
DK-3600 Køge

Carsten Bindslev-Jensen

Anette Bygum

anette.bygum@ouh.regionsyddanmark.dk
Hudafdeling I
og
Allergicentret
Odense Universitetshospital
DK-5000 Odense C

 Engelsk oversættelse på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

Angioødem er en lokaliseret, selvlimiterende hævelse af hud og/eller submucosa med eller uden samtidig urticaria

Monosymptomatisk angioødem kan fremkaldes af medicin, være relateret til hereditært angioødem type I-III, erhvervet C1-inhibitor mangel eller idiopatisk

Behandling af histaminergt angioødem tilpasses årsag og består i den akutte fase af antihistamin, kortikosteroid og i alvorlige tilfælde adrenalin

Non-histaminerge subtyper af hereditært angioødem, erhvervet C1-inhibitor-mangel og ACE-inhibitor-udløst angioødem kan behandles med C1-inhibitor-koncentrat eller icatibant



Figur 1 Bilateralt, periorbitalt angioødem på baggrund af behandling med angiotensinkonverterende enzym inhibitor. Patienten har givet tilladelse til at billedet bliver publiceret.

angioødem (5). I almen praksis er histaminerge (allergiske/pseudoallergiske) og medicinrelaterede angioødemer formentlig de hyppigste former (19).

Angioødem og urticaria

Urticaria og angioødem optræder ofte sammen. Det er vigtigt for udredningen af angioødem, at være opmærksom på, om der samtidig er urticaria, idet dette giver fingerpeg om patofysiologi og dermed behandlingsstrategi (fig 2). Vigtigste forskelle mellem de to tilstande ses i tabel 1.

Klassifikation og patofysiologi

Histaminergt angioødem

Histaminergt angioødem opstår når mastceller og basofile granulocytter frigiver histamin og andre vasoaktive molekyler. Patienterne har oftest samtidig urticaria, eventuelt bronkospasme og kan udvikle livstruende anafylaksi. Tilstanden opstår ofte spontant (uden kendt årsag), kan sjældent opstå på baggrund af en allergisk reaktion og er i så fald IgE-medieret, mens morfika, røntgenkontrastmidler, NSAID-præparater m.fl. kan forårsage direkte mastcelledegranulering og intolerans via andre non-allergiske mekanismer såsom hæmning af cyclooxy-

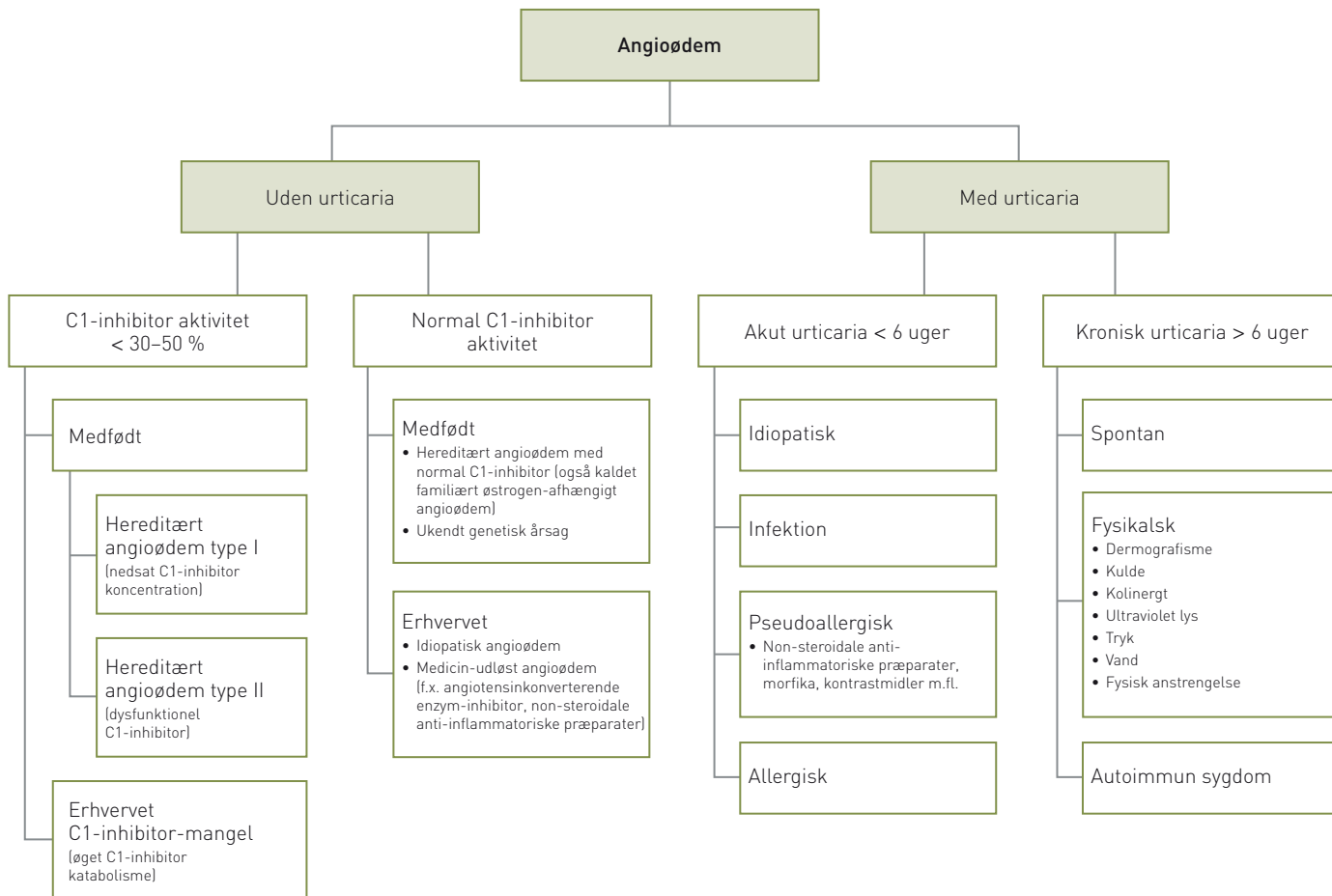
genase (betegnes også pseudoallergisk reaktion) (3, 4, 7).

Omkring 30 % af patienter med kronisk spontan urticaria har cirkulerende antistoffer mod IgE eller IgE-receptoren, hvilket ligeledes kan udløse angioødem (autoreaktivitet) (3, 4, 11). Hyppigheden af autoimmun isoleret angioødem kendes ikke. Fysiske stimuli såsom tryk, kulde, vibrationer eller ultraviolet lys kan hos visse personer fremkalde angioødem (fysikalsk angioødem) formentlig via histamin og andre mastcelle-deriverede mediatorer. Mekanismen er ikke fuldt ud forstået (20).

Infektiøst betinget angioødem kan opstå ved infektioner primært i øvre luftveje, men også i forbindelse med parasitære infestationer (3, 5, 21). Mekanismen hvorved infektioner aktiverer mastceller er uklar.

Non-histaminergt angioødem

Non-histaminergt angioødem kan udløses af bradykinin (bradykinergt angioødem) og komplement-deriverede mediatorer (5, 22, 23). Bradykinin er et vasoaktivt nonapeptid fra kontaktaktiveringssystemet, som hurtigt nedbrydes af forskellige peptidaser såsom angiotensinkonverterende enzym (ACE) og carboxypeptidase N. Andre enzymer som



Figur 2 Inddeling av og hyppigste årsager til angioødem

medvirker til nedbrydningen af bradykinin er neutral endopeptidase, aminopeptidase P og dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) (23).

ACE-INH-behandling nedsætter omdannelsen af angiotensin I til angiotensin II og hæmmer nedbrydningen af bradykinin. Ophobning af bradykinin menes således at være væsentligste årsag til angioødem udløst af ACE-INH-preparater (24). Aktiviteten af bradykinin kataboliserende enzymer kan have betydning for patienters individuelle risiko for angioødem. Det er bl.a. tidligere vist, at patienter med ACE-INH-induseret angioødem havde lavere plasma aktivitet af aminopeptidase P sammenlignet med ACE-INH-behandlede hypertonicere uden angioødem (25).

Andre præparater, der interfererer med renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), slik som angiotensin II-receptorblokkere og den direkte reninhæmmer aliskiren, kan også forårsage angioødem (24). De nye antidiabetika DPP-IV-inhibitorer kan ligeledes inducere angioødem, specielt hos patienter behandlet med ACE-INH (26, 27).

Patienter med arveligt angioødem har mangel på C1INH (arveligt angioødem type I) eller nedsat C1INH funktion (arveligt angioødem type II), hvilket ultimativt øger mængden af bradykinin (8, 10). Omkring 1/4 af patienter med arveligt angioødem type III, også betegnet familiært østrogenafhængigt angioødem eller arveligt angioødem med normal C1INH, har mutation i koagulationsfaktor XII, som fører til øget dannelse af bradykinin (10, 28). Der findes også beskrivelser af sporadisk angioødem hos kvinder behandlet med p-piller, østrogensubstitution eller relateret til graviditet (29, 30). Tilsyneladende kan østrogen inducere koagulationsfaktor XII og kallikrein samt nedsætte C1INH, hvilket øger bradykinin-niveauet (31).

Autoimmun thyreoideasygdom kan ses med angioødem (3–5, 22). Der har været

fokus på andre autoimmune årsager til udvikling af angioødem, men mekanismer og sammenhænge mangler fortsat afklaring.

Idiopatisk angioødem

Dette er den hyppigste slutdiagnose hos patienter henvist til udredning af angioødem på dermatologisk eller allergologisk specialafdeling (4, 5). Definitionen er mindst tre episoder med angioødem indenfor 6–12 måneder, uden at årsagen identificeres ved grundig medicinsk undersøgelse og periodiske re-evalueringer.

Udredning (ramme 1) og behandling er udfordrende for læge såvel som patient og foretages gerne i samarbejde med patientens praktiserende læge. Mange patienter med angioødem har nedsat helbredsrelateret livskvalitet grundet angst og frustration relateret til uforudsigelige og nogle gange vanskeligt forklarlige anfald (4).

Sjældne former for angioødem

Erhvervet C1INH-mangel optræder sekundært til malignitet eller autoimmun sygdom. Sygdomsbilledet ligner arveligt angioødem og er karakteriseret ved øget katabolisme af C1INH (32).

Gleichs syndrom er kendetegnet ved angioødem, forhøjet s-IgM, feber, vægtøgning, eosinofili og i nogle tilfælde urticaria. Årsagen menes at være øget mængde af de pro-inflammatoriske interleukiner IL-5 og IL-6. Behandling består af kortikosteroider og interferon- α eller interleukin-5 antagonist (33, 34).

Fødevareudløst anstrengelsesanfalsk kan vise sig ved angioødem efter fysisk aktivitet kombineret med indtagelse af bestemte fødevarer såsom hvede (35).

Systemisk vaskulært lækage-syndrom (Clarksons sygdom) er et syndrom med pludseligt opståede, uforklarlige tilfælde af massivt angioødem med alvorlig prognose. Biokemiske tegn er hæmokoncentration, hypo-

albuminæmi og monoklonal gammopati, evt. myelomatose. Behandling med terbutalin, theophyllin og kortikosteroid anvendes sammen med plasmaekspander (36).

Differentialdiagnoser

Patienter med sygdomme, som ligner angioødem (pseudoangioødem), henvises ikke sjældent til udredning for angioødem. Det drejer sig bl.a. om akut kontakteksem, cellulitis, Morbihans sygdom, bindevævssygdom med ansigtsødem eller periorbitalt ødem (systemisk lupus erythematosus, sklerodermi, dermatomyositis, Sjögrens syndrom), legemiddelreaktion med eosinofili og systemsymptomer (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS), hypocomplementær urticariel vasculitis, orofacial granulomatose, myxødem, vena cava superior syndrom og dermatitis artefacta (3–5, 7).

Udredning

Patienter med diagnostisk uafklaret recidiverende angioødem bør udredes systematisk. Den vigtigste faktor for korrekt diagnose er en præcis og omfattende anamnese specielt med hensyn til lokalisation, sværhedsgrad, varighed og udløsende faktorer. Hertil kommer eventuelle ledsagesymptomer, patientens familiehistorie angående atopi og angioødem. Der bør også spørges til rejseanamnese og effekt af iværksat behandling (2–4, 37).

Hvis der ikke identificeres en oplagt årsag, bør paraklinisk udredning af patienten påbegyndes (ramme 1). I relation til supplerende udredning, evt. hos speciallæge eller på hospital, kan følgende prøver være relevante: priktest, bestemmelse af specifikke IgE-antistoffer, histamin release-test og evt. hudbiopsi. Mulig sammenhæng mellem medicin-indtagelse og angioødem vurderes ved opslag, f.x. www.felleskatalogen.no, produktresumé, PubMed eller specifikke

Tabel 1 Karakteristiske trekk ved angioødem og urticaria

	Angioødem	Urticaria
Lokalisation	Hævelse af hud og/eller submucosa Regelen ansigt og genitalia, men ekstremiteter, luftveje og abdomen kan være involveret.	Hud (lokaliseret eller generaliseret)
Farve	Hudfarvet eller blegrød	Regelen rød, evt. central opklaring
Kløe	Normalt ikke, evt. let smertende	Regelen
Varighed	Typisk 24–48 timer	Flygtige hudforandringer som svinder eller flytter sig indenfor 24 timer, men kan have kronisk karakter. Ved delayed pressure urticaria opstår elementerne først op til flere timer efter den fysiske stimulus.
Størrelse	Variierende	Fra få millimeter til flere centimeter
Symmetri	Asymmetrisk	Variierende
Patologi	Oftest acellulært ødem	Mastceller, basofile, neutrofile, eosinofile, monocytter og T-lymfocytter i variabelt antal

opslagsværker såsom Litt's *Drug Eruption Reference Manual* (38).

Ved begrundet mistanke om involvering af fødevarer eller lægemidler foretages provokationstest i anafylaksiberedskab. Her er det dog vigtigt at adskille allergiske reaktioner fra de non-histaminerige angioødemer opstået på baggrund af eksempelvis ACE-INH, DPP-IV-inhibitorer eller østrogen, da disse er klasserelaterede og derfor ikke skal provokationstestes. Opnås der fortsat ikke diagnostisk afklaring på trods af målrettet indsats på en specialafdeling, må tilstanden tilskrives den store gruppe af idiopatiske angioødemer, og behandlingen er herefter symptomatisk.

Behandling

Behandling af angioødem afhænger af subtypen og varetages i akutte alvorlige tilfælde i skadestuen, på intensiv afdeling eller i ørenæse-hals-regi. Ved akutte tilfælde med angioødem af luftvejene er opretholdelse af frie luftveje det altovervejende behandlingsfokus. Ved truede luftveje skal der intuberes hurtigst muligt, da der ellers kan blive behov for nødtrakeotomi. Man vil ofte vælge vågen fiberskopisk vejledt intubation. Tungeholder til opretholdelse af frie luftveje bør ikke anvendes til den vågne patient, da man risikerer aspiration.

Medicinsk behandling af akut histaminerigt angioødem består trods begrænset evidens af antihistamin i.v./i.m. (voksne f.eks. Tavegyl 1–2 mg), intravenøs kortikosteroid (voksne f.eks. Solu-Medrol 80–120 mg) samt ved larynx-ødem adrenalin-inhalationer på forstøverapparat med 5–10 liter ilt/min (1 mg adrenalin i 5 ml NaCl) og eventuelt intramuskulær adrenalin (obligat ved anafylaktisk shock) (39). Bradykinerigt angioødem kan i den akutte fase behandles med C1INH konzentrat (Berinert, Cinryze, Ruconest) eller bradykinin-receptor-2-antagonist icatibant (Firazyr) (9, 10, 32, 40, 41). Adrenalin til denne patientgruppe virker ikke eller kun sparsomt/kortvarigt og kan fremkalde unødvendige til tider voldsomme bivirkninger med takykardi, hypertension, arytmier samt risiko for cerebralt og kardielt insult (*felleskatalogen.no*).

Ved infektøst betingede angioødemer behandles til grundliggende infektion.

Histaminerige angioødemer kan i kroniske faser behandles med non-sederende antihistaminer, der ved suboptimal sygdomskontrol kan øges i dosis eller kombineres med leukotrien-receptor-antagonist (montelukast, begrænset evidens) eller H₂-antagonist (begrænset evidens). Immunmodulerende eller immunosupprimerende behandlinger anvendes i visse behandlingsresistente tilfælde, f.eks. ciclosporin, azathioprin eller methotrexat (2–4, 11). Antiinflammatoriske og antibiотiske præparater som sulfasalazin, dapsone og hydroxychloroquin anvendes ligeledes med varierende effekt og evidens (4, 11). Systemisk kortikosteroid er ofte

effektivt, men bør grundet langtidsbivirkninger kun anvendes kortvarigt ved opblussen eller akut behandlingsbehov (3–5, 11). Plasmaferese og intravenøs immunglobulin anvendes i sjældne tilfælde (3–5). I kliniske forsøg og off-label i klinikken anvendes omalizumab til behandling af både kronisk urticaria og histaminerigt angioødem med god effekt. Præparatet er endnu kun godkendt til astma-behandling (42).

Såfremt der er tale om angioødem udløst af specifikke medikamenter, fødevarer eller fysiske stimuli forsøges disse elimineret. Patienter med ACE-INH-udløst angioødem kan skiftes til angiotensin II-receptor-blokkere (24). Langtidsbehandling med tranexamsyre eller svækkede androgener (f.eks. danazol) kan anvendes til kroniske bradykinerige angioødemer og idiopatisk angioødem (3, 10, 43, 44).

Opfølgning og behandling af patienter med kronisk angioødem foregår ofte hos den alment praktiserende læge, allergolog, lunge- eller dermatolog. Patienter med systemiske årsager til angioødem følges og behandles i medicinske specialer, bl.a. reumatologi, endokrinologi (thyreoideasygdom), lungemedicin samt pædiatri. En væsentlig faktor i behandlingen er uddannelse og oplysning af patienten (4).

Diskussion

Forekomsten af angioødem og hyppigheden af samtidig urticaria er usikker, da mange foreliggende undersøgelser er præget af selektionsbias. Det originale studie af Champion og medarbejdere fra 1969 har været flittigt citeret i litteraturen og beskriver en patientgruppe, der var henvist til udredning på specialafdeling grundet urticaria og/eller angioødem (1). Der foreligger ligeledes et studie af angioødem-patienter fra en akutmodtagelse (6) samt en ny dansk befolkningsundersøgelse, hvor patienter med angioødem blev udvalgt via en spørgeskemaundersøgelse (12). Sidstnævnte studie kommer formentlig tæt på den sande prævalens, men bygger udelukkende på selvrapportering, hvilket giver studiet en vis svaghed. Samtidig kan der være selektionsbias forbundet med spørgeskemaundersøgelser, da borgere med symptomer kan have større tendens til at svare, hvilket kunne give en falsk høj incidens. Zuberbier og medarbejdere (45) fandt i en tysk befolkningsundersøgelse monosymptomatisk angioødem hos 6,1 % og hos en tredjedel forekom angioødem og urticaria sammen. Dette stemmer godt overens med Madsen og medarbejders fund (12).

I Skandinavien foreligger ingen national guideline for udredning og behandling af patienter med recidiverende angioødem. Det er vist i flere studier, at der kan være lang latenstid mellem første episode med angioødem og korrekt diagnose, specielt for hereditært angioødem (5, 13, 46). Ligeledes kan tilfælde af ACE-INH-udløst angioødem let

RAMME 1

Parakliniske tests ved udredning af recidiverende angioødem.

Udredning tilpasses individuelt

Akut angioødem uden kendt udløsende faktor:

- Hæmatologi, levertal, nyretal, CRP, SR, TSH, s-tryptase, IgE

Når hævelsen er aftaget og årsagen stadig ikke er klar, afhænger udredningsprogram af symptomatologi og kan indbefatte:

- Røntgen af thorax
- Thyreoidea-antistoffer, HR test ved kronisk urticaria
- Udredning for hereditært angioødem eller erhvervet C1-inhibitor mangel [C1-inhibitor-koncentration og -funktion, C4, C1q]
- Hudbiopsi i sjældne tilfælde
- Priktest, allergenspecifikt IgE, evt. provokationstest under anafylaksi-beredskab
- ANA, ANCA, SSA, SSB, complement-screening, M-komponent
- Urin-stix ABS eller urin-mikroskopi

overses, da de kan udvikles flere år efter opstart af præparatet og optræde inkonsistent trods fortsat behandling (5, 7, 13, 14, 24). I litteraturen findes talrige sygdomsbeskrivelser, hvor patienter med recidiverende angioødemer ikke har fået seponeret det udløsende medikament eller er blevet korrekt udredt, hvilket har resulteret i nødtrakeotomi, hypoxiske hjerneskader og dødsfald. Oftest er et bradykinerigt angioødem fejlagtigt primært blevet tolket som histaminerigt og adækvat udredning og behandling er ikke foretaget (5, 46). Samtidig er incidensen stigende, da flere og flere mennesker kommer i behandling med disponerende medikamenter som ACE-INH og DPP-IV-inhibitorer (18, 24, 26, 27).

Dette understreger behovet for mere oplysning og vigtigheden af at adskille de histaminerige angioødemer fra de non-histaminerige, da kun førstnævnte responderer på klassisk akut skadestue-behandling med adrenalin, antihistamin og kortikosteroider. Non-histaminerige angioødemer er en heterogen gruppe, hvoraf subgruppen af potentielt letale bradykinin-forårsagede angioødemer kan behandles effektivt med specifikke medikamenter. Den profylaktiske behandling af de forskellige typer angioødem er ligeledes forskellig, hvilket yderligere understreger vigtigheden af korrekt diagnostik. Den primære udredning kan foretages af praktiserende læge eller behandlende hospitalsafdeling. Patienter, der fortsat er diagnostisk uafklarede, kan henvises til dermatologisk/allergologisk udredning.

Konklusion

Patienter med recidiverende angioødem kan præsentere sig i mange specialer og være vanskelige at udrede og behandle. Hovedparten af patienterne har histaminerg angioødem (i reglen med urticaria), mens en mindre, men vigtig gruppe har non-histaminerg (oftest bradykinin-relateret) angioødem. Vi præsenterer en udrednings- og behandlingsalgoritme, der kan anvendes både ved initial udredning af patienten med det akutte angioødem og fortsat udredning i ambulant regi.

Eva H. Rye Rasmussen (f. 1981)

er i hoveduddannelse til øre-næse-hals-læge. Hun er medlem af kontaktnetværket af sundhedsprofessionelle i Danmark indenfor hereditært angioødem.

Forfatter har fyldt ut ICMJE-skjemaet og opgiver ingen interessekonflikter.

Carsten Bindselev-Jensen (f. 1957)

er professor, overlæge og dr.med. Han har omfattende klinisk og forskningsmæssig erfaring fra det allergologiske og dermato-venereologiske område med primært fokus på allergi, urticaria og angioødem.

Forfatter har fyldt ut ICMJE-skjemaet og opgiver ingen interessekonflikter.

Anette Bygum (f. 1966)

er uddannelsesansvarlig overlæge og forskningslektor. Hun er forfatter til et betydeligt antal videnskabelige artikler primært om sjældne og arvelige hudsygdomme, herunder hereditært angioødem. Hun har siden 2002 deltaget i et internationalt samarbejde omkring hereditært angioødem og har opbygget et nationalt kompetencecenter for sygdommen. Forfatter har fyldt ut ICMJE-skjemaet og opgiver følgende interessekonflikter: Har modtaget honorar for foredrag af Shire og CSL Behring.

Litteratur

- Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG et al. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81: 588–97.
- Frigas E, Nzeako UC. Angioedema. Pathogenesis, differential diagnosis, and treatment. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 217–31.
- Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 373–88, quiz 389–92.
- Frigas E, Park M. Idiopathic recurrent angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 739–51.
- Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006; 175: 1065–70.
- Tai S, Mascaro M, Goldstein NA. Angioedema: a review of 367 episodes presenting to three tertiary care hospitals. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010; 119: 836–41.
- Lerch M. Drug-induced angioedema. *Chem Immunol Allergy* 2012; 97: 98–105.
- Agostoni A, Ayygören-Pürsün E, Binkley KE et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (suppl): S51–131.
- 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.
- Åbom A, Palarasah Y, Bygum A. Flere nye behandlingsmuligheder til hereditært angioødem. *Ugeskr Læger* 2012; 174: 1894–8.
- Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 (suppl 1): S9.
- Madsen F, Attermann J, Linneberg A. Epidemiology of non-hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol* 2012. E-publisert 9.7. doi: 10.2340/00015555-1389.
- Sánchez-Borges M, González-Aveledo LA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2: 195–8.
- Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH et al. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 18: 171–88.
- Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR et al. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008; 51: 1624–30.
- Mahoney EJ, Devaiah AK. Angioedema and angiotensin-converting enzyme inhibitors: are demographics a risk? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139: 105–8.
- Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1637–42.
- Holm JP, Ovesen T. Increasing rate of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related upper airway angio-oedema. *Dan Med J* 2012; 59: A4449.
- Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2004; 164: 317–9.
- Casale TB, Sampson HA, Hanifin J et al. Guide to physical urticarias. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 758–63.
- Wedi B, Raap U, Wiczorek D et al. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009; 5: 10.
- Fitzharris P, Jordan A. Investigating recurrent angio-oedema. *BMJ* 2011; 343: d6607.
- Caballero T, Baeza ML, Cabañas R et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 333–47, quiz 347.
- Suhrs HE, Ibsen H. Forekomst af angioødem ved blokering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. *Ugeskr Læger* 2012; 174: 724–9.
- Adam A, Cugno M, Molinaro G et al. Aminopeptidase P in individuals with a history of angioedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002; 359: 2088–9.
- Byrd JB, Shreevatsa A, Putlur P et al. Dipeptidyl peptidase IV deficiency increases susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced peritracheal edema. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 403–8.
- Brown NJ, Byiers S, Carr D et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2009; 54: 516–23.
- Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor activity including hereditary angioedema with coagulation factor XII gene mutations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 709–24.
- Skogoy K, Nielsen EW. En 24 år gammel kvinde med utslett og hevelser under p-pillebruk og graviditet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 2806–7.
- Bouillet L, Ponard D, Drouet C et al. Angioedema and oral contraception. *Dermatology* 2003; 206: 106–9.
- Gordon EM, Ratnoff OD, Saito H et al. Rapid fibrinolysis, augmented Hageman factor (factor XII) titers, and decreased C1 esterase inhibitor titers in women taking oral contraceptives. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 762–9.
- Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A et al. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 669–90.
- Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP et al. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984; 310: 1621–6.
- Banerji A, Weller PF, Sheikh J. Cytokine-associated angioedema syndromes including episodic angioedema with eosinophilia (Gleich's Syndrome). *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 769–81.
- Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 123–7.
- Tahirkheli NK, Greipp PR. Treatment of the systemic capillary leak syndrome with terbutaline and theophylline. A case series. *Ann Intern Med* 1999; 130: 905–9.
- Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM et al. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1575–80.
- <http://www.drugeruptiondata.com>
- Malling HJ, Hansen KS. Anafylaksi. *Ugeskr Læger* 2005; 167: 664–6.
- Fast S, Henningsen E, Bygum A. Icatibant er en ny behandlingsmulighed ved livstruende angiotensin-konverterende enzym-inhibitor-udløst angioødem. *Ugeskr Læger* 2011; 173: 2574–5.
- Bas M, Greve J, Stelter K et al. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. *Ann Emerg Med* 2010; 56: 278–82.
- Büyükoztürk S, Gelincik A, Demirtürk M et al. Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol* 2012; 39: 439–42.
- Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Drouet C et al. Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic bradykinin angioedema. *Allergy* 2010; 65: 793–5.
- Munch EP, Weeke B. Non-hereditary angioedema treated with tranexamic acid. A 6-month placebo controlled trial with follow-up 4 years later. *Allergy* 1985; 40: 92–7.
- Zuberbier T, Balke M, Worm M et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 869–73.
- Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1153–8.

Mottatt 12.4. 2012, første revisjon innsendt 8.7. 2012, godkjent 12.9. 2012. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.