

Hereditair angio-oedeem

Auteur M. Levi

Trefwoorden C1-esteraseremmerconcentraat, C1-esteraseremmerdeficiëntie, complementfactoren, danazol, hereditair angio-oedeem, icatibant, tranexaminezuur

Samenvatting

Hereditair angio-oedeem is een aandoening die wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het plasma-eiwit C1-esteraseremmer. Deze aandoening uit zich in het aanvalsgewijs optreden van zwellingen van weke delen. Behalve dat deze aanvallen gepaard kunnen gaan met ongemak (bijvoorbeeld zwelling van extremiteiten of het gelaat) of met pijn

(zwellings rondom de darmen) kan een angio-oedeemaanval van de keel tot een levensgevaarlijke situatie leiden. Preventie en behandeling van deze ziekte kan door toediening van synthetische androgeenanalogen (zoals danazol), lysineanalogen (bijvoorbeeld tranexaminezuur) of door intraveneuze toediening van C1-esteraseremmerconcentraat.

(Ned Tijdschr Allergie Huisartseneditie 2009;4:70-6)

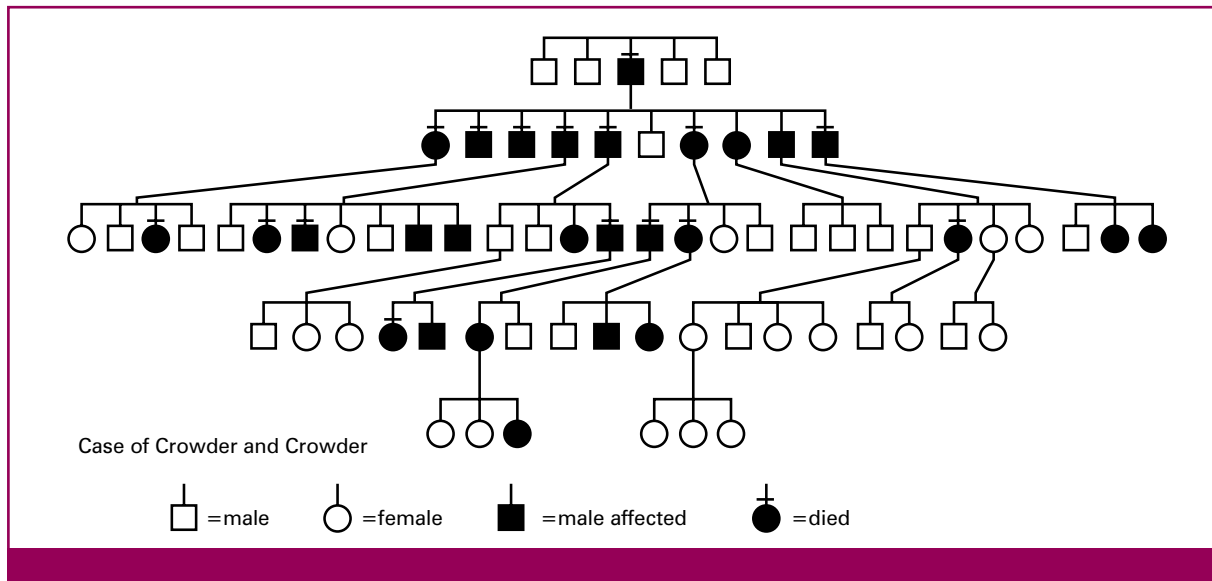
Inleiding

Hereditair angio-oedeem is een ziekte die wordt gekenmerkt door aanvallen van gelokaliseerd angio-oedeem. Dit veroorzaakt zwellingen van verschillende lichaamsdelen, met name die delen van het lichaam waar veel 'zacht' weefsel is. Zo kunnen deze zwellingen optreden aan de handen en voeten, in het gezicht (lip, wang, et cetera) of bij de genitalia. Maar ook kan zwelling van het weefsel van inwendige organen optreden, waardoor bijvoorbeeld een zeer hevige buikpijnaanval kan ontstaan.^{1,2} Reeds in 1586 werd in de Medica Historia Mirabile door Marcello Donati een patiënt met aanvalsgewijs angio-oedeem beschreven. Milton publiceerde in 1867 in het Edinburgh Medical Journal de ziektegeschiedenis van een patiënte met congenitale angio-oedeemaanvallen met de volgende beschrijving: "So soon as ever she came into the room I recognized the affection, for there lay, across the face from temple to temple, an oblong tumor almost closing both eyes". Een paar jaar later was het Heinrich Quincke die de term 'angioneurotisch oedeem' introduceerde. Het neurotische refereert naar het feit dat veel aanvallen leken te zijn geassocieerd met de aanwezigheid van psychische stress, iets wat nu ook nog door veel patiënten wordt bevestigd. De beroemde internist William Osler geeft in het begin van de 20^e eeuw voor het eerst een systematische beschrijving van deze ziekte en publiceert uitgebreide stambomen van families waarin de ziekte voorkomt (zie *Figuur 1*).³ Pas in 1964 wordt door werk van Donaldson en

Rosen duidelijk dat het in de aangedane familieleden gaat om een deficiëntie van het eiwit C1-esteraseremmer.⁴

C1-esteraseremmerdeficiëntie

Hereditair angio-oedeem is dus een erfelijke ziekte en wordt veroorzaakt door een (functionele) deficiëntie van het eiwit C1-esteraseremmer. Het gen voor dit eiwit bevindt zich op chromosoom 11.⁵ Voor het optreden van de verschijnselen van angio-oedeem is geen complete deficiëntie van dit eiwit nodig want deze verschijnselen kunnen reeds ontstaan als de plasmaconcentratie lager dan 50% (maar meestal als deze lager dan 30%) van normaal is.⁶ Hieruit volgt dat de ziekte een autosomaal dominant overervingspatroon kent. De penetratie van de ziekte, dat wil zeggen de aanwezigheid van klinische verschijnselen, bij dragerschap van de mutatie is echter zeer wisselend. Daarnaast kan ook de hevigheid van de symptomen zeer sterk wisselen tussen individuen met gelijke plasmaconcentraties van C1-esteraseremmer. De ernst van de ziekte kan sterk fluctueren tijdens het leven, variërend van frequente, bijna wekelijks, ernstige aanvallen van angio-oedeem tot vrijwel volledig symptoomloos zonder medicatie. Naast hereditair angio-oedeem bestaat er ook verworven angio-oedeem, een zeer zeldzame aandoening op basis van de vorming van een autoantistof tegen C1-esteraseremmer. Deze ziekte komt soms, maar zeker niet altijd, voor in combinatie met een lymfoproliferatieve aandoening of een auto-



Figuur 1. Stamboom van een familie met hereditair angio-oedeem uit de publicatie van William Osler (1917).³ De met het kruisje aangegeven patiënten zijn overleden door asfyxie ten gevolge van larynxoedeem.

immuunstoornis, of kan zelfs het eerste symptoom van een dergelijke ziekte zijn.⁷

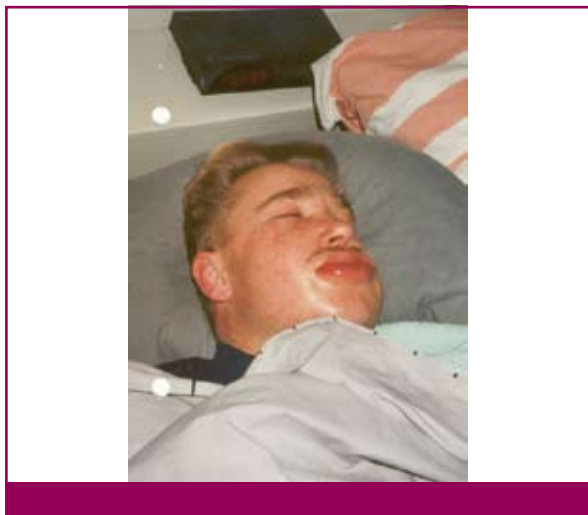
Klinische presentatie

Zoals vermeld wordt hereditair angio-oedeem gekarakteriseerd door aanvallen van angio-oedeem, zich presenterend als een zwelling van weke delen van extremiteiten, geslachtsdelen of het gelaat.¹ Deze zwellingen kunnen bijzonder indrukwekkend zijn, waarbij in enkele uren het gezicht van een patiënt onherkenbaar verandert. De zwellingen zijn pijnloos maar leiden uiteraard wel tot veel ongemak bij de patiënt. Een zeer gevaarlijke lokalisatie van angio-oedeem is de mond-keelholte, omdat een zwelling daar ter plaatse uiteindelijk kan leiden tot glottisoedeem en asfyxie. In het verleden was dit de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten met hereditair angio-oedeem (zie *Figuur 1*), maar tegenwoordig komt deze complicatie bij patiënten, bij wie de diagnose tijdig is gesteld en die de juiste therapie krijgen, vrijwel nooit meer voor. Angio-oedeem kan ook gelokaliseerd zijn ter plaatse van de inwendige organen, het meest frequent in het mesenterium van de darm. Deze inwendige zwellingen zijn van de buitenkant niet goed te zien, maar uiten zich bijvoorbeeld in het geval van zwelling van darmweefsel door zeer hevige buikpijn, overgeven en diarree. Angio-oedeem van het centraal zenuwstelsel is gelukkig een uiterst zeldzame verschijningsvorm en leidt tot verschijnselen als ruggenmergcompressie of cerebrale drukverhoging. De duur van een angio-oedeemaanval varieert meestal tussen de 2-4 dagen,

maar een aanval kan met medicamenteuze therapie meestal flink worden bekort (zie verder). Omdat het gaat om een aangeboren afwijking treedt de eerste aanval meestal op tijdens de kinderleeftijd, maar vrijwel nooit voor een leeftijd van circa 10 jaar.

Waarom leidt C1-esterasedeficiëntie tot angio-oedeem?

De biochemische basis voor het optreden van angio-oedeem bij patiënten met een deficiëntie van het eiwit C1-esteraseremmer is maar gedeeltelijk verklaard. C1-esteraseremmer is de belangrijkste remmer van de eerste complementfactor (betrokken bij de afweer tegen bacteriën), maar ook van een aantal andere eiwitten betrokken bij het kallikreïne-kinine- en fibrinolytisch (stolseloplossend) systeem.⁶ Bij patiënten met een aanval van angio-oedeem is een sterke activering van zowel het kallikreïne-kininesysteem als het fibrinolytisch systeem waarneembaar. Activering van het kallikreïne-kininesysteem kan leiden tot de generatie van peptiden met een sterk vasodilaterende en permeabiliteitverhogende werking, zoals bradykinine.⁸ Activering van het fibrinolytisch systeem leidt tot de generatie van plasmine, dat een proteolytisch effect op andere plasma-eiwitten kan uitoefenen en daarbij kan bijdragen aan de pathogenese van de angio-oedeemaanval.⁹ Tevens is het niet altijd duidelijk waardoor de zwellingen van angio-oedeem worden uitgelokt.¹⁰ Mechanische druk (bijvoorbeeld veroorzaakt door lichamelijke inspanning of sport) kan een trigger zijn voor angio-oedeem van de extremiteiten, maar



Figuur 2. Patiënt met een aanval van hereditair angio-oedeem in het gelaat (patiënt heeft toestemming gegeven tot het publiceren van deze foto). Hereditair angio-oedeem is een zeer zeldzame ziekte met in Nederland naar schatting 500-1000 patiënten. Hoewel de kans dus klein is dat een huisarts een patiënt met deze ziekte zal treffen, gaat het aan de andere kant om een potentieel levensbedreigende en veelal flink invaliderende ziekte en kan een tijdige diagnose in belangrijke mate bijdragen aan de gezondheid van de patiënt.

ook injecties en manipulaties in de mond-keelholte zijn berucht voor het uitlokken van een angio-oedeemaanval aldaar. Infecties, zoals een verkoudheid of griep, kunnen ook een aanval uitlokken. Hormonale veranderingen, bijvoorbeeld tijdens de zwangerschap of bij het gebruik van orale contraceptiva worden ook vaak in verband gebracht met het optreden van een aanval. Tenslotte is een slecht begrepen maar zeer duidelijke trigger voor een aanval van angio-oedeem het bestaan van psychische of sociale stress. Dikwijls is echter helemaal niet duidelijk waardoor een aanval werd uitgelokt.

Diagnose

De diagnose 'hereditair angio-oedeem' laat zich gemakkelijk stellen door de bepaling van de C1-esteraseremmeractiviteit in het plasma.^{1,11} Op deze wijze worden zowel de absolute tekorten aan eiwit, als de functionele defecten gedetecteerd. De aanwezigheid van klinische symptomen in combinatie met een verlaagde waarde van C1-esteraseremmeractiviteit en in combinatie met een verlaagde waarde van complementfactor 4 (C4), veroorzaakt door de consumptie van deze factor tijdens de activering van het complementsysteem, is het bewijs voor deze diagnose. Diagnostiek door middel van DNA-analyse

is eveneens mogelijk en kan behulpzaam zijn bij de diagnostiek bij jonge kinderen.⁵

Cruciaal bij het stellen van de diagnose is het herkennen van het ziektebeeld door de behandelend arts. Bij een familiair voorkomen van de aandoening is dit uiteraard niet erg moeilijk maar bij circa een derde van de patiënten betreft het een nieuwe mutatie en is de familieanamnese negatief. Zeer dikwijls worden hevige buikpijnaanvallen en zelfs angio-oedeemaanvallen van de extremiteiten lang miskend voordat de diagnose wordt gesteld. Nog altijd ondergaat een aanzienlijk deel van de patiënten voordat de diagnose 'hereditair angio-oedeem' is gesteld, ten onrechte een laparotomie, omdat de hevige buikpijnaanvallen kunnen imponeren als een 'acute buik', passend bij een appendicitis of ileus.

Klinisch kan de ziekte meestal nauwelijks worden onderscheiden van quinceoedeem of andere vormen van allergisch angio-oedeem. Het laboratoriumonderzoek (eventueel door de huisarts aan te vragen) naar C1-esteraseremmeractiviteit en C4 geeft in dat geval altijd uitsluitel. In de regel zal een huisarts bij een klinische verdenking op angio-oedeem de patiënt verwijzen naar een algemeen internist, eventueel met extra expertise op het gebied van immunologie en/of allergologie. In complexe gevallen zal de patiënt door de internist zo nodig verder worden verwezen naar een gespecialiseerd centrum (zie verder).

Behandeling en preventie van angio-oedeem-aanvallen

Het management van hereditair angio-oedeem betreft grotendeels twee strategieën: de preventie van angio-oedeemaanvallen en de behandeling van een angio-oedeemaanval als deze zich toch voordoet.¹² Hiervoor zijn verschillende medicamenten beschikbaar. Gezien de zeldzame en soms complexe aard van de ziekte verdient het de aanbeveling om het management van hereditair angio-oedeem in een gespecialiseerd centrum te doen plaatsvinden (in Nederland zijn dat het AMC in Amsterdam, het UMCG in Groningen, het UMCN in Nijmegen, het Erasmus MC in Rotterdam en het MUMC in Maastricht). De meest gebruikte medicamenteuze behandelingen worden hieronder beschreven en zijn samengevat in *Tabel 1*. Van belang is dat men zich realiseert dat de behandeling wezenlijk anders is dan de behandeling van andere vormen van aanvalsgewijs angio-oedeem, zoals quinceoedeem. Histamineblokkers of steroïden zijn dan ook niet effectief.

Synthetische androgeenanalogen

De toediening van synthetische analogen van an-

Tabel 1. Meest toegepaste geneesmiddelen bij hereditair angio-oedeem in Nederland op dit moment.

Geneesmiddel	Dosis en toediening	Toepassing	Bijwerking	Contra-indicaties
danazol (Danatrol®)	100-400 mg/dd oraal	preventie van angio-oedeem	masculinisatie, leverenzym- stoornissen	kinderleeftijd, zwangerschap
tranexaminezuur (Cyklokapron®)	500-1.000 mg 3-4xdd oraal of i.v.	behandeling (soms preventie van angio-oedeem)	milde maag- darmklachten	zwangerschap?
C1-esteraseremmerconcentraat (Cetor®)	1.000-1.500 E i.v.	behandeling (soms preventie van angio-oedeem)	geen	geen

drogenen, zoals danazol (Danatrol®) en stanazolol (Stromba®) leidt tot een verhoging van de plasmaconcentratie van C1-esteraseremmer in het bloed, veroorzaakt door de inductie van de hepatocyt.¹³ Deze therapie kan dan ook goed worden gebruikt als onderhoudsbehandeling ter voorkoming van angio-oedeemaanvallen.¹⁴ Belangrijke bijwerkingen van deze behandeling zijn evenwel androgene effecten, welke vooral voor vrouwelijke patiënten zeer belastend en soms zelfs niet acceptabel kunnen zijn.¹⁵ Ook zijn er sporadisch casereports over het voorkomen van leveradenomen of maligniteiten bij langdurig gebruik van deze middelen, doch waarschijnlijk betreft het hier een uiterst zeldzame complicatie.¹⁶ Periodieke controle van leverenzymen (ook ter uitsluiting van medicamenteus-geïnduceerde hepatitis) en echografische controle van de lever lijken wel de aangewezen controles bij deze behandeling. De synthetische androgeenanalogen veroorzaken een verstoring van het lipoproteïneprofiel: een verhoging van het LDL-cholesterol en een verlaging van het HDL-cholesterol. Deze verstoring is het meest uitgesproken bij het gebruik van stanazolol, maar toch ook bij het gebruik van danazol. Recent onderzoek toonde echter aan dat dit niet gepaard lijkt te gaan met een ongunstig effect op de ontwikkeling van premature atherosclerose.¹⁷ Uiteraard kunnen deze middelen niet worden gebruikt bij kinderen of tijdens de zwangerschap.

Lysineanalogen

Lysineanalogen, zoals tranexaminezuur (Cyklokapron®) kunnen effectief zijn bij het verminderen van de hevigheid van een angio-oedeemaanval of het verkorten van een dergelijke aanval.¹⁰ De werking van deze middelen berust zeer waarschijnlijk op de competitieve remming van de binding van het precursoreiwit plasminogeen aan de lysinebindingsplaatsen op fibrine of fibrinogeen, waardoor

de vorming van plasmine wordt geremd.¹⁸ De belangrijkste bijwerking van lysineanalogen zijn milde gastro-intestinale klachten. Hoewel het middel ook vaak wordt gebruikt als prohemostaticum (vanwege het antifibrinolytisch effect) lijkt het optreden van trombotische complicaties niet of nauwelijks voor te komen.¹⁹ Tranexaminezuur is bij kinderen goed toepasbaar, maar dient bij voorkeur niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

C1-esteraseremmerconcentraat

De meest logische therapie bij het behandelen van hereditair angio-oedeem is de suppletie van C1-esteraseremmer door middel van C1-esteraseremmerconcentraat.²⁰ Dit product, in Nederland geregistreerd onder de naam Cetor®, wordt gezuiverd uit donorplasma en intraveneus toegediend. Daarmee zijn direct de 2 meest belangrijke nadelen van C1-esteraseremmerconcentraat genoemd. In de eerste plaats kan het toedienen van een uit donorbloed gezuiverd preparaat in theorie leiden tot infecties met bloeioverdraagbare micro-organismen. Heden ten dag lijkt dit risico verwaarloosbaar voor de op dit moment geïdentificeerde micro-organismen. Overigens is dit risico nog kleiner met het binnenkort te introduceren Cetor-N®, waarbij een nanofiltratiestap zorgt voor een nog kleinere kans op de overdracht van bloeioverdraagbare infecties.

De intraveneuze toedieningswijze is een andere relatieve barrière bij het toepassen van deze medicatie. Hoewel hier in toenemende mate oplossingen voor te vinden zijn (zie verder). C1-esteraseremmerconcentraat is veruit de meest effectieve manier voor het behandelen of voorkomen van een aanval van angio-oedeem. De toediening van het concentraat kan vrijwel onmiddellijk zowel de duur als de hevigheid van een angio-oedeemaanval aanzienlijk verminderen.²¹ Vooral bij aanvallen van angio-oedeem

in het mond-keelgebied en de buik lijkt deze therapie geïndiceerd.²² Daarnaast kan het middel preventief worden toegediend bij een tandheelkundige behandeling of bij operaties met algehele narcose en endotracheale intubatie. Door de relatief lange plasma-eliminatiehalfwaardetijd (circa 50 uur) is een eenmalige toediening van C1-esteraseremmerconcentraat meestal voldoende. De zelftoediening van het concentraat is vooral bij patiënten met frequent voorkomende aanvallen van angio-oedeem een belangrijke verbetering van de behandeling.²³ Dit vereist het instrueren van patiënten om bij zichzelf intraveneus medicatie toe te dienen, hetgeen in de praktijk vrijwel altijd weinig problemen oplevert. De zelftoediening van C1-esteraseremmerconcentraat leidt tot een aanzienlijke toename van de zelfstandigheid en onafhankelijkheid van een patiënt en geeft meer vrijheid om bijvoorbeeld te reizen.

Een recentelijk steeds meer toegepaste benadering is het gebruik van C1-esteraseremmerconcentraat als eerstelijns profylacticum bij patiënten met hereditair angio-oedeem. De toediening van het concentraat om de 7 à 10 dagen kan het optreden van angio-oedeemaanvallen voorkomen.²³ Dit alternatief is vooral bij patiënten bij wie andere vormen van profylaxe onvoldoende effectief zijn of waarbij dit gepaard gaat met onacceptabele bijwerkingen (bijvoorbeeld masculinisatie bij vrouwen die danazol gebruiken) te overwegen. Therapie met C1-esteraseremmerconcentraat gaat niet gepaard met specifieke bijwerkingen. De therapie is echter wel bijzonder kostbaar. Op dit moment wordt de effectiviteit en veiligheid van recombinant C1-esteraseremmerconcentraat, gezuiverd uit de melk van transgene konijnen, in klinische studies onderzocht.²⁴

Bradykininereceptorantagonist

Een nieuwe toepassing is het medicament icatibant (Firazyr[®]), zeer recentelijk in Nederland geregistreerd en naar verwachting binnenkort beschikbaar. Icatibant is een bradykininereceptorantagonist, welke subcutaan kan worden toegediend.²⁵ Uit voorlopige klinische studies, die nog niet zijn gepubliceerd, lijkt het middel effectief een angio-oedeemaanval significant te bekorten. De effectiviteit van deze bradykininereceptorantagonist is vergelijkbaar met die van C1-esteraseremmerconcentraat, hoewel direct vergelijkende studies nog niet zijn uitgevoerd. Icatibant lijkt tot op heden niet gepaard te gaan met ernstige bijwerkingen, behoudens irritatie en pijn ter plaatse van de injectie.

Conclusie

Hereditair angio-oedeem is een zeldzame maar ernstige aandoening die wordt veroorzaakt door een (functionele) deficiëntie van C1-esteraseremmer in het bloed. Deze deficiëntie leidt tot aanvallen van angio-oedeem, die overal in het lichaam kunnen voorkomen. Vooral (levensbedreigende) aanvallen in het KNO-gebied en zeer hevig verlopende aanvallen in de buik zijn voor de patiënt zeer belastend. Met diverse interventies is het mogelijk angio-oedeemaanvallen te voorkomen en te behandelen.

Referenties

1. Zuraw BL. *Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med* 2008;359:1027-36.
2. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. *Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. Arch Intern Med* 2001;161:2417-29.
3. McKusick VA. *Osler as a medical geneticist. Johns Hopkins Med J* 1976;139:163-74.
4. Donaldson VH, Rosen FS. *Action of complement in hereditary angioneurotic edema: the role of C1-esterase. J Clin Invest* 1964;43:2204-13.
5. Tosi M. *Molecular genetics of C1 inhibitor. Immunobiology* 1998;199:358-65.
6. Davis AE 3rd. *The pathophysiology of hereditary angioedema. Clin Immunol* 2005;114:3-9.
7. Levi M, Hack CE, Van Oers MH. *Rituximab-induced elimination of acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Am J Med* 2006;119:3-5.
8. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Beretta A, Zingale LC, Colombo M, et al. *Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency. Immunobiology* 1998;199:366-76.
9. Davis AE 3rd. *Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S7-12.
10. Agostoni A, Cicardi M. *Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. Medicine (Baltimore)* 1992;71:206-15.
11. Wagenaar-Bos IG, Drouet C, IJgoren-Pursun E, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. *Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. J Immunol Methods* 2008;338:14-20.
12. Frank MM. *Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S23-9.
13. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. *Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. N Engl J Med* 1976;295:1444-8.
14. Craig TJ. *Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema. Allergy Asthma Proc* 2008;29:225-31.
15. Bork K, Bygum A, Hardt J. *Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 pa-*

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het klinisch signalement van hereditair angio-oedeem bestaat uit aanvalsgewijze episodes van oedeem van de extremiteiten, in het gelaat of andere plaatsen van het lichaam en/of periodiek zeer hevige buikpijnaanvallen met diarree en braken, al dan niet familiair voorkomend.
2. Bij verdenking op hereditair angio-oedeem kan door middel van bloedonderzoek en/of verwijzing naar de internist deze aandoening worden bevestigd.
3. De diagnose 'hereditair angio-oedeem' kan worden gesteld door het aantonen van lage concentraties C1-esteraseremmer en complement C4 in het bloed.
4. De meest bedreigende complicatie van hereditair angio-oedeem is zwelling in het KNO-gebied met obstructie van de ademweg.
5. Effectieve behandeling en preventie van angio-oedeemaanvallen is te bewerkstelligen met verschillende farmacologische interventies, zoals synthetische androgeenanalogen, lysineanalogen, C1-esteraseremmerconcentraat en bradykininereceptorantagonist.

tients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:153-61.

16. Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol* 2002;36:707-9.

17. Birjmohun RS, Kees HG, Stroes ES, Hofstra JJ, Kastelein JJ, Levi M. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *Clin Ther* 2008;30:2314-23.

18. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: a rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:870-6.

19. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007;356:2301-11.

20. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 1998;38:540-9.

21. 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.

22. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001;161:714-8.

23. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:904-8.

24. Choi G, Soeters MR, Farkas H, Bilo B, Hack CE, Verdonk R,

et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion* 2007;47:1028-32.

25. Cruden NL, Newby DE. Therapeutic potential of icatibant (HOE-140, JE-049). *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2383-90.

Ontvangen 1 juni 2009, geaccepteerd 21 juli 2009.

Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. M. Levi, internist

Academisch Medisch Centrum
Universiteit van Amsterdam
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
E-mailadres: m.m.levi@amc.uva.nl

Belangenconflict: Prof. dr. M. Levi is betrokken (geweest) als onderzoeker bij klinische trials naar de effectiviteit en veiligheid van C1-esteraseremmerconcentraat (Cetor[®], Sanquin, Nederland; Cinryze, LevPharma, USA; transgeen recombinant C1-esteraseremmerconcentraat, Pharming, Nederland) alsmede bij trials van Jerini AG, Duitsland (product van Firazyr).

Financiële ondersteuning: Er is op geen enkele wijze sprake van financiële ondersteuning vanuit deze of andere bronnen.