

Angio-oedeem: classificatie, diagnose en behandeling

Angioedema: classification, diagnosis and treatment

dr. D.M. Cohn¹ en prof. dr. S.S. Zeerleder²

SAMENVATTING

Angio-oedeem ontstaat door een tijdelijk toegenomen vaatwandpermeabiliteit als gevolg van vrijgekomen vasoactieve mediators, zoals histamine of bradykinine. Wanneer angio-oedeem niet gepaard gaat met urticaria, kan men zeven vormen onderscheiden (vier verworven vormen en drie erfelijke vormen). Verworven angio-oedeem kan worden onderverdeeld in idiopathisch histaminerg angio-oedeem, idiopathisch non-histaminerg, angio-oedeem bij gebruik van angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers) en een verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie. Erfelijke vormen zijn hereditaire C1-esteraseremmerdeficiëntie, factor XII-geassocieerd hereditair angio-oedeem en idiopathisch hereditair angio-oedeem. Tot de huidige therapeutische mogelijkheden van bradykinerg angio-oedeem behoren medicijnen die de C1-esteraseremmerconcentratie verhogen (danazol, C1-esteraseremmerconcentraat), remming van plasmine-geïnduceerde factor XII-activatie (tranexaminezuur) en een bradykinine-2-receptorantagonist. Toekomstige therapieën richten zich op remming van andere componenten van de contactactivatieroute en eenvoudigere toedieningsroutes van C1-esteraseremmerconcentraat.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:282-7)

SUMMARY

Angioedema is the result of a temporary increase of vascular permeability due to the release of vasoactive substances such as histamine or bradykinin. Angioedema without wheals can be divided into four acquired and three hereditary variants. Acquired variants of angioedema are idiopathic histaminergic angioedema, idiopathic non-histaminergic angioedema, angioedema associated with angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitor use and acquired C1-inhibitor deficiency. Hereditary variants of angioedema occur due to a familial deficiency of C1-inhibitor, factor XII mutations or in the absence of a known cause. Current treatment options for bradykinergic angioedema include drugs that increase levels of C1-inhibitor (attenuated androgens, C1-inhibitor), inhibitors of plasmin induced factor XII activation (tranexamic acid) and a bradykinin-2 receptor antagonist. Future therapies are directed to other components of the contact system and easier administration routes of C1-inhibitor.

INLEIDING

Angio-oedeem wordt gedefinieerd als lokale, aanvalsgewijze zwellingen van subcutane en submucosale weefsels die ontstaan door een tijdelijk toegenomen vasculaire permeabiliteit

door vrijgekomen vasoactieve mediators, zoals histamine of bradykinine (BK). Gezien de grote variatie in klinische presentatie en het verschil in onderliggende pathofysiologische mechanismen, is het onderscheid tussen de diverse vormen

¹ fellow vasculaire geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, ² hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, en afdeling Immunopathologie, Sanquin Research. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. D.M. Cohn, fellow vasculaire geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, F4, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 91 11, e-mailadres: d.m.cohn@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: angio-oedeem, bradykinine, C1-esterase, histamine

Keywords: angioedema, bradykinin, C1-inhibitor, histamin

van angio-oedeem soms lastig. In 2014 heeft de European Academy of Allergy and Clinical Immunology desalniettemin een klinisch goed toepasbare classificatie van angio-oedeem opgesteld.¹ Deze classificatie maakt onderscheid tussen verworven vormen van angio-oedeem (idiopathisch *histaminerg*, idiopathisch *non-histaminerg*, ACE-remmer-geassocieerd angio-oedeem en verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie) en congenitale vormen (C1-esteraseremmerdeficiëntie, factor XII-geassocieerd angio-oedeem en hereditair angio-oedeem e.c.i.). In dit overzichtsartikel bespreken wij allereerst de pathofysiologie van C1-esteraseremmerdeficiëntie en aangrijpingspunten van de beschikbare medicamenteuze therapieën, gevolgd door de classificatie, diagnostiek en specifieke behandel mogelijkheden van de diverse subtypen angio-oedeem. In de laatste alinea worden nog kort de toekomstige ontwikkelingen toegelicht.

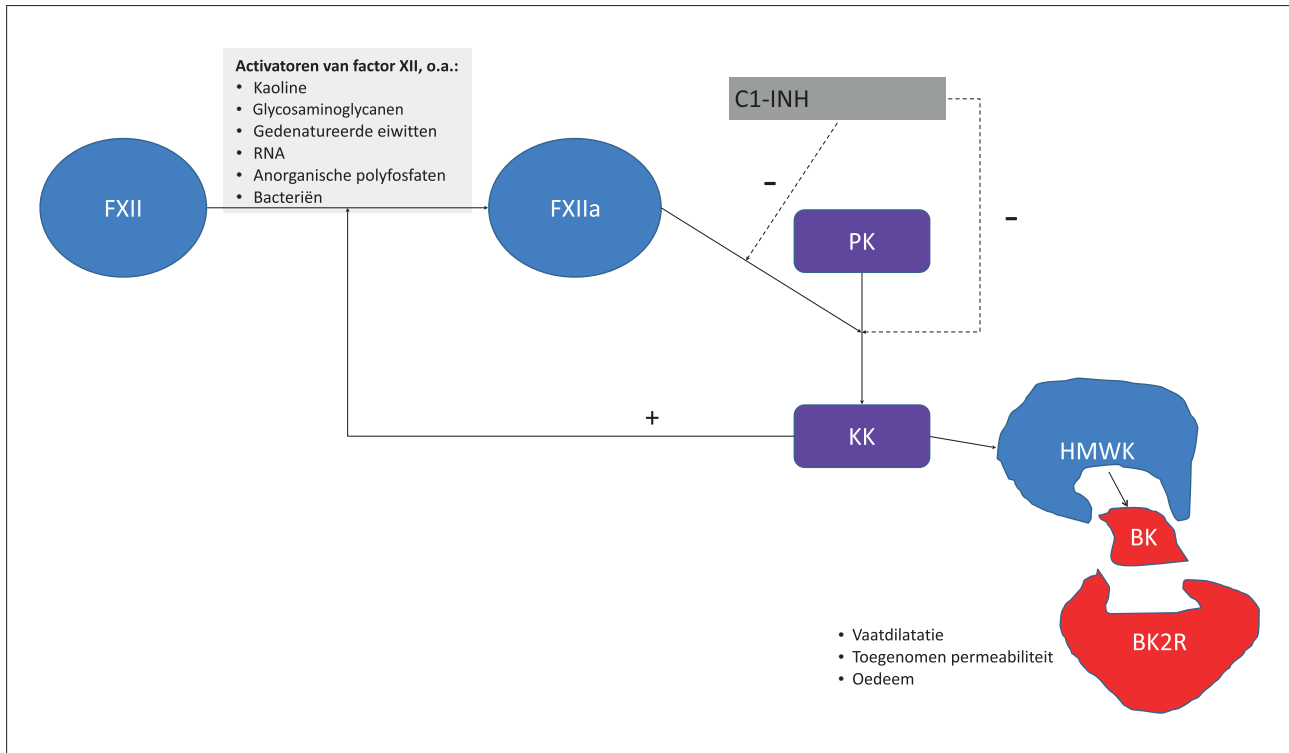
PATHOFYSIOLOGIE VAN ANGIO-OEDEEM

Angio-oedeem ontstaat door een tijdelijk toegenomen permeabiliteit van de vaatwand met subcutane en/of submucosale zwellingen tot gevolg. In de meest voorkomende vorm van angio-oedeem (idiopathisch histaminerg verworven angio-oedeem, zie verderop in dit artikel) zorgt een inadequaat toegenomen afgifte van histamine voor deze toegenomen vaatwandpermeabiliteit. Er is een sterke analogie met het ontstaan van urticaria en voor een gedetailleerde beschrijving van deze pathofysiologie verwijzen wij graag naar andere overzichtsartikelen.² Bij hereditair of verworven angio-oedeem op basis van C1-esteraseremmerdeficiëntie (C1-INH-HAE of C1-INH-AAE) en mogelijk ook bij ACE-remmer-geïnduceerd angio-oedeem (ACEi-AAE) lijkt BK een sleutelrol te spelen, bij de andere vormen van angio-oedeem is de rol van BK minder duidelijk.³ Aan de door BK veroorzaakte verhoogde vaatwandpermeabiliteit kunnen diverse oorzaken ten grondslag liggen, zoals een overmatige productie van BK door onvoldoende gecontroleerde activatie of verhoogde enzymactiviteit van het contactstelsel, en/of door verminderde afbraak van BK. C1-esteraseremmer, een serineprotease-remmer, is niet alleen een regulator van de klassieke complementactivatieroute, het fibrinolytisch systeem en de intrinsieke stollingscascade, maar het is naast α_2 -macroglobuline ook de krachtigste remmer van de contactactivatieroute. De vorming van BK en binding aan de BK2-receptor staan schematisch weergegeven in *Figuur 1*. De contactactivatieroute bestaat uit de zymogenen factor XII (FXII), prekallikreïne (PK), hoogmoleculairgewichtskininogeen (HMWK) en factor XI (FXI). Wanneer FXII in contact komt met een negatief geladen oppervlak (zoals bijvoorbeeld kaoline, glycosaminoglycanen zoals mestcelheparine, gedenateerden eiwitten, RNA, anorganische polyfosfaten of bacteriën) is het in staat

om via een conformatieverandering zichzelf te activeren (factor XIIa).⁴⁻⁸ Factor XIIa activeert PK tot kallikreïne (KK), dat via een positief feedbackmechanisme leidt tot meer activatie van FXII. Daarnaast zorgt KK door proteolyse van HMWK voor het vrijkomen van het nonapeptide BK. C1-esteraseremmer inactieveert FXIIa en KK door het vormen van een covalent complex, dat snel door de lever wordt geklaard. Derhalve kan bij een tekort of een verminderde functie van C1-esteraseremmer de factor XII-activatie en uiteindelijk ook de KK-activiteit onvoldoende worden geremd, met als gevolg overmatige vorming van BK. BK wordt in de circulatie binnen minuten proteolytisch afgebroken door verschillende peptidasen (aminopeptidase P (AAP), neutraal endopeptidase (NEP), dipeptidylpeptidase IV (DPPIV), carboxypeptidase N/M) en door ACE. De verhoging van de vasopermeabiliteit van het endotheel wordt met name gemedieerd door binding van BK aan de BK2-receptor.

BESTAANDE MEDICAMENTEUZE MOGELIJKHEDEN

Antihistaminica (H1- en H2-remmers) zijn een zeer effectieve profylactische behandeling van idiopathisch histaminerg verworven angio-oedeem. De acute behandeling bij een aanval van deze variant van angio-oedeem bestaat uit corticosteroiden en adrenaline. Er zijn voor de bradykinine-gemedieerde vormen van angio-oedeem diverse medicamenten geregistreerd die op verscheidene punten op het in de vorige alinea beschreven mechanisme aangrijpen. Zoals reeds genoemd is C1-esteraseremmer een effectieve proteaseremmer van het contactactivatiesysteem. Parenterale suppletie is een succesvolle profylactische en therapeutische behandeling van angio-oedeem bij C1-esteraseremmerdeficiëntie. C1-remmerconcentraat is verkrijgbaar als volledig humaan uit plasma verkregen, genanofiltrerd product (Cinryze, Sanquin) of als recombinant product (Ruconest, Shire). De behandeling is geregistreerd voor 1) on-demand-gebruik, 2) kortetermijnprofylaxe (bijvoorbeeld voorafgaand aan een invasieve ingreep) en 3) als langetermijnprofylaxe. Weliswaar zijn het plasmaproduct en het recombinante C1-esteraseremmerconcentraat nooit in een onderzoek direct met elkaar vergeleken, maar de gemiddelde tijd tot verbetering van klachten bij on-demand-gebruik lijkt niet veel te verschillen (respectievelijk 2 uur vs. 1,5 uur gemiddeld).^{9,10} In Nederland is veel ervaring opgedaan met thuisbehandeling met C1-remmerconcentraat als langetermijnprofylaxe.¹¹ Onlangs is overigens ook een subcutaan toe te dienen vorm van uit humaan plasma verkregen C1-esteraseremmerconcentraat (CSL830) een effectieve profylactische behandeling gebleken.¹² Een andere vorm van langetermijnprofylaxe is behandeling met verzwakte androgenen (danazol).¹³ Behandeling met dit medicament zorgt



FIGUUR 1. Schematische weergave van het contactactivatiesysteem.

FXIIa=geactiveerd factor XII, C1-INH=C1-esteraseremmer, PK=pre-kallikreïne, KK=kallikreïne, HMWK=hoogmoleculairgewichts-kininogeen, BK=bradykinine, BK2R=bradykinine-2-receptor.

voor een hogere C1-esteraseremmerproductie in de lever en aldus tot hogere C1-esteraseremmerconcentraties. Bovendien lijkt het de plasmaspiegels van de peptidases te verhogen die verantwoordelijk zijn voor BK-afbraak. Men dient bedacht te zijn op hepatotoxiciteit en wij adviseren derhalve om jaarlijks biochemie en/of echografie van de lever te verrichten. Alhoewel danazol dyslipidemie kan veroorzaken of verergeren, lijkt het cardiovasculair risico hierdoor niet beïnvloed.¹⁴ Verder dient nog te worden vermeld dat danazol alléén ongeschikt is als anticonceptivum en aanvullende anticonceptieve maatregelen (bij voorkeur barrièremaatregelen) dienen te worden genomen. Ook tranexaminezuur (Cyklokapron) is geregistreerd voor langetermijnprofylaxe van angio-oedeem. Alhoewel het werkingsmechanisme niet volledig is opgehelderd, lijkt het de contactactivatieroute te onderbreken door remming van activatie van factor XII via plasminogeen/plasminremming.¹⁵ Voor on-demand-behandeling is inmiddels ook icatibant (Firazyr, Shire) geregistreerd voor angio-oedeem op basis van C1-esteraseremmerdeficiëntie. Van behandeling met deze subcutaan toegediende, competitieve en selectieve BK2-receptorantagonist werd in de fase 3-studie (FAST-3) een gemiddelde verkorting van de aanvalsduur van angio-oedeem van ongeveer 2 uur waargenomen in vergelijking met placebo.¹⁶

VERWORVEN VORMEN VAN ANGIO-OEDEEM

IDIOPATHISCH HISTAMINERG VERWORVEN ANGIO-OEDEEM (IH-AAE)

Dit is de meest voorkomende vorm van angio-oedeem. Aanvallen van idiopathisch histaminerg angio-oedeem ontstaan snel (en bereiken een maximum binnen 6 uur na het optreden van de klachten), waarbij het vrijkomen van histamine uit cutane mestcellen en/of basofiele granulocyten centraal staat. De klachten zijn vooral gelokaliseerd in het gelaat. Deze vorm van angio-oedeem kan zich op iedere leeftijd manifesteren en komt niet familiair voor. Er zijn geen ziekten geassocieerd met het ontstaan van idiopathisch histaminerg angio-oedeem. Diagnostische criteria zijn vooral *per exclusionem*: er zijn geen aanwijsbare oorzaken voor een auto-immuunziekte of infectieziekte, C4- en C1-esteraseremmerconcentraties zijn niet verlaagd en de bekende factor XII-mutaties zijn afwezig.

IDIOPATHISCH NON-HISTAMINERG ANGIO-OEDEEM (INH-AAE)

Deze niet-familiair voorkomende vorm van angio-oedeem kenmerkt zich door persisterende aanvallen, ondanks adequate onderhoudsbehandeling met antihistaminica. Er zijn beperkte

aanwijzingen dat InH-AAE ontstaat door overmatig vrijgekomen BK.¹ Er lijkt een lichte predispositie voor mannen te bestaan (RR 1,35-1,50) met een gemiddelde eerste manifestatie in de derde of vierde decade.^{17,18} Ook bij InH-AAE is het gezicht een voorkeurslocatie, al kunnen ook de bovenste luchtwegen betrokken zijn. Bij gebrek aan grote, gerandomiseerde onderzoeken zijn er geen bewezen effectieve behandelingen. Van tranexaminezuur en immuunsuppressiva zijn wisselende resultaten beschreven, vermoedelijk ook vanwege een diversiteit aan verscheidene mediators, die resulteren in een grote heterogeniteit van patiënten.^{18,19} Anekdotisch zijn er ook successen van behandeling met de BK2-receptorantagonist icatibant beschreven.²⁰

ACE-REMMER-GEASSOCIEERD VERWORVEN ANGIO-OEDEEM (ACEI-AAE)

Remming van het angiotensineconverterend enzym (ACE) geeft aanleiding tot verminderde afbraak van BK (en de daarmee gepaard gaande hogere BK-concentraties).²¹ Vrouwelijk geslacht en een leeftijd >65 jaar lijken het risico op AceI-AAE te verhogen. Alhoewel in de meeste gevallen de oedeem-aanvallen kort na eerste inname van ACE-remmers optreden, kunnen aanvallen ook pas meerdere jaren na start van de behandeling optreden. Er zijn geen specifieke ondersteunende testen beschikbaar en AceI-AAE dient te worden overwogen bij alle patiënten met angio-oedeem dat is ontstaan tijdens het gebruik van een ACE-remmer. Predilectieplaatsen zijn het gezicht, tong, lippen, oogleden en bovenste luchtwegen. Onomstotelijk bewezen effectieve behandelingen voor AceI-AAE ontbreken. Vanuit pathofysiologisch perspectief is er geen rationale voor behandeling met antihistaminica, glucocorticoiden en adrenaline. Voor zover bekend zijn er drie gerandomiseerde onderzoeken verricht (waarvan een onderzoek nooit in een wetenschappelijk tijdschrift is gepubliceerd) waarin het effect van icatibant bij een acute aanval op de duur tot ontslag vanaf de SEH werd onderzocht.²²⁻²⁴ In twee van deze onderzoeken werd geen verschil met placebo waargenomen.^{22,24} Straka en collega's lichtten toe dat het uitgebleven effect van icatibant gelegen kon zijn in de late toediening (gemiddeld 10,3 uur sinds het ontstaan van de klachten) of doordat 'substance P' en andere vasoactieve substraten van het angiotensineconverterend enzym bijgedragen kunnen hebben aan het ontstaan van angio-oedeem, ondanks blokkade van de BK2-receptor.²² Het effect van C1-esteraseremmerconcentraat bij AceI-AAE is nooit in gerandomiseerde studies onderzocht. De belangrijkste langetermijnprofylaxe bestaat uit vermijding van nieuwe blootstelling aan ACE-remmers. Alhoewel een klein deel van de patiënten met AceI-AAE een kruisreactie vertoonde na het starten van een angiotensine-II-receptorantagonist, ontbreekt hiervoor

een sluitende pathofysiologische verklaring.²⁵ Derhalve valt behandeling met een angiotensine-II-receptorantagonist te overwegen bij patiënten met eerder AceI-AAE.

VERWORVEN C1-ESTERASEREMMER-DEFICIËNTIE-GEASSOCIEERD ANGIO-OEDEEM (C1-INH-AAE)

In tegenstelling tot hereditaire C1-esteraseremmerdeficiëntie manifesteert C1-INH-AAE zich vrijwel altijd na het 40^e levensjaar, is de familieanamnese negatief en zijn mutaties in het C1-esteraseremmergen (*SERPING1*) obligatoir negatief.¹ Alhoewel de kliniek weinig lijkt te verschillen met hereditaire C1-esteraseremmerdeficiëntie, lijken buikaanvallen minder frequent voor te komen bij C1-INH-AAE. Zwellingen van gezicht, tong en bovenste luchtwegen zijn de meest voorkomende lokalisaties. Door een verhoogd verbruik van C1-esteraseremmer en componenten van de klassieke complementactivatieroute ontstaat overmatige activatie van het contactsysteem. Naast een verlaagde C1-esteraseremmeractiviteit en C4-concentratie, kenmerkt C1-INH-AAE zich bovendien door verlaagde C1q-concentraties en anti-C1-INH-antistoffen die bij de overgrote meerderheid van de patiënten kunnen worden aangetoond. Er is een sterke associatie met auto-immuunziekten (vooral systemische lupus erythematosus) of lymfoproliferatieve ziekten. Het is het vermelden waard dat dergelijke aandoeningen zich ook vele jaren na de eerste angio-oedeemaanval kunnen openbaren. Het valt sterk aan te raden om bij patiënten met een geïsoleerde, verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie aanvullend onderzoek te verrichten naar deze onderliggende aandoeningen. In het Academisch Medisch Centrum zijn diverse patiënten succesvol behandeld met anti-CD20-therapie (rituximab), al dan niet in combinatie met cyclofosfamide.²⁶ Symptoomreductie kan veelal goed worden bewerkstelligd met C1-esteraseremmerconcentraat, al kan verhoogde afbraak of verbruik van dit enzym aanleiding geven tot een verhoogde behoefte in verband met een ogenschijnlijke resistentie. Alhoewel nooit in grote studies onderzocht, lijkt icatibant ook bij verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie een effectieve behandeling te zijn.²⁷ Van tranexaminezuur en in mindere mate ook van danazol zijn succesvolle resultaten ten aanzien van de langetermijnprofylaxe gerapporteerd.²⁷

HEREDITAIRE VORMEN VAN ANGIO-OEDEEM

HEREDITAIRE C1-ESTERASEREMMER-DEFICIËNTIE (C1-INH-HAE)

C1-INH-HAE volgt een autosomaal dominant overervingspatroon van mutaties in een van de twee allelen van het C1-esteraseremmergen (*SERPING1*). Een functionele mutatie

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Diagnostiek naar de aard van het angio-oedeem heeft consequenties voor de aanvullende diagnostiek en therapie.
- 2** Men dient bedacht te zijn op een onderliggende auto-immuunziekte of lymfoproliferatieve ziekte bij een verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie.
- 3** Anti-histaminica, corticosteroïden en adrenaline zijn niet effectief bij de behandeling van bradykinerg angio-oedeem.

in dit gen kan aanleiding geven tot verminderde concentraties van C1-esteraseremmer (type 1) of tot de vorming van een dysfunctioneel eiwit (type 2). In beide gevallen is er een verminderde C1-esteraseremmeractiviteit. Aangezien het fenotype en de behandeling van beide C1-INH-HAE-varianten niet verschillen, heeft het onderscheid tussen type 1 en type 2 geen klinisch belang. C4-bepaling is een eenvoudige screeningstest met een zeer hoge sensitiviteit (zelfs tussen aanvallen door).²⁸ De diagnose wordt bevestigd door een verlaagde C1-esteraseremmeractiviteit (bij voorkeur bij een chromogene test). Het aantonen van een *SERPING1*-mutatie bevestigt de diagnose, maar deze test hoeft niet per se te worden verricht om de diagnose te stellen. DNA-diagnostiek is vooral geïndiceerd bij verdenking op C1-INH-HAE op de kindereleeftijd (waarbij de interpretatie van C1-esteraseremmeractiviteit lastig kan zijn) en wanneer twijfel bestaat tussen C1-INH-AAE en C1-INH-HAE. C1-INH-HAE wordt gekenmerkt door herhaalde aanvallen van zwellingen die in vrijwel ieder weefsel kunnen optreden, waaronder darmmucosa, gezicht, keel, bovenste luchtwegen en extremiteiten. Een meerderheid van de patiënten ervaart prodromale verschijnselen zoals erythema marginatum, vermoeidheid, spierpijnen of lokale pijn. De klachten komen zeer geleidelijk op en houden één tot enkele dagen aan. Buikaanvallen kunnen uiterst belastend zijn, met zeer hevige buikpijnen, braken en diarree. Dikwijls worden dergelijke aanvallen aangezien voor 'acute buik'. Werd vroeger HAE nog eenvoudig gemist door bij deze klachten direct een laparotomie te verrichten, tegenwoordig wordt deze ziekte eenvoudiger onderkend op basis van mucosale zwellingen op een CT-scan.

HEREDITAIR ANGIO-OEDEEM OP BASIS VAN GEMUTEERD FACTOR XII (FXII-HAE)

Fenotypisch lijkt FAXII-HAE sterk op C1-INH-HAE, al heeft de eerstgenoemde vorm een sterke predominantie bij vrouwen.²⁹ Er wordt verondersteld dat oestrogenen aanvallen

van angio-oedeem in de hand kunnen werken bij patiënten met FXII-HAE. Inmiddels zijn er vier mutaties in het factor XII-gen geïdentificeerd bij patiënten met een familiale vorm van angio-oedeem met normale C1-esteraseremmerconcentraties.²⁹ Deze mutaties leiden uiteindelijk tot een verhoogde, deels spontane FXII-activiteit, waarbij er uiteindelijk ook sprake is van een relatief tekort aan C1-esteraseremmer. Evenmin zijn er verschillen in behandeling van FXII-HAE in vergelijking met C1-INH-HAE, al zijn de diverse therapieën niet systematisch onderzocht bij FXII-HAE.

IDIOPATHISCH HEREDITAIR ANGIO-OEDEEM (U-HAE)

De diagnose U-HAE kan uitsluitend worden gesteld op klinische gronden:¹

- typisch angio-oedeem;
- minimaal één familielid met dezelfde klinische verschijnselen;
- exclusie van familiale en erfelijke chronische urticaria met urticarieel angio-oedeem;
- normale C1-esteraseremmeractiviteit en afwezigheid van met HAE-geassocieerde factor XII-mutaties.

Er zijn geen klinische studies naar de behandeling van U-HAE, maar empirisch kan behandeling met danazol, tranexaminezuur, C1-esteraseremmerconcentraat en icatibant worden overwogen.

TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

Remming van de contactactivatieroute staat centraal bij de ontwikkeling van nieuwe therapieën van hereditair angio-oedeem. Zo worden momenteel remmers van plasmakallikreïne en factor XII onderzocht in diverse toedieningsvormen (orale remming, monoklonale antistoffen en via antisense). Van lanadelumab, een volledig humaan monokonaal anti-lichaam gericht tegen kallikreïne, is uit recent fase 1b-onderzoek gebleken dat het effectief de aanvalsfrequentie van angio-oedeem reduceert in vergelijking met placebo.³⁰

REFERENTIES

- Cicardi M, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69(5):602-16.
- Marrouche N, et al. Update and insights into treatment options for chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10(3):397-403.
- Nussberger J, et al. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med* 2002; 347(8):621-2.
- Oschatz C, et al. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation in vivo. *Immunity* 2011;34(2):258-68.
- Maas C, et al. Misfolded proteins activate factor XII in humans, leading to kallikrein formation without initiating coagulation. *J Clin Invest* 2008;118(9):3208-18.
- Kannemeier C, et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(15):6388-93.
- Muller F, et al. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell* 2009;139(6):1143-56.
- Morrison DC, et al. Direct evidence for Hageman factor (factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). *J Exp Med* 1974;140(3):797-811.
- Hofstra JJ, et al. Treatment of hereditary angioedema with nanofiltered C1-esterase inhibitor concentrate (Cetor(R)): multi-center phase II and III studies to assess pharmacokinetics, clinical efficacy and safety. *Clin Immunol* 2012; 142(3):280-90.
- Riedl MA, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(2):163-9 e1.
- Levi M, et al. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):904-8.
- Longhurst H, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376(12):1131-40.
- Fust G, et al. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest* 2011;41(3):256-62.
- Birjmohun RS, et al. 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(12):2314-23.
- Tengborn L, et al. Tranexamic acid - an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res* 2015;135(2):231-42.
- Lumry WR, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(6):529-37.
- Zingale LC, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175(9):1065-70.
- Du-Thanh A, et al. Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic bradykinin angioedema. *Allergy* 2010;65(6):793-5.
- Sands MF, et al. Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(4):979-81.
- Colas C, et al. Nonhistaminergic idiopathic angioedema: clinical response to icatibant. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(7):520-1.
- Bezalel S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Am J Med* 2015;128(2):120-5.
- Straka BT, et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(1):242-8.e2.
- Bas M, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 2015;372(5):418-25.
- Sinert R, et al. Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study evaluating the safety and efficacy of icatibant for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in adults. *Acad Emerg Med* 2016;23(suppl 1):S11.
- Granger CB, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386):772-6.
- Levi M, et al. Rituximab-induced elimination of acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Am J Med* 2006;119(8):e3-5.
- Zanichelli A, et al. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract Mar* 8 2017 [Epub ahead of print].
- Donaldson VH, et al. Action of complement in hereditary angioneurotic edema: the role of C1-esterase. *J Clin Invest* 1964;43:2204-13.
- Bork K, et al. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy* 2015;70(8):1004-12.
- Banerji A, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med* 2017;376(8):717-28.

ONTVANGEN 11 MEI 2017, GEACCEPTTEERD 7 JULI 2017.