

# 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 mental 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-inhibitorgenen** 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-esterasinhibitor, 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 skrämmar 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-inhibitorproteinet 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 enzyms 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 skrämmar 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 symtom 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 symtom 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 uppregleras 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 uppreglera 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 symtom 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 tex 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].

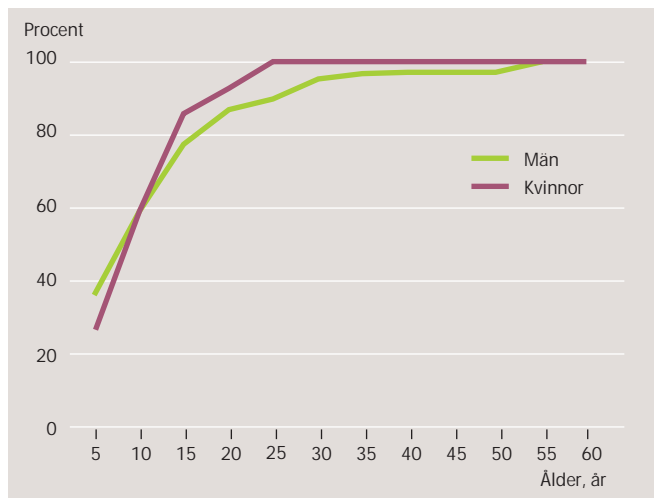
### Laboratoriediagnostik

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, tex *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- $\alpha$ -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, tyreoida-stimulerande 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/självadministrering, 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 bröstmjölk
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
Färskrusen plasma <sup>1</sup>	A	Huvudvärk	Transfusionskomplikationer	Rekommenderas inte

<sup>1</sup> 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 kaninmjölk 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 provningar 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 iakttas 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 färskrusen plasma som innehåller C1-inhibitor i undantagsfall användas vid behandling av anfall. Behandlingen är kontroversiell eftersom färskrusen 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. Metallopeptidase 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, Biló 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.

# Hereditärt angioödem (HAE)

Angioödem på basen av C1-inhibitordefekt (C1-INH-defekt) är ovanligt (1:50000); <1 % av patienter med angioödem har detta. Orsakas av att C1-INH antingen saknas eller inte fungerar, varvid det bildas vasoaktiva kininer, framför allt bradykinin, som framkallar angioödem. Vanligen autosomalt dominant ärftlig. Förvärvad form förekommer.

## Klinisk bild

Ofta debut i barndomen eller tonåren. Ett retikulärt huderytem (kycklingnätsliknande) kan uppträda prodromalt. Attacker under flera dagar med svullnader i hud, även ansiktet (ibland rodnade utslag men ingen klåda, ingen urtikaria) och slemhinnor (ibland larynx). Ofta buksmärta i samband med attackerna som kan förekomma utan andra symtom. Attackerna kan utlösas av trauma, infektioner, psykisk stress, östrogen, ACE-hämmare mm.

**Adrenalin, kortikosteroider och antihistaminer har dålig eller ingen effekt.**

## Utredning

Blodprover: C1-inhibitor låg eller normal. Komplementfaktor 4 (C4) är låg, även under anfall. Ett normalt C4 under anfall utesluter med stor sannolikhet hereditärt angioödem.

DT-buk kan visa ödem i tarmväggen och ascites.

## Behandling

Patienterna handläggs på annat sätt än patienter med ”vanligt angioödem”.

1. Vid akut livshotande larynxödem akut intubation/trakeotomi.
2. Inj ikatibant (Firazyr) 30 mg sc, max 3 doser med 6 tim intervall. Blockerar bradykinin 2-receptorn och ger symtomlindring. Högst 8 doser per månad. Patienter med återkommande angioödem är ofta utrustade med Firazyr.
3. I svåra fall ges C1-INH-koncentrat (Berinert) långsamt iv. Dosering: 20 E/kg kroppsvikt (ofta räcker 500–1000 E). Effekt ses efter 0,5–3 tim (snabbare effekt i mukosan än i huden), varaktighet 3–5 dygn. Patienter med återkommande svåra angioödem är ofta utrustade med Berinert. Cinryze är ett alternativmedel.
4. Conestat alfa (Ruconest) är ett rekombinant C1-inhibitorpreparat.

5. Inj tranexamsyra (Cyklokapron) 100 mg/ml, 10 ml under 10 min iv ges som profylax och behandling för patienter som inte svarat på annan behandling.
6. Färskfrusen plasma (innehåller 1 enhet C1-INH/ml) bör undvikas, om annan behandling är tillgänglig. Risk för förvärrad attack i 10 % av fallen.
7. Kontakta/remittera till särskild mottagning för HAE. Finns bland annat på Hudkliniken och Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Solna.

ICD-kod: D84.1





Författare: [Nicholas Brodzski](#) (Med dr, överläkare pediatrik/immunologi . Barnkliniken / Barn och Ungdomssjukhuset Lund)

Granskare: [Ulf Martin Schilling](#) (Med dr, överläkare. - / Linköpings Universitetssjukhus)

Reviderad: 2024-09-28

# Hereditärt angioödem

Hereditärt angioödem är en sällsynt ärftlig sjukdom som orsakar upprepade episoder av svullnad i huden, slemhinnor och inre organ.

## ^ Bakgrund

Hereditärt angioödem (HAE) är en ärftlig autosomal dominant sjukdom, vilket innebär att båda könen drabbas i samma frekvens och att man kan förvänta sig att 50 % av barnen ärver genen.

Frekvensen uppskattas till 1/50 000 varav nymutationer utgör en betydande del, ca 25 % av antalet sjukdomsfall. Hittills har mer än 450 genetiska varianter noterats.

Mutationerna drabbar nivån eller funktionen av komplementfaktorn C1-esterasinhibitor (C1-INH). C1-INH spelar en betydande roll i komplementkaskaden, koagulations- och kontaktsystemen. Som namnet antyder har det en viktig hämmande effekt på de viktigaste proteaserna i dessa vägar. C1-INH är den huvudsakliga regleraren av produktionen av bradykinin.

Symtomen orsakas av vätskeutträde från blodkärlen ut i underhuden eller slemhinnor och medieras av aktiverade bradykininreceptorer.

Insjuknande sker hos 50 % före 10 års ålder hos såväl flickor som pojkar och praktisk taget alla har utvecklat sjukdomen före 25 års ålder. Östrogen bidrar starkt till att utlösa och försvåra sjukdomsbilden och kopplat till detta gäller att kvinnor drabbas svårare än män.

## Indelning

- HAE I, har sänkt nivå av C1-INH (85 %).
- HAE II, har sänkt, normal eller förhöjt nivå av C1-INH, men nedsatt funktion (15 %).
- HAE nC1-INH, har normal nivå och funktion av C1-INH samt C4 (Betschel et al 2019), och kallades tidigare för HAE typ III. Diagnosen HAE nC1-INH kräver normala nivåer och funktion

av såväl C1INH som C4.

Globalt är det färre än 1 % av alla som diagnosticeras med HAE som har någon variant av HAE<sub>C1</sub>-INH och idag (2024) finns drygt 600 kända fall. Delas in i dagsläget (2024) i 6 undergrupper:

- HAE-FXII: orsakas av sjukdomsorsakande variant i genen för koagulationsfaktor
- HAE-PLG, orsakas av sjukdomsorsakande variant i genen för plasminogen
- HAE-ANGPT1, orsakas av sjukdomsorsakande variant i genen för angiopoetin1
- HAE- KNG1, orsakas av sjukdomsorsakande variant i genen för kininogen1
- HAE-MYOF, orsakas av sjukdomsorsakande variant i genen för myoferlin
- HAE-HS3ST6, orsakas av sjukdomsorsakande variant i genen för heparan sulfat-glukosamin 3-sulfotransferas 6
- U-HAE: inga kända gener. Diagnosen kräver känd hereditet och normala värden enligt ovan och att kända sjukdomsorsakande varianter enligt ovan är uteslutna. Okänt antal, troligen vanligast bland HAE<sub>C1</sub>-INH-formerna.
- HAE-FXII utgör ca 75% av alla kända fall, HAE-PLNG ca 25% medan övriga genetiska varianter finns beskrivna hos en släkt vardera (idag, 2024)

## ^ Symtom

---

Symtomen under anfallen stegras vanligen under några timmar och pågår obehandlade under 3-5 dagar.

- **Smärtsamma subkutana svullnader utan svår klåda**

Främst där hud och slemhinnor möts. De kan finnas var som helst på kroppen men sällan enbart i ansiktet, fränsett HAE<sub>C1</sub>-INH där man oftare ser en lokalisation till huvud och hals.

- **Mycket svåra buksmärtor**

Kan uppfattas som akut buk och flera patienter har också blivit opererade.

- **Larynxödem**

Mycket allvarligt, kan komma utan förvarning under hela livet. I princip alla HAE-patienter riskerar att uppleva larynxödem någon gång, många flera gånger. Svullnader i larynx ledde tidigare ofta till kvävning hos ca 30 %.

- **Erytema marginatum**

En hönsnätsliknande rodnad som kan misstolkas som urtikaria men har inte alls samma svåra klåda och saknar de klassiska kvaddlarna. Erytemet kommer ofta som prodromalsymtom hos upp till 60 %.

Sjukdomens svårighetsgrad bestäms inte alls av genotypen. Cirka 10 % av de som har de förändrade generna får aldrig några anfall. Sjukdomsbilden är således mycket varierande och kan hos den enskilda patienten även variera över tid från <1 anfall per år till >1 anfall per vecka .

### *Special - BARN*

- Inga anfall rapporterat in utero
- Nyfödda kan ha erythema marginatum utan anfall
- Kolik kan vara ett missat symptom på HAE
- Högre frekvens glutenintolerans. Diet har hjälpt
- Tidig debut kan prediktera svårare sjukdom

### *Övrigt*

HAE ger ingen ökad infektionskänslighet trots att det är en komplementbrist. HAE ger inte heller någon känd blödnings- eller trombosbenägenhet.

HAE kan medföra en viss ökad risk för kardiovaskulära och autoimmuna sjukdomar

## ^ Utlösande faktorer

---

- **Trauma**

Olycksfall, fysisk träning, lagsport med kroppskontakt, cykling eller ridning. Efter operationer, särskilt i mun- och halsområdet, större tandarbeten eller endoskopiska undersökningar (t ex gastroskopi, bronkoskopi).

- **Stress**

Arbetsorsakade: inför examina, mobbning eller vantrivsel. Socialt orsakade: inför viktiga åtaganden såsom semesterresor, bröllop etc.

- **Infektioner**

Vanligast med viroser och bakteriella infektioner men även parasitära infektioner förekommer.

- **Förhöjda östrogennivåer**

Vid menstruation, graviditet, p-piller eller vid östrogensubstitution.

- **Läkemedel**

Förutom östrogen, såväl för kvinnor som för män, NSAID, neprilysinhämmare, sartaner, gliptiner, ACE-hämmare och ibland även ARB eller angiotensin II-receptorblockerare .

## ^ Differentialdiagnoser

---

- Histaminberoende kroniskt angioödem utan urtikaria, s k Quinckes ödem
- ACE-inducerat angioödem (ACEiAE) incidens 1-5/1000 behandlade med ACE-hämmare
- Förvärvat angioödem eller Acquired Angio Edema (AAE) prevalens 1/500 000
- Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome (HUVS)
- Capillary leak syndrom, kanske 150 fall kända i världen, enstaka i Norden
- Vissa autoimmuna tillstånd kan liknande bild (SLE, Sjögren's, Dermatomyositis etc)
- Orofacial granulomatosis
- Pseudoangioödem

## ^ Utredning

---

### Anamnes

- Tidigare 'allergiska reaktioner' som inte svarat på sedvanligt sätt för antihistamin, kortison eller adrenalin. Frånvaro av urtikaria och svår klåda talar också mot allergi.
- Hereditet för HAE? Glöm dock inte att 25 % av HAE är nymutationer, som senare ärvs.

### Status

- **Larynxinspektion**

Vid behov. Överväg intubation (se nedan).

- **Blodtryck**

Eventuellt tryckfall p g a vätskeutträdet från blodkärlen framför allt genom tarmväggen ut i bukhålan.

- **Hudinspektion**

- Svullnader utan pittingödem?
- Erytema marginatum?

## Lab

- **C1-INH-nivå**

Görs vid alla universitetssjukhus men aldrig akut. 85 % av individer med HAE har typ I med sänkta nivåer av C1-INH.

- **C1-INH-funktion**

För diagnostik av de ca 15 % som har HAE typ II krävs funktionsanalys. Här ses sänkt, normal eller förhöjd nivå av C1-INH men med nedsatt aktivitet. Denna analys görs numera också vid alla universitetssjukhus.

- **Komplementfaktor C4**

Kan tas som akutprov. Är sänkt i samband med anfall. Mellan anfallen kan C4 dock vara normalt hos 5-10 %.

- **Komplementfaktor C1q**

Vid insjuknade över 35-40 års ålder är förvärvat angioödem (AAE) en differentialdiagnos med låg nivå av C1-INH, C4 och C1q. AAE har vanligen samband med malign sjukdom, särskilt lymfom men även vid benigna gammopatier och kan ibland ses innan grundsjukdomen diagnostiserats.

- **Genanalyser**

För korrekt diagnostik av HAE n C1-INH krävs genanalyser. Genanalys kan även i vissa fall vara indicerat vid HAE-1 och HAE-2. Skickas till klinisk immunologi i Lund. Prenataldiagnostik är möjlig om sjukdomsorsakande varianten i familjen är känd.

Familjemedlemmar till patient med HAE I/II ska utredas, även om de inte haft symtom.

C1-INH kan också mätas i navelsträngsblod men nivåerna är något lägre än hos vuxna, ca 70%.



Hos barn stabiliseras mängden C1 INH först när de är mellan sex månader och ett år gamla, vilket gör att för barn <1 års ålder är diagnostiken svår då det saknas åldersberoende referensvärden. Typiska lab-värden talar dock för HAE.

## ^ Akut omhändertagande

**Etablera kontroll över andningsvägar.** Vid tecken på tung- eller larynxsvullnad, kontakta narkosläkare då behov av intubation omedelbart bör övervägas eftersom intubation senare annars kan bli omöjlig och nödvändigöra koniotomi/trakeotomi.

Vid akuta anfall ges behandlingen så snart som möjligt för bästa behandlingsresultat då det annars är stor risk att anfaller intensifieras och blir mer svårbehandlat. Oftast har patienten läkemedlet med sig och bör då erhålla det genast. Diagnosen bör inte ifrågasättas i akutsituationen. I många fall har patienten tillgång till egenbehandling men skall vara uppmanad att ändå söka akut vid anfall i ansikte, tunga och hals. Plasmaderiverat-C1-INH och [ikatibant](#) har få biverkningar.

### OBS

Alla patienter med diagnostiserad HAE skall förskrivas 2 doser av lämpligt läkemedel (C1-INH eller ikatibant) för behandling av akuta anfall och ALLTID ha dessa tillhands. Gäller även diagnostiserade fall som ännu inte haft något anfall och även individer som står på regelbunden profylax.


## ^ Internationella läkemedelsrekommendationer

### Akut behandling



#### *C1-INH, plasmaderiverat*

- [Berinert](#), ge minst 20 IE/kg kroppsvikt långsamt i.v. 4 ml/min. Hos patienter med känd benägenhet för allergier bör antihistaminer och kortikosteroider ges profylaktiskt. Kan ges till alla åldrar. Begränsningar: Graviditet B:2. Amning IVa.
- [Cinryze](#), 1000 IE i.v., om ej adekvat svar ny dos efter 60 min, eventuellt tidigare i akutläge. Begränsningar: Ej under 2 års ålder. Barn/ungdomar med kroppsvikt under 25 kg ges 500 IE. Graviditet B:2. Amning IVa.

## *C1-INH, rekombinant framställt*

- [Ruconest](#)  4200 IE under och 8400 IE över 84 kg kroppsvikt i.v. under 5 min.  
Begränsningar: Högst två doser får ges inom 24 timmar. Kontraindikation för patienter med allergi eller misstänkt allergi mot kanin. Ej för egenvård, skall ej ges till barn under 12 års ålder. Graviditet B:3. Amning IVa.

## *Bradykininreceptorantagonist, syntetisk decapeptid*

- [Ikatibant](#)  ([Firazyr](#) ) 30 mg s.c. till vuxna. Behandlingsresultat bör ses inom 15-60 minuter. Vid otillräcklig effekt kan behandlingen upprepas efter 6 timmar, ytterligare en dos kan ges vid behov efter ytterligare 6 timmar. Försiktighet bör iakttas vid administrering av ikatibant till patienter med akut ischemisk hjärtsjukdom, instabil angina pectoris eller stroke då bradykinin kan ha negativa effekter vid dessa tillstånd. Begränsningar: Högst 3 doser inom 24 timmar. Ges ej till barn under 2 års ålder. Till barn/ungdomar med kroppsvikt mellan 12 till 65 kg rekommenderas dosreduktion (10-25 mg enligt särskilt schema). Graviditet B:3. Amning IVa.



Behandlingen av HAE med normalt C1-INH är bristfälligt utvärderad, men ofta används samma läkemedel som vid HAE I/II.

## ^ Profylax

---

### Korttidsprofylax



#### *C1-INH, plasmaderiverat*

- [Berinert](#)  i.v. kan ges som engångsdos med 15-30 IE/kg kroppsvikt mindre än 6 timmar innan planerat ingrepp.
- [Cinryze](#)  i.v. 1000 IE som engångsdos mindre än 24 timmar innan planerat ingrepp.  
Dosreduktion för barn/ungdomar med kroppsvikt under 25 kg till 500 IE.



### Långtidsprofylax

Behandlingen med långtidsprofylax bör initieras endast av läkare med stor erfarenhet p g a att bedömningen av behovet är beroende av många faktorer.

#### *C1-INH, plasmaderiverad*

- [Berinert](#)  s.c. 2000/3000 IE 2 ggr/v
- [Cinryze](#)  i.v. 1000 IE 2 ggr/v

## Kallikreinhämmare

- [Orladeyo](#)  p.o. 150 mg x1, kemisk substans
- [Takhzyro](#)  s.c. 300 mg var 14:e dag och kan oftast glesas ut till var 28:dag eller längre,, human monoklonal antikropp (IgG1 kappa).

## ^ ICD-10


---


Defekter i komplementsystemet [D84.1](#) 


## ^ Referenser


---


*För vidare allmän information om utredning, behandling, uppföljning och verksningsmekanismer se i första hand referenserna:*


Andersen MF, Longhurst HJ, Rasmussen ER, Bygum A. How Not to Be Misled by Disorders Mimicking Angioedema: A Review of Pseudoangioedema. Int Arch Allergy Immunol. 2016;169:163-70. [Länk](#) 


Ariano A, D'Apolito M, Bova M, Bellanti F, Loffredo S, D'Andrea G et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. Allergy 2020; 75: 2989–2992. [Länk](#) 


Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:1009-1017. [Länk](#) 


Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL et al. Effects of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized clinical trial. JAMA 2018;320:2108:2121. [Länk](#) 


Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. Allergy. 2015;70:1004-12. [Länk](#) 


Bork K, Wulff K, Rossman H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy* 2019;00:1-3. [Länk](#) 


Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148: 1041–1048. [Länk](#) 


Busse PJ, Farkas H, Banerji A, Lumry WL, Longhurst HJ, Sexton DJ, Riedl M. Lanadelumab for the prophylactic treatment of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: A review of preclinical and phase I studies. *Biodrugs* 2019;33-43 (Se fig 1. för verkningsmekanismer). [Länk](#) 


Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A. et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;5:308–320. [Länk](#) 


Cicardi M, Zanichelli A. Acquired Angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):14. [Länk](#) 


Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, Pralong P, Ollivier Y et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: A series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol*. 2016;185:332-7. [Länk](#) 

Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med*. 2010;153:90-8. [Länk](#) 


Faisant C, Boccon-Gibod I, Mansard C, Dumestre Perard C, Pralong P et al. Idiopathic histaminergic angioedema without wheals: a case series of 31 patients. *Clin Exp Immunol*. 2016;185:81-5. [Länk](#) 


Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T et al. HAWK; International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017;72:300-13 [Länk](#) 


Grover SP, Sundler Björkman L, Egesten A, Moll S, Mackman N. Hereditary angioedema is associated with an increased risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2022 Nov;20(11):2703-2706. [Länk](#) 


Hsu P, Xie Z, Frith K, Wong M, Kakaaios A et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome in children. *Pediatrics*. 2015;153:e730-5. [Länk](#) 


Kaplan AP. Angioedema. *World Allergy Organ J*. 2008;1:103-13. [Länk](#) 


Kongstad T, Islander G. Högt luftvägshinder orsakat av ACE-hämmarutlöst angioödem. Läkartidningen. 2012;109:758-61. [Länk](#) 


Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. Am J Cardiol. 2012;110:383-391. [Länk](#) 

Maurer et al, The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. Allergy. 2022;77:1961–1990. [Länk](#) 

Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren CF. Hereditary angioedema in Swedish adults: report from a national cohort. Acta Derm Venereol. 2016;96:540-5. [Länk](#) 

Nygren A, Nordenfelt P, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J, Wahlgren CF. Hereditary angioedema in the Swedish paediatric population. Acta Paediatr. 2016;105:529-34. [Länk](#) 

Veronez CL, Csuka D, Sheikh FR, Zuraw BL, Farkas H, Bork K. The expanding spectrum of mutations in hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract 2021 [Länk](#) 

Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerij, Bernstein JA et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol 2021;148:164-172. [Länk](#) 



[Start](#) > [Kunskapsstöd och regler](#) > [Områden](#) > [Sällsynta hälsotillstånd](#) > [Om kunskapsdatabasen](#) > [Sök bland sällsynta hälsotillstånd](#) >

Hereditärt angioödem och förvärvat angioödem

# Hereditärt angioödem och förvärvat angioödem

**Synonymer:** HAE, Angioödem (hereditärt), Hereditary angioedema, AAE, Angioödem (förvärvat), Acquired angioedema

**ICD-10-kod:** Hereditärt angioödem D84.1, förvärvat angioödem T78.3

**Senast reviderad:** 2022-09-10

**Ursprungligen publicerad:** 2006-06-26

[Hereditärt angioödem och förvärvat angioödem](#)

Infoblad

 Dela

 [Skriv ut](#)

## Sjukdom/tillstånd

Hereditärt angioödem (HAE) är en ärftlig sjukdom som visar sig som anfall med smärtsamma, djupa svullnader, främst i huden och i mag-tarmkanalens slemhinnor. Svullnaderna kan också sätta sig i luftvägarna, vilket kan vara livshotande. Ansiktet påverkas ofta, särskilt i och runt munnen. Ibland kan svullnaderna temporärt ge ett avsevärt förändrat utseende, vilket kan påverka livssituationen märkbart både i skola, arbete och socialt.

Sjukdomen är ärftlig men orsakas i cirka 25 procent av fallen av en nyuppkommen genförändring (nymutation). Ofta debuterar symtomen under barndomen hos pojkar och kring puberteten hos flickor. Orsaken till svullnaderna är oftast en överproduktion av proteinet bradykinin, vilket gör att de små blodkärlen, kapillärerna, läcker vätska till närliggande vävnader.

Det finns ingen botande behandling, men möjligheterna är goda att förebygga och lindra anfallen med olika läkemedel.

Sjukdomen finns i flera former. Idag (2022) är totalt 8 olika former genetiskt beskrivna, varav de vanligaste är hereditärt angioödem typ I (HAE1) och typ II (HAE2). Utöver de genetiskt kända formerna finns en form som kallas U-HAE, där U står för engelskans *unknown* då den genetiska orsaken ännu inte är känd.

Det finns också en form som kallas förvärvat angioödem (acquired angioedema, AAE), med liknande symtom. Den orsakas av olika bakomliggande sjukdomar och botas vanligen om grundorsaken behandlas.

Angioödem beskrevs första gången 1882 av den tyska läkaren Heinrich Quincke. Han kallade sjukdomen angioneurotiskt ödem (angio = kärl, neuro = nerv, ödem = vätskeansamling) eftersom blodkärlen som orsakar svullnaden styrs via nervbanorna. Några år senare tillkom tillägget hereditär (ärftlig) när den kanadensiska läkaren William Osler, då verksam i USA, beskrev en ärftlig form.

## Förekomst

### Hereditärt angioödem

Förekomsten av hereditärt angioödem uppskattas till cirka 2 personer per 100 000 invånare, vilket skulle motsvara omkring 200 personer i Sverige. År 2020 fanns något fler med konstaterat hereditärt angioödem i landet: cirka 230 personer varav runt 180 vuxna och 50 barn och ungdomar under 20 år.

Cirka 85 procent av alla med HAE har HAE I och 15 procent har HAE II.

#### HAEnC1-INH

Utöver HAE I och HAE II är i dagsläget (2022) ytterligare 6 former av HAE, som kallas HAEnC1-INH eftersom de har normal nivå av proteinet C1-INH, genetiskt beskrivna (se Orsak). Dessa former förekommer ännu inte i Sverige.

Global förekomst av de olika HAEnC1-INH-formerna:

- HAE-FXII (HAE3): Cirka 450 fall kända globalt (2022)
- HAE-PLG (HAE4): Cirka 150 fall kända globalt (2022)
- HAE-ANGPT1 (HAE5): En känd släkt globalt (2022)
- HAE-KNG1 (HAE6): En känd släkt globalt (2022)
- HAE-MYOF (HAE7): En känd släkt globalt (2022)
- HAE-HS3ST6 (HAE8): En känd släkt globalt (2022)
- U-HAE: Okänt antal, troligen vanligast bland HAEnC1-INH-formerna

### Förvärvat angioödem

Förekomsten av förvärvat angioödem är cirka 2 personer per en miljon invånare.

## Orsak

Hereditärt angioödem typ I och II (HAE1 och HAE2) orsakas av sjukdomsorsakande varianter (mutationer) i genen *SERPING1*, som finns på den långa armen av kromosom 11 (11q12.1). Genen är en mall för (kodar för) tillverkningen av proteinet C1-esterasinhibitor (C1-INH). C1-INH är ett reglerande protein som verkar hämmande i komplementsystemet, koagulationssystemet och fibrinolyssystemet (se nedan). En del genvarianter leder till brist på proteinet, andra till ett defekt protein med nedsatt funktion.

Vid HAE typ I, som cirka 85 procent av dem som har hereditärt angioödem har, är mängden C1-INH nedsatt. Vid HAE typ II finns proteinet i normal eller förhöjd mängd men fungerar inte som det ska.

Tabell 1. De två vanligaste HAE-formerna med påverkan på proteinet C1-INH.

Form	Gen	Protein	Lokalisation	C1-INH status

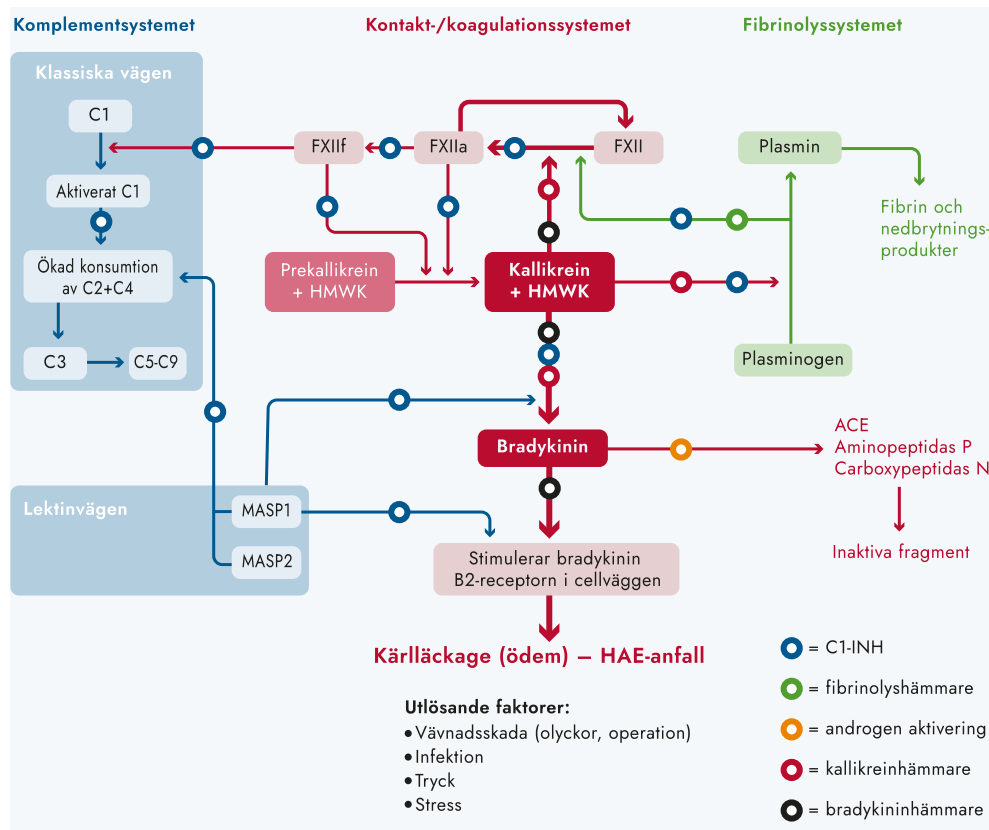
HAE I (HAE1)	SERPING	C1-INH	11q12.1	Nedsatt
HAE II (HAE2)	SERPING	C1-INH	11q12.1	Defekt

Utöver HAE I och HAE II är i dagsläget (2022) ytterligare 6 former av HAE genetiskt beskrivna. Det finns dessutom former som inte kunnat kopplas till någon känd gen och därför kallas U-HAE (U efter engelskans unknown). Gemensamt för de senare formerna är att nivån av C1-INH är normal. Därför används samlingsbegreppet HAE<sub>n</sub>C1-INH (HAE med normal C1-inhibitor) för dessa varianter. Dessa former är ytterst ovanliga och globalt är det färre än 1 procent av alla som diagnosticerats med HAE som har någon variant av HAE<sub>n</sub>C1-INH. Dessa varianter tycks huvudsakligen ha sitt genetiska ursprung i länderna runt västra Medelhavet.

Tabell 2. HAE-former med normal nivå av proteinet C1-INH, även kända som HAE<sub>n</sub>C1-INH. Dessa former förekommer ännu inte i Sverige.

Form	Gen	Protein	Lokalisation
HAE-FXII (HAE3)	F12	Koagulationsfaktor XII	5q35.2-5q35.3
HAE-PLG (HAE4)	PLG	Plasminogen	6q26
HAE-ANGPT1 (HAE5)	ANGPT1	Angiopoietin 1	8q23
HAE-KNG1 (HAE6)	KNG1	Kininogen 1	3q27
HAE-MYOF (HAE7)	MYOF	Myoferlin	10q23.33
HAE-HS3ST6 (HAE8)	HS3ST6	Heparan sulfat-glukosamin 3-sulfotransferas 6	16p13.3
U-HAE	Ännu ingen känd gen (U=unknown)	–	–

Vid ett HAE-anfall är komplementsystemet, koagulationssystemet och fibrinolyssystemet påverkade i en serie av reaktioner som leder till att de små blodkärlen läcker vätska till närliggande vävnader. Beskrivningen nedan rör främst formerna HAE I och HAE II då reaktionerna delvis kan vara annorlunda för övriga HAE-former.



Komplementsystemets, koagulationssystemets och fibrinolysystemets roll vid hereditärt angioödem av typ HAE I och HAE II. För övriga HAE-typer kan reaktionerna delvis vara annorlunda.

## Komplementsystemet

Komplementsystemet, som är en del av vårt medfödda immunsystem, har framför allt till uppgift att skydda våra celler från inre och yttre angrepp genom att eliminera sjuka celler vid till exempel cancer eller infektioner.

Komplementsystemet består av tre signalvägar: den klassiska vägen, lektinvägen och den alternativa vägen, som tillsammans består av mer än 50 proteiner. De två förstnämnda signalvägarna är av betydelse för symtomen vid hereditärt angioödem.

Komplementsystemets klassiska väg består av komplementfaktorer numrerade C1–C9, samt deras reglerande proteiner. Komplementsystemet är uppbyggt som en kaskadreaktion där komplementfaktorerna och de reglerande proteinerna aktiverar och hämmar varandra i en strängt kontrollerad händelsekedja. C1-INH, som är ett av de reglerande proteinerna, har till uppgift att hämma aktiveringen av komplementfaktor C1, men agerar också som en generell hämmare vid flera olika aktiveringsprocesser (se illustration).

Vid aktivering av komplementfaktor C1 förbrukas komplementfaktor C2 och C4.

En brist på C1-INH i komplementsystemet leder till överproduktion av enzymkomplexet kallikrein/HMWK (kallikrein + högmolekylärt kininogen). Enzymer är proteiner som ökar eller minskar hastigheten på kemiska reaktioner, och en överproduktion av kallikrein/HMWK leder i sin tur till en överproduktion av proteinet bradykinin.

Proteinet bradykinin medverkar i inflammatoriska processer i kroppen, bland annat genom att cellerna i de små blodkärlens väggar börjar glida isär när mängden bradykinin blir för hög. Kärlen läcker då vätska och blodkroppar till närliggande vävnader så att smärtsamma svullnaderna uppstår.

Komplementsystemet kan också aktiveras via lektinvägen och de mannanbindande lektinerna (MBL, mannose binding lectins), som är en annan typ av proteiner. Det finns tre mannanbindande lektiner: MASP1, MASP2 och MASP3. Både MASP1 som MASP2 påverkar nedbrytningen av komplementfaktor C4, men de har även en uppreglerande effekt på enzymkomplexet kallikrein/HMWK-systemet och stimulerar bradykininreceptorn B2 (B2R) vilket kan leda till HAE-anfall.

Såväl den klassiska vägen som lektinvägen kan aktiveras av många olika faktorer såsom vävnadsskador i samband med till exempel olyckor eller operationer, stress, infektioner och autoimmunitet.

## Koagulationssystemet

Koagulationssystemets huvudsakliga uppgift är att skydda oss vid blödningar, och det reglerar också bradykininkomplexet. Vid HAE deltar det genom att stimulera till ökad bradykininaktivitet. Proteinet C1-INH reglerar vissa delar av koagulationssystemet. Det hämmar aktiveringen av koagulationsfaktor XII till faktor XIIa, som i sin tur kan omvandlas till FXIIa och stimulera aktiveringen av komplementfaktor C1 utan närvaro av antikroppar. Här finns också en "loop" som leder till att reaktionen accelererar när den väl startat. Brist på C1-INH leder till förhöjda nivåer av kallikrein/HMWK-komplexet. Genom positiva återkopplingar uppstår då en okontrollerad ökning av både kallikrein/HMWK-komplexet och bradykinin, som kan leda till ett HAE-anfall.

## Fibrinolyssystemet

Fibrinolyssystemet har till uppgift att motverka blodets koagulation genom att upprätthålla balansen mellan koagulation och fibrinolys (upplösning av koagulerat blod) så att vi varken ska förblöda eller få blodproppar. Fibrinolysen stimulerar aktiveringen av koagulationsfaktor XII (FXII) till FXIIa som i sin tur aktiverar kallikrein/HMWK-komplexet. Även vid nedbrytningen av plasminogen till enzymet plasmin finns en "loop": kallikrein/HMWK-komplexet sönderdelas till bradykinin eller startar "loopen" som stimulerar aktiveringen av plasminogen till plasmin. Den förhöjda nivån av kallikrein/HMWK-komplexet leder också till ökad bildning av cirkulerande plasmin, vilket i sin tur gör att mängden bradykinin ökar.

## HAE-anfall

Den fundamentala reaktionen som orsakar HAE-anfallen är en ökad mängd av proteinet bradykinin till följd av processerna i komplementsystemet, koagulationssystemet och/eller fibrinolyssystemet. Den ökade mängden bradykinin stimulerar blodkärlen till ökad plasmagenomsläpplighet, det vill säga att blodkärlen läcker plasma till vävnaderna runt kärlen. Detta resulterar i smärta och svullnad.

Kvinnor får svårare symtom vid HAE jämfört med män, vilket har kopplats till det kvinnliga könshormonet östrogen. Hos friska kvinnor som tar p-piller som innehåller östrogen ökar nivåerna av proteinet koagulationsfaktor XII, prekallikrein (ett plasmaprotein som omvandlas till enzymet kallikrein) och enzymet kallikrein medan nivån av C1-INH minskar. Den generella nivån av C1-INH påverkas också negativt av att de kvinnliga östrogena steroiderna minskar kroppens proteinsyntes, till skillnad från de anabola steroiderna hos män, som tvärtom ökar proteinsyntesen.

## Förvärvat angioödem

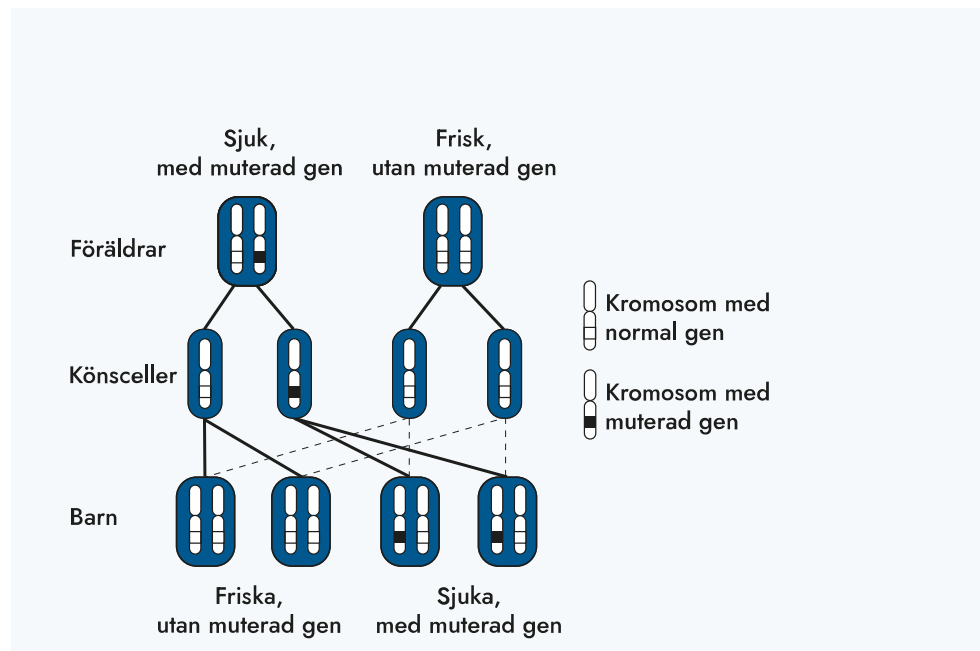


Förvärvat angioödem (acquired angioedema, AAE) orsakas i hälften av fallen av non-Hodgkins lymfom eller makroglobulinemi, men sjukdomen kan också orsakas av andra maligniteter (cancerformer), autoimmunitet och virusinfektioner. Vid AAE utvecklar kroppen ibland också autoantikroppar mot C1-INH-proteinet. Vanligtvis försvinner förvärvat angioödem om den bakomliggande sjukdomen behandlas.

## Ärftlighet

Hereditärt angioödem nedärvs autosomt dominant. Detta innebär att om en av föräldrarna har sjukdomen, det vill säga har en normal gen och en sjukdomsorsakande variant av en gen, är sannolikheten för såväl söner som döttrar att få sjukdomen 50 procent. De barn som inte har fått den sjukdomsorsakande genvarianten får inte sjukdomen och för den inte heller vidare.

Cirka 10 procent av alla som ärver den sjukdomsorsakande genvarianten får dock aldrig sjukdomen. Genvarianten kan också orsaka en stor variation i symtom och svårighetsgrad inom en familj, till och med mellan syskon och tvillingar. Besvären varierar dessutom märkbart över tid för en person. Varför det är så är ännu okänt.



Autosomal dominant nedärvning.

Hos 20–30 procent uppkommer sjukdomen som en nyuppkommen sjukdomsorsakande variant av en gen (nymutation). Genvarianten har då oftast uppstått i en av föräldrarnas könsceller (ägg eller spermie). Sannolikheten att föräldrarna på nytt får ett barn med sjukdomen uppskattas då till mindre än 1 procent. Den nyuppkomna genvarianten hos barnet blir dock ärftlig och kan föras vidare till nästa generation.

## Symtom

Hereditärt och förvärvat angioödem visar sig som anfall med svullnader som utan behandling varar i två till fem dagar. Vanligtvis kommer de med några veckors eller månaders intervall, men det finns personer som bara har enstaka anfall. Mellan anfallen är man helt besvärsfri.

Hereditärt angioödem börjar oftast tidigt i barndomen särskilt hos pojkar, och för flickor vanligen kring puberteten. Insjuknande efter tonåren är ovanligt och sker endast någon enstaka gång efter 25 års ålder.

Förvärvat angioödem förekommer bara hos vuxna, vanligen från 40 års ålder och uppåt.

Svårighetsgraden kan variera mycket mellan olika personer. Vid hereditärt angioödem avtar anfallsfrekvensen i allmänhet med åren, för kvinnor särskilt efter klimakteriet.

Sjukdomen kan vara livshotande om svullnaden uppstår i luftstrupen (larynxödem). Det ger en kvävningsrisk som kan utvecklas från lätt obehag till att luftvägarna helt svullnar igen. Vanligen utvecklas svullnaden inom loppet av några timmar, men det kan ske snabbare. Ungefär hälften av dem som har hereditärt angioödem får någon gång problem med svullnader i luftvägarna.

Ansiktet drabbas ofta av svullnaderna, särskilt i och runt munnen. Ibland kan svullnaderna tillfälligt ge ett markant förändrat utseende, vilket kan påverka livssituationen märkbart både i skola, arbete och socialt.

Några får före eller i samband med svullnaderna röda, ring- eller girlangformade utslag som kan vara hönsnätsformade. Svullnaderna kliar inte särskilt mycket men är smärtsamma och spänner, ibland så mycket att huden känns sprickfärdig och det blir bestående ärr efter hudbristningar. Det kan uppstå svullnader överallt i huden, även på könsorganen och under fotsulorna. I allmänhet utvecklas de under något dygn för att sedan långsamt gå tillbaka under två till tre dygn. Ofta har de en tendens att komma tillbaka på samma ställe. Under ett enskilt anfall kan de också flytta runt i samma område, exempelvis från höger kind via läpparna över till vänster kind, öra eller hals och ibland tillbaka igen. Om det finns kraftiga svullnader på armar och ben kan rörligheten begränsas. Särskilt besvärligt kan det vara med svullnader under fotsulorna, eftersom smärtan förstärks när fötterna belastas.

Alla slemhinnor i kroppen kan påverkas, men av de inre organen är tarmarna och magsäcken oftast drabbade. Om svullnaden drabbar tarmväggen kan det leda till svåra, kolikliknande smärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen kan vara så svåra att de förväxlas med blindtarmsinflammation eller någon annan akut inflammation i buken, och det har därför hänt att personer med sjukdomen har opererats i onödan. Om blodkärlen i tarmväggen läcker ut stora mängder vätska i bukhålan kan blodvolymen minska så mycket att man svimmar på grund av blodtrycksfall.

Vid svullnader i urinvägarna kan symtomen likna en urinvägsinfektion, med smärtor i blås- och njurområdet och en brännande känsla när man kissar. Många kvinnor får krampkänslor i underlivet.

Huvudvärk och yrsel är andra symtom som kan uppstå vid anfall.

Många med sjukdomen kan förutsäga när ett anfall är på väg. De känner sig olustiga och frusna och kan ha stickningar i huden. Ungefär hälften får också girlangformade, röda, hönsnätsliknande utslag innan ett anfall.

Det förekommer att man efter ett anfall känner sig orkeslös och utmattad, vilket kan påverka skola, arbete och sociala aktiviteter.

## Utlösande faktorer

Vanligtvis kommer anfallen utan någon tydlig orsak. Det finns dock några kända utlösande faktorer:

- Kvinnliga könshormoner (östroger). Kvinnor får ofta symtom i samband med menstruationen. Både ökat och minskat antal anfall har rapporterats vid graviditet. Det är vanligt att symtomen debuterar i samband med menstruationsstarten (menarche). P-piller och andra hormonpreparat med östroger har kopplats till anfall, eftersom de sänker kroppens proteintillverkning i allmänhet. Detta påverkar särskilt nivån av C1-INH, som redan är låg hos dem som har hereditärt angioödem. Kvinnor med hereditärt angioödem bör därför inte behandlas med östroger. P-piller med progesteron kan däremot minska både antalet anfall och deras intensitet.
- Skador, slag och tryck på hud och slemhinnor, till exempel i samband med operationer, tandläkarbehandlingar och undersökningar som gastroskopi och bronkoskopi.
- Idrotter som ger en ökad risk för skador, slag och tryck, till exempel cykling, ridning och kontaktsporter.
- Hård fysisk träning
- Infektioner
- Stress, oro och överansträngning
- Läkemedel. Särskilt östroger (såväl för kvinnor som för män), ACE-hämmare och ibland även ARB (angiotensin II-receptorblockerare), gliptiner (DPP4-hämmare) och neprilysinhämmare.

## Övrigt

Hereditärt angioödem kan medföra en viss ökad risk för kardiovaskulära och autoimmuna sjukdomar.

## Diagnostik

Hereditärt eller förvärvat angioödem bör misstänkas vid återkommande plötsligt uppkomna svullnader i hud och slemhinnor, oftast i kombination med smärtor från magen och ibland även med svullnad i luftvägarna. För många föregås anfallen av girlang- eller ringformade röda hudutslag som inte kliar. Utslagen och svullnaderna förväxlas ibland med allergiska reaktioner och hos många har därför symtomen på HAE funnits i flera år utan de fått rätt diagnos.

Diagnosen ställs baserat på en typisk sjukdomshistoria med upprepade attacker med svullnader och utslag utan klåda som sitter i mer än 2 dagar och inte svarar på behandling med läkemedel som antihistamin och kortison. Diagnosen behöver sedan verifieras genom ett blodprov. Hereditärt angioödem typ I (HAE1) bekräftas genom att den totala mängden C1-INH mäts. Vid typ II (HAE2) krävs även att proteinets funktion analyseras. Under en attack och ofta även mellan attackerna är mängden komplementfaktor C4 sänkt. I ett akutläge kan därmed också mängden komplementfaktor C4 ge en indikation om HAE.

Hos barn stabiliseras mängden C1-INH först när de är mellan sex månader och ett år gamla, vilket gör att det inte går att säkert fastställa diagnosen immunologiskt hos barn som är under ett år.

Diagnosen HAE1 och HAE2 kan bekräftas med DNA-analys.

DNA-analys krävs för att ställa diagnos vid HAE-former med normal mängd och funktion av C1-INH. Diagnos av U-HAE kräver att alla kända genförändringar utesluts och att det finns en ärftlighet.

I samband med att diagnosen ställs är det viktigt att erbjuda genetisk vägledning. Det innebär information om sjukdomen och hur den ärvs samt en bedömning av sannolikheten för olika familjemedlemmar att insjukna/ få barn med samma sjukdom.

Om den genetiska avvikelserna är kända i familjen kan anlagsbärrar- och fosterdiagnostik erbjudas, liksom i vissa fall preimplantatorisk genetisk diagnostik/testning (PGD/PGT).

Vid **förvärvat angioödem** är funktionen av C1-INH nedsatt, vilket kan ha orsakats av autoantikroppar mot C1-INH och att nivåerna av komplementfaktorerna C4 och C1q i blodvätskan (serum) är sänkta.

## Behandling/stöd

För närvarande finns ingen botande behandling för hereditärt angioödem, men det finns goda möjligheter att förebygga och lindra anfallen.

Personer med hereditärt angioödem bör följas av en specialist med kunskap om sjukdomen. Sjukdomsaktiviteten kontrolleras regelbundet, och personer med HAE bör få information om olika behandlingsmöjligheter. Beroende på egna önskemål, anfallens frekvens och svårighetsgrad och tidigare svar på olika behandlingsalternativ bör långvarig förebyggande behandling (långtidsprofylax) övervägas. Det är också möjligt att få kortvarig förebyggande behandling (korttidsprofylax) inför operationer och tandbehandlingar eller andra händelser som kan utlösa anfall. Den som har frekventa anfall bör få utbildning i att behandla sig själv vid ett anfall.

Målet med behandlingen är att kontrollera sjukdomen och att göra det möjligt att leva ett normalt liv.

## Allmänt

Eftersom sjukdomen kan förväxlas med allergiska reaktioner är det mycket viktigt med en korrekt diagnos för att undvika felbehandling. Läkemedel mot allergi, såsom adrenalin, kortison och antihistamin, har i allmänhet ingen eller mycket liten effekt på sjukdomen.

Utöver den medicinska behandlingen bör även behovet av psykologiskt och socialt stöd tillgodoses. Det kan också vara betydelsefullt att informera den närmaste omgivningen om sjukdomen, till exempel i skolan eller på arbetsplatsen.

**Vaccination** mot hepatit A och B rekommenderas eftersom C1-INH är en blodprodukt och därmed kan medföra ökad smittorisk.

Alkohol bör undvikas, eftersom det kan förvärra svullnaden. Läkemedel som östrogen, ACE-hämmare, ARB (angiotensin II-receptorblockerare), gliptiner och neprilysinhämmare kan utlösa anfall och bör undvikas.

## Behandling vid akuta anfall

Anfall bör behandlas i ett så tidigt stadium som möjligt. Om inte rätt behandling ges i tid vid potentiellt livshotande svullnad i luftvägarna kan det bli nödvändigt med intubation (ett rör som förs ner i luftstrupen för att säkerställa fri luftväg) eller att öppna luftstrupen kirurgiskt (trakeotomi).

Eftersom effekten är bättre ju tidigare behandlingen ges, rekommenderas personer med hereditärt eller förvärvat angioödem som har frekventa anfall att få utbildning i att behandla sig själva.

Alla med HAE rekommenderas att alltid ha två doser av C1-INH-koncentrat eller ikatibant (bradykininreceptorblockerare) till hands för akut behandling.

Även de som inte har så frekventa anfall eller inte vill utföra egenbehandling ska ha två doser att ta med sig när de söker vård, eftersom inte alla sjukvårdsmottagningar har dessa preparat tillgängliga.

Valet av akut behandling styrs av vilka preparat som finns tillgängliga, om personen har förebyggande behandling, och tidigare erfarenheter av behandling med olika läkemedel. Förstahandsmedel vid ett akut anfall är antingen C1-INH-koncentrat eller ikatibant.

Ett koncentrat av C1-INH som framställs ur blodplasma kan ges som intravenös injektion vid akuta anfall. Koncentratet gör att nivån av C1-INH i blodet stiger, bradykininnivåerna sjunker, de små blodkärlen tätar, svullnaden går ned och smärtan upphör.

Det finns även ett rekombinant (genteknologiskt framställt) C1-INH-koncentrat som är effektivt. Allergi mot kanin måste uteslutas innan behandlingen påbörjas eftersom preparatet med hjälp av genterapi framställs ur kaninmjölk. Vid förvärvat angioödem (AAE) kan resultatet av behandling med koncentrat vara sämre på grund av antikroppar mot C1-INH. Det kan då krävas en högre dos eller behandling med ikatibant.

Ikatibant är ett annat läkemedel som kan ges vid akuta anfall. Det verkar genom att blockera receptorerna för bradykinin. Preparatet ges som injektion under huden (subkutant).

SD-plasma eller färskfrusen plasma är andra möjligheter att häva ett anfall eftersom plasman innehåller C1-INH. SD-plasma (solvent detergent-behandlad plasma) är att föredra om den finns tillgänglig, då risken för virussmitta är lägre. Det finns emellertid en risk för biverkningar av plasma då den innehåller många olika komponenter. Därför används C1-INH-koncentrat eller ikatibant i första hand och i Sverige är det mycket ovanligt att plasma ges vid behandling av HAE och AAE.

Vila kan få svullnaderna att lägga sig vid mindre anfall. Vattendrivande mediciner kan också lindra besvären.

### Långvarig förebyggande behandling (profylax)

Personer som har återkommande anfall kan behöva långvarig förebyggande behandling. Förstahandsmedlen är numera C1-INH-koncentrat och kallikreinhämmare.

### C1-INH-koncentrat



C1-INH-koncentrat kan ges subkutant. Det innebär att preparatet injiceras under huden och de flesta kan ta sprutorna på egen hand. Preparatet ges 2 gånger i veckan och är godkänt för behandling från 12 års ålder vid återkommande anfall.

### Lanadelumab

Lanadelumab är en kallikreinhämmare som ges subkutant. I början ges det med 2 veckors mellanrum och för vissa kan doseringen glesas ut till 4 veckors mellanrum eller längre.

Lanadelumab är godkänt för behandling från 12 års ålder vid återkommande mycket svåra anfall.

### Berotralstat

Berotralstat är en kallikreinhämmare i kapselform som tas genom munnen (peroralt) med en dos dagligen. Berotralstat är godkänt för behandling från 12 års ålder vid återkommande mycket svåra anfall.

### C1-INH-koncentrat

C1-INH-koncentrat intravenöst var tidigare den bästa förebyggande behandlingen, men kräver lämpliga vener eller en intravenös infart för infusion av preparatet 2 gånger i veckan. Behandlingsformen har därför i praktiken i stor utsträckning ersatts av nyare alternativ.

### Anabola steroider

Anabola steroider är inte längre förstahandsval men kan övervägas i enstaka fall. De stimulerar kroppen att bilda proteiner och därmed också proteinet C1-INH. Möjligen har de också mekanismer som ökar nedbrytningen av bradykinin. Anabola steroider kan ge biverkningar i form av ökad kroppsbehåring, kraftigare muskelmassa och djupare röst, samt leverpåverkan och risk för förhöjda värden för blodfetter och ateroskleros (åderförkalkning). Därför behöver de som behandlas följas noga. Alla anabola steroider är licenspreparat.

### Tranexamsyra

Tranexamsyra kan ges kontinuerligt i förebyggande syfte till de som får effekt av preparatet, vilket brukar vara cirka 15 procent av de som har hereditärt angioödem. Bristande behandlingseffekt för flertalet gör att denna behandling inte längre är ett förstahandsval vid hereditärt angioödem annat än för små barn. Vid förvärvat angioödem är behandlingsresultatet betydligt bättre och tranexamsyra rekommenderas som förstahandsval vid förebyggande behandling av AAE.

### Kortvarig förebyggande behandling (profylax)

Inför operationer och tandbehandlingar samt vid till exempel stress inför tentamen, anställningsintervju, begravning, bröllop eller liknande som kan utlösa anfall, är det möjligt att ge kortvarig förebyggande behandling.

Vanligast för kortvarig profylax är C1-INH-koncentrat som ges ett par timmar innan ingreppet eller händelsen som skulle kunna utlösa anfall, men även anabola steroider kan övervägas. Behandling med anabola steroider ges i sådana fall fem–sex dagar före och upp till tre dagar efter ingreppet eller händelsen. Vid AAE är effekten av behandling med anabola steroider lägre.

## Forskning

Forskning om hereditärt angioödem pågår på flera håll i Europa, bland annat i Italien, Ungern, Tyskland, Frankrike och Spanien, liksom i USA. Det forskas kring såväl säkrare diagnostik som effektivare läkemedel där också användarvänligheten är viktig.

I Sverige bedrivs forskning om hereditärt angioödem vid Lungmedicin och allergologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus i Lund.

Vid Klinisk immunologi, Laboratoriemedicin Region Skåne, Lund, pågår ett arbete för att ta fram lämpliga mätmetoder och genetiska analyser för hereditärt angioödem.

Utvecklingsarbete som referenslaboratorium pågår vid Klinisk immunologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

## Databaser

I följande databaser finns sökbar information om sällsynta hälsotillstånd:

- Den europeiska databasen Orphanet samlar information om forskning som rör sällsynta hälsotillstånd, se [orpha.net](https://orpha.net), sökord: hereditary angioedema.
- Databasen EU Clinical Trials Register drivs av EU:s läkemedelsmyndighet EMA som samlar information om europeiska kliniska studier, se [Clinical Trials](https://clinicaltrials.eu), sökord: hereditary angioedema.
- Den amerikanska databasen ClinicalTrials.gov samlar information om kliniska studier, se [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), sökord: hereditary angioedema.

## Resurser

### Mottagningar med HAE- och AAE-expertis

Särskilt kunnande om hereditärt och förvärvat angioödem finns vid:

- Lung- och allergimottagningen, Medicinkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, telefon 010-241 00 00.
- Lung- och allergikliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, telefon 046-17 10 00.
- Lung- och allergisektionen, Medicincentrum, och Hud- och STD-kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, telefon 090-785 00 00.
- Hudmottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, telefon 08-123 700 00.
- Hudmottagningen, Falu lasarett, Falun, telefon 023-49 20 00.
- Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, telefon 08-123 700 00.
- Drottning Silvias barnsjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg, telefon 031-342 10 00
- Barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, telefon 046-17 10 00.

## Laboratorier med specialkunskap:

- Klinisk immunologi, Laboratoriemedicin Skåne, Lund, e-post [labmedicin@skane.se](mailto:labmedicin@skane.se).
- Klinisk immunologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, telefon 018-611 41 00.

## Centrum för sällsynta diagnoser

Centrum för sällsynta diagnoser (CSD) finns vid alla universitetssjukhus. CSD kan ta emot frågor samt ge vägledning och information om sällsynta hälsotillstånd. CSD samverkar också med expertteam med särskild kunskap om olika sällsynta hälsotillstånd. Kontaktuppgifter till CSD i respektive region finns på den gemensamma webbplatsen CSD i samverkan. På webbplatsen finns också uppgifter om expertteam för olika diagnoser och diagnosgrupper samt länkar till andra informationskällor.

[cldsamverkan.se](https://cldsamverkan.se)

## Europeiska referensnätverk

Europeiska referensnätverk (ERN) samlar läkare och forskare som är experter på sällsynta sjukdomar och tillstånd. I de virtuella nätverken diskuteras diagnos och behandling för patienter från hela Europa.

[Europeiska Referensnätverk \(ERN\)](https://ern-rita.org)

Sällsynta immunbristsjukdomar och autoimmuna sjukdomar ingår i nätverket ERN RITA, se [ern-rita.org](https://ern-rita.org).

## Resurspersoner

Resurspersonerna kan svara på frågor om hereditärt angioödem och förvärvat angioödem:

### Göteborg

Överläkare Stefan Berg, Sektionen för immunologi och reumatologi, Drottning Silvias barnsjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg, telefon 031-342 10 00 (växel), 070-736 76 99 (mobil), e-post [stefan.berg@vgregion.se](mailto:stefan.berg@vgregion.se).

### Falun

Överläkare Martin Kropp, verksamhetschef, Region Dalarna – Hudsjukvården, Falun, telefon 023-49 20 00, e-post [martin.kropp@regiondalarna.se](mailto:martin.kropp@regiondalarna.se).

### Jönköping

Professor emeritus Janne Björkander, Wetterhälsan, Jönköping, telefon 0708-73 94 46, e-post [janne@bjorkander.net](mailto:janne@bjorkander.net).

Överläkare Patrik Nordenfelt, Lung- och allergimottagningen, Medicinkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, telefon 010-241 00 00, e-post [patrik.nordenfelt@rjl.se](mailto:patrik.nordenfelt@rjl.se).

### Lund

Överläkare Nicholas Brodzki, Pediatrik, Skånes universitetssjukhus, Lund, telefon 046-17 10 00, e-post [nicholas.brodzki@skane.se](mailto:nicholas.brodzki@skane.se).

Specialistläkare Linda Sundler Björkman, Lung- och allergimottagningen, Skånes Universitetssjukhus, Lund, telefon 046-17 10 00, e-post [linda.sundlerbjorkman@skane.se](mailto:linda.sundlerbjorkman@skane.se).

## Stockholm

Överläkare Maria Karlsson, Hudmottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, telefon 08-123 70 000 (växel), e-post [maria.an.karlsson@regionstockholm.se](mailto:maria.an.karlsson@regionstockholm.se).

Specialistläkare Nora Nilsson, Barnallergi- och lungmottagning, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, telefon 08-123 775 95, e-post [nora.nilsson@regionstockholm.se](mailto:nora.nilsson@regionstockholm.se).

## Umeå

Överläkare Richard Lindström, Hud- och STD-kliniken Västerbotten, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, telefon 090-785 00 00 (växel), 090-785 10 51 (direkt), e-post [richard.lindstrom@regionvasterbotten.se](mailto:richard.lindstrom@regionvasterbotten.se).

Överläkare Annika Wallin, Lung- och allergisektionen, Medicincentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, telefon 090-785 00 00 (växel), 090-785 18 68 (direkt), e-post [annika.wallin@regionvasterbotten.se](mailto:annika.wallin@regionvasterbotten.se).

## Intresseorganisationer

Många intresseorganisationer kan hjälpa till att förmedla kontakt med andra som har samma diagnos och deras närstående. Ibland kan de även ge annan information, som praktiska tips för vardagen, samt förmedla personliga erfarenheter om hur det kan vara att leva med ett sällsynt hälsotillstånd. Intresseorganisationerna arbetar också ofta med frågor som kan förbättra villkoren för medlemmarna, bland annat genom att påverka beslutsfattare inom olika samhällsområden.

**HAE Scandinavia** är en intresseorganisation som arbetar för att stödja personer med hereditärt angioödem och deras familjer i Danmark, Norge och Sverige, [haescan.org](http://haescan.org) .

**IHAE International (HAEi)** är en patientorganisation som på olika sätt arbetar för att öka kunskapen om hereditärt angioödem, [haei.org](http://haei.org) .

**Primär immunbristorganisationen (PIO)**, telefon 019-673 21 24, e-post [info@pio.nu](mailto:info@pio.nu), [pio.nu](http://pio.nu) .

**International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)** är en internationell organisation för immunbristföreningar där PIO ingår, se [ipopi.org](http://ipopi.org) .

## Sociala nätverk

För många sällsynta hälsotillstånd finns det grupper i sociala medier där man kan kommunicera med andra som har samma diagnos och med föräldrar och andra närstående till personer med sjukdomen eller syndromet.

## Databas

**Orphanet** samlar information om intresseorganisationer, framför allt i Europa, se [orpha.net](http://orpha.net) , sökord: hereditary angioedema.

## Kurser, erfarenhetsutbyte

**Centrum för sällsynta diagnoser i samverkan (CSD)** har ett kalendarium på sin webbplats, med aktuella kurser, seminarier och konferenser inom området sällsynta hälsotillstånd, se [Kalendarium](#) .

**Ågrenska** är ett nationellt kunskapscentrum för sällsynta hälsotillstånd och andra funktionsnedsättningar. De arrangerar årligen ett antal vistelser för barn och ungdomar med olika typer av funktionsnedsättningar och deras familjer, samt för vuxna med sällsynta sjukdomar och syndrom. Under de flesta av vistelserna hålls även diagnosspecifika kursdagar för yrkesverksamma som i sitt arbete möter personer med den aktuella diagnosen. Dokumentation från vistelserna, personliga intervjuer och annan information om sällsynta hälsotillstånd finns på Ågrenskas webbplats.

- Telefon 031-750 91 00
- E-post [info@agrenska.se](mailto:info@agrenska.se)
- Webbplats [agrenska.se](http://agrenska.se)

**Primär immunbristorganisationen (PIO)** erbjuder utbildning, stöd, information och möjlighet att träffa andra i samma situation. PIO ger ut informationsmaterial och anordnar föreläsningar och informationsträffar för personer med primär immunbrist, närstående och andra berörda. Varje år arrangeras läger för barn och ungdomar med primär immunbrist och deras familjer. Det anordnas även möten med de nordiska immunbristföreningarna. För ytterligare information kontakta PIO.

[pio.nu](http://pio.nu)

**International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)**, den internationella organisationen för immunbristföreningar där PIO ingår, anordnar vartannat år internationella konferenser, se [ipopi.org](http://ipopi.org) .

**Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist (SLIPI)**, anordnar möten och symposier, se [slipi.nu](http://slipi.nu) .

**Sveriges immunbristsjuksköterskors intresseförening (SISSI)**, ger ut ett nyhetsblad och har återkommande konferenser för medlemmar årligen, se [sissi.nu](http://sissi.nu) .

Vid SLIPI/SISSI-konferensen i Sverige möts regelbundet patientorganisationernas representanter, läkare, sjuksköterskor och forskare i Sverige. Det finns även europeiska och internationella konferenser såsom EAACI, ESID och AAAAI.

**European Society for Immunodeficiencies (ESID)**, har återkommande internationella konferenser och utbildningar för läkare och forskare, se [esid.org](http://esid.org) .

**International Nursing Group for Immunodeficiencies (INGID)**, [ingid.org](http://ingid.org), anordnar internationella sammankomster i samarbete med ESID och den internationella patientorganisationen IPOPI, se [ingid.org](http://ingid.org) .

**IHAE International (HAEi)** har en omfattande internationell konferensverksamhet, se [haei.org](http://haei.org) .

**SWEHA** är ett svenskt rikstäckande samarbete mellan läkare för att beskriva sjukdomens omfattning i Sverige och dess konsekvenser för både den enskilda och samhället. Förhoppningen är också att detta samarbete ska resultera i ökad forskning och ökad förståelse för sjukdomen, samt förbättra diagnostiken och behandlingsmöjligheterna.

## Ytterligare information

### Informationsblad

Till flera av diagnostexterna i Socialstyrelsens kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd finns en kort sammanfattning i pdf-format som kan laddas ner, skrivas ut och användas i olika sammanhang. Sammanfattningen återfinns högst upp på respektive sida.

### Samhällets stödinsatser

Barn, ungdomar och vuxna med funktionsnedsättningar kan få olika typer av stöd och insatser från samhället. För mer information, se [Samhällets stöd](#).

### Kvalitetsregister

**RaraSwed** är ett nationellt kvalitetsregister för vård vid sällsynta hälsotillstånd. Syftet är att samla information som kan ge en helhetsbild av sällsynta hälsotillstånd i Sverige. Registret lanserades hösten 2023 och ska bidra till en nationellt sammanhållen vård och ett bättre omhändertagande av personer med dessa tillstånd.

[RaraSwed – Information till patienter](#)

### Övrigt

**Primär immunbristorganisationen (PIO)**, har informationsmaterial om bland annat primär immunbrist, råd inför förskola/skola, och tips för övergången från barn- till vuxensjukvård. Materialet kan beställas på PIO:s webbplats där det även finns en mall för ett personligt informationskort där diagnos och personliga ordinationer kan skrivas in.

[pio.nu](http://pio.nu)

**International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)**, den internationella organisationen där PIO ingår, har informationsmaterial om primära immunbrister och deras påverkan på hälsa och livsstil, se [ipopi.org](http://ipopi.org).

**WAO/EAACI guidelines** med rekommendationer för diagnostik, utredning och behandling, se [The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update](#).

**Allen Kaplans föreläsning** på Youtube om komplement, koagulations- och fibrinolyssystemens roll i hereditärt angioödem, se [The Importance of C1-INH for HAE](#).

### Databaser

I följande databaser finns sökbar information om sällsynta hälsotillstånd:

- OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, [omim.org](http://omim.org), sökord: angioedema, hereditary

- Orphanet, europeisk databas, [orpha.net](https://orpha.net), sökord: hereditary angioedema.

## Litteratur

Andersen MF, Longhurst HJ, Rasmussen ER, Bygum A. How not to be misled by disorders mimicking angioedema: a review of pseudoangioedema. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 169: 163–70. <https://doi.org/10.1159/000445835>

Ariano A, D'Apolito M, Bova M, Bellanti F, Loffredo S, D'Andrea G et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy* 2020; 75: 2989–2992. <https://doi.org/10.1111/all.14454>

Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018. 320: 2108–2121. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.16773>

Blohmé G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand* 1972. 192: 293–298. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1972.tb04818.x>

Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy and Clin Immunol* 2012; 130: 692–697. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.055>

Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112: 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.02.034>

Bork K, Machnig T, Wulff K, Witzke G, Prusty S, Hardt J. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 289. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01570-x>

Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148: 1041–1048. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.011>

Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A. et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 308–320. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.025>

Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T et al. HAWK, International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300–313. <https://doi.org/10.1111/all.13001>

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: 1444–1448. <https://doi.org/10.1056/NEJM197612232952602>

Nilsson S. Periodisk uppträdande sjukdomssymptom. *Läkartidningen* 1963; 60: 3661–3675.



Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med* 2017; 376: 1131–1140.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613627>

Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansutegui IJ, Aygören-Pürsün E et al. The International WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; 10: <https://doi.org/10.1111/all.15214>

Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren CF. Hereditary angioedema in Swedish adults: report from a national cohort. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 540–545. <https://doi.org/10.2340/00015555-2274>

Nygren A, Nordenfelt P, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J, Wahlgren CF. Swedish children with hereditary angioedema report good overall health and quality of life despite symptoms. *Acta Paediatr* 2016; 105: 529–534. <https://doi.org/10.1111/apa.13345>

Osler W. Landmark publication from The American Journal of the Medical Sciences: Hereditary angio-neurotic oedema. 1888. *Am J Med Sci* 2010; 339: 175–178. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181b2803f>

Quincke H. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatshefte Prakt Dermatol* 1882; 1: 129–131.

Reshef A, Kidon M, Lebovich I. The story of angioedema: from Quincke to Bradykinin. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2016; 51:121-139. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8553-8>

Sundler Björkman L, Persson B, Aronsson D, Skattum L, Nordenfelt P, Egesten A. Comorbidities in hereditary angioedema – A population-based cohort study. *Clin Transl Allergy* 2022; 12: e12135. <https://doi.org/10.1002/ctlt.12135>

Veronez CL, Csuka D, Sheikh FR, Zuraw BL, Farkas H, Bork K. The expanding spectrum of mutations in hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2229–2234. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.008>

Zanichelli A, Montinaro V, Triggiani M, Arcoleo F, Visigalli D, Cancian M. Emerging drugs for the treatment of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Expert Opin Emerg Drugs* 2022; 27: 103–110. <https://doi.org/10.1080/14728214.2022.2105834>

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: 821–827. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.021>

Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148: 164–172.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.015>

## Medicinsk expert/granskare/redaktion

Medicinsk expert som skrivit och reviderat textunderlaget är professor emeritus Janne Björkander, Wetterhålsan, Jönköping.

Berörda intresseorganisationer har getts tillfälle att lämna synpunkter på innehållet.

En särskild expertgrupp har granskat och godkänt materialet före publicering.

Informationscentrum för sällsynta hälsotillstånd vid Ågrenska i Göteborg ansvarar för redigering, produktion och publicering av materialet, se [agrenska.se](https://agrenska.se).

Illustrationer av ärftlighetsmönster är framtagna av Informationscentrum för sällsynta hälsotillstånd. Alla övriga illustrationer i kunskapsdatabasen är framtagna av AB Typoform.

Frågor?

Kontakta Informationscentrum för sällsynta hälsotillstånd vid Ågrenska, telefon 031-750 92 00, e-post [sallsyntahalsotillstand@agrenska.se](mailto:sallsyntahalsotillstand@agrenska.se).

## Om sidans innehåll

Informationen är inte avsedd att ersätta professionell vård och är inte heller avsedd att användas som underlag för diagnos eller behandling.

Senast uppdaterad: 2024-11-23

Publicerad: 2006-06-26

