
Anafylaktisk shock

EVA RYE RASMUSSEN, JAN TAGESEN, KRISTIANNA MEY

Anaphylactic shock

Anaphylactic reactions can potentially become very severe, and even lethal, if not treated correctly and in time. Several of the medications and materials regularly used by dentists may trigger anaphylactic reactions or shocks in predisposed patients. Deaths due to anaphylactic shock in the dentist's chair has repeatedly been described in the literature. It is therefore essential for dentists to recognize the symptoms of anaphylaxis and to be familiar with the treatment algorithm. This chapter describes the epidemiology, clinical presentation and pathophysiology of anaphylaxis. An updated overview of the recently proposed treatment algorithm, including a detailed guide to emergency airway management, is also presented. Finally, a case of severe anaphylactic shock in a dental setting is described and discussed.

Key words: Anaphylactic shock, emergency airway management.

Anafylaktisk shock

Introduktion

Anafylaksi er et begreb, der ikke er helt veldefineret. I sin bredeste forstand er det en relativt hurtigt indsættende reaktion, der skyldes en forudgående sensibilisering for en specifik agens. Anafylaksi kan

være allergisk og ikke allergisk betinget (1,2). I dette kapitel bliver de forskellige patofysiologiske mekanismer kort gennemgået, hvorefter der går mere i dybden med diagnostik og behandling af svær anafylaksi samt chok. Allergiske reaktioner i mundhulen generelt gennemgås andetsteds.

Definition

Der findes ikke en internationalt anerkendt definition af anafylaksi, men tilstanden kan opdeles i flere sværhedsgrader (Tabel 1). Visse forskere argumenterer for tilstedeværelsen af dyspnø eller hypotension for at stille diagnosen (3,4). World Allergy Organization anvender en definition baseret på tidsfaktor og symptomer (5,6). I indeværende kapitel vil begrebet anafylaksi blive anvendt i sin bredeste betydning, og fokus vil ligge på svær anafylaksi og chok. Anafylaktisk chok defineres som tilstedeværelse af chokerede organsystemer med heraf følgende livstruende systemisk påvirkning (Fig. 1)(1).

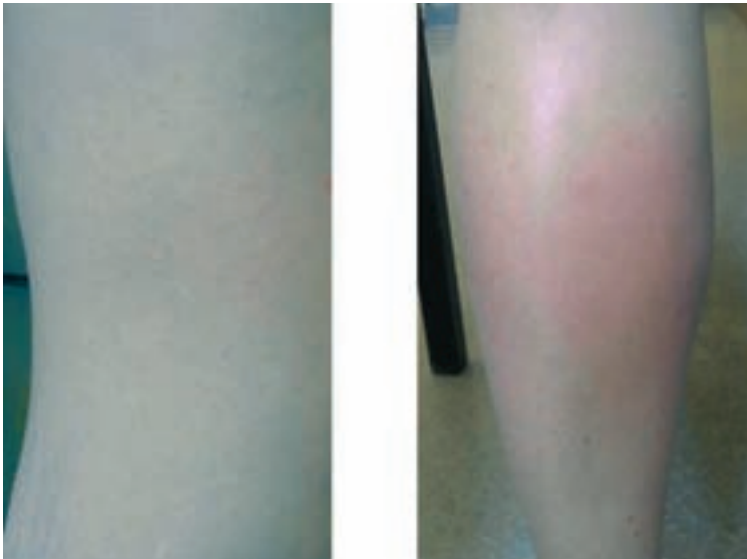
Tabel 1. Anafylaksi opdelt i sværhedsgrader. Ikke alle forskere anvender denne opdeling.

Sværhedsgrad	Symptomer (ikke alle er nødvendigvis til stede samtidigt)
Mild	Angst, urticaria, kløe, rødme, let angioødem, tæthed i næsen, let takykardi, opkastninger, lette mavesmerter
Moderat	Som ovenfor, herudover: Bronkospasme, hypotension, angioødem i luftveje med hørbar respiration, diarré, svære mavesmerter, savlen, konfusion
Svær	Som ovenfor, herudover: Luftvejskompromittering pga. angioødem eller bronkospasme, cyanose, inkontinens, svær hypotension, cirkulatorisk kollaps med bradykardi eller hjertestop, bevidstløshed

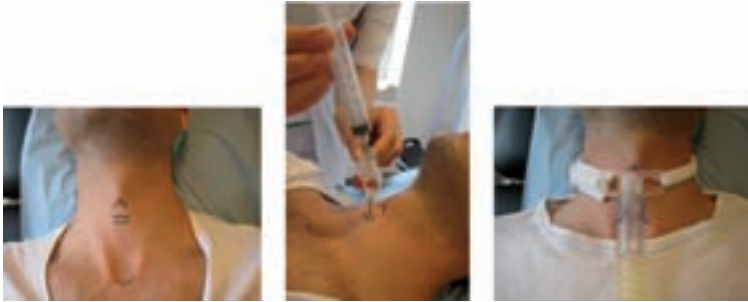
alvorligt forløb, men dette skal ikke forsinke korrekt behandling af mildere anfald, da også de kan progredierte uforudsigeligt (10). Korrekt behandling givet i tide er yderst effektiv (4).

Klinisk præsentation

Nældefeber er hos flere end 90 % første symptom på anafylaksi, men også andre hudmanifestationer som angioødem, kløe og rødme er hyppige (Fig. 2) (4,10). Tilstanden kan progredierte hurtigt med bl.a. åndenød, hjertebanken, svimmelhed, opkastning, inkontinens, mavesmerter, angst og konfusion progredierende til fulminant anafylaktisk shock med høj mortalitet forårsaget af kardiovaskulær kollaps og/eller luftvejsobstruktion (Fig. 1) (3,8). Larynxødem er specielt frygtet, da akut nødrakeotomi kan blive påkrævet (Fig. 3). Symptomer herpå er hæshed, stridor og savlen (11,12). Der er beskrevet tilfælde med dødelig udgang på få minutter ved fulminant anafylaktisk shock (5,8).



Figur 2. Billedet til venstre viser en patient med generaliseret kløe og urticaria. På højre side ses angioødem af underbenet hos samme patient.



Figur 3. Ved anlæggelse af nødtrakeostomi udpalperes thyroideabrusken/*cartilago thyroidea* (afmærket med et omvendt 'V') samt ringbrusken/*cartilago cricoidea* (øvre og nedre kant afmærket med lige streger). Mellem disse to bruske findes *membrana cricothyroidea*, der kan perforeres med skalpel eller et dertil indrettet nødtrakeotomisæt (som vist her). Når hullet er tildannet placeres tuben med det lange stykke nedad i trachea og fikseres sikkert med et bændel. Nederst på halsen er *jugulum* afmærket for overblikkets skyld.

Patofysiologi

Der findes fire undertyper (type I-IV) af hypersensibilitetsreaktioner, opdelingen er kontroversiel, men anvendes indtil videre fortsat (Tabel 2) (8,13). Ved samtlige typer af hypersensibilitet er der sket en forudgående sensibilisering af patienten, dvs. først ved en efterfølgende kontakt med den udløsende agens (allergenet), opstår reaktionen. Type I er den vigtigste i den aktuelle kontekst, da denne type reaktion opstår kort tid efter kontakt med allergenet og udgør langt den største andel af akutte behandlingskrævende anafylaktiske reaktioner (14). Type II og III hypersensibilitetsreaktioner forårsager ikke anafylaktisk shock, men andre kliniske tilstande, herunder serumsyge, som tandlæger sjældent vil træffe. Type II hypersensitivitetsreaktionen medieres af antistoffer (IgG) produceret i respons til fx blodtransfusion eller kroppens egne celler (fx skjoldbruskkirtlen ved myxødem). Type III reaktionen forårsages af antigen-antistof-komplekser, der forårsager vaskulær skade fx postinfektøs glomerulonephritis eller systemisk lupus erythematosus (1,3,13,14). Type IV-reaktionen er T-celle-medieret og kan

i sjældne tilfælde give choklignende systemiske symptomer, der dog oftest opstår 48-72 timer efter eksposition, hvorfor tandlæger sjældent vil komme i kontakt med sådanne patienter. Dog tilhører kontaktdermatitis og -mucositis denne type reaktion, og patienter kan søge tandlæge med lokale symptomer, fx efter at der er taget aftryk til protese. Latexallergi kan eksempelvis både forårsages af type I- og type IV-reaktioner, men det kliniske billede vil være forskelligt med hhv. systemisk straksreaktion, der kan udvikle sig til shock (type I), eller med lokal rødme, hævelse og dermatitis (type IV) (10,14).

Det anafylaktiske shock er medieret af immunglobulin E (IgE), der ved kroppens kontakt med allergenet binder sig til receptorer på immunsystemets mastceller og basofile granulocytter. Disse frigiver herved store mængder histamin, tryptase og andre vasoaktive samt kemotaktiske mediatorer. Denne proces forårsager vasodilatation, kløe, bronkokonstriktion og øvrige anafylaktiske symptomer (Fig. 1).

Visse lægemidler (fx morfin, nonsteroidale anti-inflammatoriske midler) og kontraststoffer kan potentielt udløse svære anafylaktiske reaktioner, inklusive chok, ved direkte at binde sig til mastceller og basofile granulocytter, hvorved histamin og andre mediatorer frigøres. Dette kaldes pseudo-allergiske reaktioner, og de kan ligeledes være fatale (2,3).

Udredning

Anafylaksi er en klinisk diagnose, og ofte vil det være tydeligt, hvilken agens, der har udløst reaktionen. Patienter med allergiske reaktioner, hvor allergenet ikke er sikkert identificeret, bør dog altid udredes allergologisk, da symptomerne kan blive tiltagende svære ved fortsat eksposition. Ved mistanke om en specifik agens laves oftest prik- eller lappetest, og ved svære reaktioner skal en evt. provokationstest foretages i fuldt anafylaksiberedskab. Der kan også tages blodprøver for en række allergener ved at måle allergenspecifikt IgE (10,14). I det akutte stadie kan niveauet af tryptase (øget niveau

Tabel 2. *Undertyper af hypersensibilitetsreaktioner.*

Undertype af hypersensitivitetsreaktion	Mekanisme	Symptomer/sygdomme (ikke udtømmende liste)
Type I	IgE-medieret aktivering og degranulering af mastceller og basofile granulocytter Frigivelse af histamin, tryptase og andre vasoaktive mediatorer "Straks-reaktion"	Urticaria, angioødem, rhinitis, mundkløe, bronkospasme, gastrointestinale symptomer, hoste, angst, hypotension progredierende til kardiovaskulært kollaps og chok
Type II	IgG binder sig til kroppens egne celler eller tilførte celler fx ved blodtransfusion IgG kan binde sig til og herved hæmme eller stimulere hormonreceptorer fx i skjoldbruskirtlen	Transfusionsreaktioner Autoimmune hudsygdomme Myxødem Graves' thyroiditis
Type III	Antistof-antigen-komplekser cirkulerer i blodbanen og forårsager skade på de små blodkar	Serumsyge Erythema multiforme Systemisk Lupus Erythematosus Postinfektios glomerulonephritis Drug fever
Type IV	T-celle- og makrofag-medieret Opstår oftest flere døgn efter eksposition for allergen	Dermatitis Kontaktseksem Eksantem

vidner om mastcelleaktivering) måles i blodet, men dette anvendes sjældent i praksis, da anafylaksidiagnosen oftest er ligetil (15).

Behandling

Den vigtigste prognostiske faktor for udfaldet af en svær anafylaktisk reaktion er, at behandleren tidligt erkender tilstanden, alarmerer og starter behandling. Så snart mistanken er vakt, må antianafylaktisk behandling prompte initieres for at undgå, at tilstanden progredierer med risiko for fatal udgang (Tabel 3). Som ved andre akutte kritiske tilstande gås frem efter ABCDE-princippet (*airways-breathing-circulation-disability-exposure*) (16), men oftest vil det kun være de første tre punkter, der tages stilling til i tandlæge-regi, da patienten hurtigt vil blive flyttet til et hospital: Er der frie luftveje (tænk specielt på aspirerede fremmedlegemer)? Trækker patienten vejret? Er der puls og blodtryk? Er anafylaksi den sandsynlige årsag til patientens tilstand, startes behandling som beskrevet herunder. En velfungerende intravenøs (alternativt intraossøs, såfremt andet ikke er muligt) adgang bør etableres tidligt i forløbet.

Adrenalin

Adrenalin udgør hovedbehandlingen af svær anafylaktisk reaktion og chok (Tabel 3). Medikamentet virker modsat af histamin og øvrige vasoaktive mediatorer, hvorved ødem, bronkokonstriktion og hypotension modvirkes, og ilttilførslen til vitale organer bedres (4,17). På grund af den store perfusion i tunge og mundbund vil adrenalin meget hurtigt blive optaget i blodbanen ved injektion her. Dette giver imidlertid en øget risiko for bivirkninger sammenlignet med injektion i lårmusklen, idet disses strukturers rigelige karforsyning udgør en øget risiko for intravasal injektion eller hurtig systemisk absorption (12,18). I forbindelse med den anafylaktiske reaktion kan forekomme omfattende ødem af læber og tunge (19), hvilket gør optagelsen af medicin i området mindre forudsigelig. Gravide skal ligeledes behandles med adrenalin, men grundet stor risiko for nedsat iltmætning hos fosteret, skal dette overvåges nøje (20).

Patienter, der har haft svær anafylaktisk reaktion eller shock, bør efterfølgende udstyres med en adrenalin-auto-injektor til brug ved fornyet anfald (21). Denne bør også medbringes ved efterfølgende besøg hos tandlægen.

Table 3. Behandling af anafylaksi tilpasses tilstandens sværhedsgrad.

Primær behandling	Voksne	Børn	Kommentarer
Anbring patienten i liggende stilling med eleverede ben (Trendelenburgs leje) Obs. Ved luftvejsobstruktion eller opkast aflåst sideleje eller siddende stilling			Grundet risiko for hurtig progression skal patienten observeres kontinuerligt, indtil denne indlægges på hospital. Transport med læge- eller tandlægeledsagelse
Adrenalin	0,3-0,5 mg i.m. (0,5-0,8 mg ved shock)	0,01 mg/kg i.m.	Gives umiddelbart og derefter hver 5.-15. min. til symptomerne på anafylaksi er svundet, og tilstanden stabil
Væskebehandling	Startdosis 1-2 l, herefter styret af blodtryk	Individuelt efter vægt og effekt	Anlæg stor intra-venøs adgang til hurtig infusion af NaCl eller kolloider. Hos børn kan intra-ossøs adgang være indiceret
Ilt på maske (5-10 l/min.)			Ilt gives til alle patienter med anafylaksi, da hypoksi er den hyppigste årsag til varige organskader

Sekundær behandling	Voksne	Børn	Kommentarer
Antihistamin, eksempelvis Tavegyl 1mg/ml	1-2 mg i.m.	0,0125-0,025 mg/kg i.m.	Når tilstanden er stabiliseret med adrenalin og væske, derefter hver 6. time efter behov
Kortikosteroid, eksempelvis Solu-Medrol	40-80 mg i.v.	2 mg/kg i.v.	Når tilstanden er stabiliseret med adrenalin og væske, derefter hver 12. time efter behov

Luftvejshåndtering

Bronkospasme behandles bedst med inhalation af β_2 -agonister, der vanligvis er yderst effektivt. Patienter med ødem af øvre luftveje skal behandles med adrenalininhalation på maske forbundet til et forstøverapparat med ilt. Larynxødem responderer oftest på denne behandling, men ved manglende effekt må der opnås sikre luftveje ved intubering eller nødtrakeotomi (4,10,15). Nødtrakeotomi kan foretages med enten skalpel og pean gennem membrana cricoidea (22) eller med et dertil designet nødtrakeotomisæt, der essentielt fungerer som et stort venflon, hvor der blot aspireres luft og ikke blod, når nålen er placeret korrekt i trachea (Fig. 3).

Ilt

Hypotensive patienter vil have nedsat ilttilførsel til vitale organer og skal behandles med ilt på maske med højt flow (4,15). Det er ikke nødvendigt at fugte ilten.

Optimal lejring

Patienter med tegn til hypoperfusion af organer (hypotension, cyanose, bevidsthedssløring) bør placeres på ryggen med eleverede ben (Trendelenburgs leje). Patienter, der kaster op eller har vejrtrækningsproblemer, bør dog placeres i aflåst sideleje eller sættes

på gulvet, for at undgå yderligere luftvejsobstruktion og aspiration (15).

Væsketerapi

Ved anafylaksi kan den udbredte vasodilatation forårsage, at op til en tredjedel af blodvolumen displaceres fra blodbanen til det omgivende væv. Det er vigtigt at opstarte væskebehandling hurtigt, specielt hos patienter, der fortsat er hypotensive efter adrenalinindgift (4,10,15). Almindeligt natriumklorid kan anvendes (1-2 liter), men ved svær hypotension anbefales i tillæg kolloider (10). Dette vil dog sjældent blive relevant i tandlægepraksis, da patienten skal flyttes hurtigt.

Kortikosteroider og antihistamin

Anbefalingen er at behandle svære anafylaktiske reaktioner og shock med kortikosteroider og antihistamin, men da det ikke har øjeblikkelig virkning, er denne behandling sekundær og kan evt. gives efter indlæggelse på hospital (4,10,15).

Profylakse

Patienter med kendt allergi bør selvsagt behandles uden brug af kendte allergener. Hos latexallergikere bør tandlægen specielt være opmærksom på afdækning, handsker og hætteglas, hvis gummemembran ofte indeholder latex (23). Patienter med kendte angioødemtilstande bør præmedicineres i henhold til gældende retningslinjer (12,24,25).

Differentialdiagnostik

Mange tilstande kan imitere svær anafylaksi og shock: Vasovagal tilfælde, hjerte- eller hjerneinfarkt, kardielle arytmier, epilepsi, astma, angstanfald, lungeemboli, hypoglykæmi og obstruktion af luftvejene ved aspiration af fremmedlegeme. Flere tilstande kan forårsage ødem i de øvre luftveje i forbindelse med tandbehandling.

Hereditært angioødem og angioødem forårsaget af de antihypertensiva, der hæmmer angiotensin-*converting enzyme* (ACE-inhibitorer) er hyppigst beskrevet i litteraturen (12,26,27).

Konklusion

Den vigtigste faktor for succesfuld behandling af svær anafylaksi og chok er erkendelsen af, at patienten er akut dårlig og skal behandles prompte. Hovedbehandlingen består af adrenalininjektion og understøttende terapi. Luftvejshåndtering og overvejelser om væsketerapi er yderst vigtig, da flertallet af fatale forløb er forårsaget af enten svær bronkospasme, ødem i luftvejene og/eller hypotensivt cirkulatorisk kollaps. Med relativt få opdaterede medikamenter og instrumenter kan tilstanden håndteres hurtigt og effektivt i tandlægepraksis, indtil patienten kan overflyttes til videre behandling.

Sygehistorie

En 39-årig ellers rask kvinde var henvist til knoglegenopbygning i overkæbens frontregion forud for implantatbehandling. Behandlingen var planlagt som et kortere indgreb i lokalanæstesi med anvendelse af peroral sedation i form af triazolam. Patienten havde ingen kendte allergier og havde intet dagligt medicinforbrug.

Patienten mødte en time inden behandlingsstart og blev præmediceret med 0,250 mg triazolam, 1,6 g penicillin og 600 mg ibumetin. Efter ca. 10 minutter blev patienten let utilpas, og der opstod urticaria på underarmene. Patienten var i øvrigt klinisk upåvirket. Blodtrykket blev målt til 146/89. Tilstanden blev tolket som mild anafylaksi, og 10 mg cetirizin blev ordineret. Inden dette blev givet, forværredes patientens tilstand drastisk. Hun angav varmfølelse i kroppen, universel kløe, følelse af hævelse i halsen, synkebesvær og åndenød. Hun var svimmel, nyste og i løbet af de næste minutter forværredes urticaria på underarme og bryst. Hun blev herefter ukontaktbar og stridorøs. Ambulance blev tilkaldt. I mellemtiden blev patienten lagt i Trendelenburgs leje, og man søgte at sikre frie luftveje ved bagoverbøjning af hovedet og trække

underkæben frem. Fornyet blodtryksmåling viste svær hypotension 64/42 mm Hg og takykardi 145 slag/min. På baggrund af disse kliniske fund blev diagnosen anafylaktisk shock stillet, og der blev injiceret 0,5 mg adrenalin i mundbunden. I løbet af kort tid kom patienten til bevidsthed, stridoren forsvandt, og blodtrykket steg til 83/66. Patienten var stadig utilpas og angav klumpførmelse i halsen. Da ambulancen ankom, blev der indgivet intravenøs antihistamin (1 mg clemastin) og kortikosteroid (40 mg methylprednisolonsuccinat). Blodtrykket steg efterfølgende til 113/67. Patienten blev tiltagende mere velbefindende, og blev indlagt på intensivafsnit til observation og videre behandling med antihistamin og kortikosteroid. Efter tre døgn blev patienten udskrevet velbefindende med recept på adrenalin auto-injektor og henvist til allergologisk udredning. Denne udredning viste senere, at patienten var allergisk over for penicillin. Hun fik efterfølgende foretaget det planlagte kirurgiske indgreb i lokalanæstesi uden komplikationer.

Diskussion

Det vigtigste for prognosen er hurtig diagnostik af den anafylaktiske reaktion, og tilstanden blev i dette tilfælde erkendt tidligt. Anfaldet progredierede hurtigt til fulminant shock med larynxødem, hvorfor der blev behandlet med adrenalininjektion i mundbunden. Jævnfør foreliggende forskning og retningslinjer givet her i kapitlet er dyb intramuskulær injektion dog at foretrække for at minimere risikoen for adrenalinrelaterede bivirkninger. Klinikken har efterfølgende anskaffet sig antihistamin og kortikosteroid til injektion, hvilket vil være med til at modvirke en eventuel efterfølgende opblussen i symptomerne. Denne sygehistorie understreger vigtigheden af opdateret udstyr og medicin til akutte tilstande i tandlægepraksis, samt at tandlæger holder sig a-jour med de nyeste retningslinjer indenfor akutbehandling.

REFERENCER

1. Malling H-J, Hansen KS. Anafylaksi. Ugeskr Laeger 2005;167:6646.
2. Rasmussen EHR, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioedema – assessment and treatment. Tidsskr Nor Lægeforen 2012;2391–5.
3. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: A review of causes and mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2002;110:341–8.
4. Malling H. Anafylaksi – Symptomer og behandling. Institut for Rationel Farmakoterapi 2011; November: <http://www.irf.dk/dk/publikationer>.
5. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. WAO Journal 2011;4:13–37.
6. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:389–99.
7. The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. An epidemiologic study of severe anaphylactic and anaphylactoid reactions among hospital patients : Methods and overall risks. Epidemiology 1998;9:141–6.
8. Malling H-J, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, Winther L. Medicinsk Kompendium. 17. udg. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2009.
9. Wilson MH, McArdle NS, Fitzpatrick JJ, Stassen LF a. Medical emergencies in dental practice. J Ir Dent Assoc 2009;55:134–43.
10. Kim H, Fischer D. Anaphylaxis. Allergy Asthma Clin Immunol 2011;7 Suppl 1:S6.
11. Tai S, Mascaro M, Goldstein NA. Angioedema : A Review of 367 Episodes Presenting to Three Tertiary Care Hospitals. Ann Otol Rhinol Laryngol 2010;119:836–41.
12. Rasmussen ER, Fast S, Tagesen J, Bygum A. Angioedema with and without urticaria – a dental perspective. Tandlaegebladet 2013;117 (6):474-480.
13. Edgar D, Sewell H, Playfair JHL. Textbook of Medicine. New York: Churchill Livingstone, 1997.

14. Rochford C, Milles M. A review of the pathophysiology, diagnosis, and management of allergic reactions in the dental office. *Quintessence Int* 2011;42:149–56.
15. Sharma R, Sinha R, Menon PS, Sirohi D. Management protocol for anaphylaxis. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:855–62.
16. Thim T, Krarup NH, Grove EL, Løfgren B. ABCDE – systematisk tilgang til patienter med kritisk sygdom. *Dan Med J* 2010;47:3264–6.
17. Sheikh A, Ya S, Sga B, Fer S. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock (Review). *Cochrane Database Sys Rev* 2012;1–17.
18. Knoll-Köhler E, Lewitzki O. Cardiohaemodynamic and plasma level responses to intraoral submucosal injection of adrenaline. *J Dent* 1991;19:236–40.
19. Gangemi S, Spagnolo EV, Cardia G, Minciullo PL. Fatal anaphylactic shock due to a dental impression material. *Int J Prosthodont* 2009;22:33–4.
20. Simons FER, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130: 597–606.
21. Malling H, Hansen KS, Mosbech H. Indikation for adrenalinautoinjektor efter anafylaksi. *Ugeskr Laeger* 2012;174:1741–34.
22. Hsiao J, Pacheco-Fowler V. Videos in clinical medicine. Cricothyroidotomy. *N Engl J Med* 2008;22:e25.
23. McEntee J. Dental local anaesthetics and latex: advice for the dental practitioner. *Dental Update* 2012;39:508–10.
24. Jurado-Palomo J, Muñoz-caro J, López-serrano M, Prior N, Cabañas R, Pedrosa M, et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:1–6.
25. 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. 2010;6:24.
26. Ogbureke KU, Cruz C, Johnson J V, Helfrick JF. Perioperative angioedema in a patient on long-term angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitor therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:917–20.

27. Bork KBS. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with HAE J Am Dent Assoc 2003; 1088–94.