

Angio-oedeem: Aliskiren

4171

Gebruikte afkortingen:

ACE: angiotensine converting enzyme

95% CI: 95% betrouwbaarheidsinterval

Datum literatuursearch: 27-11-2019

CONCLUSIE

Dit is geen contra-indicatie. Er is te weinig bewijs voor een verhoogd risico op angio-oedeem door aliskiren onder patiënten die eerder een angio-oedeem hebben meegemaakt. Er is slechts één casus van een patiënt die aliskiren heeft gebruikt na angio-oedeem bij het gebruik van ACE-inhibitoren, maar hierbij werd niet opnieuw angio-oedeem ontwikkeld [Amalio 2008].

Overige onderzoeken zijn observaties bij patiënten die niet eerder angio-oedeem hebben ontwikkeld. In een retrospectief cohortonderzoek was het risico op het ontwikkelen van angio-oedeem door aliskiren vergelijkbaar met dat van bèta-blokkers [Schlienger 2017]. Bij een meta-analyse van RCTs werd geen significante toename in de incidentie van angio-oedeem gezien na gebruik van aliskiren in vergelijking met placebo [Makani 2012]. In een ander retrospectief cohortonderzoek werd wel een verhoogd risico op angio-oedeem gezien, maar hierbij was de populatie klein (n=7) [Toh 2012]. Tot slot werd er bij een farmacovigilantie studie een verhoogde EBGM (maat voor relatie tussen geneesmiddel en event) gezien voor angio-oedeem bij aliskiren [Ali 2011].

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Mechanisme en achtergrond huidige bewaking: ACE-remmers zorgen voor accumulatie van bradykinine, hierdoor kan angio-oedeem ontstaan. Aliskiren (een renineblokker) interfereert niet met het bradykinine metabolisme, dus op basis hiervan is geen angio-oedeem bij aliskiren te verwachten. In de literatuur zijn gemengde risico inschattingen beschreven voor het ontwikkelen van angio-oedeem bij aliskirengebruik,

Angio-oedeem is potentieel levensbedreigend. Het oedeem is voorbijgaand van aard, maar kan soms enkele uren tot dagen blijven bestaan. Als oedeem van mondholte en strottenhoofd ontstaat, bestaat kans op een levensbedreigende obstructie van de luchtwegen. [Commentaren Medicatiebewaking contra-indicatie 75 Angio-oedeem]

PICO

P(atient)	Patiënten met angio-oedeem in verleden
I(ntervention)	Aliskiren
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Optreden angio-oedeem

PUBMED

Zoekterm:

("aliskiren"[Supplementary Concept] OR "aliskiren"[All Fields]) AND ("angioedema"[MeSH Terms] OR "angioedema"[All Fields])

Filter: Engels

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Geen relevante hits	-	-

EMBASE

Zoekterm:

angioedema AND 'aliskiren'/exp

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Geen relevante hits	-	-

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Zoekterm: ("aliskiren"[Supplementary Concept] OR "aliskiren"[All Fields]) AND ("angioedema"[MeSH Terms] OR "angioedema"[All Fields])

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Pubmed Montinaro V, Cicardi M. ACE inhibitor-mediated angioedema. Int Immunopharmacol. 2020 Jan;78:106081. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106081.	Resultaten: - Review van angio-oedeem geïnduceerd door ACE-remmers. - Aliskiren: - interfereert niet met bradykinine metabolisme. - Op basis van resultaten uit onderstaande studies wordt geconcludeerd dat het nog onduidelijk is dat het risico bij aliskiren op angio-oedeem vergelijkbaar is voor ACE-remmers. (meta-analyse White et al 2010: incidentie angio-oedeem bij aliskiren: 0,4%. RR = 0,31 (95%-BI 0,07-1,47) en 0,57 (95%-BI: 0,17-1,89) bij respectievelijk 150 mg en 300 mg aliskiren t.o.v. ACE-remmers. In de studie van Schlienger et al. 2017: geen verhoogd risico op angio-oedeem bij aliskiren t.o.v. betablokkers. Wel verhoogd risico gevonden van aliskiren-combinatie therapieën waaronder ACE-remmers t.o.v. betablokkers (OR= 3,29; 95%-BI 2,42-4,48). Verhoogd risico kan door ACE-remmer komen.)
Pubmed Schlienger RG, Angioedema Among Hypertensive Patients Treated with Aliskiren or Other Antihypertensive Medications in the United States Am J Cardiovasc Drugs. 2017 Dec;17(6):465-474	Resultaten - Cohortstudie van antihypertensiva gebruikers, waaronder aliskiren (n= 6673). Incidence ratio's (IR) van angio-oedeem bij aliskiren gebruik als monotherapie en fixed dose combination waren vergelijkbaar met andere antihypertensiva en bedroegen respectievelijk 1.71 (95% CI 0.74-3.37) en 1.27 (95% CI 0.41-2.96). IR bij aliskiren i.c.m. andere antihypertensiva bedroeg 2.93 (95% CI 2.31-3.66) - Case-controlstudie (N=15744 angio-oedeem gevallen) vergeleek aliskiren (n=89) met gebruikers van bèta-blokkers als controle (n=60.400). Het risico op angio-oedeem nam niet significant toe door aliskiren monotherapie of aliskiren in fixed dose combinations (aangepaste OR resp 0.99 (95% CI 0.45-2.20) en 1.06 (95% CI 0.40-2.76, (p>0.10)). Aliskiren i.c.m. andere antihypertensiva verhoogde het risico op angio-oedeem wel: aangepaste OR 3.29 (95% CI 2.42-4.48).

Schlienger RG et al. (deel 2)	- Verhoogde aangepaste OR bij combinatietherapie voornamelijk gedreven door gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren (aangepaste OR 7.03 95% CI 4.10-12.05); minder door ARBs (aangepaste OR 2.10 95% CI 1.22-3.63) of enig ander antihypertensivum (aangepaste OR 2.51 (95% CI 1.47-4.30)) Opmerkingen auteurs De aliskirengroep was veel kleiner dan groep die andere antihypertensiva gebruikten. Gegevens over o.a. ras ontbraken en waren patiënten ouder dan 65 jaar onder gerepresenteerd. Verder geven de auteurs aan dat er mogelijk sprake is van een misclassificatie-gerelateerde selectie bias door de manier van categorisatie in groepen antihypertensivagebruik. Opmerkingen SHB - Grote confidence intervals die bovendien niet altijd significant zijn
Pubmed Musini V M Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr; 2017(4): CD007066. Published online 2017 Apr 5.	Resultaten - Cochrane review op RCTs - Enkele FDA-rapporten waarbij angio-oedeem optrad na aliskirengebruik (n=4 cases). White 2010: angio-oedeem incidentie van 0.2% (150 mg) en 0.3% (300 mg) bij aliskirengebruik t.o.v. 0.5% bij placebo. Opmerkingen SHB - In het artikel van White 2010 (zie ook verderop) wordt geen vermelding gemaakt over de incidentie bij de placebogroep. Onduidelijk waar de waarde van 0.5% vandaan komt. De waarden zijn die van kortdurend aliskirengebruik.
Pubmed Joseph K et al In vitro comparison of bradykinin degradation by aliskiren, a renin inhibitor, and an inhibitor of angiotensin-converting enzyme J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015 Jun;16(2):321-7	Resultaten - In vitro studie (in medium, plasma en pulmonaire endotheelcellen) die laat zien dat renine bradykinine niet metaboliseert en dat aliskiren hierdoor ook geen invloed op bradykinine heeft. Een klein effect werd gezien bij de pulmonaire cellen wat impliceert dat aliskiren mogelijk invloed heeft op bradykinine door inhibitie van een niet-renine-afhankelijk enzym. Opmerkingen SHB - Mechanistische verklaring

Pubmed Toh S et al Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system Arch Intern Med. 2012 Nov 12;172(20):1582-9	Resultaten • In een retrospectieve observationele cohortstudie met 1.845.138 ACE-remmergebruikers, 467.313 AT-II-antagonistgebruikers en 4867 aliskirengebruikers traden respectievelijk 3301, 288 en 7 gevallen van angio-oedeem op gedurende een maximale vervolgperiode van 1 jaar. • De aangepaste HR's waren respectievelijk 3,04 (95% BI 2,81-3,27), 1,16 (95% BI 1,00-1,34) en 2,85 (95% BI 1,34- 6,04). Hierbij werd het optreden van angiooedeem tijdens het gebruik van bètablokkers als referentie gebruikt (HR=1). Opmerkingen auteurs Aantal patiënten op aliskiren was klein t.o.v. totale groep (n=7 t.o.v. N=3301 totaal). De auteurs noemen een aantal beperkende factoren van de studie. Afro-Amerikaanse afkomst is een mogelijke risicofactor voor angio-oedeem, informatie hierover was in 70% van de gevallen onbekend. Hiervoor is dus ook niet gecorrigeerd. Een andere variabele die niet beschikbaar was is roken. Bovendien kan het aantal gevallen van angio-oedeem onderschat zijn doordat misschien niet alle milde gevallen van angio-oedeem zijn vastgelegd in de databank.
Pubmed Makani H Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors Am J Cardiol. 2012 Aug 1;110(3):383-91.	Resultaten • Meta-analyse van RCT's • 2 trials met in totaal 5.141 patiënten die aliskiren gebruikten (ongeacht voorgeschiedenis angio-oedeem). • Incidentie van angio-oedeem was 0.13% (95% CI 0.08-0.19) bij aliskiren en 0.07% (95% CI 0.05-0.09) bij placebo. Dit is niet significant afwijkend. Opmerkingen auteurs • Vaak geen melding van bijwerkingen wanneer dit <1% voorkwam, hierdoor kan angio-oedeem gemist zijn. Door een run-in fase kunnen eveneens gevallen van angio-oedeem gemist zijn.
Pubmed Fisher N Renin Inhibitors J Clin Hypertens (Greenwich). 2011;13:662–666. ©2011 Wiley Periodicals, Inc.	Resultaten • Review • Cases beschrijven een incidentie van 0.06% angio-oedeem bij aliskiren • RCTs beschrijven een incidentie van oedeem van 0.4% bij aliskiren t.o.v. 0.5% bij placebo. Opmerkingen SHB • Onbekend waar de gegevens van de RCT vandaan komen.
Pubmed Ali AK Pharmacovigilance analysis of adverse event reports for aliskiren hemifumarate, a first-in-class direct renin inhibitor Ther Clin Risk Manag. 2011;7:337-44.	Resultaten • Retrospectieve farmacovigilantie analyse • Analyse van 1592 meldingen van bijwerkingen • Angio-oedeem gaf een Empirical Bayes Geometric Mean (EBGM) van 3.9 (95% CI 3.2-4.7)
Pubmed White W B Safety and Tolerability of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Combination with Angiotensin Receptor	Resultaten • Gepoolde data-analyse van 13 RCTs bij 12942 patiënten met hypertensie • 9616 patiënten in kortdurend gebruik groep (placebo controlled) • 3326 patiënten in langdurend gebruik groep (active-controlled)

Blockers and Thiazide Diuretics: A Pooled Analysis of Clinical Experience of 12,942 Patients J Clin Hypertens (Greenwich). 2010 Oct; 12(10): 765–775.	• Angio-oedeem incidentie van 0.2% bij kortdurend aliskiren monotherapie • Angio-oedeem incidentie 0.5% bij langdurend aliskiren monotherapie. Opmerkingen SHB • Geen vergelijking met placebo genoemd. • Gegevens over RR niet van toepassing; combinatietherapie aliskiren/ARB i.v.m. aliskiren monotherapie. Daardoor zeggen de getallen over incidentie weinig. • Gefinancierd door Novartis
Embase Anzuldua D, Aliskiren as an Alternative in a Patient With Life-Threatening ACE Inhibitor-induced Angioedema American Journal of Kidney Diseases, 2008-03-01, Volume 51, Issue 3, Pages 532-533	Case-report: een 40 jarige patiënte die eerder angio-oedeem ontwikkelde bij het gebruik van een ACE-inhibitor ontwikkelde niet opnieuw angio-oedeem na overstappen op aliskiren.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-behandelrichtlijn Urticaria en angio-oedeem oktober 2019	Geen vermelding omtrent Aliskiren

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Rasilez [aliskiren] 21-01-2019	4.3 Contra-indicatie: Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren 4.4 Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Er werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwelling van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld. Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers. Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren. 4.8 Ernstige bijwerkingen zijn onder meer anafylactische reacties en angio-oedeem die werden gerapporteerd tijdens de postmarketing fase en kunnen zelden optreden (minder dan 1 geval op 1.000 patiënten).

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	n.v.t.
----------------	--------

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	30 maart 2020