

CI angio-oedeem: Angiotensine receptor blokkers

4173

Afkortingen:

ARB = angiotensine receptor blokker (AT-II antagonist)

Datum literatuursearch: 15-8-2019

CONCLUSIE

Niet bewaken. Er is te weinig bewijs voor een verhoogd risico op angio-oedeem door ARB's onder patiënten die eerder een angio-oedeem hebben meegemaakt. In een retrospectief cohort onderzoek werd geen verhoogd risico gevonden op het ontwikkelen van angio-oedeem na gebruik van ARB's bij patiënten die al eens eerder angio-oedeem hadden gehad. In een ander retrospectief cohort onderzoek in patiënten zonder historie van angio-oedeem, was het risico op het ontwikkelen van angio-oedeem door ARB's vergelijkbaar met dat van bèta-blokkers, en ongeveer drie keer zo klein als dat van ACE-remmers. In twee meta-analyses waarin ARB-gebruik werd vergeleken met placebo of met gebruik van een ander antihypertensivum, werd geen verhoogd risico gezien op het ontwikkelen van angio-oedeem door ARB's. Historie van angio-oedeem werd in deze laatstgenoemde analyses niet meegenomen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dit is een gedeeltelijke herziening waarbij literatuur is meegenomen vanaf november 2011 ivm de bestaande risicoanalyse uit 2013.

Mechanisme en achtergrond huidige bewaking: ACE-remmers zorgen voor accumulatie van bradykinine, hierdoor kan angio-oedeem ontstaan. ARB's interfereren niet met het bradykinine metabolisme, dus op basis hiervan is geen angio-oedeem bij ARB's te verwachten. Toch zijn er gevallen bekend van het optreden van angio-oedeem na ARB-gebruik. Het mechanisme hiervan is niet bekend. [Rasmussen 2018]

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 CI 75]

PICO

P(atient)	Patiënten met angio-oedeem in verleden
I(ntervention)	AT-II-antagonisten
C(omparison / Control)	placebo
O(utcome)	Optreden angio-oedeem

PUBMED

Zoekterm: ("Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers" [Pharmacological Action] OR angiotensin receptor blockers) AND ("Angioedema"[Mesh] OR "angioedema")

Filters: vanaf 2011-11-01

Nieuw Ref 1 Rasmussen ER, Pottegård A, Bygum A, von Buchwald C, Homøe P, Hallas J. Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors - a nationwide registry-based cohort study. J Intern Med. 2019 May;285(5):553-561. doi: 10.1111/joim.12867. Epub 2019 Jan 8. PubMed PMID: 30618189.	Score literatuur = 3	Retrospectief cohort onderzoek. N= 5507 N=gebruikers van ace-remmers die angio-oedeem hebben doorgemaakt. Resultaten • 5507 personen die met ace-remmers behandeld werden en angio-oedeem ontwikkelden • Ze werden gevolgd vanaf 30 dagen na ontwikkelen angio-oedeem tot het opnieuw ontwikkelen van angio-oedeem of het einde van de studie periode. • Een deel van de patiënten werd doorbehandeld met anti-hypertensiva (N= 2794) en een deel kreeg geen anti-hypertensivum meer (N= 2713) • Gekeken werd wat het risico was op het ontwikkelen van angio-oedeem per antihypertensivum. • Controle groep waren personen die geen anti-hypertensivum meer kregen. • Doorgebruik van ACE-remmers: adjusted hazard ratio van 1.45 (95% BHI 1.19 tot 1.78). • Behandeling met ATII antagonisten: adjusted hazard ratio van 0.39 (95% BHI 0.30 tot 0.51) Opmerkingen auteurs • De omgekeerde associatie die werd gevonden met AT-II antagonisten moet niet geïnterpreteerd worden als een beschermend effect. Een mogelijke verklaring is dat artsen voorzichtiger zijn bij het voorschrijven van AT-II antagonisten in geval van angio-oedeem in het verleden en dat
---	-----------------------------	--

		ernstige gevallen uit voorzorg een ander antihypertensivum kregen. • Patiënten zijn geïncludeerd indien ze voldeden aan een bepaalde ICPC-code. De auteurs schatten in dat 40% van de patiënten met angio-oedeem een andere ICPC-code heeft gekregen zoals allergie of anafylaxie. Deze patiënten zijn niet meegenomen. • Patiënten werden pas gevolgd 30 dagen na 1^e keer optreden angio-oedeem. Events die binnen 30 dagen optraden zijn hierdoor niet meegenomen.
Nieuw Ref 2 Caldeira D, David C, & Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i>. 2012. 12(4), 263-277.	Score literatuur = 4	Systematische review en meta-analyse van studies die de tolerantie van ARB's onderzoeken in patiënten die intolerant zijn voor ACE-remmers. o.a. optreden van angio-oedeem is onderzocht in een sub-analyse. Deze sub-analyse wordt hier genoemd. Resultaten • 8320 patiënten met vroeger angio-oedeem zaten in de sub-meta-analyse waarin ARB werd vergeleken met placebo. • Incidentie angio-oedeem was bij ARB's was 0,12%, bij placebo 0,07%. • Relatief risico op angio-oedeem: 1.62; 95% CI 0.17-15.79. Opmerking auteur • Auteur noemt risico op angio-oedeem vergelijkbaar met placebo Opmerkingen SHB • Het risico op angio-oedeem heeft door lage incidentie een zeer groot betrouwbaarheidsinterval, dus niet met zekerheid te stellen dat het gelijk aan placebo is.

Voldoet niet aan PICO

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Ref 3 Toh S et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the reninangiotensin-aldosterone system. Arch Intern Med 2012;172:1582-9	studie n=2.317.318	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). De auteurs noemen een aantal beperkende factoren van de studie. Afro-Amerikaanse afkomst is een mogelijke risicofactor voor angiooedeem, 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.
Ref 4 Haymore BR et al. Use of angiotensin receptor blockers after angioedema with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Ann Allerg Asthma Immunol 2009;103:83-4.	metaanalyse n=3999	Update van ref. 5: 1 studie toegevoegd (n=2954). Placebogecontroleerde studie met 2954 patiënten die telmisartan kregen. In totaal 75 patiënten hadden eerder angio-oedeem ontwikkeld door een ACE-remmer, waarvan geen in de telmisartangroep en 1 in de placebogroep opnieuw angio-oedeem kregen. In de hele studie ontwikkelden 2 patiënten in de telmisartangroep en 3 in de placebogroep angio-oedeem. In combinatie met de data uit ref. 3 komt het risico op angio-oedeem bij gebruik van een AT-II-antagonist bij patiënten die eerder angiooedeem hebben gehad door een ACE-remmer op 2,5% (AT-IIantagonist mogelijke oorzaak). Dit risico is 1,5% voor de gevallen waarvan vastgesteld is dat de AT-II-antagonist de oorzaak van het angio-oedeem is. De auteurs concluderen onder andere dat angio-oedeem ook voor kan komen bij AT-II-antagonisten zonder eerder gebruik van ACEremmers.

Ref 5 Haymore BR et al. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a metaanalysis. Ann Allerg Asthma Immunol 2008;101:495-9.	Meta-analyse n=1045	3 studies geïncludeerd uit periode januari 1990-mei 2007: 1 gerandomiseerde, gecontroleerde studie met 1013 patiënten die candesartan kregen, waarvan 39 patiënten eerder angio-oedeem hadden ontwikkeld door een ACE-remmer. Hiervan ontwikkelden 3 patiënten opnieuw angio-oedeem: 2 patiënten eenmalig (ACEremmer gecontinueerd), 1 patiënt persisterend. In de placebogroep werd bij de 44 personen die eerder angio-oedeem door ACEremmers hadden ontwikkeld geen angio-oedeem waargenomen. De populatie was grotendeels blank (88%). 1 retrospectieve cohortstudie met 64 patiënten met eerder angiooedeem door een ACE-remmer. Hiervan waren 10 patiënten lost-tofollow-up, zodat uiteindelijk gegevens van 54 patiënten beschikbaar waren. 26 patiënten hiervan stapten over op een AT-II-antagonist. Na overstappen verdween het angio-oedeem bij 17 patiënten. Bij 4 patiënten werd nog een zeer milde vorm van angio-oedeem waargenomen (ernst en frequentie verwaarloosbaar volgens patiënten), bij 5 patiënten bleef het angio-oedeem bestaan. Van 2 gevallen kon na verder onderzoek worden aangetoond dat het angio-oedeem werd veroorzaakt door de AT-II-antagonist (8%). Ook bij 3 patiënten die geswitcht waren naar calciumblokkers bleef het angio-oedeem bestaan. 1 retrospectieve cohortstudie met 64 patiënten met eerder angiooedeem door een ACE-remmer (n=61) of AT-II-antagonist (n=3). Van de 61 patiënten stapten 6 over op een AT-II-antagonist, waarbij geen angio-oedeem optrad gedurende de follow-upperiode van gemiddeld 16,2 maanden. Bij de 3 patiënten met angio-oedeem door een AT-II-antagonist kon niet worden bepaald of deze eerder een ACE-remmer hadden gehad. De populatie was grotendeels Afro-Amerikaans (69%). Als de resultaten van alledrie de studies worden samengenomen, dan is het totale risico op angio-oedeem na overstappen van een
--	----------------------------	---

		ACE-remmer op een AT-II-antagonist 9,4% (AT-II-antagonist mogelijke oorzaak). Als bevestigd is dat het angio-oedeem is veroorzaakt door de AT-II-antagonist, dan is het risico 3,5%. In de update van deze meta-analyse (zie ref. 2) werd een lager totaal risico gevonden.
Ref 6 Agostoni A et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol 2004;114:S51-131.	review	Angio-oedeem als bijwerking van ACE-remmers is geen allergische reactie, maar een gevolg van de werking van de ACE-remmer. ACE-remming leidt tot verminderde afbraak van bradykinine. In deze situatie gaat aminopeptidase P een belangrijke rol spelen in het katabolisme van bradykinine in plasma. Patiënten die eerder door ACE-remmers geïnduceerd angio-oedeem hadden gehad, bleken een lagere aminopeptidase-P-concentratie te hebben. Er zijn meldingen van angio-oedeem bij gebruik van AT-II-antagonisten, al zijn deze minder frequent dan bij ACE-remmers. Het is onbekend of hierbij sprake is van dezelfde pathofysiologie als bij door ACE-remmers geïnduceerd angio-oedeem, aangezien ATII-antagonisten de bradykinineconcentratie niet meetbaar verhogen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat een hogere concentratie angiotensine-II, zoals veroorzaakt door gebruik van AT-II-antagonisten, de expressie van bradykininereceptoren verhoogt. Dit leidt mogelijk tot verhoogde binding van bradykinine. Het gebruik van ACE-remmers moet vermeden worden bij patiënten met erfelijk of verworven angio-oedeem.
Ref 7 Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010;6:15.	review	ACE-remmers kunnen een verergering van symptomen veroorzaken bij patiënten met erfelijk angio-oedeem. Er zijn 3 casus beschreven waarbij patiënten met erfelijk angio-oedeem die een ACE-remmer (n=1) of AT-II-antagonist (n=2) gebruikten angio-oedeem ontwikkelden. Angio-oedeem door ACE-remmers/AT-II-antagonisten ontstaat vaak binnen 1 week na het starten van de medicatie. Het kan echter ook na weken, maanden of zelfs jaren optreden. De incidentie van angio-oedeem door AT-II-antagonisten is lager dan de incidentie van angio-oedeem door ACE-remmers. Patiënten met meerdere episodes van idiopathisch angio-oedeem in de voorgeschiedenis hebben mogelijk een verhoogd risico op door ACE-remmers geïnduceerd angio-oedeem.

Nieuw Ref 8 Kim H, Baik SY, Yang SJ, Kim TM, Lee SH, Cho JH, Kim HS. Clinical experiences and case review of angiotensin II receptor blocker-related angioedema in Korea. <i>Basic & clinical pharmacology & toxicology</i>. 2019;124(1), 115-122.	Resultaten - Retrospectieve cohort studie 35560 patiënten kregen een ARB voorgeschreven. Deze personen hadden geen historie van angio-oedeem; eerder doorgemaakt angio-oedeem was een exclusie criterium. 26 patiënten (0,07%) had een angio-oedeem ontwikkeld. Van 6 hiervan werd vermoed dat het om een ARB-gerelateerd angio-oedeem ging (0,02% van totaal). Opmerking auteur: - Documentatie was niet altijd even goed waardoor er een risico op onderschatting is van het aantal opgetreden cases. Opmerking SHB: - Ter vergelijking: Geschat optreden angio-oedeem bij ace-remmers is 0.1-2.2% (Hoefnagel; NtvG; 2010)
Nieuw Ref 9 Reichman ME, Wernecke M, Graham DJ, Liao J, Yap J, Chillarige Y, Kelman JA. Antihypertensive drug associated angioedema: effect modification by race/ethnicity. <i>Pharmacoe pidemiology and drug safety</i>. 2017. 26(10), 1190-1196.	Resultaten - Retrospectieve cohort studie van gebruikers van ACE-remmers, ARB's en bèta-blokkers. Gekeken werd naar het optreden van angio-oedeem binnen 365 dagen. - Geïnccludeerd: 2,556,198 gebruikers van ACEIs, 974,558 gebruikers van ARBs, en 2,347,292 gebruikers van bèta-blokkers. Gebruikers die angio-oedeem in het verleden hadden waren uitgesloten. - Risico op angio-oedeem (Hazard ratio) bij ARB-gebruikers is 0.93 (95%BI 0.85-1.02) tov bèta-blokker gebruikers. - Ter vergelijking: risico angio-oedeem (HR) bij ACE-remmers: 2.91 (95% BI 2.75-3.07) tov bètablokker gebruikers. Opmerkingen SHB - Geen statistisch significant verschil ARB's met beta-blokkers. - Alleen personen ≥65 jaar meegenomen.
Nieuw Ref 10 Chapman N, Dixon F, Gupta AK. Incidence of angioedema in randomised controlled trials of angiotensin	Resultaten - Meta-analyse van RCT's. 15 trials met in totaal 107989 deelnemers zijn meegenomen waarin ARB's werden vergeleken met placebo of met andere antihypertensiva. - Risico op ontwikkelen angio-oedeem (odds ratio) was 0.69 [95% BHI 0.58 tot 0.81]).

receptor blockers: a meta-analysis. <i>European Heart Journal</i>. 2013. 34 (suppl_1), 1829. Alleen abstract beschikbaar.	- In een subgroep analyse werden 5 trials meegenomen die placebo-gecontroleerd waren. De odds-ratio voor het ontwikkelen van angio-oedeem was 0.74 [BHI 0.58 tot 0.96]. Opmerking SHB: - Uit het abstract is niet af te leiden of er iets is gedaan met personen die een historie van angio-oedeem hadden.
Nieuw Ref 11 Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, Bangalore S. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. <i>The American journal of cardiology</i>. 2012. 110(3), 383-391.	Resultaten - Meta-analyse van RCT's 19 trials met in totaal 35.479 patiënten die ARB's gebruiken (ongeacht voorgeschiedenis angio-oedeem). - Incidentie van angio-oedeem was 0,11% (95% BI 0,09-0,13) en 0,07% met placebo (95% BI 0,05-0,09). - In 7 trials die ARB direct vergeleken met placebo werd geen verschil gevonden tussen ARB's en placebo. OR = 1.18 (95% BHI 0,39-3,61, p=0,77).

Embase:

('angiotensin receptor antagonist'/exp OR 'angiotensin receptor antagonist') AND ('angioedema'/exp OR angioedema) AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND 'article'/it AND ('controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de)

Geen resultaten

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
farmacotherapeutische richtlijn urticaria. NHG. 2007	Noot 7: Angio-oedeem is een bekende bijwerking van RAS-remmers. Er lijkt geen relatie met geslacht, leeftijd of dosis te zijn, mogelijk wel met ras, met name het negroïde ras. De periode tussen start met RAS-remmer en het ontstaan van klachten van angio-oedeem varieert van 24 uur tot enkele jaren, 60% van de gevallen treedt in eerste week na start op. De symptomen ontwikkelen zich meestal binnen enkele uren. De klachten kunnen spontaan verdwijnen en later weer terug keren onder continuering van de RAS-remmer. Na staken van de RAS-remmer verdwijnt de zwelling in het algemeen binnen enkele uren tot dagen. In de literatuur worden patiënten beschreven die zowel op ACE-remmers als op Angiotensine II-antagonisten angio-oedeem ontwikkelden [Fuchs 2004, Rijnsoever 1999]. Als ACE-remmers bij het optreden van angio-oedeem worden vervangen door Angiotensine II-antagonisten is dat dus niet zonder risico (www.lareb.nl angio-oedeem).
NHG standaard CVRM	Geen vermelding

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Diovan [Valsartan] 15-03-2018	4.4: Ziektegeschiedenis van angio-oedeem Angio-oedeem, inclusief zwelling van de larynx en glottis die blokkade van de luchtweg veroorzaakt en/of zwelling van het gelaat, de lippen, pharynx en/of tong is gemeld bij patiënten die met valsartan werden behandeld; een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem ervaren bij het gebruik van andere geneesmiddelen, inclusief ACE-remmers. Als angio-oedeem optreedt, moet onmiddellijk met Diovan worden gestopt en Diovan dient niet opnieuw te worden toegediend (zie rubriek 4.8). 4.8: bijwerkingen soms: angio-oedeem
*vergelijkbare vermelding	
SPC Olmetec (Olmesartan) 16-07-2018 **vergelijkbare vermelding	4.8: bijwerkingen zelden: angioneurotisch oedeem
*losartan PCH **telmisartan teva, atacand (candesartan), eprosartan mylan, aprovel (irbesartan)	

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	14 november 2019