

CI Angio-oedeem: DPP-4-remmers

4174

Afkorting: omschrijving afkorting
 DPP-4-remmers: dipeptidylpeptidase-4-remmers
 DM2: diabetes mellitus type 2
 OR: odds ratio
 BI: betrouwbaarheidsinterval

Datum literatuursearch: 19-11-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken. Hoewel er verschillende case-reports zijn van patiënten die bij het gebruik van een DPP-4-remmer angio-oedeem ontwikkelden, werd dit niet gezien in grote meta-analyses van studies over saxagliptine en vildagliptine [Hirshberg 2014, Brown 2009]. Er werd wel een verhoogd risico gezien bij gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer en vildagliptine, maar niet wanneer er geen ACE-remmer in gebruik was. [Brown 2009] Ook een grote cohortstudie zag geen significant aantal gevallen van angio-oedeem bij het gebruik van vildagliptine [Williams 2019]. Bij een onderzoek naar het aantal gevallen van angio-oedeem in de Europese bijwerkingendatabank werd eveneens geen verhoogd rapportage risico gevonden bij het gebruik van DPP-4-remmers.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

DPP-4 breekt bradykinine en voornamelijk substance P af. Bradykinine kan leiden tot angio-oedeem. DPP-4-remmers zouden de afbraak van bradykinine kunnen remmen en hierdoor angio-oedeem veroorzaken. [Ejikeme 2021, Williams 2019]

Studies die een mogelijk interactie-effect beschrijven, zijn geëxcludeerd. Ook case-reports waarbij de patiënt naast een DPP-4-remmer een ACE-remmer gebruikte, zijn om deze reden geëxcludeerd.

PICO

P(atient)	Patiënt met angio-oedeem in verleden
I(ntervention)	DPP-4-remmers
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Invloed op optreden van angio-oedeem

Zoektermen:

PUBMED: (Angioedema) AND (linagliptin OR saxagliptin OR sitagliptin OR vildagliptin OR (Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor))

EMBASE: 'angioneurotic edema'/mj AND ('linagliptin'/mj OR 'saxagliptin'/mj OR 'sitagliptin'/mj OR 'vildagliptin'/mj OR 'dipeptidyl peptidase iv inhibitor'/mj)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van DPP-4-remmers op het ontstaan van angio-oedeem en studies naar de invloed van DPP-4-remmers op het ontstaan van angio-oedeem t.o.v. andere therapieën.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Hirshberg B, Parker A, Edelberg H, Donovan M,	Resultaten

Iqbal N. Safety of saxagliptin: events of special interest in 9156 patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2014 Oct;30(7):556-69 Meta-analyse	• 20 studies die saxagliptine monotherapie of combinatietherapie met metformine (n=8682) t.o.v. placebo of actieve controle (n=5645) onderzochten bij DM2-patiënten werden geïnccludeerd. • De incidence rate (IR) voor angio-oedeem was vergelijkbaar tussen behandelde patiënten en controles. • Saxagliptine werd geassocieerd met een verhoogd risico op overgevoelighedsreacties (HR 1.69, 95% BI 1.04-2.76).
Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. Hypertension. 2009 Sep;54(3):516-23. Meta-analyse	Resultaten • Data van fase III studies werden blind geëvalueerd op het optreden van angio-oedeem bij vildagliptine (n=8553) t.o.v. controle (n=5368, placebo of ander anti-diabeticum). Met deze data werd een analyse gedaan middels gepoolde data en meta-analyse. • Er was geen associatie tussen het gebruik van alleen vildagliptine en angio-oedeem t.o.v. controle (OR 0.44, 95% BI 0.14-1.38 bij de analyse op gepoolde data). Ook ongeacht dosering was er geen verhoogd risico op angio-oedeem wanneer alleen vildagliptine werd gebruikt. • Alleen bij patiënten die tevens een ACE-remmer gebruikten werd een verhoogd risico op angio-oedeem waargenomen (OR 4.57, 95% BI 1.57-13.28 bij de gepoolde data met meta-analyse). Het absolute risico op het optreden van angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van vildagliptine en een ACE-remmer is echter klein. Opmerking auteurs • Angio-oedeem was geen primair eindpunt in de geïnccludeerde studies en bovendien was de follow-up duur beperkt (24-52 weken). Opmerking SHB • Resultaten duiden op een mogelijke interactie tussen ACE-remmers en DPP-4-remmers, niet op een contra-indicatie.
Williams R, Kothny W, Serban C, Lopez-Leon S, de Vries F, Schlienger R. Association between vildagliptin and risk of angioedema, foot ulcers, skin lesions, hepatic toxicity, and serious infections in patients with type 2 diabetes mellitus: A European multidatabase, noninterventional, postauthorization safety study. Endocrinol Diabetes Metab. 2019 Jun 21;2(3) Cohort studie	Resultaten • 738.054 patiënten werden geïnccludeerd waarvan 20.973 vildagliptine gebruikten. Gelijktijdig gebruik met ACE-remmers kwam voor, maar was niet significant verschillend tussen behandelde patiënten en controles (patiënten die enig ander anti-diabeticum gebruikten). • Adjusted IRR's (incidence rate ratio) van geïnccludeerde studies voor angio-oedeem varieerde tussen de 0.87 en 3.71, waarvan geen enkele waarde significant was. Opmerkingen SHB • Controles werden eveneens behandeld voor diabetes, waarvan dit in sommige gevallen andere DPP-4-remmers dan vildagliptine was. Auteurs vermelden niet of dit significant verschilde of de data mogelijk beïnvloed heeft.
Lepelley M, Khouri C, Lacroix C, Bouillet L. Angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-induced angioedema: A disproportionality analysis of the WHO pharmacovigilance database. J Allergy Clin	Resultaten • Meldingen van angio-oedeem na gebruik van een ACE-remmer, DPP-4-remmer of een combinatie van beide werden geanalyseerd in de WHO farmacovigilantiedatabase. Histamine-gerelateerde meldingen werden geëxcludeerd. • Er werd een disproportionele analyse gedaan waarbij een ROR (reporting odds ratio) > 2 gezien wordt als significant. Dihydropyridine calciumantagonisten en GLP-1-analoga werden gebruikt als controles.

Immunol Pract. 2020 Jul-Aug Clinical communication – database onderzoek	- De ROR voor ACE-remmers bedroeg 5.69 (95% BI 5.61-5.78), waar de ROR van DPP-4-remmers 0.43 (95% BI 0.40-0.47) bedroeg. Opmerkingen auteurs - Er zou mogelijk sprake kunnen zijn van onderrapportage van angio-oedeem bij DPP-4-remmers, hoewel epidemiologische studies nog niet hebben aangetoond dat er een verhoogd risico zou zijn.
Ejikeme C, Nwachukwu C, Viechweg JL, Ejikeme I, Brescia M. DPP-IV Inhibitor-Associated Angioedema in Patient With Known History of ACE Inhibitor Angioedema. J Investig Med High Impact Case Rep. 2021 Jan-Dec Case-report	Resultaten - Een 69-jarige man werd opgenomen met oedeem in het gezicht en tong. De patiënt bleek eerder angio-oedeem ontwikkeld te hebben na het starten van een ACE-remmers. Bij deze tweede episode was de patiënt kortgeleden gestart met sitagliptine. Er was geen sprake van allergisch angio-oedeem. Opmerkingen auteurs - Mogelijk hebben patiënten die eerder angio-oedeem na een ACE-remmer kregen een lagere DPP-4-enzymactiviteit. Mogelijk werkt het effect van een ACE-remmer na staken nog ten minste een jaar door. Een combinatie van deze factoren kan het risico op angio-oedeem bij deze patiënt hebben vergroot.
Arcani R, Martinez S, Gayet S. Sitagliptin and Angioedema. Ann Intern Med. 2017 Jul 18;167(2):142-143 Case report	Resultaten 59-jarige man ontwikkelde 3 maanden na het starten van sitagliptine (50 mg per dag) angio-oedeem. Hij gebruikte verder geen andere medicatie dan metformine. - De angio-oedeem reageerde na 20 minuten niet op geïnhaliseerd adrenaline, i.v. antihistaminicum en methylprednisolon. I.v. toegediend adrenaline zorgde ook niet voor verbetering. - Toediening van C1-esterase-inhibitor en tranexaminezuur stopte de verergering van de angio-oedeem waarna het na 1 uur af begon te nemen. - Een week na stoppen van sitagliptine waren DPP-4-concentraties normaal. De patiënt bleek een genetische mutatie te hebben in stollingsfactor XII, wat kan leiden tot erfelijk angio-oedeem. Opmerkingen auteurs - Aangezien de patiënt niet op de initiële antihistaminicumtherapie reageerde, lijkt deze vorm van angio-oedeem bradykinine-gemedieerd te zijn.
Hermanrud T, Bygum A, Rasmussen ER. Recurrent angioedema associated with pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase IV. BMJ Case Rep. 2017 Jan 10;2017 Case-report	Resultaten - Een man van middelbare leeftijd werd op herhaaldelijk (47 episodes in één jaar) op de spoedeisende hulp behandeld met antihistaminica en corticosteroïden na herhaaldelijk optreden van zwelling van de tong en keel. Hoewel adrenaline eveneens weinig effect had, kreeg de man een EpiPen voorgeschreven. - Een C1-esterase-inhibitor had tijdens één episode enig effect. - De patiënt gebruikte ramipril, wat werd gestaakt. Desondanks bleven de episodes zich herhalen. Later bleek dat enkele dagen voor de eerste zwelling de patiënt gestart was met sitagliptine. Dit werd omgezet naar empagliflozine. Sindsdien heeft de patiënt nog 2 milde episodes van zwelling gehad.
Hamasaki H, Yanai H. The development of angioedema in a patient with type 2 diabetes due to a novel dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, anagliptin. Int J Cardiol. 2013 Oct 3;168(3):e106.	Resultaten - Een 60-jarige man ontwikkelde oedeem aan handen en gezicht 3 maanden na het starten van anagliptine (200mg/dag). Anagliptine werd gestaakt. - Na 2 weken waren alle symptomen verdwenen.

Case-report	
Saisho Y, Itoh H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and angioedema: a class effect? Diabet Med. 2013 Apr;30(4):e149-50	Resultaten - Een 69-jarige man startte op vildagliptine (2dd 50 mg). Een dag na starten ontwikkelde de man een gezwollen lip, gediagnosticeerd als angio-oedeem. - Vildagliptine werd omgezet in alogliptine (1dd 25mg). Het angio-oedeem verdween hierdoor en keerde in de 6 maanden daarna niet terug. Opmerking auteurs - Vildagliptine remt DPP-4 sterker, wat mogelijk leidt tot een groter risico op angio-oedeem. Opmerking SHB - Mogelijk is er sprake van een overgevoeligheid voor vildagliptine, maar niet voor alogliptine.
Case-report	
Gosmanov AR, Fontenot EC. Sitagliptin-associated angioedema. Diabetes Care. 2012 Aug;35(8):e60	Resultaten - Een 46-jarige vrouw werd behandeld met sitagliptine/metformine (2 dd 50/500 mg). Een week later ontwikkelde ze pruritis en ovaalvormige plaques, verspreid over de romp. Dit verergerde oedeem. Ze gebruikte al langere tijd losartan. - De patiënt was zelf gestopt met de sitagliptine/metformine. - Bij follow-up werd de patiënt ingesteld op metformine en gecontinueerd op losartan. De symptomen traden niet opnieuw op.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Betschel, S., Badiou, J., Binkley, K. et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. Allergy Asthma Clin Immunol 15, 72 (2019)	Adviseert om DPP-4-remmers te staken.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Januvia (sitagliptine) 05-10-2021*	<u>4.4 Overgevoeligheidsreacties:</u> Er zijn postmarketingmeldingen van ernstige overgevoeligheidsreacties bij met sitagliptine behandelde patiënten. Deze reacties zijn onder andere anafylaxie, angio-oedeem en exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom
SPC Trajenta (linagliptine) 18-05-2021**	Angio-oedeem wordt alleen vermeldt als mogelijk, zelden voorkomende bijwerking

* SPC saxagliptine vermeldt hetzelfde.

** SPC vildagliptine vermeldt hetzelfde.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	7 april 2022