

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			
Overig	Stof	Effect	
Duerr M. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:703-8. doi: 10.2215/CJN.07371009.	mTOR-remmers + ACE-remmers	retrospectieve analyse niertransplantatiepatiënten. - angio-oedeem bij 6.6% (9 van 137) op combinatie; 6 pat. gebruiken ong. 3 jaar ACE-remmer en problemen na start mTOR remmer; 3 pat. gebruikten > 195 dagen mTOR-remmer problemen na start ACE-remmer - angio-oedeem bij 1.2% (2 van 172) bij gebruik mTOR-remmer, en bij 2.2% bij gebruik ACE-remmer	
Rothermundt C. J Clin Oncol 2013;31:e57-8.	everolimus + lisinopril	angio-oedeem (oa zwelling tong, geen ademhalings-obstructie) 1 maand na start everolimus vanwege metastatic clear-cell renal cell cancer bij vrouw (58) op lisinopril sinds een jaar. Snel herstel na toediening corticosteroiden en staken beide middelen. Herstart everolimus en amlodipine (ipv lisinopril), geen problemen.	
Fuchs U. Transplantation 2005;79:981-3.	everolimus + enalapril, ramipril, losartan	angio-oedeem tong bij 5.3% harttransplantatiepatiënten (6 van 114) na start everolimus; de patiënten gebruikten chronisch een ACE-remmer of ATII-antagonist. Symptomen traden op 2-41 dagen na start everolimus.	
Jung M. Bone Marrow Transplant 2014;49:1448-9. Letter to editor. doi: 10.1038/bmt.2014.162. HSCT: post-hematopoietic stem cell transplantation	sirolimus + lisinopril	#1 man (41) op lisinopril ondergaat nonmyeloablative allogene HSCT; conditionering met oa alemtuzumab en bestraling. Start sirolimus als GVHD profylaxe op dag -1. Dag 12 post-transplantie zwelling lippen, daarom naar ICU voor monitoring en lisinopril gestaakt. Hoge sirolimuspiegel 20.5 ng/ml (target range 10 -15 ng/ml), normale C3 en C4 spiegel, C1 esteraseremmer 40 mg/dl (ref. 19-37 mg/dl); dosis sirolimus verlaagd. Behandeling, herstel angio-oedeem binnen 24 uur. Lisinopril vervangen door losartan, geen terugkeer angio-oedeem. #2 vrouw (47) op lisinopril ondergaat nonmyeloablative allogene HSCT; conditionering als bij #1. Start sirolimus als GVHD profylaxe op dag -1. Dag 10 post-transplantatie pruritische skin rash, gevolgd door zwelling oogleden, lip en gezicht. Licht verhoogde sirolimuspiegel 16.9 ng/ml, normale C3 en C4 spiegel; lisinopril gestaakt en sirolimus dosis aangepast. Symptomatische behandeling, symptomen verdwenen in een week zonder lisinopril maar met sirolimus. Wergroep Interacties Oncologische middelen 2018: opvallend (erg) hoge spiegels sirolimus.	
Stallone G. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2906-8.	sirolimus + ramipril	angio-oedeem (zwelling tong) bij 5 van 52 niertransplantatiepatiënten op sirolimus (Cmin 16-20 ng/ml), 1 maand na start ramipril; herstel na staken ramipril. Aantal maanden later, bij Cmin 8-12 ng/ml), herstart ramipril 2.5 mg/dag, geen problemen. Van de 52 pat hadden 31 vóór transplantatie ook al ramipril gebruikt, zonder problemen. Auteurs: deze 5 pat gebruikten allen 'hoge' doses van beide middelen, sirolimus Cmin 16-20 ng/ml (overige pat hadden Cmin 14 ng/ml), ramipril 5 mg/dag.	
Burdese M. Transplantation 2005;79:251-2.	sirolimus + enalapril sirolimus + ramipril	2 cases niertransplantatiepatiënten #1 urticaria-achtige erythemateuze huidlesie, 9 dagen na start sirolimus (ter vervanging tacrolimus) bij vrouw (54) op enalapril; herstel na staken enalapril en toediening prednison. #2 oedeem wang, ooglid, lippen, paresthesie, ademhalingsprobleem, een paar dagen na start ramipril bij man (61) op oa sirolimus.	

SPC Afinitor	everolimus + ACE-remmers	bij combi met een ACE-remmer kan verhoogd risico zijn op angio-oedeem. Frequentie bijwerking angio-oedeem: zelden (<1:1000)
SPC Rapamune	sirolimus + ACE-remmers	combi met ACE-remmers heeft geresulteerd in angio-oedeemachtige reacties. Verhoogde sirolimusconcentraties, bv vanwege interactie met sterke CYP3A4-remmers, kunnen (met of zonder gelijktijdige ACE-remmers) angio-oedeem ook potentiëren. In sommige gevallen verdween het angio-oedeem na stopzetting of na dosisverlaging van Rapamune. Bij combi met ACE-remmers zijn verhoogde percentages van een door middel van biopt bevestigde acute afstoting waargenomen. Patiënten op sirolimus dienen gecontroleerd te worden als zij tevens ACE-remmers gebruiken. Frequentie bijwerking angio-oedeem: vaak (1-10%). → Werkgroep Interacties Oncologische middelen: in tekst niet vermelden 'verhoogd % afstoting', bewijs lijkt niet sterk.
SPC Torisel	temsirolimus + ACE-remmers	voorzichtigheid vanwege mogelijk verhoogd risico op angio-oedeem (incl. vertraagde reacties die 2 maanden na de start van de behandeling voorkomen) bij combinatie met een ACE-remmer en/of calciumantagonist. Frequentie bijwerking angio-oedeem - Post-marketing: angio-oedeemachtige reacties gemeld bij enkele patiënten bij combi.
SPC Ramipril Accord, Cibcen, Renitec	mTOR-remmers + ramipril, benazepril, enalapril	mogelijk ↑ risico angio-oedeem bij combi met oa mTOR-remmers Frequentie bijwerking angio-oedeem: zeer zelden (< 1/10.000)
SPC Lisinopril Accord	lisinopril	niet genoemd
SPC Cozaar	losartan	mTOR niet genoemd. Frequentie bijwerking angio-oedeem: zelden (< 1/1000), soms in samenhang met andere gnm zoals ACE-remmers
Rothenburger M. J Heart Lung Transplant 2007;26:305-11.	everolimus + ACE-remmers	2nd German-Austrian Certican Consensus Conference: halen Fuchs 2005 aan. Nog 2 casus besproken bij de conferentie, geassocieerd met everolimus Cmin >12 ng/ml en toediening ACE-remmers; herstel na verlagen Cmin en staken ACE-remmer.
Mahé E. Dermatology 2007;214:205-9.	sirolimus	retrospectief: 8 cases van angio-oedeem bij niertransplantatiepatiënten op sirolimus. Bij 1 patiënt was de trigger waarschijnlijk start enalapril, bij 2 voedsallergie, bij 1 inspanning, bij 4 niet te bepalen.
Faisant C. J Clin Immunol 2016;36:95-102. doi: 10.1007/s10875-015-0228-3.		Retrospectief: 7998 cases of AE were reported between 1994 and 2013. Among these, 112 met the criteria for bradykinin-mediated AE with normal C1-inhibitor levels. On the 112 drug-AE, patients were treated with an ARB in 21% of cases (24 patients), or an ACEi in 77% of cases (88 patients), in combination with another treatment in 17 cases (mTORi for 3 patients, iDPP-4 for 1 patient, hormonal treatment for 7 patients). ENT involvement was reported in 90% of cases (tongue: 48.2%, larynx: 23.2%). The median duration of treatment before the first attack was 720 days, and the mean duration of attacks was 36.6 h. Forty-one percent (19/46) of patients relapsed after discontinuing treatment. CONCLUSION: Angioedema triggered by medication blocking the renin/angiotensin system is rare but potentially severe, with a high risk of recurrence despite cessation of the causative drug.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 30-9-2020: wijziging naar Nee/Nee (was Nee/Ja). Bij elk voorschrift voor een ACE-remmer geldt dat er een (kleine) kans is op angio-oedeem. Dat is bij combinatie met mTOR-remmer niet anders, ofschoon kans wel wat hoger, maar geen reden om de combinatie bij voorbaat al te vermijden. In de doelgroep niertransplantatie worden spiegels sowieso gemeten.

Aanleiding voor deze wijziging is een discussie met nefrologen uit een universitair medisch centrum omtrent het advies 'Vermijd combinatie'. De vraag is of vermijd combinatie wel gerechtvaardigd is, juist omdat ACE-remmers bijzonder belangrijk zijn gezien de proteinuria bij mTOR-remmers. Er lijkt wel een iets verhoogde incidentie te zijn bij de combinatie, maar absoluut gezien gaat het om kleine getallen. Voordelen wegen

waarschijnlijk op tegen de mogelijke nadelen. In de TRANSFORM studie zijn er ongeveer 1000 patiënten geweest die everolimus hebben gebruikt. Er zullen hier ongetwijfeld ook veel patiënten bij zijn geweest die een ACEremmer (of ARB) hebben gebruikt. Angio-oedeem is in de studieresultaten niet beschreven als AE. Navraag bij de sponsor van de studie levert op: in de everolimus arm gebruikten 232 patiënten een ACE-remmer kregen, in de MMF arm gebruikten 191 patiënten een ACE-remmer. In beide groepen kwam angio-oedeem 1x voor. Referenties TRANSFORM studie (resp 1- en 2 jaars resultaten):

-Pascual J ea. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure in renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2018;29:1979-91. doi:10.1681/ASN.2018010009

-Berger SP ea. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. Am J Transplant 2019;19:3018-34. doi:10.1111/ajt.15480.

GIC: niet meer te achterhalen waarom destijds is gekozen voor 'Vermijd combinatie'. De meeste SPCs ontraden niet maar geven het advies meer controle of voorzichtig zijn.

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 7 februari 2018: geen interactie (bewijs niet sterk), wel signaal gewenst want angio-oedeem is gevaarlijke bijwerking ('ernstscore E') en wil je weten als voorschrijver.

Opvallend: bij een aantal casus was de spiegel sirolimus hoog; in de praktijk zit men 'nog slechts zelden boven de 10 ng/ml'.

ATII-antagonisten niet meenemen, nog minder 'bewijs' dan voor ACE-remmers.

Stockley: evidence for and DDI is limited to reports of angioedema on concurrent use. The effect might be dose-related. these reports suggest that it would be prudent to be more alert to the possibility of angioedema, also for AT-II-antagonisten.

PubMed: zie referenties in de tabel. Niets op temsirolimus.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Nee	Nee	30 september 2020