

Angio-oedeem: mTOR-remmers

7302

Afkorting: mTOR = mammalian target of rapamycin

Datum literatuursearch: 04-01-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken. Angio-oedeem lijkt een bijwerking van de mTOR-remmers die vooral optreedt bij patiënten die tevens een ACE-remmer gebruiken. Hogere dosering of spiegels van de mTOR-remmer zijn mogelijk ook risicofactoren voor angio-oedeem.

In slechts één case-report werd een patiënte beschreven die in het verleden angio-oedeem heeft doorgemaakt en nu weer angio-oedeem ontwikkelde na de start van een mTOR-remmer. Zij gebruikte op dat moment geen ACE-remmer meer. Het opnemen van een contra-indicatiebewaking op basis van deze enkele casebeschrijving lijkt niet aangewezen.

In een serie van case-reports werd beschreven dat de meeste patiënten de combinatie mTOR-remmer en ACE-remmer door konden gebruiken na een eenmalig optreden van angio-oedeem, waarna zij later geen angio-oedeem meer ontwikkelden. De meeste van deze patiënten waren gestopt met het gebruik van acetylsalicylzuur, wat ook een uitlokkende factor voor angio-oedeem kan zijn.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Mogelijk farmacologisch mechanisme voor het optreden van angio-oedeem bij de combinatie van een ACE-remmer en een mTOR-remmer: gebruik van een ACE-remmer verhoogt de bradykininespiegels. mTOR-remmers kunnen endotheel-afhankelijke relaxatie geven in reactie op bradykinine. mTOR-remmers interfereren dus met de bradykinine pathway en verhogen zo het risico op angio-oedeem veroorzaakt door ACE-remmers.

PICO

P(atient)	Patiënt met angio-oedeem in de voorgeschiedenis
I(ntervention)	mTOR-remmers: everolimus, sirolimus en temsirolimus
C(omparison / Control)	Alternatieve immunosuppressieve behandeling zonder mTOR-remmer
O(utcome)	Het ontstaan van angio-oedeem

Zoektermen:

PUBMED:

("Angioedema"[Mesh]) AND (("Everolimus"[Mesh]) OR ("Sirolimus"[Mesh]) OR ("temsirolimus"[Supplementary Concept]))

EMBASE:

Angioedema AND everolimus OR sirolimus OR temsirolimus OR (mammalian target of rapamycin inhibitor)

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Auteur, titel, tijdschrift Louise K. Andersen, Jørgen E. Jensen, Anette Bygum. Second episode of	Score = 1 n = 1	Resultaten • Vrouw (51 jaar oud) had in het verleden angio-oedeem ontwikkeld tijdens gebruik van ramipril. Na het staken van deze ACE-remmer geen angio-oedeem meer

near-fatal angioedema in a patient treated with everolimus. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015; 115: 147e162 Case-report	gehad in de afgelopen 10 jaar. I.v.m. huidkanker was recent everolimus en mycopenolaat gestart, waarop patiënte na 2 maanden wederom angio-oedeem ontwikkelde. Nadat everolimus is gestaakt en vervangen door cyclosporine heeft patiënte geen angio-oedeem meer ontwikkeld. Opmerking auteurs • Artsen dienen er alert op te zijn dat patienten die eerder angio-oedeem hebben ontwikkeld bij gebruik van een ACE-remmer een hoger risico hebben op het ontwikkelen van angio-oedeem bij andere geneesmiddelen. Angio-oedeem is een potentiële bijwerking van de mTOR-remmers.
---	---

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werd slechts één case-report gevonden dat voldeed aan de PICO. Hieronder is een aantal studies opgenomen naar het optreden van de bijwerking angio-oedeem bij het gebruik van mTOR-remmers. Het gaat om patiënten zonder angio-oedeem in de voorgeschiedenis, of waarbij niet is beschreven dat sprake is van angio-oedeem in de voorgeschiedenis.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Emmanuel Mahé, et al. Angioedema in renal transplant recipients on sirolimus. Dermatology. 2007;214:205-209. Cross-sectionele studie	Resultaten • Van de 80 patiënten die sirolimus gebruikten, meldde 12 patiënten angio-oedeem. Bij 4 patiënten was het angio-oedeem na ontstaan beoordeeld en vastgesteld door een arts. Bij de overige 8 patiënten is angio-oedeem retrospectief vastgesteld. Geen enkele van deze patiënten had eerder angio-oedeem ontwikkeld. Gemiddeld 13 maanden na start van sirolimus werd de eerste episode van angio-oedeem gezien. Bij 10 patiënten loste het angio-oedeem spontaan weer op. Bij de andere 2 patiënten moest het angio-oedeem behandeld worden met medicatie. 5 patiënten gebruikten naast sirolimus ook enalapril. 2 patiënten gebruikten losartan. Bij 3 patiënten was een duidelijke trigger voor angio-oedeem in de vorm van lichamelijke inspanning of specifiek voedsel. Opmerking auteurs • In deze studie werd een hoge frequentie van angio-oedeem gevonden (15% vs 2,2-9,6% in eerdere studies). Deze studie kent een aantal beperkingen. Waaronder het ontbreken van een controlegroep. Ook werd het optreden van angio-oedeem in een aantal van de gevallen retrospectief vastgesteld op basis van de medische status. Informatie over de allergische of immunologische status van de patiënten ontbrak. Opmerking SHB • Het aantal van 12 patiënten met angio-oedeem is mogelijk groter dan daadwerkelijk vastgesteld was als een arts alle gevallen van angio-oedeem direct had beoordeeld. Onduidelijk of alle gevallen daadwerkelijk angio-oedeem betroffen. In deze studie behoeften slechts 2 patiënten met angio-oedeem

	behandeling hiervoor (beiden gebruikten tevens enalapril). Bij de overige patiënten ging het angio-oedeem binnen 48 uur vanzelf weer over. In andere studies moet een groter percentage van de patiënten met angio-oedeem worden opgenomen in het ziekenhuis. Ook is het optreden van angio-oedeem retrospectief vastgesteld in een groot aantal gevallen op basis van gegevens die mogelijk niet altijd goed gedocumenteerd zijn.
Piero Ruggenenti, et al. Effect of Sirolimus on Disease Progression in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and CKD Stages 3b-4. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(5):785-94. Gerandomiseerde gecontroleerde studie	Resultaten - Van de 21 geïnccludeerde patiënten die sirolimus gebruikten in aanvulling op conventionele behandeling, ontwikkelde 3 patiënten angio-oedeem. Deze 3 patiënten gebruikten allemaal ook een ACE-remmer. In de groep van 20 patiënten die enkel conventionele behandeling zonder sirolimus kreeg, ontwikkelde geen van de patiënten angio-oedeem. Opmerkingen auteurs - Sirolimus is onveilig bij de geïnccludeerde patiëntengroep. Vooral ook omdat in de studie patiënten zijn geïnccludeerd met ernstige nierfunctiestoornissen. De nierfunctieverslechtering die werd gezien gedurende de studie maakt dat sirolimus onveilig in gebruik is. Opmerkingen SHB - In deze studie werd vooral onderzoek gedaan naar nierfunctieverslechtering bij gebruik van sirolimus t.o.v. conventionele behandeling. Angio-oedeem was daarbij een 'toevallig gevonden' bijwerking. Deze studie is opgenomen in dit rapport omdat de opzet gecontroleerd is en alle gevallen van angio-oedeem goed gedocumenteerd zijn en beoordeeld door een arts.
Fuchs, et al. Immunosuppressive therapy with everolimus can be associated with potentially life-threatening lingual angioedema. Transplantation. 2005;79(8):981-3. Series van case-reports	Resultaten 114 patiënten zijn behandeld met everolimus in het afgelopen jaar. Bij 6 behandelde patiënten werd angio-oedeem van de tong gezien. Symptomen ontstonden 2 tot 41 dagen na start van everolimus. Bij al deze patiënten was dit de eerste keer dat zij angio-oedeem ontwikkelden. Alle patiënten gebruikten tevens acetylsalicylzuur en enalapril, ramipril of losartan. Na het optreden van angio-oedeem is acetylsalicylzuur gestaakt. Enalapril, ramipril of losartan en everolimus zijn in gelijke dosering gecontinueerd. Bij 5 patiënten werd sindsdien geen angio-oedeem meer opgemerkt. Bij 1 patiënt bleef angio-oedeem met dyspnoe terugkomen op dag 42 en dag 67. Nadat everolimus is gestaakt, is de patiënte vrij van angio-oedeem. Opmerking auteurs - Alle patiënten gebruikten al enige tijd een RAAS-remmer. Het ontstaan van angio-oedeem kon herleid worden naar het starten van behandeling met everolimus. Echter na het staken van acetylsalicylzuur waren de symptomen bij 5 van de 6 patiënten verdwenen. Om diverse redenen luidt de algemene aanbeveling niet om everolimus te staken bij het optreden van angio-oedeem. Alleen als angio-oedeem blijft terugkeren, is staken van everolimus in individuele gevallen noodzakelijk.
Hani Wadei et al. Sirolimus-induced angioedema. American journal of transplantation 2004; 4: 1002-1005 Case-reports	Resultaten Patiënt 1: 4 weken na herstart van sirolimus ontstaan verschijnselen van angio-oedeem (sirolimus was tijdelijk gestopt i.v.m. trombocytopenie). Geen comedatie met ACE-remmer of AT-2-antagonist of ASA. Onbekend of er een voorgeschiedenis van angio-oedeem is. Angio-oedeem verdween pas definitief na staken van sirolimus.

	Tacrolimus werd ter vervanging gestart en in de 21 maanden na follow-up werd geen angio-oedeem meer gezien. • Patiënt 2: na herstart van sirolimus ontwikkelde patiënt angio-oedeem (sirolimus was tijdelijk gestopt geweest en vervangen door tacrolimus i.v.m. trombocytopenie). Geen comedicaatie met ACE-remmer of AT-2-antagonist of ASA. Blanco voorgeschiedenis van angio-oedeem. Het angio-oedeem werd behandeld en sirolimus werd vervangen door cyclosporine. In de daaropvolgende 12 maanden heeft patiënt geen angio-oedeem meer ontwikkeld. • Patiënt 3: 2 weken na starten van sirolimus ontstaat angio-oedeem. Geen comedicaatie met ACE-remmer of AT-2-antagonist, wel ASA in gebruik. Blanco voorgeschiedenis van angio-oedeem. Angio-oedeem werd behandeld en behandeling met sirolimus werd gecontinueerd. Angio-oedeem kwam nogmaals terug na 2 dagdoseringen sirolimus, waarna cyclosporine werd gestart en sirolimus werd gestaakt. Opmerkingen auteurs • Alle drie patiënten waren van African-American afkomst. Mogelijke verklaring is dat deze groep meer gevoelig is voor de effecten van endogeen of exogeen bradykinine. • Patiënt 3 had hoge spiegels sirolimus, de andere twee patiënten hadden lage spiegels. Bij deze twee patiënten betrof het een recallenge met sirolimus. • Vroege diagnose van angio-oedeem en staken van het verdachte geneesmiddel i.c.m. hoge dosering steroïden en histamine receptor antagonisten zal het probleem van angio-oedeem oplossen. Opmerkingen SHB • Deze publicatie betrof de eerste beschrijvingen van angio-oedeem bij gebruik van sirolimus. De publicatie dateert uit 2004 en destijds werden de mTOR-remmers nog niet veelvuldig toegepast. Uit latere publicaties blijkt dat staken van de mTOR-remmer niet noodzakelijk is bij het éénmalig optreden van angio-oedeem.
Neil Roe et al. Breast cancer patient with everolimus-induced angioedema: a rare occurrence with potential for serious consequences. Journal of oncology pharmacy practice 2017; 23(4): 318-320. Case-report	Resultaten • Vrouw met angio-oedeem, waarschijnlijk veroorzaakt door de combinatie lisinopril (sinds 12 jaar in gebruik) met everolimus (7 maanden in gebruik). Geen informatie over angio-oedeem in de voorgeschiedenis. • Na behandeling van het angio-oedeem werden de ACE-remmer en everolimus beide gestaakt. Mogelijk zou in de toekomst everolimus weer gestart worden in lagere dosering, i.o.m. de oncoloog. Opmerkingen auteurs • Deze casus is uniek, omdat het angio-oedeem bij een vrouw betrof (eerdere casuïstiek van angio-oedeem was bij mannen) en omdat het een vertraagde reactie betrof, pas 7 maanden na start van everolimus. In eerdere case-reports werd angio-oedeem gezien binnen 2 maanden na start met de verdachte medicatie. • Verder onderzoek of angio-oedeem vaker voorkomt bij hogere dosering en/of bij gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer, is aangewezen.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC [Certican ®] 18-07-08*	Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: Certican is geassocieerd met het ontwikkelen van angio-oedeem. Bij de meerderheid van de gemelde gevallen kregen de patiënten ACE-remmers als comedicaatie.
*SPC Rapamune en SPC Torisel	

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	09-03-2021