

Angio-oedeem: sacubitril

7305

Afkorting: ACE: angiotensine-converterend enzym; ARB: angiotensine II-receptor blocker; ARNI: angiotensin receptor neprilysin inhibitor, BI: betrouwbaarheidsinterval; NYHA: New York Heart Association; RAS: renine-angiotensine systeem;

Datum literatuursearch: 09-11-2020

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Een meta-analyse laat een ongeveer 2 keer verhoogd risico op angio-oedeem door de combinatie van sacubitril/valsartan zien in vergelijking met RAS-remmers. [Li et al. 2017] Een recentere meta-analyse toont dit verhoogde risico echter niet aan. Bij deze meta-analyse is bovendien de neprilysine-remmer omapatrilat meegenomen, een middel dat niet op de markt is gekomen onder andere vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem. Hierdoor zou juist bij deze meta-analyse verwacht kunnen worden dat er ook een verhoogd risico zou zijn gevonden, maar dat was dus niet het geval. [Geng et al 2019] Enkele andere studies die niet in deze meta-analyses waren geïnccludeerd tonen een uiteenlopend beeld, maar voornamelijk dat er geen significante verschillen zijn m.b.t. het voorkomen van angio-oedeem t.o.v. controlegroepen. Er is één case-report gevonden waarbij angio-oedeem optrad na overstappen van een ACE-remmer op sacubitril/valsartan.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

ACE-remmers zorgen voor accumulatie van bradykinine, hierdoor kan angio-oedeem ontstaan (incidentie 1-2%) en daarom worden ACE-remmers bij deze contra-indicatie bewaakt. ARB's en aliskiren bezitten deze eigenschap niet (incidentie respectievelijk rond de 0,1% en 0,4%) en werden als niet-bewaken beoordeeld (2019-2020). Neprilysine zou echter ook bradykinine kunnen afbreken, waardoor remming ervan eveneens zou kunnen leiden tot angio-oedeem (incidentie rond de 0,5% volgens SPC). [Shi 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 contra-indicatie 75 Angio-oedeem]

De gecombineerde ACE-/neprilysine-remmer omapatrilat is vanwege o.a. het veelvuldig voorkomen van angio-oedeem niet op de markt gekomen. Dit middel bezat eveneens eigenschappen voor het remmen van aminopeptidase P, waardoor het volgens 3 mechanismen zou interfereren met bradykinine.

ARNI mag niet tegelijk worden gebruikt met ACE-remmers en wanneer van een ACE-remmer wordt overgestapt op ARNI, moet er 36 uur tussen het stoppen van de ACE-remmer en het starten van ARNI zitten. [SPC]

Doordat sacubitril alleen als combinatiepreparaat met valsartan bestaat, zal dit onderstaande resultaten hebben beïnvloed. Voor ATII-antagonisten is eerder (2019) geoordeeld dat ze geen klinisch relevant effect hebben op het (her)optreden van angio-oedeem.

PICO

P(atient)	Patiënt met angio-oedeem in voorgeschiedenis
I(ntervention)	Neprilysine-remmers
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Optreden van angio-oedeem

Zoektermen:**PUBMED: (Angioedema) AND ((sacubitril) OR (neprilysin inhibitor))**

Filters: Human, English, Dutch

EMBASE: 'angioedema'/mj AND ('enkephalinase inhibitor'/mj OR 'sacubitril'/mj)**OVERIG- voldoet niet aan PICO**

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Studies naar de invloed van neprilysine-remmers op het ontstaan van angio-oedeem die niet voldeden aan de PICO zijn hieronder opgenomen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Geng Q, Li S, Wang Z, Ren Y. Efficacy and safety of combined neprilysin and RAS inhibition in heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Int J Cardiol.</i> 2019 Oct 15;293:159-164 Meta-analyse	Resultaten - Er werden 12 studies met in totaal 21.212 patiënten met hartfalen geïnccludeerd waarbij therapie met RAS- en neprilysine remming (omapatrilat of sacubitril/valsartan) werd vergeleken met RAS-remming alleen. - De combinatie van RAS-inhibitie met neprilysine remming had een significante daling in mortaliteit door hartfalen en het ontstaan van nierfalen. Bij therapie met neprilysine remming kwamen hypotensie en duizeligheid vaker voor dan bij therapie met enkel RAS-inhibitie. - Er werd geen verschil in het aantal bijwerkingen gezien, waaronder angio-oedeem (bepaald bij 7 studies onder 16663 patiënten, OR 1.30, 95% BI 0.97-1.75). Heterogeniteit was bij deze bepaling laag ($I^2=23\%$). Opmerking auteurs - Door de korte follow-up zijn de langetermijneffecten op effectiviteit en veiligheid onbekend. - De doseringen van alle geneesmiddelen was verschillend tussen de studies. Opmerking SHB - Bij sommige klinische studies wordt gebruik gemaakt van een run-in periode. Hierin worden patiënten behandeld met ACE-remmers of de <i>study drug</i> en bij intolerantie geëxcludeerd van studiedeelname (PARADIGM-HF-studie). Het excluderen van patiënten die in deze run-in periode angio-oedeem ontwikkelen is een van de redenen van exclusie. Dit kan de gevonden risico's op angio-oedeem vertekend hebben. [ESC-guideline] - Auteurs noemen de studie van Li et al. 2017 wel, maar geven geen verklaring over het verschil in risico op het optreden van angio-oedeem. - Geïnccludeerde studies waren ook onderzoeken naar omapatrilat, een middel dat door o.a. verhoogd risico op angio-oedeem niet op de markt is gekomen. Er zou daardoor juist een verhoogd/hoger risico op angio-oedeem kunnen worden verwacht t.o.v. van de meta-analyse van Li, waarbij studies met omapatrilat bewust zijn geëxcludeerd. 4 van de 7 studies m.b.t. angio-oedeem werden ook door Li et al. 2017 geïnccludeerd.

Li B, Zhao Y, Yin B, Helian M, Wang X, Chen F, Zhang H, Sun H, Meng B, An F. Safety of the neprilysin/renin-angiotensin system inhibitor LCZ696. <i>Oncotarget</i>. 2017 May 31;8(47):83323-83333 Meta-analyse	Resultaten 5 studies onder hartfalen- en hypertensiepatiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan (n=4732) of een ACE-remmer/ATII-antagonist (n=4707) waarbij o.a. gekeken werd naar het ontstaan van angio-oedeem werden geïncludeerd. - Sacubitril/valsartan verhoogde het risico op het ontstaan van angio-oedeem significant (RR 1.93 95% BI 1.02-3.68). Heterogeniteit tussen de groepen was laag (I²=0%). Opmerking auteurs - De cases kwamen voornamelijk uit de PARADIGM-HF-studie (waarbij risicopatiënten geëxcludeerd waren) en Parameter-studie. Bij 2 studies was de follow-up erg kort, waardoor je mogelijk cases gemist hebt. - Hoewel de resultaten significant waren, was de p-waarde slechts 0.04. Opmerking SHB 4 van de 5 studies werden ook door Geng et al. gebruikt bij de meta-analyse voor het risico op angio-oedeem.
Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Düngen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. <i>N Engl J Med</i>. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620 RCT	Resultaten - Patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen werden gerandomiseerd naar behandeling met sacubitril/valsartan (n=2419, 2dd 97/103 mg) of valsartan (n=2403, 2dd 160 mg). Deze patiënten werden 35 maanden gevolgd (mediaan). - De kans op overlijden door cardiovasculaire complicaties of een ziekenhuis opname waren niet significant lager in de sacubitril/valsartan-groep. - Angio-oedeem kwam in de sacubitril/valsartan-groep significant vaker voor dan bij de valsartangroep (0.6% vs. 0.2%, p=0.02). Opmerking SHB - ACE-remmers worden met een incidentie van 1-2% wel bewaakt, ATII-antagonisten en aliskiren niet (incidentie respectievelijk rond de 0.1% en 0.4%). De incidentie van sacubitril/valsartan is grofweg vergelijkbaar met de incidentie van angio-oedeem bij aliskiren.
Shi V, Senni M, Streefkerk H, Modgill V, Zhou W, Kaplan A. Angioedema in heart failure patients treated with sacubitril/valsartan (LCZ696) or enalapril in the PARADIGM-HF study. <i>Int J Cardiol</i>. 2018 Aug 1;264:118-123 RCT	Resultaten 4203 patiënten met hartfalen werden behandeld met sacubitril/valsartan t.o.v. 4229 controles die met enalapril werden behandeld. - Bevestigd angio-oedeem kwam bij 0.45% van de patiënten die werden behandeld met sacubitril/valsartan voor t.o.v. 0.24% van de patiënten die werden behandeld met enalapril. Het relatieve risico op het ontwikkelen van angio-oedeem was niet significant verhoogd (RR 1.9 95% BI 0.8-4.5). - Procentueel gezien kwam angio-oedeem vaker voor bij negroïden mensen dan bij niet-negroïden mensen, maar de incidentie bleef laag.

	Opmerkingen auteurs - Patiënten die eerder intolerant en/of angio-oedeem hadden gehad, waren geëxcludeerd. Hierdoor kan je gevoelige patiënten gemist hebben en een vertekend beeld hebben verkregen. Opmerking SHB - Ondanks dat de auteurs een laag risico op het ontwikkelen van angio-oedeem hebben gevonden en er geen data was van patiënten die al eerder angio-oedeem hadden gehad, concluderen zij toch dat deze patiëntengroep het gebruik van sacubitril/valsartan moeten vermijden.
Supasyndh O, Sun N, Kario K, Hafeez K, Zhang J. Long-term (52-week) safety and efficacy of Sacubitril/valsartan in Asian patients with hypertension. Hypertens Res. 2017 May;40(5):472-476 RCT	Resultaten 341 patiënten met hypertensie werden na 8 weken (dubbel-blind) nog 52 weken gevolgd (open-label) en behandeld met sacubitril/valsartan (in doseringen van 200-400 mg per dag). - Er was slechts 1 patiënt die angio-oedeem ontwikkelde waarna sacubitril/valsartan gestaakt werd.
Kario K, Sun N, Chiang FT, Supasyndh O, Baek SH, Inubushi-Molessa A, Zhang Y, Gotou H, Lefkowitz M, Zhang J. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Hypertension. 2014 Apr;63(4):698-705 RCT	Resultaten - Hypertensiepatiënten werden behandeld met sacubitril/valsartan (100-400 mg per dag, n=297) of placebo (n=92). - Er kwam bij geen van de patiënten angio-oedeem voor. Opmerking SHB - De follow-up was slechts 8 weken. Hoewel angio-oedeem meestal aan het begin van de behandeling optreedt.
Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. Am J Hypertens. 2004 Feb;17(2):103-11 RCT	Resultaten - Omapatrilat werd toegepast als initiële, substitutie of add-on therapie. In totaal werden 6 maanden lang 12.668 hypertensiepatiënten behandeld met omapatrilat t.o.v. 12.634 patiënten met enalapril. - Omapatrilat verlaagde de bloeddruk significant beter dan enalapril. - Het relatief risico op het ontstaan van angio-oedeem was groter voor patiënten behandeld met omapatrilat (incidentie 2.17%) dan enalapril (incidentie 0.68%, RR 3.17 95% BI 2.52-4.12). De angio-oedeem door omapatrilat was daarnaast significant ernstiger dan bij enalapril. Opmerking SHB - Omapatrilat is uiteindelijk niet op de markt gekomen door een hogere mortaliteit en vaker voorkomen van angio-oedeem. Vermoedelijk kwam dit doordat dit geneesmiddel een combinatie was van neprilysine remming met ACE-inhibitie i.p.v. neprilysine remming met ATII-antagonisme, zoals sacubitril/valsartan.

Norberg H, Bergdahl E, Lindmark K. Safety and Tolerability of Initiating Maximum-Dose Sacubitril-Valsartan in Patients on Target Dose Renin-Angiotensin System Inhibitors. Cardiovasc Ther. 2019 Aug 1;2019:6745074 Prospectief cohort onderzoek	Resultaten • 66 patiënten met HF (voornamelijk NYHA II-III) werden omgezet van therapie met een ACE-remmer of ARB naar sacubitril/valsartan (2 dd 200 mg) en 12 maanden lang gevolgd. • Geen van de patiënten ontwikkelde angio-oedeem. Opmerking auteurs • Er werden voornamelijk blanke mensen geïnccludeerd die normale doseringen van ACE-remmers en ARB's goed verdroegen; deze groep heeft sowieso een laag absoluut risico op het ontwikkelen van angio-oedeem. • De studiepopulatie was klein en had daardoor een (te) lage power, maar was gemiddeld wel ouder dan eerdere RCT's, waardoor de populatie waarschijnlijk beter overeenkomt met de real-world HF populatie.
Adie S, Bitar A, Hanigan S, Pogue K, Koelling T, Dorsch M. Real-World Prevalence of Adverse Events After Initiating Sacubitril/Valsartan Compared With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Systolic Heart Failure. J Card Fail. 2019 May;25(5):412-413 Retrospectieve cohort studie	Resultaten • Patiënten die sacubitril/valsartan (n=195) of een ACE-remmer of ARB (n=205) gebruikten werden geïnccludeerd. • Er werd geen verschil gezien in het optreden van angio-oedeem tussen de sacubitril/valsartan-groep en de controles.
Raheja H, Kumar V, Kamholz S, Hollander G, Shani J. Life Threatening Angioedema Due to Valsartan/Sacubitril With Previously Well-Tolerated ACE Inhibitor. Am J Ther. 2018 Jul/Aug;25(4):e508-e509 Case-report	Resultaten • 52-jarige Afrikaans-Amerikaanse man met HF werd gezien op de SEH, 2 dagen nadat hij was gestart met sacubitril/valsartan. Daarvoor had hij lisinopril gebruikt en was hier 2 dagen voor de start van sacubitril/valsartan mee gestopt. • De man had last van tachypnea en tachycardie met normale bloeddruk en gezwollen lippen, tong epiglottis en larynx. • De man werd behandeld met methylprednisolon, difenhydramine en famotidine. Hij werd 3 dagen later ontslagen.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Yancy CW et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017 Aug 8;70(6):776-803	The use of ARNI is associated with the risk of hypotension and renal insufficiency and may lead to angioedema, as well. Use of an ARNI is associated with hypotension and a low-frequency incidence of angioedema. ARNI therapy should not be administered in patients with a history of angioedema because of the concern that it will increase the risk of a recurrence of angioedema. (Mogelijk wordt hier enkel bedoeld op omapatrilat, uitspraak gebaseerd op expert opinion)

ESC-Guideline on Acute and Chronic Heart Failure 2016	Geen specifieke vermelding, behalve de opmerking omtrent PARADIGM-HF-studie, zie 'Aanvullende opmerkingen'.
NHG-standaard Hartfalen 2010	Geen vermelding.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Entresto (sacubitril/valsartan) 21/09/2020	4.3 Contra-indicaties Bekende voorgeschiedenis van angio-oedeem die verband houdt met eerdere behandeling met een ACE-remmer of ARB (zie rubriek 4.4). 4.4 Waarschuwingen Angio-oedeem is gemeld bij patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan. Als angio-oedeem optreedt, moet sacubitril/valsartan onmiddellijk worden stopgezet en moet passende behandeling en controle worden geboden tot verschijnselen en klachten volledig en aanhoudend zijn verdwenen. Het mag niet opnieuw worden toegediend. In gevallen van bevestigd angio-oedeem waarbij de zwelling beperkt is gebleven tot het gezicht en de lippen, is de aandoening over het algemeen zonder behandeling verdwenen, hoewel antihistaminica nuttig zijn geweest bij het verlichten van klachten. Angio-oedeem geassocieerd met larynxoedeem kan dodelijk zijn. Wanneer er sprake is van betrokkenheid van de tong, glottis of larynx waardoor waarschijnlijk een luchtwegobstructie wordt veroorzaakt, moet snel een passende behandeling, bijv. adrenalineoplossing 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) worden toegediend en/of dienen maatregelen te worden genomen om vrije luchtwegen te garanderen. <u>Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem zijn niet onderzocht.</u> Aangezien zij een hoger risico kunnen hebben op angio-oedeem, is voorzichtigheid geboden als sacubitril/valsartan bij deze patiënten wordt gebruikt. Sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van angio-oedeem die verband houdt met eerdere behandeling met een ACE-remmer of ARB of met erfelijk of idiopathisch angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Negroïde patiënten hebben een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van angio-oedeem (zie rubriek 4.8). 4.8 Bijwerkingen Angio-oedeem is gemeld bij patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan. In PARADIGMHF werd angio-oedeem gemeld bij 0,5% van de patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan, tegen 0,2% van de patiënten die behandeld werden met enalapril. Een hogere incidentie van angio-oedeem werd waargenomen bij negroïde patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan (2,4%) en enalapril (0,5%) (zie rubriek 4.4).

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	-
----------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	9 maart 2021