

Levensbedreigende bijwerking na toevoegen van DPP-4-remmer sitagliptine aan enalapril

Carina Bethlehem ^{a*}, Vincent G. Haver ^b en Krijn Dekens ^c

^a Internist-intensivist, Intensive Care, De Tjongerschans, Heerenveen.

^b Arts-assistent, Intensive Care, Martini Ziekenhuis, Groningen.

^c Ziekenhuisapotheker, RVE farmacie, Martini Ziekenhuis, Groningen.

* Correspondentie: Carina.Bethlehem@tjongerschans.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Bethlehem C, Haver VG, Dekens K. Levensbedreigende bijwerking na toevoegen van DPP-4-remmer sitagliptine aan enalapril. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:1637.

Kernpunten

- Bradykinine en substantie P spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van angio-oedeem door ACE-remmers.
- Toevoeging van een DPP-4-remmer aan ACE-remming blokkeert de twee belangrijkste routes om bradykinine en substantie P te metaboliseren, waardoor het risico op angio-oedeem toeneemt.
- Gelijktijdig voorschrijven van DPP-4-remmers en ACE-remming raden wij sterk af bij patiënten met angio-oedeem in de voorgeschiedenis.
- Goede rapportage van angio-oedeem is noodzakelijk om meer duidelijkheid te krijgen over de ernst van het probleem en patiëntengroepen met een verhoogd risico.

Inleiding

Angio-oedeem is gelokaliseerd subcutaan of submucosaal oedeem door extravasatie van vocht. Het ontstaat vooral op plaatsen met relatief los bindweefsel, zoals in het gelaat en de bovenste luchtwegen. Angio-oedeem ontstaat meestal plotseling en kan in korte tijd progressief zijn. Door de mogelijke lokalisatie in de luchtwegen is deze zwelling potentieel levensbedreigend.

Wij beschrijven een patiënt met levensbedreigend angio-oedeem na het toevoegen van sitagliptine aan de chronisch gebruikte medicatie.

Ziektegeschiedenis

Patiënt F is een 54-jarige man met in de voorgeschiedenis hypertensie, diabetes mellitus type 2, hartfalen, depressie en morbide obesitas. Deze patiënt bemerkte thuis een spontaan ontstane progressieve zwelling rond de mond, waarvoor zijn vrouw het alarmnummer belde.

ABSTRACT

Life-threatening side effect after adding sitagliptin to enalapril

INTRODUCTION

Angioedema is localised subcutaneous or submucosal oedema due to extravasation of fluid with a predominance for occurring in the face or airway. Because of the sudden onset with possibility of rapid progression it can be life-threatening.

DESCRIPTION

We describe the case of a patient with life-threatening angioedema after adding the dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor sitagliptin to enalapril. Angioedema persisted for multiple days despite treatment with H₁ and H₂ antihistamines and glucocorticoids. Absence of response to this therapy in combination with the history and course of the disease make a bradykinin-mediated etiology of the angioedema likely.

DISCUSSION

Inhibiting angiotensin-converting enzyme and DPP-4 inhibits two important routes to eliminate bradykinin, which can explain the development of angioedema in our patient. There are some case reports of angioedema caused by the combination of a DPP-4 inhibitor and ACE inhibition, although structured clinical evidence is weak.

CONCLUSION

We recommend to avoid the combination of DPP-4 inhibitors and ACE inhibitors in patients with previously known angioedema. Alertness to the risk of developing angioedema can prevent under-reporting of this potentially life-threatening side effect.

Bij aankomst zag het Mobiel Medisch Team een aansprekbare, onrustige en benauwd ogende patiënt met een opvallende zwelling van lippen en tong en een toenevende stridor. De zwelling breidde zich ondanks intramusculaire toediening van adrenaline zo snel uit, dat er een indicatie was voor spoedintubatie. Endotracheale intubatie bleek niet mogelijk en er werd besloten tot een spoed-cricothyrotomie.

Deze canule werd op dag 2 op de operatiekamer vervangen door een endotracheale tube, vanwege persisterend oedeem en onvoldoende mogelijkheid tot ventileren. Het lichamelijk onderzoek bij opname toonde

Tabel 1 Thuismedicatie van patiënt F

Medicijn	Dosering
Enalapril	1 dd 20 mg oraal
Furosemide	1 dd 40 mg oraal
Metoprolol	1 dd 12,5 mg oraal
Acetylsalicylzuur	1 dd 80 mg oraal
Atorvastatine	1 dd 80 mg oraal
Nitroglycerine	zo nodig sublinguaal; niet gebruikt op dag van opname
Gliclazide	1 dd 120 mg oraal
Metformine	1 dd 1000 mg oraal
Sitagliptine	1 dd 100 mg oraal
Omeprazol	1 dd 40 mg oraal
Paroxetine	2 dd 20 mg oraal

Tabel 2 Aanvullend laboratoriumonderzoek

Bepaling	Uitslag	Referentiewaarde
Tryptase	5,3 µg/L	<11,4 µg/L
C1-esteraseremmeractiviteit	1,41 E/mL	0,76-1,33 E/mL
Complement C3	164 mg/dL	90-180 mg/dL
Complement C4	35 mg/dL	10-40 mg/dL
Antistoffen tegen C1q	4 AE/mL	<70 AE/mL

behoudens het angio-oedeem geen bijzonderheden. Het laboratoriumonderzoek bij opname leverde geen aanvullende informatie.

De gebruikte medicatie staat vermeld in tabel 1. Dit werd gecontroleerd bij de thuisapotheek. Patiënt gebruikte geen vrij verkrijgbare medicatie zoals NSAID's. De enige medicatiewijziging in de afgelopen maanden was het toevoegen van sitagliptine, 93 dagen voorafgaand aan opname. De ACE-remmer enalapril gebruikte patiënt sinds 1998, hij had nooit eerder angio-oedeem gehad. Bij IC-opname werd de thuismedicatie, met uitzondering van metoprolol, acetylsalicylzuur, omeprazol en paroxetine, tijdelijk gestaakt.

De werkdiagnose was angio-oedeem op basis van een bradykinine-gemedieerd mechanisme door het gebruik van ACE-remming in combinatie met sitagliptine. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor hereditair angio-oedeem of een verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie (tabel 2). Omdat de luchtweg reeds veiliggesteld was, werd afgezien van medicamenteuze behandeling van het angio-oedeem met C1-esteraseremmerconcentraat of icatibant. Wel werd behandeling gestart met prednisolon (50 mg per 24 uur intraveneus), clemastine tweemaal daags 2 mg intraveneus en ranitidine tweemaal daags 300 mg per sonde. Uiteindelijk nam het angio-oedeem geleidelijk af en kon patiënt

op dag 10 worden gedetubeerd, waarna het verdere herstel zonder problemen verliep. Sitagliptine en enalapril werden niet hervat.

Beschouwing

De in deze casus beschreven patiënt kreeg levensbedreigend angio-oedeem in de thuissituatie. Gezien het ontbreken van een allergische trigger of tekenen van allergische reactie, de lange tijd tot resolutie van het oedeem en het ontbreken van effect van behandeling met adrenaline, antihistaminica en steroïden, was er bij deze patiënt hoogstwaarschijnlijk sprake van bradykinine-gemedieerd angio-oedeem [1,2]. Dit is beschreven als gevolg van ACE-remming, ook na jarenlang gebruik. De langste periode tot ontwikkelen van angio-oedeem door ACE-remming in een recente studie is 5400 dagen [2].

De patiënt in de door ons beschreven casus gebruikte enalapril al 17 jaar zonder problemen. De huidige episode met angio-oedeem is ontstaan na het toevoegen van de dipeptidylpeptidase-4-remmer sitagliptine. Hieronder laten we zien dat deze combinatie gepaard gaat met een verhoogd risico op angio-oedeem.

Dipeptidylpeptidase-4-remmers

Sitagliptine is een oraal bloedglucoseverlagend middel dat de insulinesecretie verhoogt en de glucagonsecretie remt door via inhibitie van dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) het metabolisme van incretines te remmen. Het is in Nederland op de markt sinds 2007 en de frequentie van voorschrijven stijgt, ondanks dat het in de NHG-standaard momenteel alleen een plaats heeft als er dwingende redenen zijn om voor dit middel te kiezen [3]. In 2014 gebruikten 52.000 Nederlandse patiënten sitagliptine, 80% van de gebruikers kreeg dit middel voorgeschreven door de huisarts [4,5].

Naast bovengenoemde endocriene effecten vormt DPP-4 naast ACE een alternatieve route voor de afbraak van substantie P en bradykinine. Dit kan verklaren waarom angio-oedeem optreedt als bijwerking van DPP-4-remmers. Deze bijwerking werd al beschreven in postmarketinggegevens van sitagliptine [6]. Een review over de incidentie van angio-oedeem als bijwerking van een andere DPP-4-remmer (vildagliptine) toonde een verhoogd risico op het ontwikkelen van angio-oedeem voor patiënten die ACE-remming gebruikten naast vildagliptine in volledige dosering (*odds ratio* 4,57) [7].

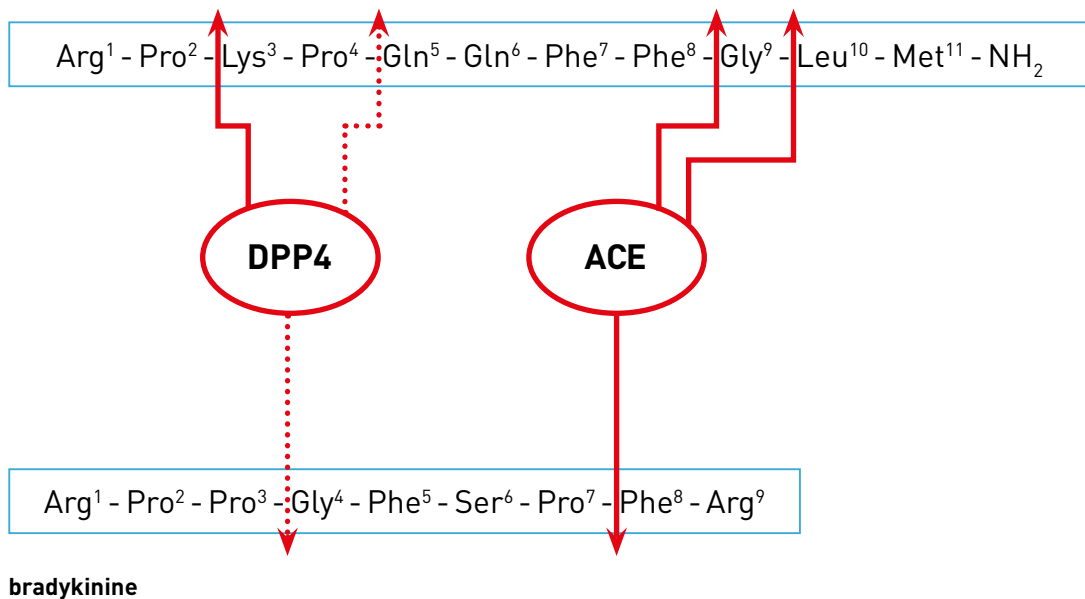
Casuïstiek

Er is casuïstiek die een soortgelijk verband tussen sitagliptine en angio-oedeem ondersteunt.

Bij een 56-jarige man werd toename beschreven van zowel frequentie als intensiteit van aanvallen van angio-oedeem na toevoegen van sitagliptine aan de ACE-remmer lisinopril, ondanks hoge doseringen steroïden. Aanvullende diagnostiek liet geen aanwijzingen zien voor C1-esteraseremmerdeficiëntie. Nadat lisinopril werd gestaakt namen

Figuur 1 De rol van angiotensine converterend enzym (ACE) en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) bij de afbraak van bradykinine en substantie P [10]

substantie P



De lijnen geven weer waar DPP-4 en ACE de bindingen in substantie P en bradykinine verbreken. De ononderbroken lijnen geven een onafhankelijke afbraakroute aan, de gestippelde lijn geeft een afbraakroute aan die afhankelijk is van voorafgaande hydrolyse.

intensiteit en frequentie van de aanvallen af, maar was patiënt niet volledig klachtenvrij. Na het stoppen van sitagliptine rapporteerde patiënt gedurende een follow-up van 19 maanden geen enkele aanval van angio-oedeem meer [8].

Een tweede patiënt presenteerde zich met recidiverend angio-oedeem sinds één maand. De klachten waren ontstaan twee maanden na het toevoegen van sitagliptine aan perindopril. Patiënt gebruikte zijn ACE-remmer al tien jaar zonder problemen. Patiënt werd onder andere succesvol behandeld met C1-esteraseremmerconcentraat en icatibant. Er zijn van deze casus geen gegevens bekend over het staken of continueren van de medicatie of de follow-up [9].

Pathofysiologie

Uit eerder onderzoek is bekend dat bij patiënten met ACE-remmer-geassocieerd angio-oedeem de DPP-4-concentratie in het bloed lager is dan in een controlegroep die ACE-remmers gebruikt en geen angio-oedeem ontwikkelde.

De hypothese is dat ACE-remmer-geassocieerd angio-oedeem wordt veroorzaakt door een verminderde afbraak van bradykinine. Bradykinine zorgt via activatie van de B₂-receptor voor vasodilatatie en verhoogde capillaire permeabiliteit. Daarnaast stimuleert bradykinine het vrijgeven van substantie P dat via de neurokinine-1-receptor voor vasodilatatie zorgt. In dierexperimenteel onderzoek blijken zowel bradykinine als substantie P een rol te spelen

in het ontstaan van ACE-remmer-geassocieerd angio-oedeem in de luchtwegen [10-12].

Het enzym ACE speelt een belangrijke rol bij de afbraak van bradykinine. DPP-4 zorgt voor een alternatieve metabole route om dit peptide af te breken. Als de activiteit van ACE is verminderd of wordt geremd door medicatie, wordt deze alternatieve route belangrijker voor zowel het omzetten van bradykinine als het inactiveren van substantie P [7,13].

In deze casus wordt door het combineren van een ACE- en een DPP-4-remmer op twee verschillende manieren ingegrepen in het metabolisme van bradykinine (figuur 1). Het is daarom aannemelijk dat het angio-oedeem is ontstaan door het toevoegen van een DPP-4-remmer.

Klinische implicaties

Hoewel de incidentie van ACE-remmer-geassocieerd angio-oedeem met 0,1 tot 0,7% relatief laag is, gaat het wereldwijd door de brede toepassing van ACE-remmers om een groot aantal patiënten [14]. Bij een toenemende combinatie van ACE-remmers met DPP-4-remmers is het belangrijk alert te zijn op een verhoogd risico op het ontwikkelen van angio-oedeem. Onderrapportage van angio-oedeem ten gevolge van deze combinatie ligt op de loer, omdat het risico bestaat dat de bijwerking enkel toegeschreven wordt aan het gebruik van de ACE-remmer.

Verder onderzoek en een goede rapportage van de bijwerkingen van DPP-4-remmers zijn nodig om een betere inschatting te kunnen maken van het risico op angio-oedeem en om groepen met een verhoogd risico te identificeren.

Vooralsnog is het, in afwachting van verder onderzoek, af te raden deze middelen te combineren bij patiënten met angio-oedeem in de voorgeschiedenis. Het is bekend dat patiënten die de ACE-remmer blijven gebruiken na een episode van ACE-remmer-geassocieerd angio-oedeem, een hoger risico hebben op een nieuwe episode van angio-oedeem [15]. Op basis van de huidige literatuur is niet te bepalen of het noodzakelijk is de ACE-remmer levenslang te staken bij alle patiënten met angio-oedeem door gelijktijdig gebruik van een DPP-4-remmer en een ACE-remmer. Mogelijk leveren de nadelen van het staken van ACE-remming bij deze patiëntengroep met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel en frequent voorkomen van microalbuminurie, op de lange termijn meer risico's op dan het continueren van alleen de ACE-remmer.

Op basis van de beschikbare gegevens zal per patiënt een individuele afweging gemaakt moeten worden over het vervolgbeleid. Omzetten van de ACE-remmer naar een angiotensinereceptorblokker lijkt een veilige optie, aangezien angio-oedeem bij gebruikers van deze middelen veel minder frequent voorkomt dan bij gebruikers van ACE-remmers [16].

Conclusie

Het toevoegen van de DPP-4-remmer sitagliptine aan de ACE-remmer enalapril vergroot de kans op het ontstaan van levensbedreigend angio-oedeem. Het lijkt hierbij te gaan om een groepseffect van deze middelen. Aangezien deze middelen geregistreerd zijn voor de behandeling van aandoeningen met een hoge incidentie en prevalentie, zal naar verwachting het gecombineerd gebruik en hiermee het risico op angio-oedeem als bijwerking toenemen. Wij pleiten voor een patiënt-specifieke afweging alvorens deze middelen gecombineerd voor te schrijven. ■

Literatuur

- 1 Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):474-81.
- 2 Faisant C, Armengol G, Bouillet L, et al. Angioedema triggered by medication blocking the renin/angiotensin system: retrospective study using the French national pharmacovigilance database. *J Clin Immunol*. 2016 Jan;36(1):95-102.
- 3 Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56(10):512-25.
- 4 Data en feiten 2014. Het jaar 2013 in cijfers. Den Haag: Stichting Farmaceutische Kengetallen; 2014 aug.
- 5 Data en feiten 2015. Het jaar 2014 in cijfers. Den Haag: Stichting Farmaceutische Kengetallen; 2015 aug.
- 6 JANUVIA (sitagliptin) prescribing Information. Whitehouse Station: Merck & Co; 2007.
- 7 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.
- 8 Beaudouin E, Defendi F, Picaud J, Drouet C, Pnard D, Moneret-Vautrin DA. Iatrogenic angioedema associated with ACEi, sitagliptin and deficiency of 3 enzymes catabolizing bradykinin. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014 May;46(3):119-22.
- 9 Millot I, Plancade D, Hosotte M, et al. Treatment of a life-threatening laryngeal bradykinin angio-oedema precipitated by dipeptidylpeptidase-4 inhibitor and angiotensin-I converting enzyme inhibitor with prothrombin complex concentrates. *Br J Anaesth*. 2012 Nov;109(5):827-9.
- 10 Lefebvre J, Murphey LJ, Hartert TV, Shan RJ, Simmons WH, Brown NJ. Dipeptidyl peptidase IV activity in patients with ACE-inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*. 2002 Feb;39(2 Pt 2):460-4.
- 11 Byrd JB, Touzin K, Sile S, et al. Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*. 2008 Jan;51(1):141-7.
- 12 Byrd JB, Shreevatsa A, Putlur P, Foretia D, McAlexander L, Sinha T, et al. Dipeptidyl peptidase IV deficiency increases susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced paratracheal edema. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:403-8.
- 13 Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angio-oedema. *Br J Pharmacol*. 2008 Mar;153(5):947-55.
- 14 Miller DR, Oliveria SA, Bertowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension*. 2008 Jun;51(6):1624-30.
- 15 Mahmoudpour SH, Asselbergs FW, Terreehorst I, Souverein PC, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Continuation of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy, in spite of occurrence of angioedema. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 15;201:644-5.
- 16 Toh S, Reichman ME, Houstoun M, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med*. 2012 Nov 12;172(20):1582-9.