



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9. September 2014  
EMA/554928/2014

## Beschränkung der kombinierten Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System (RAS) beeinflussen

Am 23. Mai 2014 befürwortete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur Beschränkungen für die Kombination verschiedener Arzneimittelklassen mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (RAS), ein Hormonsystem, das den Blutdruck und die Flüssigkeitsmengen im Körper kontrolliert.

Diese Arzneimittel (sogenannte „auf das RAS wirkende Arzneimittel“) gehören zu den folgenden drei Hauptklassen: Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB, manchmal als „Sartane“ bezeichnet), Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) und direkte Reninhemmer, wie etwa Aliskiren. Die Kombination von Arzneimitteln aus zwei dieser Klassen wird nicht empfohlen. Insbesondere Patienten mit diabetesbedingten Nierenproblemen (diabetische Nephropathie) sollten einen ARB nicht zusammen mit einem ACE-Hemmer erhalten.

Wenn die Kombination dieser Arzneimittel (duale Blockade) als absolut erforderlich erachtet wird, muss die Behandlung unter fachärztlicher Aufsicht mit einer engmaschigen Überwachung der Nierenfunktion, des Flüssigkeits- und Salzhaushalts und des Blutdrucks erfolgen. Dies würde die zugelassene Anwendung der ARB Candesartan oder Valsartan als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die eine solche Kombination benötigen, beinhalten. Die Kombination von Aliskiren und einem ARB oder ACE-Hemmer ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder Diabetes strikt kontraindiziert.

Das Gutachten des CHMP bestätigte die Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Agentur vom April 2014 nach der Beurteilung von Evidenz aus verschiedenen umfassenden Studien unter Beteiligung von Patienten mit verschiedenen vorbestehenden Herz- und Kreislauferkrankungen oder Diabetes Typ 2. Diese Studien ergaben, dass die Kombination aus einem ARB und einem ACE-Hemmer im Vergleich zur separaten Anwendung der Arzneimittel mit einem erhöhten Risiko für Hyperkaliämie (erhöhte Kalium-Konzentrationen im Blut), Schädigungen der Nieren oder niedrigem Blutdruck assoziiert ist. Darüber hinaus wurde kein signifikanter Nutzen einer dualen Blockade bei Patienten ohne Herzinsuffizienz festgestellt und man war der Ansicht, dass der Nutzen nur in einer ausgewählten Gruppe von Patienten mit Herzinsuffizienz, die für andere Behandlungen ungeeignet sind, gegenüber dem Risiko überwiegt. Diese umfassende Überprüfung der Evidenz, die sich auf alle auf das RAS wirkende Arzneimittel bezog, unterstützte die



Schlussfolgerungen einer vorherigen Überprüfung durch die EMA, die sich spezifisch mit Aliskiren enthaltenden Arzneimitteln befasste.<sup>1</sup>

Das Gutachten des CHMP wurde der Europäischen Kommission übermittelt, die im September 2014 endgültige EU-weite Beschlüsse verabschiedete.

### Informationen für Patienten

- Bei auf das RAS wirkenden Arzneimitteln handelt es sich um Arzneimittel, die auf ein Hormonsystem wirken, das hilft, den Blutdruck und die Flüssigkeitsmengen im Körper zu kontrollieren. Sie werden zur Behandlung von Erkrankungen, wie etwa Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz (wenn das Herz das Blut nicht so gut durch den Körper pumpen kann, wie es sollte), angewendet. Diese Arzneimittel können zu einer von drei verschiedenen Arzneimittelklassen gehören, die als ARB, ACE-Hemmer und direkte Reninhemmer (letztere werden durch das Arzneimittel Aliskiren repräsentiert) bezeichnet werden.
- In manchen Fällen wurden auf das RAS wirkende Arzneimittel aus zwei verschiedenen Klassen kombiniert, um die Wirkung zu verstärken. Allerdings weist die Überprüfung der neuesten Evidenz (empirische Belege) darauf hin, dass eine solche Kombination bei den meisten Patienten den Nutzen nicht steigert und die Risiken für niedrigen Blutdruck, erhöhte Kalium-Konzentrationen im Blut und eine mögliche Schädigung der Nieren erhöhen kann.
- Die Kombination von auf das RAS wirkenden Arzneimitteln wird daher nicht mehr empfohlen. Insbesondere Patienten mit Nierenproblemen im Zusammenhang mit Diabetes sollten ein ARB nicht zusammen mit einem ACE-Hemmer erhalten (die Anwendung dieser Arzneimitteltypen zusammen mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes oder Nierenproblemen bereits verboten).
- Bei einer kleinen Anzahl an Patienten (in den meisten Fällen mit Herzinsuffizienz) kann noch immer ein medizinischer Bedarf für die Kombination zweier Klassen dieser Arzneimittel bestehen. Wenn dies als absolut erforderlich erachtet wird, wird die Behandlung unter fachärztlicher Aufsicht mit einer engmaschigen Überwachung der Nierenfunktion, des Flüssigkeits- und Salzhaushalts und des Blutdrucks erfolgen.
- Patienten, die derzeit eine Kombination dieser Arzneimittel einnehmen oder Bedenken oder Fragen haben, sollte ihre Medikation beim nächsten regulären Termin mit ihrem Arzt besprechen.

### Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Beruhend auf der derzeitigen Evidenz wird eine duale RAS-Blockade durch die kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern, ARB oder Aliskiren bei keinem Patienten empfohlen. Insbesondere ACE-Hemmer und ARB sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht mehr gleichzeitig angewendet werden, und die bestehenden Gegenanzeigen für die Anwendung von Aliskiren zusammen mit entweder einem ARB oder einem ACE-Hemmer bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wurden bestätigt.
- In Einzelfällen, in denen die kombinierte Anwendung eines ARB und eines ACE-Hemmers als absolut unerlässlich erachtet wird, muss die Behandlung unter fachärztlicher Aufsicht mit einer

---

<sup>1</sup> *European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines* (Die Europäische Arzneimittel-Agentur empfiehlt neue Gegenanzeigen und Warnhinweise für Aliskiren enthaltende Arzneimittel). Verfügbar unter:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/02/news\\_detail\\_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

engmaschigen Überwachung der Nierenfunktion, des Elektrolythaushalts und des Blutdrucks erfolgen.

- Eine solche überwachte Anwendung würde die zugelassene Verabreichung von Candesartan oder Valsartan als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz beinhalten. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollte die duale Blockade jedoch auf jene begrenzt sein, die Mineralokortikoidantagonisten nicht vertragen und trotz einer anderen optimalen Therapie fortbestehende Symptome aufweisen.

Diese Empfehlungen beruhen auf einer detaillierten Überprüfung der verfügbaren Daten, einschließlich klinischer Prüfungen, Meta-Analysen und Veröffentlichungen, sowie dem Rat einer Gruppe von Experten für kardiovaskuläre Medizin.

- Es liegt beachtliche Evidenz aus umfangreichen klinischen Prüfungen vor, wie etwa ONTARGET<sup>1</sup>, ALTITUDE<sup>2</sup> und VA NEPHRON-D<sup>3</sup>, sowie aus Meta-Analysen, wie etwa der von Makani<sup>4</sup> (unter Beteiligung von mehr als 68 000 Patienten), aus denen eindeutig hervorgeht, dass eine duale RAS-Blockade mittels der kombinierten Anwendung von ACE-Hemmern, ARB oder Aliskiren im Vergleich zur Monotherapie insbesondere bei Patienten mit diabetischer Nephropathie mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse, einschließlich Hypotonie, Hyperkaliämie und Nierenversagen, verbunden ist. Dies ist besonders besorgniserregend, da diese Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen bereits zur Entwicklung einer Hyperkaliämie neigen.
- Die verfügbaren Wirksamkeitsdaten weisen darauf hin, dass eine solche duale Blockade für die allgemeine Patientenpopulation keinen signifikanten Nutzen liefert, wobei einige ausgewählte Subpopulationen von Patienten davon möglicherweise profitieren können. Für Patienten mit Herzinsuffizienz liegt gewisse Evidenz vor, dass das Hinzufügen eines zweiten auf das RAS wirkenden Arzneimittels Krankenhausaufnahmen reduzieren kann.
- Die bestehende Gegenanzeige der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern oder ARB mit Aliskiren enthaltenden Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), die auf den Daten aus der Studie ALTITUDE beruht, wurde angesichts der überprüften zusätzlichen Daten bestätigt.

Die Produktinformationen aller auf das RAS wirkenden Arzneimittel wurden entsprechend geändert.

Literaturhinweise.

1. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. (Prüfärzte von ONTARGET). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008; 358(15): 1547-59.
2. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. (Prüfärzte von ALTITUDE). Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012; 367(23): 2204-13.
3. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. (Prüfärzte von VA NEPHRON-D). Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med. 2013; 369(20): 1892-1903.
4. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013; 346: f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

---

## Weitere Informationen über das Arzneimittel

Auf das RAS wirkende Arzneimittel wirken, indem sie verschiedene Stufen des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) blockieren.

ARB (umfassen die Wirkstoffe Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan oder Valsartan) blockieren die Rezeptoren für ein als Angiotensin II bezeichnetes Hormon. Das Blockieren der Wirkung dieses Hormons ermöglicht es den Blutgefäßen, sich zu weiten, und hilft, die Menge an Wasser, das von den Nieren reabsorbiert wird, zu reduzieren. Somit senkt es den Blutdruck im Körper.

ACE-Hemmer (Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Spirapril, Trandolapril oder Zofenopril) und der direkte Reninhemmer Aliskiren blockieren die Wirkungen spezifischer Enzyme, die an der Bildung des Angiotensins II im Körper beteiligt sind (ACE-Hemmer blockieren das Angiotensin-konvertierende Enzym, während Reninhemmer ein als Renin bezeichnetes Enzym blockieren).

Auf das RAS wirkende Arzneimittel wurden in der Europäischen Union (EU) im Zuge zentraler und nationaler Zulassungsverfahren zugelassen und sind in der EU weitläufig unter zahlreichen Handelsnamen erhältlich.

## Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung von auf das RAS wirkenden Arzneimitteln gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG wurde auf Ersuchen der italienischen Arzneimittelagentur (AIFA) eingeleitet.

Eine Überprüfung dieser Daten wurde zunächst vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) durchgeführt. Da einige auf das RAS wirkende Arzneimittel zentral zugelassen wurden, wurden die Empfehlungen des PRAC an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) geleitet, der für Fragen in Bezug auf Humanarzneimittel zuständig ist. Der CHMP nahm das abschließende Gutachten der Agentur an. Das Gutachten des CHMP wurde im Anschluss der Europäischen Kommission übermittelt, die es bestätigte und am 4. und 9. September 2014 endgültige EU-weite Beschlüsse verabschiedete.

---

## Kontaktinformationen unserer Pressesprecher

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel.: +44 (0) 20 3660 8427

E-Mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)