



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 september 2014  
EMA/554928/2014

## Beperking van gecombineerd gebruik van geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem (RAS) beïnvloeden

Op 23 mei 2014 bekrachtigde het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau beperkingen inzake het combineren van verschillende klassen van geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem (RAS), een hormoonsysteem dat de bloeddruk en het vloeistofvolume in het lichaam regelt.

Deze geneesmiddelen (die 'op het RAS inwerkende middelen' worden genoemd), behoren tot drie hoofdklassen: angiotensinereceptorblokkers (ARB's, soms ook sartanen genoemd), angiotensineconverterend-enzymremmers (ACE-remmers) en directe renineremmers, zoals aliskiren. Combinatie van geneesmiddelen uit om het even welke twee van deze klassen wordt niet aanbevolen en met name patiënten met diabetesgerelateerde nierproblemen (diabetische nefropathie) mogen geen ARB samen met een ACE-remmer krijgen.

Indien combinatie van deze geneesmiddelen (dubbele blokkade) absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit plaatsvinden onder toezicht van een specialist, met nauwlettende controle van nierfunctie, vocht- en zoutbalans en bloeddruk. Dit zou ook van toepassing zijn op het goedgekeurde gebruik van de ARB's candesartan of valsartan als aanvulling op ACE-remmers bij patiënten met hartfalen die een dergelijke combinatie nodig hebben. De combinatie van aliskiren met een ARB of ACE-remmer is strikt gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie of diabetes.

Het advies van het CHMP bevestigde aanbevelingen die waren gedaan door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau in april 2014, na beoordeling van bewijsmateriaal uit verschillende grote onderzoeken onder patiënten met verschillende pre-existente hart- en circulatiestoornissen, of met type 2-diabetes. Uit deze onderzoeken bleek dat combinatie van een ARB met een ACE-remmer, in vergelijking met het gebruik van één van beide geneesmiddelen alleen, gepaard ging met een verhoogd risico op hyperkaliëmie (een verhoogde concentratie kalium in het bloed), nierschade of lage bloeddruk. Bovendien werden geen significante voordelen van dubbele blokkade waargenomen bij patiënten zonder hartfalen en werden de voordelen geacht alleen tegen de risico's op te wegen in een geselecteerde groep van patiënten met hartfalen bij wie andere behandelingen ongeschikt waren. Deze brede beoordeling van bewijsmateriaal met betrekking tot alle op het RAS inwerkende middelen



ondersteunde de conclusies van een eerdere EMA-beoordeling die specifiek betrekking had op geneesmiddelen die aliskiren bevatten.<sup>1</sup>

Het advies van het CHMP werd doorgestuurd naar de Europese Commissie, die in september 2014 definitieve beslissingen publiceerde die in de hele EU geldig zijn.

### **Informatie voor patiënten**

- Op het RAS inwerkende middelen zijn geneesmiddelen die inwerken op een hormoonsysteem dat helpt om de bloeddruk en de hoeveelheid vocht in het lichaam te regelen. Ze worden gebruikt voor de behandeling van aandoeningen zoals hoge bloeddruk of hartfalen (wanneer het hart het bloed niet zo door het lichaam kan pompen als zou moeten). Deze geneesmiddelen kunnen afkomstig zijn uit drie verschillende klassen, die bekendstaan als ARB's, ACE-remmers en directe renineremmers (waarbij de laatste wordt vertegenwoordigd door het geneesmiddel aliskiren).
- Op het RAS inwerkende geneesmiddelen van twee verschillende klassen zijn soms gecombineerd om een verhoogd effect te verkrijgen. Een beoordeling van het meest recente bewijsmateriaal wees er echter op dat bij de meeste patiënten een dergelijke combinatie de voordelen niet vergroot, en het risico kan verhogen op een lage bloeddruk, een verhoogde concentratie kalium in het bloed en mogelijke nierschade.
- Het combineren van op het RAS inwerkende geneesmiddelen wordt daarom niet langer aanbevolen. Met name patiënten die nierproblemen in verband met diabetes hebben, mogen geen ARB samen met een ACE-remmer krijgen (het gebruik van één van deze beide geneesmiddeltypes samen met aliskiren is al verboden bij patiënten met diabetes of nierproblemen).
- Bij een klein aantal patiënten (voornamelijk met hartfalen) kan er nog steeds een medische noodzaak zijn om twee klassen van deze geneesmiddelen te combineren. Wanneer dit absoluut noodzakelijk wordt geacht, zal dit plaatsvinden onder toezicht van een specialist, met nauwlettende controle van nierfunctie, vocht- en zoutbalans en bloeddruk.
- Patiënten die op dit moment een combinatie van deze geneesmiddelen gebruiken, of die zich zorgen maken of vragen hebben, dienen hun medicatie bij hun volgende reguliere afspraak met hun arts te bespreken.

### **Informatie voor professionele zorgverleners**

- Op basis van het huidige bewijsmateriaal wordt therapie met dubbele RAS-blokkade via het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren bij geen enkele patiënt aanbevolen. Met name ACE-remmers en ARB's mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie, en bestaande contra-indicaties m.b.t. het gebruik van aliskiren samen met een ARB of een ACE-remmer bij patiënten met diabetes mellitus of matige tot ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) worden bevestigd.
- In individuele gevallen waarin gecombineerd gebruik van een ARB en een ACE-remmer absoluut essentieel wordt geacht, moet dit plaatsvinden onder toezicht van een specialist, met nauwlettende controle van nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

---

<sup>1</sup> European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines. Beschikbaar

op: [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)

- Dergelijk gebruik onder toezicht zou ook van toepassing zijn op het goedgekeurde gebruik van candesartan of valsartan als aanvulling op ACE-remmers bij patiënten met hartfalen. Bij patiënten met chronisch hartfalen dient dubbele blokkade echter te worden beperkt tot patiënten die intolerant zijn voor mineralocorticoidantagonisten en die aanhoudende symptomen hebben ondanks andere optimale therapie.

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op een gedetailleerde beoordeling van de beschikbare gegevens, waaronder klinische proeven, meta-analyses en publicaties, en op advies van een groep deskundigen op het gebied van de cardiovasculaire geneeskunde.

- Er is een aanzienlijke hoeveelheid bewijsmateriaal uit grote klinische proeven zoals ONTARGET<sup>1</sup>, ALTITUDE<sup>2</sup> en VA NEPHRON-D<sup>3</sup> en uit meta-analyses zoals die van Makani<sup>4</sup> (m.b.t. meer dan 68.000 patiënten) dat aantoont dat dubbele RAS-blokkade via het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren in vergelijking met monotherapie gepaard gaat met een verhoogd risico op bijwerkingen, waaronder hypotensie, hyperkaliëmie en nierfalen, met name bij patiënten met diabetische nefropathie. Dit is bijzonder zorgwekkend, aangezien deze patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie al vatbaar zijn voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie.
- De beschikbare werkzaamheidsgegevens geven aan dat een dergelijke dubbele blokkade geen significant voordeel biedt bij de algemene patiëntenpopulatie, hoewel sommige geselecteerde subpopulaties van patiënten hiervan mogelijk voordeel kunnen hebben. Bij patiënten met hartfalen zijn er enkele aanwijzingen dat de toevoeging van een tweede op het RAS inwerkend middel ziekenhuisopnames kan verminderen.
- De bestaande contra-indicatie met betrekking tot het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers of ARB's samen met aliskirenbevattende producten bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), die is gebaseerd op gegevens van het ALTITUDE-onderzoek, werd in het licht van de beoordeelde aanvullende gegevens bevestigd.

De productinformatie voor alle op het RAS inwerkende middelen is dienovereenkomstig gewijzigd.

Literatuur.

1. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. (ONTARGET Investigators). 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. (ALTITUDE Investigators). 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. (VA NEPHRON-D Investigators). 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.

---

## Meer over het geneesmiddel

Op het RAS inwerkende geneesmiddelen werken door verschillende stadia van het renine-angiotensinesysteem (RAS) te blokkeren.

ARB's (die de werkzame stoffen azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan of valsartan bevatten) blokkeren receptoren voor een hormoon met de naam angiotensine II. Het blokkeren van de werking van dit hormoon zorgt ervoor dat bloedvaten kunnen verwijden en helpt om de hoeveelheid water te verminderen die door de nieren wordt geherabsorbeerd, waardoor de bloeddruk in het lichaam afneemt.

ACE-remmers (benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril of zofenopril) en de directe renineremmer aliskiren blokkeren de effecten van specifieke enzymen die betrokken zijn bij de productie van angiotensine II in het lichaam (ACE-remmers blokkeren angiotensineconverterend enzym, terwijl renineremmers een enzym met de naam renine blokkeren).

Op het RAS inwerkende middelen zijn in de Europese Unie (EU) via centrale en nationale goedkeuringsprocedures goedgekeurd en zijn in de EU onder diverse handelsnamen alom verkrijgbaar.

### **Meer over de procedure**

De beoordeling van op het RAS inwerkende middelen werd in gang gezet op verzoek van het Italiaanse geneesmiddelenbureau (AIFA) krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG.

Een eerste beoordeling van deze gegevens werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC). Omdat sommige op het RAS inwerkende middelen centraal zijn toegelaten, werden de aanbevelingen van het PRAC toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik en dat het definitieve advies van het Geneesmiddelenbureau vaststelde. Het advies van het CHMP werd daarna doorgestuurd naar de Europese Commissie, die het bevestigde en op 4 en 9 september 2014 in de hele EU geldige definitieve besluiten nam.

### **Neem contact op met onze persvoorlichters**

---

Monika Benstetter of Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

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