

DUBBELE INHIBITIE VAN HET RENINE-ANGIOTENSINESYSTEEM (RAS) WORDT NIET AANBEVOLEN

Dubbele inhibitie van het renine-angiotensinesysteem (RAS), meestal door toediening van een ACE-inhibitor samen met een sartaan, wordt soms toegepast. De auteurs van een recente meta-analyse van studies bij patiënten met hartfalen of arteriële hypertensie met nefropathie, besluiten dat de risico-batenverhouding van deze dubbele inhibitie van het RAS ongunstig is, vergeleken met monotherapie met één middel inwerkend op het RAS. Dubbele inhibitie van het RAS kan wel een gunstig effect hebben op surrogaateindpunten zoals bloeddruk en proteïnurie, of op het aantal ziekenhuisopnames bij patiënten met hartfalen. Dit blijkt echter de mortaliteit niet te verminderen, ook niet bij patiënten met hartfalen. Bovendien werd er een verhoogd risico van ernstige ongewenste effecten vastgesteld, zoals hyperkaliëmie en nierfalen. Dubbele inhibitie van het RAS heeft dus geen plaats, ook niet in de behandeling van patiënten met hartfalen of bij hypertensie met diabetes of nefropathie.

ACE-inhibitoren, sartanen en renine-inhibitoren zijn drie klassen antihypertensiva die inwerken op het renine-angiotensinesysteem (RAS). Een experimenteel model bij ratten toonde een wederzijds versterkend effect van ACE-inhibitoren en sartanen [*Circulation* 1997;96:3072-8]; deze vaststelling vormde de basis van het therapeutisch concept van dubbele inhibitie van het RAS. Hoewel harde bewijzen over de werkzaamheid en veiligheid ontbreken, wordt deze dubbele behandeling (meestal het associëren van een ACE-inhibitor en een sartaan) vaak gebruikt bij ernstig hartfalen en bij hypertensie met diabetes of nefropathie. Andere mogelijkheden van dubbele inhibitie van het RAS zijn het associëren van de renine-inhibitor aliskiren met een ACE-inhibitor of met een sartaan; deze associaties werden recent afgeraden door het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA omwille van een verhoogd risico van cardiovasculaire en renale ongewenste effecten [zie Folia juni 2012]. Onze boodschap in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium

2013 luidt: "Bij ernstig hartfalen en nefropathie wordt soms de associatie van een sartaan met een ACE-inhibitor gegeven, maar het is niet duidelijk of de voordelen opwegen tegen de extra risico's". Recente gegevens maken dat deze boodschap zal moeten worden aangepast; hierbij volgt wat meer uitleg.

Nefro- en cardioprotectie

In klinische studies werd met dubbele inhibitie van het RAS een positief effect gevonden op surrogaateindpunten als proteïnurie of bloeddruk; zo ontstond de idee dat dubbele inhibitie van het RAS een nefro- en cardioprotectief effect zou hebben. De resultaten van de in 2008 verschenen ONTARGET-studie [*N Engl J Med* 2008;358:1547-59 (doi:10.1056/NEJMoa0801317) en *Lancet* 2008;372:547-53 (doi:10.1016/S0140-6736(08)61236-2)] zetten deze perceptie echter op losse schroeven. In deze studie met meer dan 25.000 deelnemers met verhoogd cardiovasculair risico, bleek dat het associëren van het sartaan

telmisartan aan de ACE-inhibitor ramipril geen enkel voordeel opleverde op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, t.o.v. monotherapie met ramipril [zie Folia juli 2008]. Daarenboven leidde dubbele inhibitie van het RAS, ondanks een positief effect op proteïnurie, echter ook vaker tot verslechtering van de nierfunctie en nood aan nierdialyse; ook hyperkaliëmie trad vaker op.

Hartfalen

In twee placebogecontroleerde studies werden ongeveer 7.600 patiënten met matig tot ernstig hartfalen gerandomiseerd naar placebo of een sartaan, bovenop behandeling met een ACE-inhibitor. De Val-Heft studie [*N Engl J Med* 2001;345:1667-75 (doi:10.1056/NEJMoa010713)] onderzocht het toevoegen van valsartan; de CHARM-Added studie [*Lancet* 2003;362:767-71 (doi:10.1016/S0140-6736(03)14283-3)] onderzocht het toevoegen van candesartan. Beide studies vonden alleen een meerwaarde van dubbele RAS-inhibitie wat betreft het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen; de mortaliteit werd echter niet beïnvloed. In de recent verschenen ASTRONAUT-studie bleek het toevoegen van aliskiren aan de standaardbehandeling van hartfalen niet te leiden tot een lagere mortaliteit of minder ziekenhuisopnames [*JAMA* 2013;309:1125-35 (doi:10.1001/jama.2013.1954)]. Hartfalen wordt niet als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van aliskiren.

Recente meta-analyse

Ondanks een positief effect op surrogaateindpunten, was de werkzaamheid

en veiligheid van dubbele RAS-inhibitie op lange termijn onduidelijk; desondanks wordt deze behandeling vaak toegepast. In de hoop duidelijkheid te scheppen in deze controverse, bundelde een recente meta-analyse [*Br Med J* 2013;346:f360 (doi:10.1136/bmj.f360)] de resultaten van 33 gerandomiseerde studies waarin dubbele inhibitie van het RAS vergeleken werd met monotherapie met een ACE-inhibitor, een sartaan of aliskiren.

Twee derden van de ingesloten studies onderzochten de associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan en de gemiddelde duur van deze studies bedroeg 52 weken. Indicaties voor de behandeling waren voornamelijk hartfalen en hypertensie met nefropathie. Vergeleken met monotherapie werd geen significant voordeel gevonden van dubbele inhibitie van het RAS wat betreft totale en cardiovasculaire mortaliteit, en dit zowel bij personen met, als personen zonder hartfalen. Wel was er met dubbele inhibitie van het RAS, bij personen met voorafbestaand hartfalen, minder nood aan ziekenhuisopname voor hartfalen (32,6 vs. 41,6%).

Daarentegen vonden de auteurs van een recente Cochrane-review geen significant verschil in het totaal aantal ziekenhuisopnames. [*Cochrane Database Syst Rev* 2012;4. Art. No.: CD003040 (doi:10.1002/14651858.CD003040.pub2)].

Dubbele inhibitie van het RAS bleek ook vaker te leiden tot hyperkaliëmie (9,6 vs. 4,9%), hypotensie (8,7 vs. 5,9%) en nierfalen (8,3 vs. 6,4%). Ook stopten meer patiënten voortijdig de behandeling in de groep behandeld met dubbele RAS-inhibitie.

Deze ongunstige resultaten bij strikt opgevolgde patiënten in studies geven hoogstwaarschijnlijk een onderschatting van het optreden van complicaties in de dagelijkse

praktijk. Dubbele inhibitie van het RAS heeft dus geen plaats in de behandeling van patiënten met hartfalen, of bij hypertensie met diabetes of nefropathie.

Recente informatie juli 2013: aflibercept, rifaximine, Cassia senna

▼: geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Aflibercept** (**Eylea**®▼, hoofdstuk 16.10.), een inhibitor van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) wordt, zoals ranibizumab (Lucentis®) en pegaptanib (Macugen®) [zie Folia januari 2013], voorgesteld in intravitreale injectie voor de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (DMLA). De voornaamste ongewenste effecten zijn oogstoornissen, meestal ten gevolge van de toedieningsprocedure (endoftalmitis, retinale loslating of scheur, traumatisch cataract), en cardiovasculaire stoornissen. In twee gerandomiseerde studies bleken de doeltreffendheid en veiligheid van aflibercept (toegediend om de 8 weken na 3 initiële maandelijks injecties) vergelijkbaar met deze van ranibizumab (toegediend om de 4 weken). Aflibercept heeft waarschijnlijk geen betere risicobatenverhouding dan ranibizumab, de standaardbehandeling bij DMLA [*Australian Prescriber* 2013;36:32-5; *La Revue Prescrire* 2013;33:170-3].

- **Rifaximine** (**Targaxan**®▼; hoofdstuk 11.1.11.3.) is een antibioticum van de rifamycinegroep, voorgesteld voor de preventie van recidieven van episoden van hepatische encefalopathie bij patiënten met chronische leverinsufficiëntie. Rifaximine wordt praktisch niet geresorbeerd en oefent zijn werking lokaal uit ter hoogte van de darmflora, waarbij het de productie van ammoniak verlaagt. De voornaamste ongewenste effecten van rifaximine zijn perifeer oedeem, ascites, anemie, arthralgieën, koorts en vertigo. Gevallen van diarree door *Clostridium difficile* werden eveneens beschreven. De plaats van rifaximine lijkt zich te beperken tot patiënten die niet voldoende reageren op andere behandelingen of bij wie andere behandelingen gecontra-indiceerd zijn [*Australian Prescriber* 2012;35:169-71].

- De specialiteit **Prunasine**® op basis van **Cassia senna**, een anthrachinon gebruikt als laxativum, is uit de handel genomen.