



Diabetes mellitus: Angiotensine-converting enzyme-remmers, angiotensine-II receptorantagonisten en aliskiren 1473/3060/4052

DM: Diabetes mellitus

ACEI: Angiotensine converting enzyme inhibitor

ARB: Angiotensine II receptor blokkers

RAAS: Renine-angiotensine-aldosteron systeem

IGT: impaired glucose tolerance

RCT: randomised controlled clinical trial

ESRD: End stage renal disease

CVE: cardiovasculair event

AER: Albumin excretion rate

SU: sulfonyl ureum

Datum literatuursearch: 29-07-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken.

De studies die aan PICO voldoen laten zien dat ACEI's en ARB's leiden tot een betere insuline- en bètacelgevoeligheid (voornamelijk in de postprandiale staat), maar dat dit niet leidt tot een verschil in HbA1c of veranderingen in het glucosemetabolisme.

De resultaten over de invloed op de glykemische controle zijn verschillend. Sommige studies concluderen dat de glykemische controle onveranderd blijft, terwijl andere studies vonden dat de glykemische controle verbeterde bij gelijktijdig gebruik van een RAAS-remmer. In de studies waar een verbetering werd gezien in de glykemische controle werden ook antidiabetica gebruikt. In subanalyses bleek vooral de combinatie van ACE-remmers en SU-derivaten tot een verhoogd risico op hypo's te leiden.

Bovendien wordt in de SPC van de ACE-remmers gewaarschuwd voor het gelijktijdig gebruik met antidiabetica. Vooral in het begin van de behandeling kan dit leiden tot hypoglykemie.

Ook in de opgenomen case-reports werd een SU-derivaat gebruikt in combinatie met een ACE-remmer. Het voorkomen van hypo's zou kunnen komen door de wisselwerking van SU-derivaten en ACE-remmers. [1]

RAAS-remmers hebben een nefroprotectief effect als wordt gekeken naar surrogaateindpunten zoals ESRD en verdubbeling van serumcreatinine, maar niet als wordt gekeken naar verslechtering van de eGFR. Bovendien vertragen RAAS-remmers de progressie van retinopathie.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

RAAS-remmers grijpen op verschillende plekken in in het RAAS-systeem. ACE-remmers remmen de vorming van AT-II door het angiotensin converting enzyme (ACE). Ook via andere enzymssystemen kan echter AT-II gevormd worden. Verder leidt ACE-remming tot verminderde afbraak van het vaatverwijdende bradykinine. AT-II-antagonisten blokkeren de werking van AT-II door selectieve binding aan de AT1-receptor, maar hebben geen invloed op bradykinine. Ook de renineremmer aliskiren grijpt in op het RAAS. [2]

Ze verlagen de bloeddruk door vasodilatatie en het verbeteren van de natriurese. Bij patiënten met CKD en diabetes is door het verlagen van de glomerulaire filtratiedruk bij start van de behandeling tijdelijk de nierfunctie verslechterd. [3]

[1] Stockley's drug interactions, ACE inhibitors + antidiabetics

[2] Commentaren Medicatiebewaking, PD050 RAS-remmers.

[3] Informatorium Medicamentorum, RAAS-remmers. KNMP kennisbank.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes
I(ntervention)	ACE remmers of aliskiren of AT-antagonisten
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder diabetes)
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus, toename micro- of macrovasculaire complicaties

Zoektermen:

PUBMED:

((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR "Hyperglycemia"[Mesh:NoExp]) OR "Hypoglycemia"[Mesh]) AND "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh]

Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review, Humans, Dutch, English

((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR "Hyperglycemia"[Mesh:NoExp]) OR "Hypoglycemia"[Mesh]) AND "Angiotensin Receptor Antagonists"[Mesh]

Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review, Humans, Dutch, English

((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR "Hyperglycemia"[Mesh:NoExp]) OR "Hypoglycemia"[Mesh]) AND "aliskiren" [Supplementary Concept]

Filters applied: Humans, Dutch, English

EMBASE:

('diabetes mellitus'/ AND ('dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor'/exp OR 'angiotensin receptor antagonist'/exp OR 'aliskiren'/exp AND ('placebo'/exp AND ('hyperglycemia'/ OR 'hypoglycemia'/exp OR 'glycemic control'/exp AND ('meta analysis'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp

Voldoet aan PICO

Nistor I, De Sutter J, Drechsler C, Goldsmith D, Soler MJ, Tomson C, Wiecek A, Donciu MD, Bolignano D, Van Biesen W, Covic A. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2018 Jan 1;33(1):12-22. doi: 10.1093/ndt/gfx072. PMID: 29106631. Meta-analyse	Score: 4 N= 9797	Resultaten • Doel van deze meta-analyse was om te kijken of er een gunstig effect is van RAAS-blokkade op mortaliteit of CVE wat groter is dan renale bijwerkingen (GFR-daling, hyperkaliëmie) • Er werden 9 studies met 9797 deelnemers geïnccludeerd • Er was geen significant verschil in ACEI/ARB t.o.v. placebo op het eindpunt mortaliteit of cardiovasculaire mortaliteit • De ACEI/ARB groep had 10% minder kans op het krijgen van een CVE. RR=0,90, 95%BI 0,81-1,00. • Voor renale eindpunten hangt het af welke uitkomstmaat wordt genomen. • ACEI/ARB gaven een 22% risicoreductie in de patiënten met DM wat betreft dialyse/verdubbeling serumcreatinine: RR=0,78. 95%BI 0,67-0,90. • Voor de uitkomst verandering in eGFR werd geen significant verschil gevonden Opmerkingen auteurs
--	-----------------------------	--

		- Onduidelijk of het effect op de CV-uitkomsten komt door betere controle van hypertensie of door de ACEI/ARB zelf. - RAAS-remmers hebben een gunstig effect op renale uitkomsten in patiënten met diabetes en CKD als wordt gekeken naar verdubbelingen van serumcreatinine of dialyse, maar niet als wordt gekeken naar verandering in eGFR. - Er is een selectiebias waardoor patiënten die RAAS-remmers niet goed tolereren zijn geëxcludeerd. Opmerkingen SHB - Deels weer dezelfde studies (RENAAL, IDNT, CASE-J) - Er is niet echt een duidelijke conclusie in deze analyse, er wordt gezegd dat er niet voldoende bewijs is.
Heerspink HJ, Persson F, Brenner BM, Chaturvedi N, Brunel P, McMurray JJ, Desai AS, Solomon SD, Pfeffer MA, Parving HH, de Zeeuw D. Renal outcomes with aliskiren in patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of the ALTITUDE randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Apr;4(4):309-17. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00469-6. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26774608. Post-hoc analyse RCT	Score: 3 N= 8561	Resultaten - Post-hoc analyse die kijkt naar de effecten van aliskiren op surrogaat renale uitkomsten in de hele studiepopulatie en primaire renale uitkomsten in subgroepen. - Er deden 8561 patiënten mee met DMII en CKD of CV-ziekte. Zij kregen of aliskiren 300 mg per dag of placebo, bovenop het al in gebruik hebben van een ACEI of ARB - De follow-up was 2-6 jaar. - Er werd gekeken naar veranderingen in albuminurie en veranderingen in eGFR. - Aliskiren verminderde de progressie van albuminurie significant (hazard ratio [HR] 0.83, 95% BI 0.75–0.93). Ook de verbetering van albuminurie was significant (HR 1.29, 95% BI 1.19–1.39) - De jaarlijkse eGFR-verandering was $-3.1 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ per year (95% BI -2.9 to -3.3) in de aliskiren groep en $-3.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (-2.8 to -3.2) in de placebo groep ($p=0.52$). Opmerkingen auteurs - Aliskiren verbeterde alleen het surrogaat eindpunt voor nierfunctie maar niet de harde uitkomst. Opmerkingen SHB - Deze patiënten hadden al een ACEI of ARB in gebruik, dus de vraag is wat het additionele effect dan is omdat ze allebei RAAS-remming bewerkstelligden. - Onduidelijk wat de betekenis van deze studie is daarom.
Leblanc H, Thote A, Billault B, Porquet D, Fisch A, Passa P. Absence d'effet de l'énalapril sur le contrôle glycémique et la sensibilité périphérique à l'insuline chez 10 diabétiques insulinodépendants traités	Score: 3 N=10	Resultaten 10 DM-patiënten die insuline gebruiken werden gerandomiseerd naar enalapril 20mg 1dd of placebo voor 3 maanden. - Deze patiënten hadden goede glykemische controle voor de start van de studie (HbA1c: 7,6) - Er werd gekeken naar bloedglucose, insulinegebruik en hoeveelheid hypo's. - Er waren evenveel hypo's in beide groepen.

par infusion continue sous-cutanée d'insuline [Absence of effect of enalapril on the glycemic control and peripheral sensitivity to insulin in 10 diabetic patients treated with subcutaneous continuous infusion of insulin]. Presse Med. 1988 Dec 3;17(43):2277-80. French. PMID: 2850552. RCT		- Enalapril had geen invloed op glykemische controle of de dagelijkse insulinedosering. - Ook de insulinegevoeligheid werd niet beïnvloed door enalapril. Opmerkingen auteurs - Enalapril had geen invloed op de glykemische controle in insulineafhankelijke DM-patiënten die goed zijn ingesteld. Opmerkingen SHB - Full article in Frans, alleen abstract beschikbaar.
Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. Lancet. 1997 Jun 21;349(9068):1787-92. PMID: 9269212. RCT	Score: 4 N= 530	Resultaten - Er werd gekeken naar de effecten van lisinopril t.o.v. placebo op het vertragen van de progressie van nierziekten gedurende 2 jaar in insuline-afhankelijke patiënten met diabetes. - De AER was 2,2 ug/min lager in de lisinoprilgroep t.o.v. de placebogroep na 2 jaar. Dit was een 18,8% verschil (95%BI 2,0-32,7; p=0,03). - In patiënten met normoalbuminurie was het verschil in AER 1,0 ug/min (95%BI 2,9-26,0; p=0,1). - Het verschil in AER was 38,5 mcg/min voor patiënten met microalbuminurie (p=0,001) en 0,23 mcg/min voor patiënten met normoalbuminurie op baseline (p=0,6). - Er waren 12 meldingen van hypoglykemie in 8 patiënten in de placebogroep, en 12 meldingen in 12 mensen in de lisinoprilgroep. - Het enige grote verschil tussen de groepen was hoest. Dit kwam voor bij 7 mensen in de placebogroep en 21 in de lisinoprilgroep. Opmerkingen auteurs - Lisinopril heeft een positief effect op de nieren in insulineafhankelijke DM-patiënten. - Het grootste klinische effect werd gezien bij patiënten met microalbuminurie. - ACE-remmers moeten geïnccludeerd worden in de richtlijn voor behandeling van vroege nefropathie, zelfs in normotensieve patiënten. - Na 2 jaar was er geen significant verschil in hypo's bij de twee groepen.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen die het effect van ACEI/ARB/aliskiren onderling vergeleken.

Coleman CI, Weeda ER, Kharat A, Bookhart B, Baker WL. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on renal and mortality outcomes in people with Type 2 diabetes and proteinuria.	Resultaten - Meta-analyse die kijkt naar renale en mortaliteitsuitkomsten bij patiënten met diabetes en proteïnurie. - Er werden 17 RCT's geïnccludeerd. - Therapie met een RAAS-remmer verminderde het risico op ESRD met 21% - Er werd geen verschil in mortaliteit of cardiovasculaire eindpunten gezien.
--	---

Diabet Med. 2020 Jan;37(1):44-52. doi: 10.1111/dme.14107. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31407377. Meta-analyse	- De progressie van proteïnurie was significant verminderd met 51% bij gebruik van een RAAS-remmer. - De kans op verbetering van de proteïnurie was 55% bij gebruik van een RAAS-remmer. Er was hierbij wel een 'small study bias'. - De kans op ontwikkelen van ESRD was lager bij ARB's t.o.v. ACEI (risk ratio 0,78 t.o.v. 0,92; p<0,0001). - RAAS-remmers verlagen mortaliteit in patiënten met microalbuminurie (RR: 0,78; 95%BI 0,67-0,92), maar niet met macroalbuminurie (RR: 1,01; 95%BI 0,90-1,14). Opmerkingen auteurs - Er was statistische heterogeniteit in de eindpunten progressie en regressie van proteïnurie. - Raas-remming heeft geen invloed op (cardiovasculaire)mortaliteit. - RAAS-remming verlaagt het risico op het ontwikkelen van ESRD en vertraagt het ontwikkelen van nefropathie. Opmerkingen SHB - Deels dezelfde studies geïnccludeerd als bij Wang 2018.
Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, Cheng Q, Li Q. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis. Kidney Blood Press Res. 2018;43(3):768-779. doi: 10.1159/000489913. Epub 2018 May 22. PMID: 29794446. Meta-analyse	Resultaten - Meta-analyse die keek naar of ACEI's en ARB's gunstig zijn bij patiënten met DM en albuminurie. 26 RCT's werden geïnccludeerd - ARB's verminderden het risico op ESRD met 26% en het verdubbelen van serum creatinine met 25%. - ACEI's hadden geen invloed op ESRD. - ARB's en ACEI's hebben geen invloed op mortaliteit en cardiovasculaire events. Opmerkingen auteurs - In patiënten met DM en albuminurie hebben RAAS-remmers wel een voorkeur over andere antihypertensiva, vooral ARB's. - Er zijn meer studies en patiënten geïnccludeerd met ACEI's, geeft misschien vertekend beeld t.o.v. de ARB's. - Effect van dosering is niet onderzocht Opmerkingen SHB - RAAS-remming geeft dus wel een minder snelle verslechtering van de microvasculaire complicatie nefropathie bij patiënten met albuminurie.
Uzu T, Araki SI, Kashiwagi A, Haneda M, Koya D, Yokoyama H, Kida Y, Ikebuchi M, Nakamura T, Nishimura M, Takahara N, Obata T, Omichi N, Sakamoto K, Shingu R, Taki H, Nagai Y, Tokuda H, Kitada M, Misawa M, Nishiyama A, Kobori H, Maegawa H; Shiga Committee for Preventing Diabetic Nephropathy. Comparative Effects of Direct Renin Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker on Albuminuria in	Resultaten - Aliskiren werd vergeleken met ARB's op de eindpunten albuminurie en urinaire uitscheiding van angiotensinogeen (marker van intrarenale RAAS-activiteit) gedurende 24 weken. Bloed- en urinemonsters werden afgenomen op 12 en 24 weken. 225 DMII-patiënten met albuminurie of microalbuminurie werden geïnccludeerd. - Het primaire eindpunt was vermindering van albuminurie. - De systolische en diastolische bloeddruk was niet verschillend. - De veranderingen in albumine-creatinine ratio waren gelijk in beide groepen. Beiden zorgden voor een vermindering van albuminurie. - Er werd een significante vermindering in de urinaire uitscheiding van angiotensinogeen gezien in de ARB groep, maar niet bij aliskiren (p<0,05).

Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes. A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2016 Dec 29;11(12):e0164936. doi: 10.1371/journal.pone.0164936. PMID: 28033332; PMCID: PMC5198982. RCT	Opmerkingen auteurs • Beide middelen verminderen albuminerie. Alleen ARB's verminderen ook albuminerie in patiënten met normale albuminerie. Opmerkingen SHB • Aliskiren en ARB verminderen beide albuminerie.
Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, Wang YG. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Apr;3(4):263-74. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70256-6. Epub 2015 Feb 6. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Apr;3(4):e3. PMID: 25660574. Meta-analyse	Resultaten • Meta-analyse die kijkt naar het effect van RAAS-remmers op diabetische retinopathie. • 21 RCT's werden geïnccludeerd met 13823 patiënten. • RAAS-remmers zorgden voor een verminderd risico op progressie van retinopathie (absoluut risicoverschil -3%; BI -5-1. Gepoolde RR: 0,87; 95%BI 0,80-0,95. P=0,002) • Er was ook een grotere kans op regressie van retinopathie (8%, 1-16. RR 1,39; 95%BI 1,19-1,61. P=0,00002) • ACEI's hadden een verminderd risico op progressie van retinopathie (0·84, 0·75–0·94; p=0·002) en een hogere kans op regressie (1·50, 1·20–1·86; p=0·0003). • ARBs hadden een hogere kans op regressie van retinopathie (1·32, 1·07–1·61; p=0·008), maar hadden geen effect op ziekteprogressie (0·92, 0·80–1·06; p=0·25). Opmerkingen auteurs • ACEI's waren het meest geassocieerd met regressie van de retinopathie.
Thamer M, Ray NF, Taylor T. Association between antihypertensive drug use and hypoglycemia: a case-control study of diabetic users of insulin or sulfonylureas. Clin Ther. 1999 Aug;21(8):1387-400. doi: 10.1016/s0149-2918(99)80039-3. PMID: 10485510. Retrospectieve case-control studie (observatieel)	Resultaten • Patiënten met DM en het gebruik van insuline of SU-derivaten werden geïnccludeerd. • Cases waren degenen die opgenomen waren in het ziekenhuis met een diagnostische code hypoglykemie. Controles hadden in dezelfde periode geen hypoglykemie gehad. • 404 cases werden gematcht met 1375 controles. • Het gebruik van ACEI's werd niet geassocieerd met meer hypoglykemie bij de hele studiepopulatie. • Als alleen gekeken werd naar de SU-derivaten gebruikers waren ACEI's wel geassocieerd met hypo's (Or 2,7; 95%BI 1,2-5,7). • Enalapril gaf een 3 keer zo groot risico op hypo's. Opmerkingen auteurs • Deze studie spreekt die van Herings (1995) tegen. • Kleine sample size van ACEI-gebruikers (n=18) • Advies is wel te monitoren/bewaken Opmerkingen SHB • Observatiele studie, minder bewijskracht
Arauz-Pacheco C, Ramirez LC, Rios JM, Raskin P. Hypoglycemia induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with non-insulin-dependent diabetes receiving	Resultaten • 57-jarige man die 4 jaar geleden gediagnosticeerd is met DM2. Hij kreeg leefstijlinterventies en glyburide 5 mg (een SU-derivaat) • Hij had nooit last van hypo's. • Enalapril 5 mg werd gestart toen er na 3,5 jaar hypertensie werd gediagnosticeerd.

sulfonylurea therapy. Am J Med. 1990 Dec;89(6):811-3. doi: 10.1016/0002-9343(90)90227-5. PMID: 2123605. Case report	• Een week na starten had hij een hypo die wegging na het drinken van een suikerdrankje. Dit gebeurde nog 2 keer. Bij de laatste hypo was zijn bloedglucose 2,3 mmol/L. • De glyburide dosis werd gehalveerd. Daarna had hij geen last meer van hypo's • 53-jarige man heeft al 6 jaar DM2. Een jaar daarvoor was er hypertensie gediagnosticeerd. Hij gebruikte onder andere glyburide 2,5 mg per dag. Hij gebruikte ook HCT/triamtereen en verapamil. • Hij was met onbekende reden gestopt met zijn bloeddrukmedicatie. Met de volgende controle was zijn bloeddruk veel te hoog, waardoor de arts 12,5 mg captopril voorschreef. • 7 uur na een normale maaltijd kreeg hij een hypo. • De glyburide werd gestopt en captopril 12,5 mg 2dd werd gecontinueerd. Opmerkingen SHB • Allebei in combinatie met een SU-derivaat. Zoals in een eerdere studie genoemd (o.a. Thamer 1999) worden ACEI's in combinatie met een SU-derivaat wel geassocieerd met een verhoogd risico op hypo's.
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG standaard cardiovasculaire risicomanagement (geraadpleegd op 05-08-2021)	ACEI of ARB hebben de voorkeur als antihypertensieve medicatie vanwege het nefroprotectieve effect
NHG standaard hartfalen (geraadpleegd op 05-08-2021)	Geen bijzonderheden
NHG standaard diabetes mellitus (geraadpleegd 09-08-2021)	Geen bijzonderheden

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC enalapril [09-08-2021]	Rubriek 4.4 Het gelijktijdig gebruik van Enalaprilmaleaat Sandoz met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie. Rubriek 4.5 Antidiabetica <u>Epidemiologisch onderzoek maakt aannemelijk dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglykemia) het bloedglucoseverlagende effect kan versterken met een risico op hypoglykemie. De kans op dit fenomeen leek groter te zijn tijdens de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 4.8).</u>

SPC lisinopril [25-08-2021]	Rubriek 4.5 Antidiabetica Epidemiologische studies suggereerden dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglycemische middelen) een versterkt bloedsuikerverlagend effect kan veroorzaken met risico van hypoglycemie. Dit fenomeen lijkt waarschijnlijker in de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met verslechterde nierfunctie.
SPC valsartan [09-08-2021]	Rubriek 4.4 Het gelijktijdig gebruik van valsartan met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
SPC aliskiren [09-08-2021]	Rubriek 4.5 De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het RAAS bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARBs en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1). Rubriek 4.4 Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) Hypotensie, syncope, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) zijn gemeld bij gevoelige personen, vooral met combinaties van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkade van het RAAS door aliskiren met een ACEremmer of een ARB te combineren wordt dan ook niet aanbevolen. Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25-10-2021