

# ACE-remmers

## Projectgroep

Drs. L. van der Veen, apotheker-onderzoeker  
Drs. M. Huisman-Baron, arts-onderzoeker  
Dr. R.J. van Marum, klinisch geriater - klinisch farmacoloog  
Dr. P.A.F. Jansen, internist-geriater - klinisch farmacoloog  
Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog  
Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog

# Inhoudsopgave

<b>1. Algemene inleiding</b>	<b>5</b>
1.1 Doel van de analyse	5
1.2 Definitie patiëntencategorie	5
1.3 Zoekstrategie	5
1.4 Methode van beoordeling en rapportage	7
1.5 Definities en afkortingen	8
<b>2. Inleiding ACE-remmers</b>	<b>10</b>
2.1 Geneesmiddelengroep	10
2.2 Werkingsmechanisme	10
2.3 Selectie geneesmiddelen	11
2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelselectie	11
<b>3. Uitgangspunten beoordeling</b>	<b>12</b>
3.1 Vaststellen indicatie	12
3.2 Keuze referentiegeneesmiddel	12
<b>4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep</b>	<b>13</b>
4.1 Effectiviteit	13
4.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oudere patiënt	13
A. Hypertensie	
B. Hartfalen	
4.2 Veiligheid	17
4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen	17
A. Orthostatische hypotensie	
B. Overige bijwerkingen	
4.2.2 Interactiepotentieel	19
4.2.3 Belangrijke contra-indicaties	20
4.2.4 Farmacokinetiek	20
4.2.5 Farmacodynamiek	20
A. Receptorbindingsprofiel	
B. Invloed op motoriek	
C. Invloed op cognitie	
4.3 Ervaring	22
4.4 Gebruiksgemak	22
<b>5. Prescriptie-advies voor kwetsbare oudere patiënten</b>	<b>24</b>
<b>6. Referenties</b>	<b>25</b>
<b>Bijlagen: Beoordelingsmodel en geneesmiddelrapporten</b>	
I. Beoordelingsmodel	
II. Schematische weergave van geneesmiddeleigenschappen	
III. Enalapril	
IV. Lisinopril	
V. Perindopril	
VI. Ramipril	
VII. Fosinopril	
VIII. Captopril	
IX. Quinapril	

# 1. Algemene inleiding

## 1.1 Doel van de analyse

Het doel van dit geneesmiddelrapport is het beoordelen of geneesmiddelen geschikt zijn voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten. Per geneesmiddel wordt een rapport opgesteld met een beschrijving van de criteria van het beoordelingsmodel op basis van de gevonden literatuur (bijlage I). Op basis hiervan worden de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken. Zo wordt beoordeeld of het geneesmiddel:

- ✓ Positieve overwegingen heeft ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor ongeschikt voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

In de algemene inleidende tekst van de gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch Kompas wordt een paragraaf 'Ouderen' toegevoegd. Hierin worden korte onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een middel uit de groep voor de kwetsbare oudere patiënt. Een voorstel hiervoor wordt gegeven in hoofdstuk 5.

## 1.2 Definitie patiëntencategorie

In de literatuur worden verschillende definities van kwetsbaarheid (frailty) onderscheiden. Het gaat hierbij altijd om oudere patiënten, met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van somatische, psychische en sociale problematiek. Hierbij wordt geen absoluut leeftijdscriterium gehanteerd. Bij literatuuronderzoek wordt specifiek gezocht naar studies bij kwetsbare ouderen. Dit wordt onder andere geoperationaliseerd door te kiezen voor: patiënten in verpleeg- en verzorgingshuizen, afdelingen geriatrie, hoge leeftijd (in principe > 65 jaar).

Bij het overzicht van prescriptiecijfers wordt om praktische redenen een leeftijdsgrens van 70 jaar en ouder gehanteerd.

## 1.3 Zoekstrategie

De therapeutische waarde bij kwetsbare oudere patiënten van de verschillende geneesmiddelen wordt beoordeeld op basis van door de projectgroep vastgestelde beoordelingscriteria (bijlage I). De items werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en ervaring gelden als hoofdcriteria. Om op gestructureerde wijze gegevens uit de literatuur te verzamelen wordt van tevoren een zoekstrategie opgesteld.

Keuze databases: Cochrane, PubMed en EMBASE  
Zoeken vanaf: 1966  
Zoeken tot : April 2008

Per geneesmiddel zullen eerst met behulp van 1B-tekst, Farmacotherapeutisch Kompas en naslagwerken (Stockley, Martindale) waar mogelijk de items uit het beoordelingsmodel worden ingevuld. Voor overige items zal literatuuronderzoek worden verricht.

In het literatuuronderzoek worden een aantal vaste onderdelen onderscheiden, namelijk effectiviteit, veiligheid, farmacodynamiek en -kinetiek. Deze onderwerpen vereisen een specifieke zoekstrategie, die hieronder nader wordt uitgewerkt.

### Effectiviteit

De effectiviteit van een geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten wordt bepaald aan de hand van een specifieke indicatie die bij ouderen belangrijk wordt geacht (hoofdstuk 3.1).

Voor een heldere beschrijving van domein, determinant en uitkomst wordt een PICO opgesteld. Aan de hand hiervan wordt de vraagstelling geformuleerd.

Patiënten: Elderly, aged, geriatrics, hypertension, heart failure  
Interventie: Naam geneesmiddel  
Comparison: Referentiegeneesmiddel enalapril (hoofdstuk 3.2)  
Outcome: Eindpunt (afhankelijk van indicatie): mortaliteit

### Vraagstelling:

Wat is het verschil in effectiviteit tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel op het gekozen eindpunt bij de kwetsbare oudere patiënt?

De search zal er als volgt uitzien:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND *enalapril* (TITLE/ABSTRACT) AND *indicatie* AND (elderly OR aged OR geriatrics). De volgende limits worden toegepast: randomised control trial (RCT), meta-analyse, review, clinical trial; humans
- *ACE-remmers* (MeSH) AND elderly LIMIT: meta-analysis

### Veiligheid

Voor het beantwoorden van de vraag of een geneesmiddel veilig toe te passen is bij kwetsbare ouderen, wordt het literatuuronderzoek niet beperkt tot een specifieke indicatie.

### Vraagstelling:

Is er verschil in de frequentie en ernst van het optreden van bijwerkingen of interacties tussen geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep bij kwetsbare oudere patiënten. Zijn er aanwijzingen dat specifieke bijwerkingen bij een bepaald geneesmiddel vaker optreedt bij kwetsbare oudere patiënten dan bij jongere patiënten?

- *Geneesmiddelgroep* (MeSH, indien aanwezig) AND (*adverse drug reaction* OR *adverse drug event*) LIMIT: RCT, clinical trial, meta-analysis, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

### Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor beantwoorden van de vraag of de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij ouderen anders is dan bij jongeren, wordt de volgende zoekstrategie toegepast:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND pharmacokinetics
- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND pharmacodynamics

Om aanvullende relevante publicaties te vinden, worden van de belangrijke artikelen de referenties beoordeeld.

Selectie van artikelen vindt plaats op basis van de volgende in- en exclusiecriteria:

- Inclusiecriteria
  - Artikel in Nederlands, Engels of Duits
  - Artikel in andere taal, maar met abstract in het Engels
  - Bestudeert het geneesmiddel voor de juiste indicatie in de juiste patiëntenpopulatie en maakt vergelijking met referentiegeneesmiddel
- Exclusiecriteria
  - Wanneer de kwetsbare oudere patiënt in het beschreven onderzoek niet wordt meegenomen in de analyse
  - Artikelen waarin het vergelijkende geneesmiddel(en) niet in Nederland wordt voorgeschreven

## 1.4 Methode van beoordeling en rapportage

Bij de beoordeling wordt in principe gekozen voor in 'peer reviewed' tijdschriften gepubliceerde studies. Het beoordelen van de kwaliteit van de gevonden literatuur vindt plaats met de 'CBO level of evidence'. Hierbij wordt een studie verricht bij de kwetsbare ouderen zwaarder gewogen dan onderzoek verricht in een andere populatie.

De projectgroep stelt vast welke belangrijke bijwerkingen van een geneesmiddelgroep in het geneesmiddelrapport apart beschreven zullen worden. De resultaten en conclusies van de geselecteerde studies worden in het geneesmiddelrapport samengevat, zonder alle details over studieopzet en statistiek te beschrijven, tenzij dit functioneel is in de tekst. De abstracts van de studies zijn apart in een kader toegevoegd.

De uiteindelijke waardering van de gevonden publicaties vindt plaats door discussie in de commissie ter beoordeling van geneesmiddelen voor ouderen. Zoals in hoofdstuk 1.1 is beschreven zal per geneesmiddel uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd. Om de conclusie visueel te verduidelijken wordt per geneesmiddel een kleur toegekend, met de volgende betekenis:

- ✓ Groen: Het geneesmiddel heeft positieve overwegingen ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Wit: Het geneesmiddel heeft geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oudere patiënt.
- ✓ Oranje: Het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor niet geadviseerd voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt.

## 1.5 Definities en afkortingen

Definitie	Betekenis
Beoordelingscommissie geneesmiddelrapporten voor ouderen	Commissie bestaande uit 10 personen, afkomstig uit geriatrie, huisartsgeneeskunde, verpleeghuisgeneeskunde, ziekenhuisapotheek, openbare apotheek, aangevuld met een deskundige op het gebied van de betreffende geneesmiddelgroep.
Effectiviteit	Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van een finale parameter, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Klinische relevantie	Een statistisch significant verschil is pas betekenisvol indien het verschil voor de klinische praktijk van wezenlijk belang is ofwel klinische relevantie heeft.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Kwetsbare ouderen	Kwetsbaarheid wordt beoordeeld op basis van patiëntkenmerken. Er wordt geen expliciete leeftijdsgrens gehanteerd. Onder kwetsbare ouderen worden patiënten verstaan met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie.
Projectgroep	Bestaat uit 2 klinisch geriaters/klinisch farmacologen, 2 ziekenhuisapothekers/klinisch farmacologen, 1 artsonderzoeker en 1 apothekeronderzoeker.
Referentiegeneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaardbehandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
Systematisch overzicht en meta-analyse	Een systematisch overzicht geeft de stand van zaken van medisch-wetenschappelijk onderzoek weer. Een systematisch overzicht is transparant en reproduceerbaar en gaat uit van een expliciete vraagstelling, een uitgebreide zoekstrategie, een ondubbelzinnige procedure voor selectie van onderzoeken, een beoordeling van de kwaliteit van de onderzoeken en een transparante presentatie van de resultaten. In een meta-analyse vindt tevens een kwantificering van de resultaten plaats. In een meta-analyse worden de afzonderlijke resultaten gecombineerd tot een totale schatting van het effect van de bestudeerde interventie.
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandelmogelijkheden.
Werkzaamheid	Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst, resulteert in een therapeutisch effect.

Afkorting	Betekenis
ACE	Angiotensine Converting Enzym
ATII	Angiotensine II
CAD	Coronary Artery Disease
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan kwaliteitsinstituut
CNI	Chronische Nierinsufficiëntie
CVA	Cerebro Vasculair Accident
EDRF	Endothelium Derived Relaxing Factor
FK	Farmacotherapeutisch Kompas
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project
HR	Hazard Ratio
NHG	Nederlands HuisartsenGenootschap
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NSAID's	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OR	Odds Ratio
RAS	Renine Angiotensine Systeem
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatief Risico
WINAp	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers
WKGF	Werkgroep Klinische GerontoFarmacologie, bestaande uit 18 personen uit diverse beroepsgroepen: gerieters, ziekenhuisapothekers en verpleeghuisartsen. Deze fungeert als klankbordgroep.

## 2. Inleiding ACE-remmers

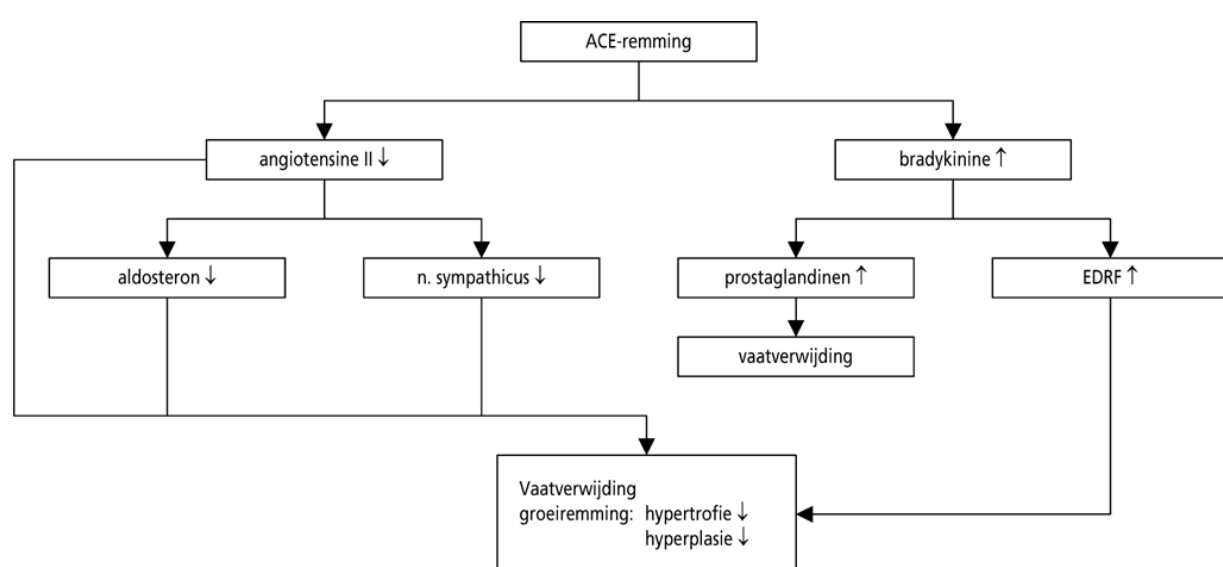
### 2.1 Geneesmiddelengroep

Tot de ACE-remmers (angiotensin-converting enzyme) behoren middelen als de pro-drugs benazepril, cilazapril, enalapril, fosinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril en zofenopril (na hydrolysatie tot de werkzame stof) evenals captopril en lisinopril. ACE-remmers grijpen in op het renine-angiotensinesysteem (RAS) waardoor ze een bloeddrukverlagend effect hebben. Het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers loopt aanvankelijk parallel met de daling van de angiotensine II (AT II)-spiegel maar houdt langer aan.

### 2.2 Werkingsmechanisme

ACE-remmers (angiotensin-converting enzyme) voorkomen dat angiotensine wordt geactiveerd. Men veronderstelt dat remming van het RAS in de weefsels (vaatwand, hart, nieren) meer verantwoordelijk is voor de bloeddrukverlagende werking dan remming van het RAS in het plasma. Een rol hierbij speelt tevens lokaal geproduceerd angiotensine II (ATII) dat groeibevorderend werkt op vaatwand en hartspier. Remming van AT II door ACE-remmers resulteert bij hypertensiepatiënten in regressie van de harthypertrofie en in vermindering van de hyperplasie van de vasculaire gladde spiercellen. Ook andere antihypertensiva hebben dit effect. Een andere werking van het ACE, dat identiek is aan het enzym kinase II, is de afbraak van het vaatverwijdende bradykinine. Bradykinine bevordert de vorming van vaatverwijdende stoffen als 'endothelium derived relaxing factor' (EDRF) en prostaglandine E<sub>2</sub> en I<sub>2</sub>. Bovendien speelt het bij ontstekingen een belangrijke rol. Remming van ACE veroorzaakt zowel door toename van bradykinine als door afname van AT II indirect en deels ook direct de twee belangrijkste effecten: vaatverwijding en groeiremming van de hartventrikel en de gladde spiercellen in de vaatwand.

Figuur 1: Overzicht werking ACE-remmers



### 2.3 Selectie geneesmiddelen

Om ervoor te zorgen dat alleen relevante geneesmiddelen worden beoordeeld, wordt van te voren een selectie gemaakt (tabel 1). Hierbij worden de volgende criteria gehanteerd:

- Maximaal 10 geneesmiddelen
- Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen; op basis van prescriptiecijfers in leeftijdscategorie >70 jaar (paragraaf 1.2)
- Expert opinion (er wordt voor gezorgd dat alle geneesmiddelklassen / -karakteristieken vertegenwoordigd zijn in de selectie; er is ruimte voor veelbelovende geneesmiddelen die nieuw op de markt zijn en daardoor nog geen hoog prescriptiecijfer hebben)

De lijst van te beoordelen preparaten wordt door de projectgroep vastgesteld.

Tabel 1: Prescriptiecijfers (GIPeilingen) van ACE-remmers onder gebruikers >70 jaar in Nederland in 2007

ACE-remmers	GIPeilingen Aantal gebruikers >70 jaar 2007
<b>Enalapril</b>	<b>124.764</b>
<b>Perindopril</b>	<b>71.467</b>
<b>Lisinopril</b>	<b>64.730</b>
<b>Fosinopril</b>	<b>29.932</b>
<b>Captopril</b>	<b>23.436</b>
<b>Ramipril</b>	<b>22.452</b>
<b>Quinapril</b>	<b>18.682</b>
Zofenopril	2.408
Cilazapril	311
Trandolapril	253
Benazepril	215

#### 2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelselectie

Door de projectgroep wordt besloten dat alleen de zeven meest frequent voorgeschreven ACE-remmers uit de selectie worden beoordeeld (vet gedrukt). Zofenopril, cilazapril, trandolapril en benazepril vallen hierdoor buiten de geneesmiddelselectie.

## 3. Uitgangspunten beoordeling

### 3.1 Vaststellen indicatie

ACE-remmers worden onder andere voorgeschreven voor de indicatie hypertensie, hartfalen en secundaire preventie bij diabetes mellitus. Bij ouderen (>70 jaar) worden ACE-remmers tevens het meest frequent voorgeschreven voor de indicatie *hartfalen* en *hypertensie*. In dit rapport wordt bij de beoordeling van ACE-remmers daarom uitgegaan van de indicatie hypertensie en hartfalen.

### 3.2 Keuze referentiegeneesmiddel

De projectgroep bepaalt welk geneesmiddel als referentiegeneesmiddel (vergelijkende behandeling) wordt gebruikt in het beoordelen van de ACE-remmers. In de NHG standaard van hypertensie en hartfalen behoren ACE-remmers tot de basis behandeling. Wanneer het gebruik van ACE-remmers geïndiceerd is, gaat vanwege de grote ervaring de voorkeur uit naar enalapril (NHG-standaard). Enalapril wordt in Nederland het meest frequent voorgeschreven, daarom wordt dit als referentiegeneesmiddel gekozen.

## 4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep

### 4.1 Effectiviteit

#### 4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oudere patiënt

##### A. Hypertensie

Ongeveer 80% van patiënten met hypertensie zijn 80 jaar of ouder. De kwaliteit van therapie bij de oudere populatie is erg belangrijk, omdat de kans op vasculaire problemen en mortaliteit (>10%) toeneemt naarmate een patiënt met hypertensie ouder wordt.(1) Men dient zich voornamelijk te richten op de systolische hypertensie gezien de risico's die hiermee gepaard gaan.(2) Wanneer een kwetsbare oudere met hypertensie één van de volgende aandoeningen in de voorgeschiedenis heeft: hartfalen, linkerventrikel hypertrofie, ischemie van het hart of een CVA (specifieke patiëntengroepen), dan dient de patiënt met een ACE-remmer te worden behandeld, omdat de toepassing van een ACE-remmer bijdraagt aan een verbeterde controle van de bloeddruk bij kwetsbare ouderen. Casas laat in een meta-analyse zien dat verschillende ACE-remmers een gelijk bloeddrukverlagend effect hebben.(3)

**Conclusie:** Er zijn geen belangrijke verschillen in effectiviteit voor hypertensie tussen de verschillende ACE-remmers onderling aangetoond.

**Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.** Lewington S, Lancet. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.

**BACKGROUND:** The age-specific relevance of blood pressure to cause-specific mortality is best assessed by collaborative meta-analysis of individual participant data from the separate prospective studies. **METHODS:** Information was obtained on each of one million adults with no previous vascular disease recorded at baseline in 61 prospective observational studies of blood pressure and mortality. During 12.7 million person-years at risk, there were about 56000 vascular deaths (12000 stroke, 34000 ischaemic heart disease [IHD], 10000 other vascular) and 66000 other deaths at ages 40-89 years. Meta-analyses, involving "time-dependent" correction for regression dilution, related mortality during each decade of age at death to the estimated usual blood pressure at the start of that decade. **FINDINGS:** Within each decade of age at death, the proportional difference in the risk of vascular death associated with a given absolute difference in usual blood pressure is about the same down to at least 115 mm Hg usual systolic blood pressure (SBP) and 75 mm Hg usual diastolic blood pressure (DBP), below which there is little evidence. At ages 40-69 years, each difference of 20 mm Hg usual SBP (or, approximately equivalently, 10 mm Hg usual DBP) is associated with more than a twofold difference in the stroke death rate, and with twofold differences in the death rates from IHD and from other vascular causes. All of these proportional differences in vascular mortality are about half as extreme at ages 80-89 years as at ages 40-49 years, but the annual absolute differences in risk are greater in old age. The age-specific associations are similar for men and women, and for cerebral haemorrhage and cerebral ischaemia. For predicting vascular mortality from a single blood pressure measurement, the average of SBP and DBP is slightly more informative than either alone, and pulse pressure is much less informative. **INTERPRETATION:** Throughout middle and old age, usual blood pressure is strongly and directly related to vascular (and overall) mortality, without any evidence of a threshold down to at least 115/75 mm Hg.

**Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III.** Franklin SS, Hypertension. 2001 Mar;37(3):869-74.

The purpose of the present study was to examine patterns of systolic and diastolic hypertension by age in the nationally representative National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III and to determine when treatment and control efforts should be recommended. Percentage distribution of 3 blood pressure subtypes (isolated systolic hypertension, combined systolic/diastolic hypertension, and isolated diastolic hypertension) was categorized for uncontrolled hypertension (untreated and inadequately treated) in 2 age groups (ages <50 and ≥50 years). Overall, isolated systolic hypertension was the most frequent subtype of uncontrolled hypertension (65%). Most subjects with hypertension (74%) were ≥50 years of age, and of this untreated older group, nearly all (94%) were accurately staged by systolic blood pressure alone, in contrast to subjects in the untreated younger group, who were best staged by diastolic blood pressure. Furthermore, most subjects (80%) in the older untreated and the inadequately treated groups had isolated systolic hypertension and required a greater reduction in systolic blood pressure than in the younger groups (-13.3 and -16.5 mm Hg versus -6.8 and -6.1 mm Hg, respectively; P=0.0001) to attain a systolic blood pressure treatment goal of <140 mm Hg. Contrary to previous perceptions, isolated systolic hypertension was the majority subtype of uncontrolled hypertension in subjects of ages 50 to 59 years, comprised 87% frequency for subjects in the sixth decade of life, and required greater reduction in systolic blood pressure in these subjects to reach treatment goal compared with subjects in the younger group. Better awareness of this middle-aged and older high-risk group and more aggressive antihypertensive therapy are necessary to address this treatment gap.

**Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis.** Casas JP, Lancet. 2005 Dec 10;366(9502):2026-33.

**BACKGROUND:** A consensus has emerged that angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin-II receptor blockers (ARBs) have specific renoprotective effects. Guidelines specify that these are the drugs of choice for the treatment of hypertension in patients with renal disease. We sought to determine to what extent this consensus is supported by the available evidence. **METHODS:** Electronic databases were searched up to January, 2005, for randomised trials assessing antihypertensive drugs and progression of renal disease. Effects on primary discrete endpoints (doubling of creatinine and end-stage renal disease) and secondary continuous markers of renal outcomes (creatinine, albuminuria, and glomerular filtration rate) were calculated with random-effect models. The effects of ACE inhibitors or ARBs in placebo-controlled trials were compared with the effects seen in trials that used an active comparator drug. **FINDINGS:** Comparisons of ACE inhibitors or ARBs with other antihypertensive drugs yielded a relative risk of 0.71 (95% CI 0.49-1.04) for doubling of creatinine and a small benefit on end-stage renal disease (relative risk 0.87, 0.75-0.99). Analyses of the results by study size showed a smaller benefit in large studies. In patients with diabetic nephropathy, no benefit was seen in comparative trials of ACE inhibitors or ARBs on the doubling of creatinine (1.09, 0.55-2.15), end-stage renal disease (0.89, 0.74-1.07), glomerular filtration rate, or creatinine amounts. Placebo-controlled trials of ACE inhibitors or ARBs showed greater benefits than comparative trials on all renal outcomes, but were accompanied by substantial reductions in blood pressure in favour of ACE inhibitors or ARBs. **INTERPRETATION:** The benefits of ACE inhibitors or ARBs on renal outcomes in placebo-controlled trials probably result from a blood-pressure-lowering effect. In patients with diabetes, additional renoprotective actions of these substances beyond lowering blood pressure remain unproven, and there is uncertainty about the greater renoprotection seen in non-diabetic renal disease.

##### B. Hartfalen

Er zijn een aantal grote onderzoeken gedaan naar vermindering van de symptomen bij hartfalen door het gebruik van ACE-remmers. Er zijn vier placebo gecontroleerde studies naar de effectiviteit van ACE-remmers (HOPE, PART2, QUIET, SCAT), waarin in totaal 12.124 patiënten worden meegenomen. Er wordt gekeken naar een reductie in hartfalen (30% [95% CI 15-43]), coronaire hartaandoeningen (20% [95% CI 11-28]) en andere grote cardiovasculaire incidenten (21% [14-27]). In de meta-analyse (HOPE trial) worden 9297 oudere personen meegenomen met het risico op CAD (geschiedenis met CAD, CVA, diabetes of ander cardiovasculair risico), 66% van deze populatie is >65 jaar. Patiënten die over een tijdsbestek van 5 jaar ramipril innamen hadden een 22% lager risico op myocardinfarct, hartaanval of dood door een cardiovasculaire oorzaak.(4)

Een andere meta-analyse van RCT's met ACE-remmers in patiënten met hartfalen concludeert tevens dat de behandeling met ACE-remmers geassocieerd wordt met een reductie in gecombineerde eindpunt mortaliteit en opname door hartfalen. Er blijkt uit een subgroep analyse dat de positieve effecten van ACE-remmers vergelijkbaar zijn in oudere patiënten.(5)



Neal vergelijkt de resultaten van een aantal studies naar de effecten van ACE-remmers (n=12.124 patiënten voornamelijk met hartfalen) met calciumantagonisten en andere bloedverlagende geneesmiddelen. Hieruit blijkt dat ACE-remmers een 30% (95% CI 15-43) reductie op CVA geeft en een 20% reductie van hartfalen.(6) Uit een recente retrospectieve studies met 43.316 patiënten met congestief hartfalen, wordt gekeken naar de effectiviteit van verschillende ACE-remmers op een verhoogde overlevingskans. Er blijkt dat ramipril een vermindering van mortaliteit geeft in vergelijking met captopril en enalapril.(7;8) Deze bevindingen zijn (nog) niet in andere studies bevestigd.

**Conclusie:** Er zijn geen belangrijke verschillen in effectiviteit op de symptomen van hartfalen aangetoond tussen de verschillende ACE-remmers onderling.

**Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.** Yusuf S, N Engl J Med. 2000 Jan 20;342(3):145-53

BACKGROUND: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors improve the outcome among patients with left ventricular dysfunction, whether or not they have heart failure. We assessed the role of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, in patients who were at high risk for cardiovascular events but who did not have left ventricular dysfunction or heart failure. METHODS: A total of 9297 high-risk patients (55 years of age or older) who had evidence of vascular disease or diabetes plus one other cardiovascular risk factor and who were not known to have a low ejection fraction or heart failure were randomly assigned to receive ramipril (10 mg once per day orally) or matching placebo for a mean of five years. The primary outcome was a composite of myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes. The trial was a two-by-two factorial study evaluating both ramipril and vitamin E. The effects of vitamin E are reported in a companion paper. RESULTS: A total of 651 patients who were assigned to receive ramipril (14.0 percent) reached the primary end point, as compared with 826 patients who were assigned to receive placebo (17.8 percent) (relative risk, 0.78; 95 percent confidence interval, 0.70 to 0.86; P<0.001). Treatment with ramipril reduced the rates of death from cardiovascular causes (6.1 percent, as compared with 8.1 percent in the placebo group; relative risk, 0.74; P<0.001), myocardial infarction (9.9 percent vs. 12.3 percent; relative risk, 0.80; P<0.001), stroke (3.4 percent vs. 4.9 percent; relative risk, 0.68; P<0.001), death from any cause (10.4 percent vs. 12.2 percent; relative risk, 0.84; P=0.005), revascularization procedures (16.3 percent vs. 18.8 percent; relative risk, 0.85; P<0.001), cardiac arrest (0.8 percent vs. 1.3 percent; relative risk, 0.62; P=0.02), [corrected] heart failure (9.1 percent vs. 11.6 percent; relative risk, 0.77; P<0.001), and complications related to diabetes (6.4 percent vs. 7.6 percent; relative risk, 0.84; P=0.03). CONCLUSIONS: Ramipril significantly reduces the rates of death, myocardial infarction, and stroke in a broad range of high-risk patients who are not known to have a low ejection fraction or heart failure.

**Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure.** Garg R, Yusuf S, JAMA. 1995 May 10;273(18):1450-6

OBJECTIVE--To evaluate the effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on mortality and morbidity in patients with symptomatic congestive heart failure. DATA SOURCE AND STUDY SELECTION--Data were obtained for all completed, published or unpublished, randomized, placebo-controlled trials of ACE inhibitors that were at least 8 weeks in duration and had determined total mortality by intention to treat, regardless of sample size. Trials were identified based on literature review and correspondence with investigators and pharmaceutical firms. DATA EXTRACTION--Using standard tables, data were extracted by one author and confirmed where necessary by the other author or the principal investigator of the trial. Unpublished data were obtained by direct correspondence with the principal investigator of each study or pharmaceutical firm. DATA SYNTHESIS--The data for each outcome were combined using the Yusuf-Peto adaptation of the Mantel-Haenszel method. Overall, there was a statistically significant reduction in total mortality (odds ratio [OR], 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.67 to 0.88; P < .001) and in the combined endpoint of mortality or hospitalization for congestive heart failure (OR, 0.65; 95% CI, 0.57 to 0.74; P < .001). Similar benefits were observed with several different ACE inhibitors, although the data were largely based on enalapril maleate, captopril, ramipril, quinapril hydrochloride, and lisinopril. Reductions for total mortality and the combined endpoint were similar for various subgroups examined (age, sex, etiology, and New York Heart Association class). However, patients with the lowest ejection fraction appeared to have the greatest benefit. The greatest effect was seen during the first 3 months, but additional benefit was observed during further treatment. The reduction in mortality was primarily due to fewer deaths from progressive heart failure (OR, 0.69; 95% CI, 0.58 to 0.83); point estimates for effects on sudden or presumed arrhythmic deaths (OR, 0.91; 95% CI, 0.73 to 1.12) and fatal myocardial infarction (OR, 0.82; 95% CI, 0.60 to 1.11) were less than 1 but were not significant. CONCLUSIONS--Total mortality and hospitalization for congestive heart failure are significantly reduced by ACE inhibitors with consistent effects in a broad range of patients.

**Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials.** Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2000 Dec 9;356(9246):1955-64 PMID: 11130523

BACKGROUND: This programme of overviews of randomised trials was established to investigate the effects of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs on mortality and major cardiovascular morbidity in several populations of patients. We did separate overviews of trials comparing active treatment regimens with placebo, trials comparing more intensive and less intensive blood-pressure-lowering strategies, and trials comparing treatment regimens based on different drug classes. METHODS: The hypotheses to be investigated, the trials to be included, and the outcomes to be studied were all selected before the results of any participating trial were known. Individual participant data or group tabular data were provided by each trial and combined by standard statistical techniques. FINDINGS: The overview of placebo-controlled trials of ACE inhibitors (four trials, 12,124 patients mostly with coronary heart disease) revealed reductions in stroke (30% [95% CI 15-43]), coronary heart disease (20% [11-28]), and major cardiovascular events (21% [14-27]). The overview of placebo-controlled trials of calcium antagonists (two trials, 5520 patients mostly with hypertension) showed reductions in stroke (39% [15-56]) and major cardiovascular events (28% [13-41]). In the overview of trials comparing blood-pressure-lowering strategies of different intensity (three trials, 20,408 patients with hypertension), there were reduced risks of stroke (20% [2-35]), coronary heart disease (19% [2-33]), and major cardiovascular events (15% [4-24]) with more intensive therapy. In the overviews comparing different antihypertensive regimens (eight trials, 37,872 patients with hypertension), several differences in cause-specific effects were seen between calcium-antagonist-based therapy and other regimens, but each was of borderline significance. INTERPRETATION: Strong evidence of benefits of ACE inhibitors and calcium antagonists is provided by the overviews of placebo-controlled trials. There is weaker evidence of differences between treatment regimens of differing intensities and of differences between treatment regimens based on different drug classes. Data from continuing trials of blood-pressure-lowering drugs will substantially increase the evidence available about any real differences that might exist between regimens.

**Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure.** Pilote L, CMAJ. 2008 May 6;178(10):1303-11.

BACKGROUND: Existing clinical trial data do not address whether all angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors are similarly beneficial in improving survival and reducing the rate of readmission among patients with congestive heart failure. We sought to answer this question using administrative databases from Canada's 3 most populous provinces. METHODS: Using linked hospital discharge and prescription claims databases in Quebec, Ontario and British Columbia, we identified all patients 65 years or older who were admitted to hospital because of congestive heart failure between Jan. 1, 1998, and Mar. 31, 2002, and who had not been admitted for the same reason in the 3 years preceding the study period. We analyzed the association between the type of ACE inhibitor prescribed within 30 days after discharge and subsequent mortality using Cox proportional hazards models. We then adjusted for demographic, clinical, physician and hospital-related variables, with additional time-dependent variables representing current drug use and dosage. We chose ramipril as the reference category for comparison with the other ACE inhibitors because it has increasingly been prescribed to patients with congestive heart failure. RESULTS: A total of 43 316 patients with congestive heart failure filled prescriptions for ACE inhibitors within 30 days after discharge from hospital. Demographic, clinical and prescription-related characteristics were similar among users of each type of ACE inhibitor. In the time-dependent model, the mortality associated with 5 ACE inhibitors was similar to that with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% confidence intervals [CIs]) were 0.95 (0.89-1.02) for lisinopril, 0.92 (0.85-1.00) for fosinopril, 0.99 (0.88-1.11) for quinapril, 0.90 (0.77-1.06) for perindopril and 1.00 (0.80-1.24) for cilazapril. However, use of enalapril or captopril was associated with higher mortality compared with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% CIs) were 1.10 (1.04-1.16) for enalapril and 1.13 (1.01-1.26) for captopril. INTERPRETATION: When prescribing ACE inhibitors to patients, physicians should consider a possible 10%-15% increase in mortality with captopril and enalapril compared with ramipril among patients with congestive heart failure.

**Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect?** Pilote L, Ann Intern Med. 2004 Jul 20;141(2):102-12.

BACKGROUND: Several randomized, controlled trials show that angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors improve survival in patients who have had an acute myocardial infarction. However, existing data from trials do not address whether all ACE inhibitors benefit patients similarly. OBJECTIVE: To evaluate whether all ACE inhibitors are associated with similar mortality in patients 65 years of age or older who have had an acute myocardial infarction. DESIGN: Retrospective cohort study that used linked hospital discharge and prescription databases containing information on 18 453 patients 65 years of age or older who were admitted for an acute myocardial infarction between 1 April 1996 and 31 March 2000. SETTING: 109 hospitals in Quebec, Canada. PATIENTS: 7512 patients who filled a prescription for an ACE inhibitor within 30 days of discharge and who continued to receive the same drug for at least 1 year. MEASUREMENTS: The association between the specific drugs and clinical outcomes was measured by using Cox proportional hazards models, with adjustment for demographic, clinical, physician, and hospital variables and dosage categories, represented by time-dependent variables. RESULTS: Enalapril, fosinopril, captopril, quinapril, and lisinopril were associated with higher mortality than was ramipril; the adjusted hazard ratios and 95% CIs were 1.47 (95% CI, 1.14 to 1.89), 1.71 (CI, 1.29 to 2.25), 1.56 (CI, 1.13 to 2.15), 1.58 (CI, 1.10 to 2.82), and 1.28 (CI, 0.98 to 1.67), respectively. The adjusted hazard ratio associated with perindopril was 0.98 (CI, 0.60 to 1.60). LIMITATIONS: The administrative databases did not contain detailed clinical information, and unmeasured factors associated with a patient's risk for death may have influenced physicians' prescription choices. CONCLUSION: Survival benefits in the first year after acute myocardial infarction in patients 65 years of age or older seem to differ according to the specific ACE inhibitor prescribed. Ramipril was associated with lower mortality than most other ACE inhibitors.

## 4.2 Veiligheid

### 4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen

#### A. Orthostatische hypotensie

Bij ouderen moet men bedacht zijn op orthostatische hypotensie, dit verhoogt het risico op syncope en vallen, bijvoorbeeld 's nachts bij nycturie. Ook anamnestiche aanwijzingen voor hypotensieve incidenten dienen tot waakzaamheid te leiden.

Bij 5–50% van de ouderen komt orthostatische hypotensie voor. Zoutbeperking en vaatverwijders kunnen de orthostatische klachten verergeren. Patiënten met hypertensie en orthostatische hypotensie kunnen met de meeste antihypertensiva worden behandeld, waarbij de orthostatische hypotensie vaak zal verminderen. Dat geldt echter niet voor perifere vasodilatantia (alfa-adrenoceptorantagonisten en calciumantagonisten) die in deze situatie het best kunnen worden vermeden.

Haïat en MacFadyen publiceren over het mogelijke voordeel van perindopril (dosering 2-4 mg) bij het ontstaan van orthostatische hypotensie ten opzichte van (respectievelijk) captopril (6,25 mg) en placebo. De eerst gift van perindopril (2 mg) geeft een kleinere reductie in de bloeddruk (bij patiënten met een linker ventriculaire systolische dysfunctie) dan captopril (6,25 mg), terwijl het lange termijn effect op de bloeddruk gelijk is.(9;10)

**Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril.** French General Hospitals National College of Cardiologists. Haïat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. J Cardiovasc Pharmacol. 1999 jun;33(6):953-9.

An open randomized hospital study conducted in 169 centers in France compared the blood pressure response to the first 36 h of treatment with perindopril (PER), 2 mg once daily, with that to captopril (CAP), 6.25 mg t.i.d., in 725 patients (mean age, 70 years; men, 67%) with echocardiographic left ventricular systolic dysfunction (fractional shortening, < or = 28%) due to ischemia (56.7%) or hypertension (34.5%) and a systolic blood pressure (SBP) > or = 120 mm Hg. Each dose of CAP induced a sharp and rapid decrease in blood pressure (maximum, 1.5-2 h); with PER, the decrease was gradual (maximum, 6 h) and variation was less marked. However, at 36 h, the decrease in blood pressure versus baseline was similar on both treatments. Over the 36-h period, there were 22 (3%) dropouts due to marked orthostatic hypotension (SBP, <90 mm Hg), and they were fewer with PER than with CAP: 16 cases in the CAP group versus six in the PER group (p = 0.036). At 36 h, heart rate was lower with CAP than with PER: 75.2 versus 77.5 beats/min, respectively (p = 0.039). As initial therapy for stabilized left ventricular systolic dysfunction, the first dose of PER (2 mg) induced a significantly smaller decrease in blood pressure than the first dose of CAP (6.25 mg); dropouts due to orthostatic hypotension were also significantly fewer with PER than with CAP.

**Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure.** MacFadyen RJ, Br J Clin Pharmacol. 1997 Jul;44(1):69-76.

AIMS: Previous studies in heart failure (CHF) after temporary diuretic withdrawal have suggested that perindopril is associated with no first dose hypotension in comparison with other ACE inhibitors (ACEI) or placebo. The aim of this study was to explore further the profile of perindopril during chronic dosing. METHODS: We report the effects of acute and chronic (8 weeks) treatment with the ACE inhibitor perindopril (Per, 2-->4 mg daily) or placebo (P) in a double-blind parallel group study of 24 diuretic treated patients (17M; 67 +/- 8 years, 80 +/- 17 kg) with ischaemic cardiomyopathy (fractional shortening, 19 +/- 5%; radionuclide ejection fraction, 31 +/- 3%). Baseline biochemical, hormonal (ACE, Ang I, Ang II), isotopic renal function (GFR, ERPF, ECFV), pretreatment diuretic dose and heart failure scores were similar between groups. Concomitant cardiac treatments remained unchanged and diuretic withdrawal was not used to introduce treatment. RESULTS: There were no significant effects on electrolytes, liver function tests, serum or erythrocyte magnesium. There was no significant first dose fall in SBP over 6 h (P, baseline 137 +/- 18; min 115 +/- 16 mmHg; Per, baseline 137 +/- 15; min 118 +/- 17 mmHg). Neither supine nor erect BP was significantly affected by chronic treatment (P, erect baseline 134 +/- 23/76 +/- 10 to 124 +/- 41/74 +/- 10 mmHg; Per, baseline 135 +/- 21/76 +/- 14 to 128 +/- 22/70 +/- 12 mmHg, P=NS). Active treatment was associated with significant ACE inhibition (P, baseline 47 +/- 17 to 43 +/- 17; Per baseline 49 +/- 15 to 14 +/- 7); aldosterone (P, baseline 337 +/- 179 to 375 +/- 306; Per, baseline 335 +/- 357 to 293 +/- 155 pg ml(-1)) and Ang II suppression (P, baseline 9 +/- 9 to 20 +/- 39; Per baseline 10 +/- 9 to 3 +/- 3 pM). Isotopic renal function was unaffected by either treatment. CONCLUSIONS: At this dose (2-4 mg orally) chronic perindopril therapy has no significant effect on blood pressure or renal function. Sustained neurohormonal suppression of ACE and AII occurred without evidence of AII reactivation. A lack of effect on BP at these doses may make perindopril suitable for study in unstable patients with acute HF or useful in those patients where there are concerns over ACEI induced hypotension.

## B Overige bijwerkingen

Verder zijn prikkelhoest, smaakstoornis (met name bij captopril), nierinsufficiëntie, hyperkaliëmie en angio-oedeem (bij 1 à 2 op de duizend gebruikers van ACE-remmers) bijwerkingen die worden gezien bij gebruik van ACE-remmer. In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij ouderen, die eerder prikkelhoest als bijwerking bij ACE-remmers hadden ervaren, werd lisinopril vergeleken met een AT II antagonist en een diureticum. Bij lisinopril trad significant vaker prikkelhoest op.(11)

Er zijn geen studies gevonden die specifiek kijken naar antihypertensieve therapie en chronische nierinsufficiëntie (CNI) bij kwetsbare ouderen. In de jongere populatie met niet-diabetische CNI, werken ACE-remmers preventief tegen de progressie van nierziekte.(12) Casas concludeert in een systematische review dat ACE-remmers of ATII antagonisten vergeleken met andere antihypertensiva een beter effect hebben op het eindpunt nieraandoeningen.(13)

**Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough.** Chan P, J Clin Pharmacol. 1997 Mar;37(3):253-7.

This study compared the incidence of cough with the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor lisinopril and the diuretic metolazone with angiotensin II receptor antagonist losartan in elderly hypertensive patients with previous histories of ACE inhibitor-induced cough. A randomized, double-blind, stratified, parallel-group comparison of lisinopril at 10 mg, losartan at 50 mg, and metolazone at 1 mg, each given once daily for a maximum of 10 weeks, was performed in four hypertension clinics in four centers in two countries. Cough was detected by a questionnaire (the primary end point) given to elderly patients with hypertension, and the cough frequency was quantified by a visual analog scale (a secondary end point). A total of 84 elderly patients with hypertension, all who were nonsmokers with ACE inhibitor-induced cough and were confirmed by lisinopril rechallenge then placebo dechallenge, were randomized to the three treatment groups. The incidence of cough with losartan (18%) was significantly lower than with lisinopril (97%) and similar to that for metolazone (21%). Cough frequency evaluated by the visual analog scale was significantly lower for losartan than for lisinopril and similar to that for metolazone. The specific, selective angiotensin II receptor antagonist losartan is associated with a decrease in the incidence of cough in patients with previous ACE inhibitor-induced cough.

**Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis.** Jafar TH, Ann Intern Med. 2003 Aug 19;139(4):244-52.

BACKGROUND: Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors reduce blood pressure and urine protein excretion and slow the progression of chronic kidney disease. PURPOSE: To determine the levels of blood pressure and urine protein excretion associated with the lowest risk for progression of chronic kidney disease during antihypertensive therapy with and without ACE inhibitors. DATA SOURCES: 11 randomized, controlled trials comparing the efficacy of antihypertensive regimens with or without ACE inhibitors for patients with predominantly nondiabetic kidney disease. STUDY SELECTION: MEDLINE database search for English-language studies published between 1977 and 1999. DATA EXTRACTION: Data on 1860 nondiabetic patients were pooled in a patient-level meta-analysis. Progression of kidney disease was defined as a doubling of baseline serum creatinine level or onset of kidney failure. Multivariable regression analysis was performed to assess the association of systolic and diastolic blood pressure and urine protein excretion with kidney disease progression at 22 610 patient visits. DATA SYNTHESIS: Mean duration of follow-up was 2.2 years. Kidney disease progression was documented in 311 patients. Systolic blood pressure of 110 to 129 mm Hg and urine protein excretion less than 2.0 g/d were associated with the lowest risk for kidney disease progression. Angiotensin-converting enzyme inhibitors remained beneficial after adjustment for blood pressure and urine protein excretion (relative risk, 0.67 [95% CI, 0.53 to 0.84]). The increased risk for kidney progression at higher systolic blood pressure levels was greater in patients with urine protein excretion greater than 1.0 g/d (P < 0.006). CONCLUSION: Although reverse causation cannot be excluded with certainty, a systolic blood pressure goal between 110 and 129 mm Hg may be beneficial in patients with urine protein excretion greater than 1.0 g/d. Systolic blood pressure less than 110 mm Hg may be associated with a higher risk for kidney disease progression.

**Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis.** Casas JP, Lancet. 2005 Dec 10;366(9502):2026-33.

BACKGROUND: A consensus has emerged that angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin-II receptor blockers (ARBs) have specific renoprotective effects. Guidelines specify that these are the drugs of choice for the treatment of hypertension in patients with renal disease. We sought to determine to what extent this consensus is supported by the available evidence. METHODS: Electronic databases were searched up to January, 2005, for randomised trials assessing antihypertensive drugs and progression of renal disease. Effects on primary discrete endpoints (doubling of creatinine and end-stage renal disease) and secondary continuous markers of renal outcomes (creatinine, albuminuria, and glomerular filtration rate) were calculated with random-effect models. The effects of ACE inhibitors or ARBs in placebo-controlled trials were compared with the effects seen in trials that used an active comparator drug. FINDINGS: Comparisons of ACE inhibitors or ARBs with other antihypertensive drugs yielded a relative risk of 0.71 (95% CI 0.49-1.04) for doubling of creatinine and a small benefit on end-stage renal disease (relative risk 0.87, 0.75-0.99). Analyses of the results by study size showed a smaller benefit in large studies. In patients with diabetic nephropathy, no benefit was seen in comparative trials of ACE inhibitors or ARBs on the doubling of creatinine (1.09, 0.55-2.15), end-stage renal disease (0.89, 0.74-1.07), glomerular filtration rate, or creatinine amounts. Placebo-controlled trials of ACE inhibitors or ARBs showed greater benefits than comparative trials on all renal outcomes, but were accompanied by substantial reductions in blood pressure in favour of ACE inhibitors or ARBs. INTERPRETATION: The benefits of ACE inhibitors or ARBs on renal outcomes in placebo-controlled trials probably result from a blood-pressure-lowering effect. In patients with diabetes, additional renoprotective actions of these substances beyond lowering blood pressure remain unproven, and there is uncertainty about the greater renoprotection seen in non-diabetic renal disease.

## 4.2.2 Interactiepotentieel

Om te bepalen of een geneesmiddelinteractie als relevant moet worden beschouwd, wordt de kennisbank geraadpleegd ([kennisbank.knmp.nl](http://kennisbank.knmp.nl)). Wanneer een geneesmiddelinteractie in de kennisbank is opgenomen met : ja, er is een interactie, en ja, er moet een actie volgen, beschouwen we de interactie als klinisch relevant.

In het geval van geneesmiddelinteracties is er bij ACE-remmers sprake van een groepseffect. De volgende interacties worden bij alle ACE-remmers gezien:

- kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen kunnen een verhoogde kaliumspiegel geven;
- diuretica (thiazide- of lisdiuretica) en andere hypertensiva kunnen hypotensieve effect verhogen;
- kans op stijging van de lithiumspiegel;

- tricyclische antidepressiva / antipsychotica / anaesthetica / narcotica kunnen bloeddruk verder verlagen;
- NSAID's kunnen bloeddrukverlagend effect verminderen, hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op;
- sympathicomimetica, kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken;
- antidiabetica kunnen het bloedglucoseverlagend effect versterken met risico op hypoglycemie;
- KNMP-kennisbank geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
  - o DIURETICA + NSAID'S
  - o LITHIUM + RAAS-REMMERS
  - o LITHIUM + DIURETICA
  - o RAAS-REMMERS + DIURETICA
  - o RAAS-REMMERS + NSAID'S
  - o RAAS-REMMERS + KALIUM(SPAARDERS)
  - o SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES
  - o CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA

#### 4.2.3 Belangrijke contra-indicaties

In de 1B tekst worden voor de ACE-remmers de volgende contra-indicaties genoemd. Voorzichtigheid is geboden bij aortastenose en hypertrofische cardiomyopathie. Bij nierfunctiestoornissen de nierfunctie controleren en de dosering verlagen en/of de doseerfrequentie verminderen. Met name bij ernstig hartfalen, renovasculaire hypertensie, gestoorde nierfunctie en in het bijzonder bij bilaterale stenose van de arteriae renalis of bij unilaterale stenose bij slechts één functionerende nier, zoals na een niertransplantatie, dient men rekening te houden met (acute) achteruitgang van de nierfunctie en dient instelling op ACE-remmers klinisch te geschieden. Vooral bij verminderde nierfunctie en in het bijzonder indien deze gepaard gaat met collageenziekten of behandeling met immunosuppressiva dient het bloedbeeld, met name het aantal leukocyten, te worden gecontroleerd vanwege het verhoogde risico van neutropenie.

#### 4.2.4 Farmacokinetiek

De belangrijkste verschillen tussen de ACE-remmers betreffen de farmacokinetiek. Alle ACE-remmers behalve captopril en lisinopril zijn pro-drugs; pas na hydrolyse in de lever tot een werkzame metaboliet kan werking optreden. De halfwaardetijd wordt bepaald door de duur van de binding van de ACE-remmer aan ACE en is veel langer dan de plasmahalfwaardetijd, die betrekking heeft op de vrije fractie in het plasma. De doseringsfrequentie bij hypertensie blijkt niet afhankelijk van de plasmahalfwaardetijd of de duur van de ACE-remming in het plasma. Bijna alle ACE-remmers worden via de nieren uitgescheiden: lisinopril geheel onveranderd, enalapril, perindopril en ramipril (deels) als actieve metaboliet, captopril deels onveranderd. Fosinopril en quinapril, worden zowel via de nieren als de lever uitgescheiden. Bij een creatinineklaring > 10 ml/min (bij nierfunctiestoornis) wordt dosisaanpassing geadviseerd voor alle ACE-remmers behalve fosinopril (omdat de verminderde renale klaring van de actieve metaboliet van deze stof bij een verminderde nierfunctie wordt gecompenseerd door andere eliminatieroutes) (WINAp).

#### 4.2.5 Farmacodynamiek

##### A. Receptorbindingsprofiel

Tune beschrijft in een studie de anticholinerge effecten van medicatie in oudere patiënten. Captopril wordt hierin genoemd als cardiovasculair geneesmiddel met anticholinerge bijwerkingen.<sup>(14)</sup> Deze bevindingen zijn niet in andere studies aangetoond.

In een studie naar de cognitie en anticholinerge bijwerkingen van anticholinergica en sedativa worden ACE-remmers meegenomen als controlegroep. Hieruit blijkt dat de verschillende ACE-remmers geen anticholinerge bijwerkingen hebben.<sup>(15)</sup>

##### B. Invloed op de motoriek

De bijwerking orthostatische hypotensie geeft een verhoogd risico op syncopes en vallen. (zie hoofdstuk 4.2.1A). Perindopril heeft mogelijk een voordeel op dit punt.

Sumukadas laat in een gerandomiseerde studie zien dat het gebruik van perindopril een verbetering geeft van de bewegingscapaciteit bij oudere patiënten (zonder hartfalen en met een goede kwaliteit van leven). Tevens voorkomt het de verslechtering van kwaliteit van leven van de oudere patiënten.<sup>(16)</sup> Dit wordt tevens bevestigd in de studie van Cao waaruit blijkt dat ACE-remmers een verhoogde stabiliteit en loopsnelheid geven.<sup>(17)</sup>

##### C. Invloed op cognitie

Het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie.<sup>(18)</sup>

**Conclusie:** Er zijn geen belangrijke verschillen in veiligheidsaspecten tussen de verschillende ACE-remmers onderling, met uitzondering van fosinopril en perindopril. Fosinopril heeft geen dosisaanpassing bij nierfunctiestoornissen in tegenstelling tot de andere ACE-remmers. Perindopril heeft mogelijk een voordeel bij het ontstaan van orthostatische hypotensie ten opzichte van de andere ACE-remmers.

**Anticholinergic effects of medication in elderly patients.** Tune LE. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 21:11-4.

Anticholinergic toxicity is a common problem in the elderly. It has many effects ranging from dry mouth, constipation, and visual impairments to confusion, delirium, and severe cognitive decline. The toxicity is often the result of the cumulative anticholinergic burden of multiple prescription medications and metabolites rather than of a single compound. The management of elderly patients, particularly those suffering from dementia, should therefore aim to reduce the use of medications with anticholinergic effects. PMID: 11584981

**Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women.** Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

**Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial.** Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. CMAJ. 2007 Oct 9;177(8):867-74 PMID: 17923654

BACKGROUND: Physical function and exercise capacity decline with age and are a major source of disability in older people. Recent evidence suggests a potential role for the renin-angiotensin system in modulating muscle function. We sought to examine the effect of the angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor perindopril on physical function in elderly people with functional impairment who had no heart failure or left ventricular systolic dysfunction. METHODS: In this double-blind randomized controlled trial, participants aged 65 years and older who had problems with mobility or functional impairment were randomly assigned to receive either perindopril or placebo for 20 weeks. The primary outcome was the change in the 6-minute walking distance over the 20 weeks. Secondary outcomes were changes in muscle



function, daily activity levels, self-reported function and health-related quality of life. RESULTS: A total of 130 participants were enrolled in the study (mean age 78.7, standard deviation 7.7 years); 95 completed the trial. At 20 weeks, the mean 6-minute walking distance was significantly improved in the perindopril group relative to the placebo group (mean between-group difference 31.4 m, 95% confidence interval [CI] 10.8 to 51.9 m;  $p = 0.003$ ). There was a significant impact on health-related quality of life: although the mean score for part 1 of the EQ-5D questionnaire deteriorated over time in the placebo group, quality of life was maintained in the perindopril group, for a between-group difference of 0.09 ( $p = 0.046$ ). There were no significant differences between the 2 groups in the other outcomes. INTERPRETATION: Use of the ACE inhibitor perindopril improved exercise capacity in functionally impaired elderly people who had no heart failure and maintained health-related quality of life. The degree of improvement was equivalent to that reported after 6 months of exercise training. (International Standard Randomised Controlled Trial Register no. ISRCTN67679521).

### 4.3 Ervaring

ACE-remmers zijn al sinds de jaren 70 en 80 van de vorige eeuw op de markt. Van de hier geselecteerde geneesmiddelen is captopril het langst op de markt, namelijk sinds 1979. Het hier gestelde referentiegeneesmiddel enalapril kwam later op de markt, sinds 1984. De hier genoemde ACE-remmers zijn wereldwijd frequent voorgeschreven. Ook is er ervaring opgedaan met het gebruik van ACE-remmers bij de (kwetsbare) oudere patiënt. Al in 1989 publiceert Reid over de effectiviteit van ACE-remmers bij oudere patiënten.(19)

**Conclusie:** Er is voldoende ervaring opgedaan met het gebruik van de beschreven ACE-remmers.

**Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the elderly.** Reid JL, Am Heart J. 1989 Mar;117(3):751-5.

Although early studies suggested little role for angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in older hypertensive patients, more careful evaluation has confirmed their efficacy and good tolerability. Although the elderly tend to have low plasma renin levels, the fall in blood pressure after ACE inhibitors is at least as great (and in several studies greater) than in younger age groups. Because several ACE inhibitors, including captopril and enalaprilat, are eliminated by the kidneys, there are predictable age-related effects on pharmacokinetics. Reduced renal clearance will contribute, at least in part, to the enhanced intensity and duration of action seen in elderly patients. However, not all the effects of age on the kinetics and dynamics of ACE inhibitors are predictable. Studies with perindopril and benazepril in the elderly confirm the efficacy of this group of drugs but highlight other pharmacokinetic differences. ACE inhibitors are effective in reducing blood pressure and can be considered for wider use in elderly hypertensives.

### 4.4 Gebruiksgemak

Tussen de in dit rapport geselecteerde ACE-remmers zit er geen verschil in doseringsfrequentie bij het toepassen bij hypertensie en hartfalen, met uitzondering van captopril. Bij hartfalen is de doseringsfrequentie van captopril 3 maal daags. Alle overige ACE-remmers kunnen 1-2 maal daags gedoseerd worden, afhankelijk van de ernst van de hypertensie of hartfalen. Bij kwetsbare ouderen moeten ACE-remmers voorzichtig gedoseerd worden in verband met het ontstaan van hypotensie bij de start van de therapie en de eventueel verminderde nierfunctie bij kwetsbare ouderen.(20)

Alle ACE-remmers bestaan in tabletvorm die fijn gemalen mogen worden. Lisinopril in de doseringsvorm 5 en 10 mg bevatten geen breukgleuf. Alle overige ACE-remmers wel. Ramipril bestaat tevens in capsulevorm en moet voor, tijdens of na de maaltijd worden ingenomen. Captopril moet op een lege maag worden ingenomen, want voedsel vermindert de opname van captopril met 30-40%. Bij de overige ACE-remmers zijn geen bijzonderheden op te merken.

**Conclusie:** De dosering en de doseringsvorm van ACE-remmers spelen geen belangrijke rol bij het maken van een keus voor de kwetsbare oudere patiënt. Er bestaat echter een negatieve overweging bij het voorschrijven van captopril bij hartfalen in verband met de doseringsfrequentie (3 maal daags).

**Optimal dosage of ACE inhibitors in older patients.** Tomlinson B, Drugs Aging. 1996 Oct;9(4):262-73.

Despite having lower levels of plasma renin activity than younger individuals, elderly patients with hypertension respond well to ACE inhibitors and the drugs have few adverse effects. Plasma concentrations of the active ACE inhibitor are generally higher in the elderly because of decreased renal clearance. These altered pharmacokinetics, combined with impairment of cardiovascular reflexes and the increasing prevalence of heart failure and renal impairment with age, render elderly patients more susceptible to first-dose hypotension. Although many studies have shown that standard dosages are well tolerated it is safer to use lower initial dosages of ACE inhibitors in elderly hypertensive patients because hypotensive reactions are not always predictable. The maintenance dosage may be determined more by the presence of renal disease or heart failure than by age per se. In elderly patients with heart failure, ACE inhibitors should be introduced even more cautiously, using low dosages and preferably under supervision. It may also be necessary to interrupt diuretic treatment for a few days to prevent severe hypotension. The ACE inhibitor dosage should then be titrated up to the maximum that is well tolerated, as this appears to offer the greatest benefit.

## 5. Prescriptie-advies voor de kwetsbare oudere patiënten

Bij de kwetsbare ouderen kunnen ACE-remmers veilig worden voorgeschreven voor hypertensie en hartfalen. Er bestaat geen verschil in effectiviteit tussen de verschillende ACE-remmers onderling. Indien voor een ACE-remmer wordt gekozen bij de kwetsbare oudere patiënt is er een positieve overweging voor perindopril, gezien de verminderde orthostatische effecten bij het instellen van de therapie. Er bestaat een negatieve overweging ten aanzien van het voorschrijven van captopril bij hartfalen in verband met een hogere doseringsfrequentie, namelijk 3 maal daags.

### 'ACE-REMMERS EN KWETSBAAR OUDERE PATIENTEN': ADVIES PER GENEESMIDDEL

Geneesmiddel	Advies hypertensie	Advies hartfalen	Verantwoording/opmerking
Captopril	Wit	Oranje	Doseringsfrequentie is 3 maal daags bij hartfalen
Enalapril	Wit	Wit	
Fosinopril	Wit	Wit	
Lisinopril	Wit	Wit	
Perindopril	Groen	Groen	Minder kans op orthostatische hypotensie in vergelijking met andere ACE-remmers
Quinapril	Wit	Wit	
Ramipril	Wit	Wit	

## 6. Referenties

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349):1903-1913.
2. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37(3):869-874.
3. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366(9502):2026-2033.
4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-153.
5. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450-1456.
6. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356(9246):1955-1964.
7. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(10):1303-1311.
8. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ, Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med* 2004; 141(2):102-112.
9. Haiat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. French General Hospitals National College of Cardiologists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(6):953-959.
10. MacFadyen RJ, Barr CS, Sturrock ND, Fenwick M, Struthers AD. Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(1):69-76.
11. Chan P, Tomlinson B, Huang TY, Ko JT, Lin TS, Lee YS. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(3):253-257.
12. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4):244-252.
13. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366(9502):2026-2033.
14. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 21:11-14.
15. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
16. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2007; 177(8):867-874.
17. Reid JL, Macdonald NJ, Lees KR, Elliott HL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the elderly. *Am Heart J* 1989; 117(3):751-755.
18. Tomlinson B. Optimal dosage of ACE inhibitors in older patients. *Drugs Aging* 1996; 9(4):262-273.

Geneesmiddel		1. Enalapril (pro-drug)	2. Lisinopril	3. Perindopril (pro-drug)	4. Ramipril (pro-drug)	5. Fosinopril (pro-drug)	6. Captopril	7. Quinapril (pro-drug)
Evidence effectiviteit in geriatrische populatie	Hypertensie	=	=	=	=	=	=	=
	Hartfalen	=	=	=	=	=	=	=
Evidence effectiviteit in algemene populatie	Hypertensie	=	=	=	=	=	=	=
	Hartfalen	=	=	=	=	=	=	=
Number needed to treat	Hypertensie	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
	Hartfalen							
Veiligheid, bijwerkingen hypotensie		0	0	+	0	0	0	0
Veiligheid, bijwerkingen kriebelhoest		=	=	=	=	=	=	=
Veiligheid, bijwerkingen effect bij nierinsufficiëntie		0	+	0	+	0	0	0
Veiligheid, bijwerkingen mortaliteit		-	0	0	+	0	-	0
Interactiepotentieel		=	=	=	=	=	=	=
Contra-indicaties		=	=	=	=	=	=	=
Halfwaardetijd		11	13	25 (effectieve eliminatietijd)	13-17	11	2-3	1-3
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie		= uitscheiding via nier als actieve metaboliet	= onveranderd via nier	= uitscheiding via nier als actieve metaboliet	= uitscheiding via nier als actieve metaboliet	+ bij nier-insufficiëntie: overname door lever	= uitscheiding via nier deels onveranderd	+ bij nier-insufficiëntie: overname door lever
Smalle therapeutische breedte		Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Anticholinerge effecten		Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee
Sedatieve effecten		Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Orthostatische effecten		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Cardiovasculaire effecten		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Bewegingsstoornissen		Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja
Bloedingsrisico		Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Effecten op cognitie		Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Effecten op voedselinname		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Registratie op hoofdindicatie aanwezig	Hyper tensie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Hartfalen	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Advies binnen behandelrichtlijnen	Hyper tensie	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee
	Hartfalen	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee
Ervaring		1984	1988	1989	1989	1992	1979	1989
Toedieningsvorm		T met breukgleuf, mag fijngemalen	T, geen breukgleuf, mag fijngemalen worden	T met breukgleuf, mag fijngemalen	C en T met breukgleuf, mag fijngemalen. Voor, tijdens of na de maaltijd	T met breukgleuf, mag fijngemalen	T met breukgleuf, mag fijngemalen Voedsel vermindert opname met 30-40%.	Filmomhulde T met breukgleuf, mag fijngemalen
Doserings-frequentie	Hypotensie	1-2 doses	1-4 doses	1 dosis	1 dosis	1-2 doses	1-2 doses	1-2 doses
	Hartfalen	2 doses	1-2 doses	1 dosis	2 doses	1-2 doses	3 doses	1-2 doses

n  
g tov referentiegeneesmiddel  
+: Positieve overweging tov referentiegeneesmiddel  
NB : Niet beschreven  
= : Groepseffect

C : Capsule  
T : Tablet  
Z : Zetpil

# Enalapril

## Effectiviteit

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Oudere kwetsbare patiënten, met hypertensie, die behandeld worden met enalapril laten goede resultaten zien. Uit onderzoek blijkt dat er bij de meeste oudere hypertensieve patiënten die behandeld worden met enalapril een daling van de bloeddruk optreed.(21) Hawkins, 1994 kijkt naar het verschil in effectiviteit tussen enalapril en lisinopril. Er wordt geconcludeerd dat er geen significant verschil is tussen de diastolische en systolische bloeddruk. Beide geneesmiddelen geven een reductie van de bloeddruk.(22) Toediening van enalapril kan op de lange termijn irreversibele nierschade voorkomen. Bij follow up (RCT waarin enalapril wordt vergeleken met placebo), blijkt dat het antihypertensieve effect van enalapril niet verloren gaat.(23)

#### **Treatment of arterial hypertension in the elderly using enalapril** Terranova R, Minerva Med 1999 Sep;90(9):333-7.

**BACKGROUND:** Arterial pressure increases with age and is the most common chronic disease in the elderly, men and women alike. At present arterial hypertension is considered a social disease as it poses great health, economic and social problems. **METHODS:** A group of 50 patients of both sexes, between 66 and 83 years of age, suffering from essential arterial hypertension and treated with Enalapril administered at doses varying from 10 to 20 mg/day, for a period of 18 months, has been studied. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** The results of this study showed that blood pressure values of almost all the patients treated normalised and left ventricular hypertrophy decreased in all patients with this complication.

#### **A multi-center analysis of the use of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive patients.** Hawkins DW, Am Geriatr Soc. 1994 Dec;42(12):1273-6.

**OBJECTIVE:** To evaluate the clinical use and adverse effects of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive subjects. **DESIGN:** A multi-center, retrospective, drug use evaluation survey. **SETTING:** Ambulatory care clinics at 14 VA and 14 academic medical centers. **PATIENTS:** 422 elderly (> 60 years of age) patients with hypertension and no clinical evidence of congestive heart failure. **INTERVENTION:** At least 3 consecutive months of anti-hypertensive therapy with either enalapril or lisinopril. **MEASUREMENTS:** Blood pressure, serum creatinine, serum potassium, concomitant disease states, concurrent medications, and documentation of any adverse event that might be related to ACE inhibitor therapy. **RESULTS:** There were no significant differences in systolic and diastolic blood pressures, serum creatinine, or serum potassium between enalapril- and lisinopril-treated patients at baseline and after 3 months of therapy. Both treatments resulted in a significant reduction in diastolic blood pressure. There was no significant difference in the incidence of adverse effects between the two treatments. Significantly more patients were dosed on a twice daily regimen of enalapril than lisinopril. **CONCLUSION:** The data from this retrospective study confirm the safe and effective use of enalapril and lisinopril, two long-acting ACE inhibitors, in elderly hypertensive patients.

#### **Enalapril in the long-term treatment of elderly hypertensives.** Mondal BK, Nephron. 1990;55 Suppl 1:96-7.

The long-term antihypertensive effects of enalapril were assessed for a period of up to 1 year in 44 elderly patients with mild-to-moderate essential hypertension. Following a 2-week placebo period, patients who were assigned to enalapril were followed for 6 weeks in a randomized clinical trial. In patients who benefited from enalapril, treatment was continued and subjects were followed for up to 1 year. Supine and standing systolic and diastolic blood pressures were significantly reduced throughout the 1-year period compared with baseline. The dosage of enalapril was increased from 10 to 20 mg daily in 12 patients; 8 required additional antihypertensive agents. Enalapril is effective in the long-term treatment of hypertension; no loss of antihypertensive agents. Enalapril is effective in the long-term treatment of hypertension; no loss of antihypertensive effect occurs.

**Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

CFH-rapport.

**Wat is de number needed to treat voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden.

**Wat is de time until benefit voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Niet bekend.

## Veiligheid

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Hypotensieve reacties in het begin van de behandeling, zelfs bij lage doseringen, vooral als tevens een diureticum wordt gebruikt of indien hypovolemie bestaat. Er bestaat eerder kans op symptomatische hypotensie als er bij de patiënt sprake is van volumedepletie. Er zijn geen studies gevonden waarbij specifiek wordt gekeken naar enalapril bij de kwetsbare ouderen en orthostatische hypotensie.

Bij behandeling met enalapril bestaat risico op nierinsufficiëntie bij aanwezigheid van een renale arteriostenose. Schwartz publiceert in 1990 over de toepassing van ACE-remmers bij ouderen met progressief hartfalen. Hierbij worden oudere patiënten (76 +/- 7 jaar) met progressief hartfalen behandeld met enalapril. Uit de resultaten blijkt dat bij een aantal patiënten gedurende de eerste dagen van behandeling nierschade ontstond die reversibel bleek bij continueren van de behandeling.(24) Enalapril kan veilig worden toegepast bij oudere patiënten met progressief hartfalen en een serum creatinine < 1,9 mg/dl. Bij patiënten met een hogere serumcreatinine dient de nierfunctie zorgvuldig gecontroleerd te worden, zodat irreversibele nierschade kan worden voorkomen.(25)

Yeo, 1991 rapporteert kriebelhoest tijdens het gebruik van enalapril. Er zijn geen artikelen gevonden waarbij kriebelhoest wordt beschreven bij de kwetsbare oudere patiënt.(25;26)

**Renal toxicity of enalapril in very elderly patients with progressive, severe congestive heart failure.** Schwartz D, Chest. 1991 Dec;100(6):1558-61.



We evaluated the safety of enalapril administration in 20 very old (76 +/- 7 years) patients with rapidly progressive congestive heart failure deteriorating from New York Heart Association class 2 to class 4 on admission). They were all given increasing doses of enalapril regardless of concomitant diuretic therapy and state of hydration. Renal function deteriorated in four patients (group A) and remained unchanged in 16 (group B). The mean pretreatment serum creatinine level in group A was significantly higher than that in group B (2.4 vs 1.3 mg/dl, p less than 0.001). No patient with a serum creatinine level less than 1.9 mg/dl on admission had further impairment of renal function. Groups A and B did not differ by age, concomitant diseases (including hypertension and diabetes mellitus), or medications (including diuretics) or by in-hospital serum electrolyte concentrations and blood pressure. Renal damage was noted during the initial four days of the study and was reversible following discontinuation of enalapril. Our data suggest that enalapril can be safely administered to very old patients with rapidly progressive congestive heart failure provided that the initial serum creatinine level is below 1.9 mg/dl. In patients with a higher serum creatinine level, careful monitoring and prompt discontinuation of enalapril administration can prevent irreversible renal damage.

**Evaluation of the safety of enalapril in the treatment of heart failure in the very old.** O'Neill CJ, Eur J Clin Pharmacol. 1988;35(2):143-50

We have introduced enalapril, in doses equal to or less than the 2.5 mg currently recommended, as an adjuvant to digoxin and diuretics in 17 patients of mean (SD) age 83 (5) years with severe heart failure. Only eleven patients tolerated its introduction. Unlike those reported in younger patients, all but one of the adverse drug reactions occurred 8 h or more after the first dose. Aged patients started on ACE inhibitors should be observed in hospital until stabilized on a maintenance dose. Three patients had an adverse reaction which differed in nature from those previously reported: acute confusional state, ataxia and mesenteric ischaemia. Ten patients were discharged on 5 mg or 10 mg maintenance doses of enalapril. In nine of them improvement on triple therapy was sustained for a minimum of three months. ACE inhibition was lost in the other patient when her compliance with enalapril therapy fell to around 75%: monitoring compliance is essential when ACE inhibitors are used in low dosages. Enalapril was withdrawn during follow up in three patients because of symptoms of mesenteric ischaemia and in four because of dramatic deterioration of renal function. One of the latter was found subsequently to have severe bilateral atheromatous renal artery stenosis. When isosorbide dinitrate was substituted for enalapril, symptoms of mesenteric ischaemia resolved and renal function returned to baseline. Continuing surveillance for adverse effects is essential in patients of this age group with severe heart failure, and the risk of occult renal artery stenosis requires regular biochemical screening during follow up.

**Cough and enalapril: assessment by spontaneous reporting and visual analogue scale under double-blind conditions.** Yeo WW, Br J Clin Pharmacol. 1991 Mar;31(3):356-9

The incidence and prevalence of cough related to enalapril was assessed by spontaneous reporting and a visual analogue scale during a 6 month random double-blind parallel-group study comparing enalapril with nifedipine. Cough was reported spontaneously by 6.2% of enalapril-treated patients, and by none on nifedipine (NS). No patient had to discontinue enalapril because of cough. After 24 weeks treatment increases in visual analogue scale scores for cough frequency greater than or equal to 8 mm were more common for enalapril than nifedipine (difference 21.5%, 95% CI 7.3-35.7%). Increased cough frequency by visual analogue scale was present throughout the study in women, but less consistently in men. High scores for cough were not related to the dose of enalapril. Cough with enalapril was not an important problem during the 6 months of treatment. However increased cough frequency could be detected by visual analogue scale, with a frequency consistent with that observed in open clinic-based studies of longer duration. These findings suggest that ACE inhibitor-induced cough may increase in severity over time, and that even a period of 6 months treatment is too short to evaluate this side-effect adequately.

**Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij de kwetsbare oudere extra risico's opleveren?**

- kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen
- diuretica (thiazide- of lisdiuretica)
- andere hypertensiva (kunnen hypotensieve effect van enalapril verhogen)
- lithium (verhoging van serumlithiumconcentratie)

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

- tricyclische antidepressiva / antipsychotica / anaesthetica / narcotica (kunnen bloeddruk verder verlagen).
- NSAID's (kunnen bloeddrukverlagend effect van enalapril verminderen, hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.
- goud (nitritoïde reacties)
- sympathicomimetica, kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken
- antidiabetica (kan het bloedglucoseverlagend effect versterken met risico op hypoglycemie)
- alcohol
- acetylsalicylzuur, thrombolytica en bèta-blokkers; Enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolytica en bèta-blokkers.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o [DIURETICA + NSAID'S](#)
- o [LITHIUM + RAAS-REMMERS](#)
- o [LITHIUM + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + NSAID'S](#)
- o [RAAS-REMMERS + KALIUM\(SPAARDERS\)](#)
- o [SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES](#)
- o [CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA](#)

### Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Voorzichtigheid is geboden bij aortastenose en hypertrofische cardiomyopathie. Bij nierfunctiestoornissen de nierfunctie controleren en de dosering verlagen en/of de doseerfrequentie verminderen. Met name bij ernstig hartfalen, renovasculaire hypertensie, gestoorde nierfunctie en in het bijzonder bij bilaterale stenose van de arteriae renalis of bij unilaterale stenose bij slechts één functionerende nier, zoals na een niertransplantatie, dient men rekening te houden met (acute) achteruitgang van de nierfunctie en dient instelling op ACE-remmers klinisch te geschieden. Vooral bij verminderde nierfunctie en in het bijzonder indien deze gepaard gaat met collageenziekten of behandeling met immunosuppressiva dient het bloedbeeld, met name het aantal leukocyten, te worden gecontroleerd vanwege het verhoogde risico van neutropenie.

*I Farmacokinetische beoordeling*

**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?**

Enalapril(aat): Plasmahalfwaardetijd 11 uren

**Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

De uitscheiding van enalapriilaat is voornamelijk renaal. De belangrijkste componenten in de urine zijn enalapriilaat, wat ongeveer 40 % van de dosis vertegenwoordigt en intact enalapril (ongeveer 20 %). Bij renale nierinsufficiëntie bestaat de kans op accumulatie van enalapril.(27)

**Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency.** Greenbaum R, Br J Clin Pharmacol. 2000 Jan;49(1):23-31.  
AIMS: To compare the serum pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril after 1 and 10 days of dosing with fosinopril, enalapril and lisinopril. METHODS: Patients with congestive heart failure (CHF, NYHA Class II-IV) and chronic renal insufficiency (creatinine clearance  $\leq$ 30 ml min<sup>-1</sup>) were randomized to receive fosinopril, enalapril or lisinopril in two parallel-group studies. In the first study 24 patients were treated with 10 mg fosinopril (n=12 patients) or 2.5 mg enalapril (n=12) every morning for 10 consecutive days. In the second study 31 patients were treated with 10 mg fosinopril (n=16 patients) or 5 mg lisinopril (n=15) every morning for 10 consecutive days. Samples of blood were collected for determination of pharmacokinetic parameters. The area under the curve (AUC) between the first and last days of treatment and the accumulation index (AI) were the primary outcome measures. RESULTS: All three angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors exhibited a significant increase in AUC between the first and last days of treatment in both studies. The difference between the AI for fosinoprilat (1.41) and enalaprilat (1.96) was statistically significant (95% CI: 1.05, 1.84). Similarly, the difference between the AI for fosinoprilat (1.21) and lisinopril (2.76) was statistically significant (95% CI: 1.85, 2.69). All three ACE inhibitors completely inhibited serum ACE for 24 h. All treatments were well tolerated. CONCLUSIONS: Fosinoprilat exhibits significantly less accumulation than enalaprilat or lisinopril in patients with CHF and renal insufficiency, most probably because fosinoprilat is eliminated by both the kidney and liver, and increased hepatic elimination can compensate for reduced renal clearance in patients with kidney dysfunction.

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

*II Farmacodynamische beoordeling*

**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee, uit de studie van Cao blijkt dat ACE-remmers geen anticholinerge effecten hebben.(28)

**Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)**

Ja, zie hierboven (veiligheid)

**Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de  $D_2$ -receptor, achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Ja, duizeligheid door orthostatische hypotensie. En zeer vaak wazig zien, wat ook de motoriek kan beïnvloeden.

**Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Vaak: hypotensie (incl. orthostatische hypotensie), ritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie.

**Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie(29).

**Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women.** Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

**Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)**

Nee

## Ervaring

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

**Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

### **CBO Richtlijn**

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol. Routinematige controle van het kalium en creatinine behoren tot de standaard medische praktijk voor deze patiënten.

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patienten?**

Sinds 1984

## Gebruiksgemak

### **Doseringsfrequentie**

*Essentiële hypertensie:* begin dosering 5–20 mg per dag in 1–2 doses, gebruikelijk is 20 mg per dag; max. 40 mg per dag.

*Hartfalen:* begin dosering 2,5 mg per dag; onderhoudsdosering geleidelijk instellen gedurende 2–4 weken, gebruikelijk is 20 mg per dag in 2 doses. Maximaal 40 mg per dag in 2 doses.

### **Toedieningsvorm**

Tablet met breukgleuf, mag fijn gemalen worden

## Referenties

- (1) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349):1903-1913.
- (2) Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37(3):869-874.
- (3) Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366(9502):2026-2033.
- (4) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-153.
- (5) Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450-1456.
- (6) Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356(9246):1955-1964.
- (7) Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(10):1303-1311.
- (8) Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ, Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med* 2004; 141(2):102-112.
- (9) Haiat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. French General Hospitals National College of Cardiologists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(6):953-959.
- (10) MacFadyen RJ, Barr CS, Sturrock ND, Fenwick M, Struthers AD. Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(1):69-76.
- (11) Chan P, Tomlinson B, Huang TY, Ko JT, Lin TS, Lee YS. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(3):253-257.
- (12) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4):244-252.

- (13) Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366(9502):2026-2033.
- (14) Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 21:11-14.
- (15) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (16) Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2007; 177(8):867-874.
- (17) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (18) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (19) Reid JL, Macdonald NJ, Lees KR, Elliott HL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the elderly. *Am Heart J* 1989; 117(3):751-755.
- (20) Tomlinson B. Optimal dosage of ACE inhibitors in older patients. *Drugs Aging* 1996; 9(4):262-273.
- (21) Terranova R, Luca S, Calanna A. Treatment of arterial hypertension in the elderly using enalapril. *Minerva Med* 1999; 90(9):333-337.
- (22) Hawkins DW, Hall WD, Douglas MB, Cotsonis G. A multi-center analysis of the use of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive patients. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42(12):1273-1276.
- (23) Mondal BK, Strouthidis TM, Cameron A, Ranasinha KW, Mannering D, Long C. Enalapril in the long-term treatment of elderly hypertensives. *Nephron* 1990; 55 Suppl 1:96-97.
- (24) Schwartz D, Averbuch M, Pines A, Kornowski R, Levo Y. Renal toxicity of enalapril in very elderly patients with progressive, severe congestive heart failure. *Chest* 1991; 100(6):1558-1561.
- (25) O'Neill CJ, Bowes SG, Sullens CM et al. Evaluation of the safety of enalapril in the treatment of heart failure in the very old. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35(2):143-150.
- (26) Yeo WW, Maclean D, Richardson PJ, Ramsay LE. Cough and enalapril: assessment by spontaneous reporting and visual analogue scale under double-blind conditions. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(3):356-359.

- (27) Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(1):23-31.
- (28) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (29) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (30) Hawkins DW, Hall WD, Douglas MB, Cotsonis G. A multi-center analysis of the use of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive patients. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42(12):1273-1276.
- (31) Laher MS. Lisinopril in elderly patients with hypertension. Long term effects on renal and metabolic function. *Drugs* 1990; 39 Suppl 2:55-63.
- (32) Gomez HJ, Smith SG, III, Moncloa F. Efficacy and safety of lisinopril in older patients with essential hypertension. *Am J Med* 1988; 85(3B):35-37.
- (33) Rush JE, Lyle PA. Safety and tolerability of lisinopril in older hypertensive patients. *Am J Med* 1988; 85(3B):55-59.
- (34) Paster RZ, Snively DB, Sweet AR et al. Use of losartan in the treatment of hypertensive patients with a history of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Ther* 1998; 20(5):978-989.
- (35) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (36) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (37) Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19):2338-2345.
- (38) Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006; 166(6):659-666.
- (39) Clark LT. Safety profile of perindopril. *Am J Cardiol* 2001; 88(7A):36i-40i.
- (40) Haiat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. French General Hospitals National College of Cardiologists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(6):953-959.



- (41) MacFadyen RJ, Barr CS, Sturrock ND, Fenwick M, Struthers AD. Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(1):69-76.
- (42) Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 21:11-14.
- (43) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (44) Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2007; 177(8):867-874.
- (45) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (46) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145-153.
- (47) Gianni M, Bosch J, Pogue J et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J* 2007; 28(11):1382-1388.
- (48) Gianni M, Bosch J, Pogue J et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J* 2007; 28(11):1382-1388.
- (49) Meyer BH, Muller FO, Badian M et al. Pharmacokinetics of ramipril in the elderly. *Am J Cardiol* 1987; 59(10):33D-37D.
- (50) Gilchrist WJ, Beard K, Manhem P, Thomas EM, Robertson JI, Ball SG. Pharmacokinetics and effects on the renin-angiotensin system of ramipril in elderly patients. *Am J Cardiol* 1987; 59(10):28D-32D.
- (51) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (52) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (53) Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(10):1303-1311.

- (54) Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(1):23-31.
- (55) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (56) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (57) Jenkins AC, Knill JR, Dreslinski GR. Captopril in the treatment of the elderly hypertensive patient. *Arch Intern Med* 1985; 145(11):2029-2031.
- (58) Ambrosio GB, Zamboni S, Botta G. Captopril in elderly hypertensive patients. Results from a multicenter Italian trial. *Am J Med* 1988; 84(3A):152-154.
- (59) Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(10):1303-1311.
- (60) Baker SL. A study of the use of captopril in elderly hypertensive patients. *Age Ageing* 1988; 17(1):17-20.
- (61) Haffner CA, Kendall MJ, Struthers AD, Bridges A, Stott DJ. Effects of captopril and enalapril on renal function in elderly patients with chronic heart failure. *Postgrad Med J* 1995; 71(835):287-292.
- (62) Creasey WA, Funke PT, McKinstry DN, Sugerman AA. Pharmacokinetics of captopril in elderly healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1986; 26(4):264-268.
- (63) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (64) Haiat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. French General Hospitals National College of Cardiologists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(6):953-959.
- (65) MacFadyen RJ, Barr CS, Sturrock ND, Fenwick M, Struthers AD. Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(1):69-76.
- (66) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (67) Forette B, Koen R, Vicaut E. Efficacy and safety of quinapril in the elderly hypertensive patient. *Am Heart J* 1992; 123(5):1426-1432.

- (68) Zi M, Carmichael N, Lye M. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17(2):133-139.
- (69) Beynon JH, Pathy MS. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure. *Curr Med Res Opin* 1997; 13(10):583-592.
- (70) Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450-1456.
- (71) Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450-1456.
- (72) Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(10):1303-1311.
- (73) Forette B, Koen R, Vicaut E. Efficacy and safety of quinapril in the elderly hypertensive patient. *Am Heart J* 1992; 123(5):1426-1432.
- (74) Schnaper HW. Use of quinapril in the elderly patient. *Am J Hypertens* 1990; 3(11):278S-282S.
- (75) Sasaki M, Maeda A, Fujimura A. Pharmacokinetic alterations of quinapril during repeated treatment in elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(4):347-349.
- (76) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
- (77) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.

## Lisinopril

### Effectiviteit

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?**

In 1994 is er een onderzoek gepubliceerd die de effectiviteit van lisinopril vergelijkt met enalapril in 422 oudere patiënten (> 60 jaar). Beide behandelingen resulteerden in een significante vermindering van de bloeddruk. Wanneer lisinopril wordt vergeleken met het referentiegeneesmiddel enalapril wordt er geen significant verschil gevonden in de systolische en diastolische bloeddruk. Hawkins, 1994 kijkt naar het verschil in effectiviteit tussen enalapril en lisinopril. Er wordt geconcludeerd dat er geen significant verschil is tussen de diastolische en systolische bloeddruk.(30)

Lisinopril blijkt effectief te zijn bij ouderen (n=60, gemiddelde leeftijd 75 jaar) met essentiële hypertensie.(31) Gomez et al. publiceerden de effectiviteit van lisinopril in oudere (> 65 jr, n=97) en jongere patiënten (n=700). Gedurende 12 weken kregen de patiënten lisinopril gedoseerd tussen 20-80 mg per dag. Het bloeddrukdalende effect in de oudere groep patiënten komt overeen met het bloeddrukdalende effect in de jongere groep patiënten.(32)

A multi-center analysis of the use of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive patients. [Hawkins DW](#), [Hall WD](#), [Douglas MB](#), [Cotsonis G](#). Journal of the American Geriatrics Society.

OBJECTIVE: To evaluate the clinical use and adverse effects of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive subjects. DESIGN: A multi-center, retrospective, drug use evaluation survey. SETTING: Ambulatory care clinics at 14 VA and 14 academic medical centers. PATIENTS: 422 elderly (> 60 years of age) patients with hypertension and no clinical evidence of congestive heart failure. INTERVENTION: At least 3 consecutive months of anti-hypertensive therapy with either enalapril or lisinopril. MEASUREMENTS: Blood pressure, serum creatinine, serum potassium, concomitant disease states, concurrent medications, and documentation of any adverse event that might be related to ACE inhibitor therapy. RESULTS: There were no significant differences in systolic and diastolic blood pressures, serum creatinine, or serum potassium between enalapril- and lisinopril-treated patients at baseline and after 3 months of therapy. Both treatments resulted in a significant reduction in diastolic blood pressure. There was no significant difference in the incidence of adverse effects between the two treatments. Significantly more patients were dosed on a twice daily regimen of enalapril than lisinopril. CONCLUSION: The data from this retrospective study confirm the safe and effective use of enalapril and lisinopril, two long-acting ACE inhibitors, in elderly hypertensive patients.

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

**Lisinopril in elderly patients with hypertension. Long term effects on renal and metabolic function.** [Laher MS](#), Dublin Ireland.

The efficacy and tolerability of lisinopril administered once daily were evaluated in a 12-week open study of 60 elderly patients aged between 65 and 85 years (mean 75 years) with essential hypertension. Mean sitting blood pressure was reduced from 190/106 +/- 6.3/1.3 mm Hg (mean +/- SEM) at entry to 162/89 +/- 5.5/0.9 mm Hg after 12 weeks of treatment (p less than 0.001). There was no significant alteration in heart rate, and no occurrence of postural hypotension. The median daily dose of lisinopril was 20 mg (range 5 to 40 mg) and only 4 patients required the addition of a diuretic. Mean glomerular filtration rate (GFR) at entry was 61.6 +/- 3.4 ml/min and was unchanged after 12 weeks of therapy. 25 patients continued to receive treatment for 1 year, and 20 of these completed 2 years of treatment. Control of blood pressure was maintained, and heart rate, biochemical parameters and GFR remained unaltered throughout the study. Renal function was preserved and renal blood flow, measured in a group of 14 patients, was significantly increased (p less than 0.025) at the end of the first year after treatment with lisinopril. Thus, in the elderly, lisinopril was well tolerated and highly effective in lowering blood pressure, and renal function was maintained.

**Efficacy and safety of lisinopril in older patients with essential hypertension.** Gomez HJ, Smith SG 3<sup>rd</sup>, Moncloa F, The American Journal of Medicine; sep. 1988

Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy has been thought to be more effective in hypertensive patients with normal or elevated levels of renin in the plasma. However, several studies have challenged this concept by demonstrating the efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors (captopril and enalapril) in older patients, among whom a low level of renin activity in the plasma is common, and in other patients with low-renin essential hypertension. Lisinopril, a new long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor, also has been shown to be an effective antihypertensive agent in older patients. This report examines data from 97 older and 710 younger hypertensive patients enrolled in four multicenter trials of eight to 12 weeks' duration. In these trials, the dose of lisinopril was titrated until a diastolic pressure of less than 90 mm Hg was reached, or to a maximal dose of 80 mg per day. In general, the antihypertensive effect achieved in older patients with lisinopril was equal to or greater than that achieved in younger patients. The drug was generally well tolerated. Lisinopril can be expected to be used frequently in older patients.

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

CFH-rapport

### **Wat is de number needed to treat voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden.

### **Wat is de time until benefit voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Niet bekend

## **Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

In de clinical trial (Rusch) is de veiligheid van lisinopril in oudere (>55 jr, n=750) hypertensieve patiënten vergeleken met een groep jongere (<55 jr, 724) patiënten. De overall incidentie is 29,7% voor de oudere patiënten en 36,2% voor de jongere patiënten. De meest gemelde bijwerkingen in de groep oudere patiënten zijn hoofdpijn (4,4%), duizeligheid (3,9%), hoesten (2,7%), diarree (2,1%) misselijkheid (2%), moeheid (1,5%). De meest gemelde bijwerkingen in de groep jongeren zijn duizeligheid (6,5%), hoofdpijn (6,1%), hoesten (3,7%), diarree (3,2%) en moeheid (3,2%). De kwaliteit en kwantiteit van de meest voorkomende bijwerkingen zijn vergelijkbaar in beide groepen.(33)

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

In het onderzoek van Paster et al (n =100) zijn een lisinoprilgroep, losartan(aII-antagonist) groep en een placebogroep vergeleken op de incidentie van hoest. De incidentie in de lisinopril groep was significant hoger dan in de losartan en placebogroep (respectievelijk 87,5% vs 36,5% en 31,4%). Aan de hand van een vragenlijst en scoringsschaal werd duidelijk dat de patiënten behandeld met lisinopril een significant hogere frequentie van hoest hadden in vergelijking met de patiënten in de losartangroep of placebogroep. De verschillen tussen de losartan en placebogroep waren niet statistisch significant.(34)

**Safety and tolerability of lisinopril in older hypertensive patients.** Rusch JE, Sept. 1988, the american journal of medicine

The safety and tolerability of lisinopril have been assessed in 1,734 hypertensive patients treated with the agent in a number of clinical trials. Here we compare the clinical and laboratory adverse experiences in younger (under 55 years old) and older (at least 55 years old) patients treated with lisinopril monotherapy. The incidence of adverse experiences in these older patients was similar to that in the younger patients. A comparison also was made of clinical adverse experience data for older hypertensive patients treated either with lisinopril monotherapy or with various control agents (atenolol, metoprolol, and hydrochlorothiazide) in double-blind controlled studies. In these studies, the clinical adverse experience incidences and discontinuation percentages seen in the older patients treated with lisinopril were comparable to the data from the patients treated with the control agents. Thus, lisinopril is generally well-tolerated in older hypertensive patients, and should be considered a therapeutic option in the management of these patients.

**Use of losartan in the treatment of hypertensive patients with a history of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors.** Paster RZ, Clinical trial. Sep. 1998. Clinical therapeutics.

The objective of this study was to determine the incidence of dry cough in hypertensive patients with a history of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-induced cough after treatment with losartan (an angiotensin II-receptor antagonist), lisinopril (an ACE inhibitor), or placebo. One hundred patients from 16 outpatient treatment centers in the United States were included in this double-masked, randomized, parallel-group, active- and placebo-controlled study, with stratification according to sex. After a challenge phase with lisinopril and a placebo washout phase, patients were randomly allocated to receive losartan 50 mg once daily, lisinopril 20 mg once daily, or placebo for a maximum of 8 weeks. The primary efficacy end point of the study was the presence or absence of dry cough during the double-masked period, as rated by the patient at each visit using a validated symptom assessment questionnaire. A secondary end point was the frequency of dry cough, as measured at each visit using a visual analogue scale (VAS). The incidence of dry cough was significantly higher in the lisinopril group than in the losartan and placebo groups (87.5% vs 36.7% and 31.4%, respectively) at the end of the double-masked treatment period; there was no statistically significant difference between the losartan and placebo groups. Mean VAS scores showed that patients treated with lisinopril rated themselves as having a significantly higher frequency of cough than did patients treated with losartan or placebo (4.0 vs 1.2 and 1.5, respectively). Again, the difference between the losartan and placebo groups was not statistically significant. All treatments were otherwise well tolerated, and no serious clinical or laboratory adverse events were reported during the double-masked phase of the study. These results demonstrate that the incidence, severity, and frequency of dry cough in patients with a history of ACE inhibitor-induced dry cough are significantly lower in those treated with losartan than in those treated with lisinopril and are similar to the incidence, severity, and frequency of dry cough in those receiving placebo

### Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij de kwetsbare oudere extra risico's opleveren?

- Bij toevoeging aan (voorafgaande) therapie met een diureticum kan een versterkte hypotensieve reactie optreden.
- Kaliumzouten en kaliumsparende diuretica versterken het effect op het serumkaliumgehalte en kunnen tot hyperkaliëmie leiden.
- Mogelijke verminderde uitscheiding van lithium.

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

- In combinatie met indometacine en andere prostaglandinesynthetaseremmers kan de werking van ACE-remmers verminderen; vooral bij een gestoorde nierfunctie of bij volumedepletie kan door deze combinatie de nierfunctie (verder) achteruit gaan.
- Combinatie van ACE-remmers met insuline en/of orale bloedglucoseverlagende middelen kan leiden tot een toegenomen bloedglucoseverlaging met risico van hypoglykemie, m.n. gedurende de eerste weken en bij gestoorde nierfunctie.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o [DIURETICA + NSAID'S](#)
- o [LITHIUM + RAAS-REMMERS](#)
- o [LITHIUM + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + NSAID'S](#)
- o [RAAS-REMMERS + KALIUM\(SPAARDERS\)](#)
- o [SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES](#)
- o [CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA](#)

### **Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

Bij nierfunctiestoornissen de nierfunctie controleren en de dosering hierop aanpassen. Niet gebruiken bij angioneurotisch oedeem in de anamnese, hemodynamisch relevante renale arteriële stenosen, unilaterale stenose bij slechts een functionele nier, hypotensieve of femodynamische onstabiele patiënten.

### *I Farmacokinetische beoordeling*

#### **Geeft een eventuele aanwezig lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?**

$T_{1/2el} = 12,6$  uur

#### **Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Eliminatie vindt plaats door uitscheiding, onveranderd, in de urine.

#### **Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

C. *II Farmacodynamische beoordeling*

**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee, uit de studie van Cao blijkt dat ACE-remmers geen anticholinerge effecten hebben.(35)

**Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)**

Ja, hypotensie

**Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Ja, duizeligheid t.g.v orthostatische hypotensie

**Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Ja, hypotensie

**Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?**

Nee

**Zijn er gegevens over effecten op cognitie?**

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie.(36)

**Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women.** Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crentsil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in



## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

### Heeft het geneesmiddel effecten op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Smaakverandering

*Ervaring*

### Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

### Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

#### **CBO Richtlijnen**

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol.

### Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij de kwetsbare oudere patiënt?

Lisinopril is vanaf 1988 op de markt.

*Gebruiksgemak*

#### **Doseringsfrequentie**

*Essentiële hypertensie:* begin dosering 10 mg eenmaal per dag. Indien bij gelijktijdig gebruik van een diureticum dit niet kan worden gestaakt, de begin dosering van lisinopril verlagen; ook bij volume- en/of zoutdepletie dient dit te gebeuren.

#### **Toedieningsvorm**

Tablet, geen breukgleuf, mag fijngemalen worden

## Referenties

- (1) Hawkins DW, Hall WD, Douglas MB, Cotsonis G. A multi-center analysis of the use of enalapril and lisinopril in elderly hypertensive patients. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:1273-1276.
- (2) Laher MS. Lisinopril in elderly patients with hypertension. Long term effects on renal and metabolic function. *Drugs.* 1990;39 Suppl 2:55-63.
- (3) Gomez HJ, Smith SG, III, Moncloa F. Efficacy and safety of lisinopril in older patients with essential hypertension. *Am J Med.* 1988;85:35-37.
- (4) Rush JE, Lyle PA. Safety and tolerability of lisinopril in older hypertensive patients. *Am J Med.* 1988;85:55-59.
- (5) Paster RZ, Snavely DB, Sweet AR et al. Use of losartan in the treatment of hypertensive patients with a history of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Ther.* 1998;20:978-989.
- (6) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:422-429.

## Perindopril

### Effectiviteit

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Uit gevonden studies blijkt dat de behandeling van hypertensie en hartfalen met perindopril effectief is bij oudere patiënten. In deze studies wordt geen vergelijking gemaakt met andere ACE-remmers of de algemene populatie. Cleland beschrijft in een studie (PEP-CHF) het effect van perindopril bij de behandeling van oudere patiënten met hartfalen (diastolische dysfunctie) en het effect op de harde eindpunten, morbiditeit en mortaliteit. In deze studie wordt perindopril vergeleken met placebo. In de studie wordt het effect van perindopril ten opzichte van placebo (over een jaar) aangetoond; reductie in primaire eindpunten en verminderde ziekenhuisopname door hartfalen.(37) Ferrari concludeert dat behandeling (1 jaar) met perindopril (8 mg/dag) bij ouderen een reductie geeft in progressief hartfalen (left ventricular remodeling).(38)

**The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study.** Cleland JG, Eur Heart J. 2006 Oct;27(19):2338-45.

AIMS: Many patients who receive a diagnosis of heart failure have neither a low left ventricular (LV) ejection fraction nor valve disease. Few substantial randomized controlled trials have been conducted in this population, none has focussed on patients with evidence of diastolic dysfunction and none has shown clear benefit on symptoms, morbidity, or mortality. METHODS AND RESULTS: This was a randomized double-blind trial, comparing placebo with perindopril, 4 mg/day in patients aged > or =70 years with a diagnosis of heart failure, treated with diuretics and an echocardiogram suggesting diastolic dysfunction and excluding substantial LV systolic dysfunction or valve disease. The primary endpoint was a composite of all-cause mortality and unplanned heart failure related hospitalization with a minimum follow-up of 1 year. A total of 850 patients were randomized. Their mean age was 76 (SD 5) years and 55% were women. Median follow-up was 2.1 (IQR 1.5-2.8) years. Enrollment and event rates were lower than anticipated, reducing the power of the study to show a difference in the primary endpoint to 35%. Many patients withdrew from perindopril (28%) and placebo (26%) after 1 year and started taking open-label ACE-inhibitors. Overall, 107 patients assigned to placebo and 100 assigned to perindopril reached the primary endpoint (HR 0.919: 95% CI 0.700-1.208; P = 0.545). By 1 year, reductions in the primary outcome (HR 0.692: 95% CI 0.474-1.010; P = 0.055) and hospitalization for heart failure (HR 0.628: 95% CI 0.408-0.966; P = 0.033) were observed and functional class (P < 0.030) and 6-min corridor walk distance (P = 0.011) had improved in those assigned to perindopril. CONCLUSION: Uncertainty remains about the effects of perindopril on long-term morbidity and mortality in this clinical setting since this study had insufficient power for its primary endpoint. However, improved symptoms and exercise capacity and fewer hospitalizations for heart failure in the first year were observed on perindopril, during which most patients were on assigned therapy, suggesting that it may be of benefit in this patient population.

**Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study.** Ferrari R, Arch Intern Med. 2006 Mar 27;166(6):659-66.

BACKGROUND: Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality and remodeling after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. METHODS: Perindopril and Remodeling in Elderly With Acute Myocardial Infarction (PREAMI), a double-blind, randomized, parallel-group, multicenter, placebo-controlled study, determined whether similar benefits occur in elderly postinfarction patients with preserved left ventricular function. A total of 1252 patients 65 years or older with a left ventricular ejection fraction of 40% or higher and recent acute myocardial infarction were randomized to receive perindopril erbumine or placebo (8 mg/d) for 12 months. The combined primary end point was death, hospitalization for heart failure, or left ventricular remodeling. Secondary end points included cardiovascular death, hospitalization

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

for reinfarction or angina, and revascularization. RESULTS: The primary end point occurred in 181 patients (35%) taking perindopril and 290 patients (57%) taking placebo, with a significant absolute risk reduction of 0.22 (95% confidence interval, 0.16 to 0.28;  $P < .001$ ). A total of 126 patients (28%) and 226 patients (51%) in the perindopril and placebo groups, respectively, experienced remodeling. The mean increase in left ventricle end-diastolic volume was 0.7 mL with perindopril compared with 4.0 mL with placebo ( $P < .001$ ). In the perindopril group, 40 deaths (6%) and 22 hospitalizations (4%) for heart failure occurred, whereas 37 deaths (6%) and 30 hospitalizations (5%) occurred in the placebo group. Treatment did not affect death, whereas the hospitalization rate for heart failure was slightly reduced (absolute risk reduction, 0.01; 95% confidence interval, -0.01 to 0.02). No treatment effect on other secondary end points was detected. CONCLUSION: We found that 1-year treatment with 8 mg/d of perindopril reduces progressive left ventricular remodeling that can occur even in the presence of small infarct size, but it was not associated with better clinical outcomes.

### Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Zie CFH-rapport

De EUROPA studie was een multicenter, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar heeft geduurd.

Twaalfduizenttweehonderdenachtien (12.218) patiënten ouder dan 18 werden gerandomiseerd op perindopril 8 mg ( $n=6110$ ) of placebo ( $n=6108$ ) gezet.

De onderzoekspopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen van hartfalen. Algemeen: 90% van de patiënten had een eerder myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie gehad. De meeste van de patiënten kregen de onderzoeksmedicatie bovenop de toepassing van conventionele therapie, inclusief plaatjesaggregatieremmers, lipiden verlagende middelen en bètablokkers.

Het belangrijkste werkzaamheids criterium was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet dodelijk myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Behandeling met perindopril 8 mg eenmaal daags resulteerde in een significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9%, wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 20% (95%CI [9.4; 28.6] -  $p < 0.001$ ).

In patiënten met een myocardinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis was de absolute risico reductie in het primaire eindpunt 2,2 %, wat een relatieve risicoreductie van 22,4 % betekent (95%CI [12.0; 31.6] -  $p < 0.001$ ) ten opzichte van placebo.

### Wat is de number needed to treat voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?

Niet bekend

**Wat is de time until benefit voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Niet bekend

## Veiligheid

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Hypotensieve reacties in het begin van de behandeling, zelfs bij lage doseringen, vooral als tevens een diureticum wordt gebruikt of indien hypovolemie bestaat. Perindopril kan in zowel de algemene populatie als bij de ouderen populatie veilig worden toegepast. Minder dan 2% van de patiënten die behandeld worden met perindopril stoppen als gevolg van kriebelhoest.(39) Haïat en MacFadyen publiceren over het mogelijke voordeel van perindopril (dosering 2-4 mg) bij het ontstaan van orthostatische hypotensie ten opzichte van (respectievelijk) captopril (6,25 mg) en placebo. De eerst gift van perindopril (2 mg) geeft een kleinere reductie in de bloeddruk (bij patiënten met een linker ventriculaire systolische dysfunctie) dan captopril (6,25 mg).(40;41)

**Safety profile of perindopril.** [Clark LT. Am J Cardiol.](#) 2001 Oct 4;88(7A):36i-40i

Approximately 25% of US adults have high blood pressure (BP). Selection of effective and safe antihypertensive therapy for these individuals is an important health-care priority. High BP can be treated with a wide range of antihypertensive agents from a number of different classes. These drugs may differ in their suitability for administration to different subpopulations of patients. Results from both clinical trials and postmarketing surveillance indicate that the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril erbumine is safe and well tolerated in a wide range of patients with hypertension. Cough, the most common ACE inhibitor-associated side effect, is also the most common clinical adverse event reported for perindopril, but <2% of perindopril-treated patients discontinue therapy because of cough. Other adverse events often associated with ACE inhibitors, first-dose hypotension and hyperkalemia, appear to occur less often with perindopril than with other agents in this class. The favorable safety profile for perindopril extends to a wide range of patients, including the elderly and those with either heart failure or renal disease. Perindopril has no negative effects on lipids in patients with hyperlipidemia or on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus, and it reduces proteinuria in patients with renal disease. Perindopril has no known clinically significant drug-drug interactions. Thus, perindopril is a safe BP-lowering agent with documented tolerability in a wide range of patients with hypertension.

**Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril.** French General Hospitals National College of Cardiologists. Haïat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999 Jun;33(6):953-9.

An open randomized hospital study conducted in 169 centers in France compared the blood pressure response to the first 36 h of treatment with perindopril (PER), 2 mg once daily, with that to captopril (CAP), 6.25 mg t.i.d., in 725 patients (mean age, 70 years; men, 67%) with echocardiographic left ventricular systolic dysfunction (fractional shortening, < or = 28%) due to ischemia (56.7%) or hypertension (34.5%) and a systolic blood pressure (SBP) > or = 120 mm Hg. Each dose of CAP induced a sharp and rapid decrease in blood pressure (maximum, 1.5-2 h); with PER, the decrease was gradual (maximum, 6 h) and variation was less marked. However, at 36 h, the decrease in blood pressure versus baseline was similar on both treatments. Over the 36-h period, there were 22 (3%) dropouts due to marked orthostatic hypotension (SBP, <90 mm Hg), and they were fewer with PER than with CAP: 16 cases in the CAP group versus six in the PER group (p = 0.036). At 36 h, heart rate was lower with CAP than with PER: 75.2 versus 77.5 beats/min, respectively (p = 0.039). As initial therapy for

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

stabilized left ventricular systolic dysfunction, the first dose of PER (2 mg) induced a significantly smaller decrease in blood pressure than the first dose of CAP (6.25 mg); dropouts due to orthostatic hypotension were also significantly fewer with PER than with CAP.

**Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure.** MacFadyen RJ, Br J Clin Pharmacol. 1997 Jul;44(1):69-76.

AIMS: Previous studies in heart failure (CHF) after temporary diuretic withdrawal have suggested that perindopril is associated with no first dose hypotension in comparison with other ACE inhibitors (ACEI) or placebo. The aim of this study was to explore further the profile of perindopril during chronic dosing. METHODS: We report the effects of acute and chronic (8 weeks) treatment with the ACE inhibitor perindopril (Per, 2-4 mg daily) or placebo (P) in a double-blind parallel group study of 24 diuretic treated patients (17M; 67 +/- 8 years, 80 +/- 17 kg) with ischaemic cardiomyopathy (fractional shortening, 19 +/- 5%; radionuclide ejection fraction, 31 +/- 3%). Baseline biochemical, hormonal (ACE, Ang I, Ang II), isotopic renal function (GFR, ERPF, ECFV), pretreatment diuretic dose and heart failure scores were similar between groups. Concomitant cardiac treatments remained unchanged and diuretic withdrawal was not used to introduce treatment. RESULTS: There were no significant effects on electrolytes, liver function tests, serum or erythrocyte magnesium. There was no significant first dose fall in SBP over 6 h (P, baseline 137 +/- 18; min 115 +/- 16 mmHg; Per, baseline 137 +/- 15; min 118 +/- 17 mmHg). Neither supine nor erect BP was significantly affected by chronic treatment (P, erect baseline 134 +/- 23/76 +/- 10 to 124 +/- 41/74 +/- 10 mmHg; Per, baseline 135 +/- 21/76 +/- 14 to 128 +/- 22/70 +/- 12 mmHg, P=NS). Active treatment was associated with significant ACE inhibition (P, baseline 47 +/- 17 to 43 +/- 17; Per baseline 49 +/- 15 to 14 +/- 7); aldosterone (P, baseline 337 +/- 179 to 375 +/- 306; Per, baseline 335 +/- 357 to 293 +/- 155 pg ml(-1)) and Ang II suppression (P, baseline 9 +/- 9 to 20 +/- 39; Per baseline 10 +/- 9 to 3 +/- 3 pM). Isotopic renal function was unaffected by either treatment. CONCLUSIONS: At this dose (2-4 mg orally) chronic perindopril therapy has no significant effect on blood pressure or renal function. Sustained neurohormonal suppression of ACE and AII occurred without evidence of AII reactivation. A lack of effect on BP at these doses may make perindopril suitable for study in unstable patients with acute HF or useful in those patients where there are concerns over ACEI induced hypotension.

### Welke belangrijke geneesmiddelinteracties te verwachten die bij de kwetsbare oudere extra risico's opleveren?

- kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen
- diuretica (thiazide- of lisdiuretica)
- andere hypertensiva (kunnen hypotensieve effect van enalapril verhogen)
- lithium (verhoging van serumlithiumconcentratie)
- tricyclische antidepressiva / antipsychotica / anaesthetica / narcotica (kunnen bloeddruk verder verlagen)
- NSAID's inclusief aspirine > 3 g/dag (kunnen bloeddrukverlagend effect van enalapril verminderen, hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.
- sympathicomimetica, kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken
- antihypertensiva en vasodilatoren; kan effect van perindopril versterken
- antidiabetica (kan het bloedglucoseverlagend effect versterken met risico op hypoglycemie)

- acetylsalicylzuur, thrombolytica en bèta-blokkers; enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolytica en bèta-blokkers.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o [DIURETICA + NSAID'S](#)
- o [LITHIUM + RAAS-REMMERS](#)
- o [LITHIUM + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + NSAID'S](#)
- o [RAAS-REMMERS + KALIUM\(SPAARDERS\)](#)
- o [SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES](#)
- o [CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA](#)

### **Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

- Stabiel coronair vaatlijden
- Hypotensie
- Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie
- Nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie
- Patiënten onder hemodialyse
- Anemie
- Diabetici
- Hyperkaliëmie

## I Farmacokinetische beoordeling

### Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

$T_{1/2el}$  = 3–5 uur; dissociatie van de binding aan ACE leidt tot een effectieve eliminatietijd van 25 uur; langer bij ouderen en bij hart- en nierinsufficiëntie.

### Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Ja, de eliminatie van perindopril is verminderd bij bejaarden, en ook bij patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie.

### Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

## II Farmacodynamische beoordeling

### Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (o.a. binding aan muscarinereceptor)

Tune beschrijft in een studie de anticholinerge effecten van medicatie in oudere patiënten. Captopril wordt hierin genoemd als cardiovasculair geneesmiddel met anticholinerge bijwerkingen. Deze bevindingen zijn niet in andere studies aangetoond(42).

In een studie naar de cognitie en anticholinerge bijwerkingen van anticholinergica en sedatieva worden ACE-remmers meegenomen als controle. Hieruit blijkt dat de verschillende ACE-remmers geen anticholinerge bijwerkingen hebben.(43)

**Anticholinergic effects of medication in elderly patients.** Tune LE. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 21:11-4.

Anticholinergic toxicity is a common problem in the elderly. It has many effects ranging from dry mouth, constipation, and visual impairments to confusion, delirium, and severe cognitive decline. The toxicity is often the result of the cumulative anticholinergic burden of multiple prescription medications and metabolites rather than of a single compound. The management of elderly patients, particularly those suffering from dementia, should therefore aim to reduce the use of medications with anticholinergic effects. PMID: 11584981

**Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women.** Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22.

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3



## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

(1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication. PMID: 17713474 [PubMed - indexed for MEDLINE]

### Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

### Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)

Hypotensie bij aanvang van de behandeling, mogelijk minder hypotensie in vergelijking met andere ACE-remmers.

### Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan $D_2$ -receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Sumukas beschrijft in een studie dat behandeling van oudere mensen zonder hartfalen met perindopril een verbetering laat zien van mobiliteit.(44)

**Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial.** Sumukadas D, CMAJ. 2007 Oct 9;177(8):891-2

BACKGROUND: Physical function and exercise capacity decline with age and are a major source of disability in older people. Recent evidence suggests a potential role for the renin-angiotensin system in modulating muscle function. We sought to examine the effect of the angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor perindopril on physical function in elderly people with functional impairment who had no heart failure or left ventricular systolic dysfunction. METHODS: In this double-blind randomized controlled trial, participants aged 65 years and older who had problems with mobility or functional impairment were randomly assigned to receive either perindopril or placebo for 20 weeks. The primary outcome was the change in the 6-minute walking distance over the 20 weeks. Secondary outcomes were changes in muscle function, daily activity levels, self-reported function and health-related quality of life. RESULTS: A total of 130 participants were enrolled in the study (mean age 78.7, standard deviation 7.7 years); 95 completed the trial. At 20 weeks, the mean 6-minute walking distance was significantly improved in the perindopril group relative to the placebo group (mean between-group difference 31.4 m, 95% confidence interval [CI] 10.8 to 51.9 m;  $p = 0.003$ ). There was a significant impact on health-related quality of life: although the mean score for part 1 of the EQ-5D questionnaire deteriorated over time in the placebo group, quality of life was maintained in the perindopril group, for a between-group difference of 0.09 ( $p = 0.046$ ). There were no significant differences between the 2 groups in the other outcomes. INTERPRETATION: Use of the ACE inhibitor perindopril improved exercise capacity in functionally impaired elderly people who had no heart failure and maintained health-related quality of life. The degree of improvement was equivalent to that reported after 6 months of exercise training. (International Standard Randomised Controlled Trial Register no. ISRCTN67679521).

### Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Ja, vaak hypotensie en effecten gerelateerd aan hypotensie

### Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Nee

### Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie. In een studie naar fysieke gesteldheid en cognitie bij anticholinergica en sedativa, worden verschillende ACE-remmers meegenomen als placebo. Geen van de ACE-remmers hebben invloed op de fysieke gesteldheid en cognitie van de patiënten.(45)

**Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women.** Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crentsil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

### Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ja, bij gebruik van perindopril wordt nausea, braken, abdominale pijn, dysgeusie, dyspepsie, diarree, obstipatie gerapporteerd. Dit kan voornamelijk bij ouderen leiden tot een verminderde voedselinname.

## Ervaring

### Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja, perindopril is onlangs naar aanleiding van de uitkomsten van de EUROPA-studie geregistreerd voor stabiel coronair vaatlijden bij patiënten met een myocardinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis. Behandeling met perindopril toegevoegd aan conventionele therapie (plaatjesaggregatiemmer, lipidenverlagend middel en een  $\beta$ -blokker) gaf een significante absolute reductie (1,9%) in het optreden van cardiovasculaire mortaliteit niet fataal myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie.

**Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

**CBO richtlijn**

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol.

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?**

Sinds 1989 op de markt

**Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

*Essentiële hypertensie:* begindosering 4 mg 's ochtends, na 1 maand behandeling eventueel verhogen tot 8 mg eenmaal per dag; *ouderen:* beginnen met 2 mg 's ochtends, na 1 maand eventueel verhogen tot 4 mg per dag en indien nodig vervolgens tot 8 mg per dag. 1 maal daags

De begindosering bij een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem of bij comedatie met diuretica is 2 mg.

*Hartfalen:* begindosering 2 mg 's ochtends, eventueel na ten minste 2 weken verhogen tot 4 mg eenmaal per dag. Bij ernstige decompensatie klinisch instellen.

Nierinsufficiëntie: aanbevolen dosering: creatinineklaring:  $\geq 60$  ml/min.: 4 mg per dag; 30–60 ml/min.: 2 mg per dag; 15–30 ml/min.: 2 mg om de dag;

dialysepatiënten: 2 mg op de dag van de dialyse.

**Toedieningsvorm**

Tablet met breukgleuf, mag fijngemalen worden

## Referenties

1. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19):2338-2345.
2. Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006; 166(6):659-666.
3. Clark LT. Safety profile of perindopril. *Am J Cardiol* 2001; 88(7A):36i-40i.
4. Haiat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. French General Hospitals National College of Cardiologists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(6):953-959.
5. MacFadyen RJ, Barr CS, Sturrock ND, Fenwick M, Struthers AD. Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(1):69-76.
6. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 21:11-14.
7. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
8. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2007; 177(8):867-874.

## Ramipril

### Effectiviteit

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Ramipril is effectief bij de behandeling van ouderen met cardiovasculaire aandoeningen.

Gianni vergelijkt in een studie ramipril met placebo en adviseert dat ramipril in de eerste lijn als secundaire preventie voorgeschreven dient te worden.(46) In een studie waar 9297 patiënten (>55 jaar) werden behandeld met ramipril, bij vasculaire aandoeningen of diabetes met een extra cardiovasculair risico, bleek dat ramipril significant de mortaliteit, myocard infarct en hartaanval reduceert.(47)

#### **Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study**

**Investigators.** Yusuf S, N Engl J Med. 2000 Jan 20;342(3):145-53

**BACKGROUND:** Angiotensin-converting-enzyme inhibitors improve the outcome among patients with left ventricular dysfunction, whether or not they have heart failure. We assessed the role of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, in patients who were at high risk for cardiovascular events but who did not have left ventricular dysfunction or heart failure. **METHODS:** A total of 9297 high-risk patients (55 years of age or older) who had evidence of vascular disease or diabetes plus one other cardiovascular risk factor and who were not known to have a low ejection fraction or heart failure were randomly assigned to receive ramipril (10 mg once per day orally) or matching placebo for a mean of five years. The primary outcome was a composite of myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes. The trial was a two-by-two factorial study evaluating both ramipril and vitamin E. The effects of vitamin E are reported in a companion paper. **RESULTS:** A total of 651 patients who were assigned to receive ramipril (14.0 percent) reached the primary end point, as compared with 826 patients who were assigned to receive placebo (17.8 percent) (relative risk, 0.78; 95 percent confidence interval, 0.70 to 0.86;  $P < 0.001$ ). Treatment with ramipril reduced the rates of death from cardiovascular causes (6.1 percent, as compared with 8.1 percent in the placebo group; relative risk, 0.74;  $P < 0.001$ ), myocardial infarction (9.9 percent vs. 12.3 percent; relative risk, 0.80;  $P < 0.001$ ), stroke (3.4 percent vs. 4.9 percent; relative risk, 0.68;  $P < 0.001$ ), death from any cause (10.4 percent vs. 12.2 percent; relative risk, 0.84;  $P = 0.005$ ), revascularization procedures (16.3 percent vs. 18.8 percent; relative risk, 0.85;  $P < 0.001$ ), cardiac arrest (0.8 percent vs. 1.3 percent; relative risk, 0.62;  $P = 0.02$ ), [corrected] heart failure (9.1 percent vs. 11.6 percent; relative risk, 0.77;  $P < 0.001$ ), and complications related to diabetes (6.4 percent vs. 7.6 percent; relative risk, 0.84;  $P = 0.03$ ). **CONCLUSIONS:** Ramipril significantly reduces the rates of death, myocardial infarction, and stroke in a broad range of high-risk patients who are not known to have a low ejection fraction or heart failure.

#### **Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients.** Gianni M, 2007 Jun;28(11):1382-8. Epub 2007 Mar 29

**AIMS:** Cardiovascular (CV) disease is the leading cause of death in the elderly. The use of ACE-inhibitors in elderly patients with chronic stable vascular disease has not been previously reported. **METHODS AND RESULTS:** The HOPE trial evaluated the effects of ramipril and vitamin E in high-risk vascular disease patients. We report the effects of ramipril in the elderly HOPE study patients, defined as those  $\geq 70$  years of age. A total of 2755 elderly patients with vascular disease or diabetes and at least one additional CV risk factor and without heart failure or low ejection fraction were randomized to ramipril 10 mg daily or placebo. Those assigned to ramipril had fewer major vascular events compared to those assigned to placebo [18.6 vs. 24.0%, hazard ratio (HR) = 0.75,  $P = 0.0006$ ], CV deaths (9.3 vs. 13.0%, HR = 0.71,  $P = 0.003$ ), myocardial infarctions (12.0 vs. 15.6%, HR = 0.75,  $P = 0.006$ ), and strokes

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

(5.4 vs. 7.7%, HR = 0.69, P = 0.013). Treatment was safe and generally well tolerated. CONCLUSION: Ramipril reduces the risk of major vascular events in elderly patients with vascular disease and is safe and well tolerated by most.

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Zie CFH-rapport

### **Wat is de number needed to treat voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden.

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Niet bekend

## **Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

- hypotensieve reacties in het begin van de behandeling, zelfs bij lage doseringen, vooral als tevens een diureticum wordt gebruikt of indien hypovolemie bestaat;
- het risico van nierinsufficiëntie bij aanwezigheid van een renale arteriostenose;
- het risico van nierinsufficiëntie en hyperkaliëmie bij risicopatiënten, zoals patiënten met hartfalen.
- kriebelhoest (kan de therapietrouw verslechteren)

Ramipril is over het algemeen veilig en wordt goed getolereerd bij de meeste ouderen. Angio-oedeem, hyperkaliëmie en de meest voorkomende bijwerkingen van ramipril komen zelden voor in de studie van Gianni.(48)

**Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients.** Gianni M, 2007 Jun;28(11):1382-8. Epub 2007 Mar 29

AIMS: Cardiovascular (CV) disease is the leading cause of death in the elderly. The use of ACE-inhibitors in elderly patients with chronic stable vascular disease has not been previously reported. METHODS AND RESULTS: The HOPE trial evaluated the effects of ramipril and vitamin E in high-risk vascular disease patients. We report the effects of ramipril in the elderly HOPE study patients, defined as those > or =70 years of age. A total of 2755 elderly patients with vascular disease or diabetes and at least one additional CV risk factor and without heart

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

failure or low ejection fraction were randomized to ramipril 10 mg daily or placebo. Those assigned to ramipril had fewer major vascular events compared to those assigned to placebo [18.6 vs. 24.0%, hazard ratio (HR) = 0.75, P = 0.0006], CV deaths (9.3 vs. 13.0%, HR = 0.71, P = 0.003), myocardial infarctions (12.0 vs. 15.6%, HR = 0.75, P = 0.006), and strokes (5.4 vs. 7.7%, HR = 0.69, P = 0.013). Treatment was safe and generally well tolerated. CONCLUSION: Ramipril reduces the risk of major vascular events in elderly patients with vascular disease and is safe and well tolerated by most.

### Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij de kwetsbare oudere patiënt extra risico's opleveren?

- kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen
- diuretica (thiazide- of lisdiuretica)
- andere hypertensiva (kunnen hypotensieve effect van enalapril verhogen)
- lithium (verhoging van serumlithiumconcentratie)
- tricyclische antidepressiva / antipsychotica / anaesthetica / narcotica (kunnen bloeddruk verder verlagen)
- NSAID's (kunnen bloeddrukverlagend effect van enalapril verminderen, hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.
- antidiabetica (kan het bloedglucoseverlagend effect versterken met risico op hypoglycemie)
- allopurinol, immunosuppressiva, systemische corticoiden, procainamide, cytostatica en andere substanties die het bloedbeeld kunnen veranderen
- acetylsalicylzuur, thrombolytica en bèta-blokkers; enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolytica en bèta-blokkers.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o [DIURETICA + NSAID'S](#)
- o [LITHIUM + RAAS-REMMERS](#)
- o [LITHIUM + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + NSAID'S](#)
- o [RAAS-REMMERS + KALIUM\(SPAARDERS\)](#)
- o [SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES](#)
- o [CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA](#)

### Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Niet gebruiken bij angioneurotisch oedeem in de anamnese, hemodynamisch relevante renale arteriële stenosen, unilaterale stenose bij slechts één functionele nier, hypotensieve of hemodynamische onstabiele patiënten.

### *I Farmacokinetische beoordeling*

Er zijn twee studies uitgevoerd naar de farmacokinetiek van ramipril bij ouderen. Echter hier zijn kleine populaties in het onderzoek mee genomen. De gemiddelde  $C_{max}$  en  $T_{1/2}$  lijken bij de oudere populatie iets verhoogd te zijn in vergelijking met de algemene populatie.(49) Gilchrist geeft aan dat de dosering van ramipril bij ouderen verlaagd moet worden.(50)

**Pharmacokinetics of ramipril in the elderly.** Meyer BH, Am J Cardiol. 1987 Apr 24;59(10):33D-37D.

Ramipril (HOE 498) is a pro-drug of which the main metabolite (HOE 498 diacid or ramiprilat) is a potent angiotensin converting enzyme inhibitor. Thirteen healthy white volunteers (5 females and 8 males, ages 65 to 76 years) participated in a study to investigate the pharmacokinetics of HOE 498 in the elderly. After administration of 10 mg of HOE 498, sequential urine and serum specimens were obtained for assay of HOE 498 and metabolites (HOE 498-glucuronide, diacid, diacid-glucuronide, diketopiperazine and diketopiperazine acid). Side effects, clinical chemistry and hematology were monitored. HOE 498 reached peak concentrations of 62.4 +/- 23.3 ng/ml in serum after 0.7 +/- 0.3 hours. Serum levels decreased with an apparent half-life of 0.9 +/- 0.4 hours. The diacid was rapidly formed in serum, reaching peak concentrations of 40.6 +/- 14.0 ng/ml after 2.0 +/- 0.6 hours and declining with a half-life of 2.2 +/- 0.5 hours. A prolonged terminal phase of serum concentration versus time curve was observed at concentrations less than 1 ng/ml. The mean recovery of HOE 498 and metabolites in urine, up to 26 hours after administration, was 35 +/- 14% of the dose. The apparent half-lives, calculated from urine parameters, for HOE 498 and the diacid were 2.6 +/- 0.9 and 4.0 +/- 1.1 hours, respectively. The mean peak concentration and half-life of HOE 498 in serum are slightly higher in the elderly than in younger volunteers. Complete urinary collection was not possible, but urinary recovery did not seem different from younger volunteers.

**Pharmacokinetics and effects on the renin-angiotensin system of ramipril in elderly patients.** Gilchrist WJ, Am J Cardiol. 1987 Apr 24;59(10):28D-32D.

Converting enzyme inhibitors are likely to be prescribed with increasing frequency in elderly patients. The pharmacokinetics of ramipril, a new potent long-acting non-sulphydryl converting enzyme inhibitor, and its effects on blood pressure, plasma renin activity and angiotensin II concentrations were studied in a group of 8 elderly volunteers (mean age 77, range 61 to 84). Circulating concentrations of the active diacid formed from its parent drug were consistently higher in this group despite apparently normal renal function, assessed by serum creatinine and urea concentrations, compared with younger volunteers (age range 21 to 30). The initial dose of ramipril should be lower in older subjects. The study emphasizes the importance of careful extrapolation of data obtained from young volunteers to older subjects.

### **Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?**

Plasmahalfwaardetijd 13-17 uur: effectieve halfwaardetijd na multiple dose. De fractie ACE-gebonden ramipriilaat is relatief belangrijk bij lage concentraties.

### **Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**



In studies worden veel interindividuele variaties gevonden in de farmacokinetische parameters

Bij patiënten met verminderde nierfunctie is de eliminatie van ramipril en ramipriilaat uit plasma en de excretie via de nieren vertraagd. Eliminatie verloopt in 4 fasen.

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## **II Farmacodynamische beoordeling**

**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee, uit de studie van Cao blijkt dat ACE-remmers geen anticholinerge effecten hebben.(51)

**Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)**

Ja, verstoorde orthostatische regulatie

**Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Ja, duizeligheid

**Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Ja, symptomen als tachycardie, hartkloppingen, aritmie worden gerapporteerd.

**Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op cognitie?**

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie.(52)

**Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women.** Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crentsil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

**Heeft het geneesmiddel effecten op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)**

Nee

**Ervaring**

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja, bij hypertensie en licht tot matig hartfalen na een acuut myocardinfarct.

**Welk advies voor toepassing bij kwetsbare ouderen wordt binnen de professionele gegeven?**

**CBO richtlijn**

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol.

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?**

Sinds 1989 op de markt.

## Gebruiksgemak

### Doseringsfrequentie

*Essentiële hypertensie:* begindosering 2,5 mg eenmaal per dag; bij onvoldoende bloeddrukdaling de dosering na 2–3 weken verhogen, max. 10 mg per dag; gebruikelijke onderhoudsdosering 2,5–10 mg per dag.

*Hartfalen na een acuut myocardinfarct:* starten 3–10 dagen na het infarct: begindosering 2,5 mg tweemaal per dag, na 1–3 dagen kan de dosering verhoogd worden tot onderhoudsdosering van 5 mg tweemaal per dag. Indien de begindosering niet wordt verdragen, dosis verlagen tot 1,25 mg tweemaal per dag en na 2 dagen, afhankelijk van de respons, de dosis verdubbelen met intervallen van 1–3 dagen tot max. 10 mg per dag.

### Toedieningsvorm

Capsules en tabletten met breukgleuf, mag fijn gemalen worden

De capsules dienen voor, tijdens of na de maaltijd te worden ingenomen met een glas water

## Referenties

- (1) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-153.
- (2) Gianni M, Bosch J, Pogue J et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J.* 2007;28:1382-1388.
- (3) Meyer BH, Muller FO, Badian M et al. Pharmacokinetics of ramipril in the elderly. *Am J Cardiol.* 1987;59:33D-37D.
- (4) Gilchrist WJ, Beard K, Manhem P, Thomas EM, Robertson JI, Ball SG. Pharmacokinetics and effects on the renin-angiotensin system of ramipril in elderly patients. *Am J Cardiol.* 1987;59:28D-32D.
- (5) Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:422-429.

## Fosinopril

### Effectiviteit

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Er zijn geen studies gevonden die specifiek onderzoek doen naar het effect van fosinopril op hypertensie of hartfalen.

Het effect van ACE-remmers in het algemeen wordt geanalyseerd in een artikel van Pilote, 2008. Hierbij wordt gekeken naar het effect op mortaliteit. Hierin blijkt dat de mortaliteit bij fosinopril gelijk is aan de mortaliteit van ramipril, lisinopril en quinapril. Allen hebben een lagere mortaliteit dan captopril en enalapril.(53)

**Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure.** Pilote L, CMAJ. 2008 May 6;178(10):1303-11.

BACKGROUND: Existing clinical trial data do not address whether all angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors are similarly beneficial in improving survival and reducing the rate of readmission among patients with congestive heart failure. We sought to answer this question using administrative databases from Canada's 3 most populous provinces. METHODS: Using linked hospital discharge and prescription claims databases in Quebec, Ontario and British Columbia, we identified all patients 65 years or older who were admitted to hospital because of congestive heart failure between Jan. 1, 1998, and Mar. 31, 2002, and who had not been admitted for the same reason in the 3 years preceding the study period. We analyzed the association between the type of ACE inhibitor prescribed within 30 days after discharge and subsequent mortality using Cox proportional hazards models. We then adjusted for demographic, clinical, physician and hospital-related variables, with additional time-dependent variables representing current drug use and dosage. We chose ramipril as the reference category for comparison with the other ACE inhibitors because it has increasingly been prescribed to patients with congestive heart failure. RESULTS: A total of 43 316 patients with congestive heart failure filled prescriptions for ACE inhibitors within 30 days after discharge from hospital. Demographic, clinical and prescription-related characteristics were similar among users of each type of ACE inhibitor. In the time-dependent model, the mortality associated with 5 ACE inhibitors was similar to that with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% confidence intervals [CIs]) were 0.95 (0.89-1.02) for lisinopril, 0.92 (0.85-1.00) for fosinopril, 0.99 (0.88-1.11) for quinapril, 0.90 (0.77-1.06) for perindopril and 1.00 (0.80-1.24) for cilazapril. However, use of enalapril or captopril was associated with higher mortality compared with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% CIs) were 1.10 (1.04-1.16) for enalapril and 1.13 (1.01-1.26) for captopril. INTERPRETATION: When prescribing ACE inhibitors to patients, physicians should consider a possible 10%-15% increase in mortality with captopril and enalapril compared with ramipril among patients with congestive heart failure.

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Zie CFH-rapport

#### **Wat is de number needed to treat voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

**Wat is de time until benefit voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

## Veiligheid

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Hypotensie, orthostatische hypotensie en syncope traden op bij respectievelijk 0,1 %, 1,5% en 0,2% van de patiënten die werden behandeld met fosinopril. Hypotensie of syncope was bij 0,3% van de patiënten een reden om de behandeling te staken.

**In welke mate zijn geneesmiddelinteracties te verwachten, die bij de kwetsbare oudere extra risico's opleveren?**

- Bij toevoeging aan (voorafgaande) therapie met een diureticum kan een versterkte hypotensieve reactie optreden.
- Kaliumzouten en kaliumsparende diuretica versterken het effect op het serumkaliumgehalte en kunnen tot hyperkaliëmie leiden.
- ACE-remmers kunnen de uitscheiding van lithium verminderen.
- In combinatie met indometacine en andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen kan de werking van ACE-remmers verminderen; vooral bij een gestoorde nierfunctie of bij volumedepletie kan door deze combinatie de nierfunctie (verder) achteruit gaan.
- De digoxinebepaling via absorptie aan actieve kool kan verstoord zijn.
- Combinatie van ACE-remmers met insuline en/of orale bloedglucoseverlagende middelen kan leiden tot een toegenomen bloedglucoseverlaging met risico van hypoglykemie, vooral gedurende de eerste weken en bij gestoorde nierfunctie.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o [DIURETICA + NSAID'S](#)
- o [LITHIUM + RAAS-REMMERS](#)
- o [LITHIUM + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + NSAID'S](#)
- o [RAAS-REMMERS + KALIUM\(SPAARDERS\)](#)
- o [SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES](#)
- o [CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA](#)

### Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Angio-oedeem in de anamnese (al dan niet in verband met een ACE-remmer). Overgevoeligheid voor ACE-remmers. (Pre)terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min), dialyse.

### I Farmacokinetische beoordeling

Fosinopril geeft significant minder accumulatie dan enalapril of lisinopril in patiënten met congestief hartfalen en renale nierinsufficiëntie. Hoogstwaarschijnlijk doordat fosinopril door zowel de nieren als de lever wordt geëlimineerd. Bij een afname van de nierfunctie (klaring) kan de leverfunctie compenseren in het elimineren van fosinopril.(54)

**Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency.** Greenbaum R, Br J Clin Pharmacol. 2000 Jan;49(1):23-31.

AIMS: To compare the serum pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril after 1 and 10 days of dosing with fosinopril, enalapril and lisinopril. METHODS: Patients with congestive heart failure (CHF, NYHA Class II-IV) and chronic renal insufficiency (creatinine clearance  $\leq 30$  ml min<sup>-1</sup>) were randomized to receive fosinopril, enalapril or lisinopril in two parallel-group studies. In the first study 24 patients were treated with 10 mg fosinopril (n=12 patients) or 2.5 mg enalapril (n=12) every morning for 10 consecutive days. In the second study 31 patients were treated with 10 mg fosinopril (n=16 patients) or 5 mg lisinopril (n=15) every morning for 10 consecutive days. Samples of blood were collected for determination of pharmacokinetic parameters. The area under the curve (AUC) between the first and last days of treatment and the accumulation index (AI) were the primary outcome measures. RESULTS: All three angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors exhibited a significant increase in AUC between the first and last days of treatment in both studies. The difference between the AI for fosinoprilat (1.41) and enalaprilat (1.96) was statistically significant (95% CI: 1.05, 1.84). Similarly, the difference between the AI for fosinoprilat (1.21) and lisinopril (2.76) was statistically significant (95% CI: 1.85, 2.69). All three ACE inhibitors completely inhibited serum ACE for 24 h. All treatments were well tolerated. CONCLUSIONS: Fosinoprilat exhibits significantly less accumulation than enalaprilat or lisinopril in patients with CHF and renal insufficiency, most probably because fosinoprilat is eliminated by both the kidney and liver, and increased hepatic elimination can compensate for reduced renal clearance in patients with kidney dysfunction.

### Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

$T_{1/2}$  = ca. 11½ uur bij hypertensie, ca. 14 uur bij hartfalen (eliminatiehalfwaardetijd).

### Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Eliminatie als fosinoprialaat en andere metaboliëten met de urine 16%.

Fosinopril en quinapril worden zowel via de nieren als de lever uitgescheiden. Hiervan is bij fosinopril de eliminatie via de lever dusdanig dat bij nierinsufficiëntie de lever de eliminatie grotendeels kan overnemen.

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

**II Farmacodynamische beoordeling**

**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee, uit de studie van Cao blijkt dat ACE-remmers geen anticholinerge effecten hebben.(55)

**Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)**

(Orthostatische) hypotensie bij instellen van de therapie.

**Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Ja, hypotensie bij instellen therapie.

**Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Ja

**Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie.(56)

**Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women.** Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crensil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

### Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Nee, maar soms misselijkheid, braken, diarree.

## Ervaring

### Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

### Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?

#### **CBO Richtlijn**

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol.

### Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij de kwetsbare oudere patiënt?

Sinds 1992 internationaal op de markt.



## Gebruiksgemak

### Doseringsfrequentie

*Hypertensie:* begindosering 10 mg eenmaal per dag, gebruikelijke dosering 20 mg eenmaal per dag; max. 40 mg per dag.

*Hartfalen:* begindosering 10 mg eenmaal per dag; afhankelijk van het kunnen verdragen door de patiënt, de dosis per week verhogen tot 40 mg per dag. Bij ernstige tot terminale nierinsufficiëntie en bij ernstige leverinsufficiëntie: begindosering 5 mg eenmaal per dag.

### Toedieningsvorm

Tablet met breukgleuf, mag fijn gemalen worden

## Referenties

1. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloui H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(10):1303-1311.
2. Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(1):23-31.
3. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.

## Captopril

### Effectiviteit

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Uit de gevonden studies bij de behandeling van hypertensieve ouderen met captopril blijkt dat er effect is op de harde eindpunten. Jenkins beschrijft in een multicenter studie bij 975 patiënten ouder dan 65 jaar dat de bloeddruk afneemt (193/105 +/- 30/16 tot 159/88 +/- 25/12 mmHg) na behandeling met captopril.(57)

Ambrosio concludeert dat de kwaliteit van leven toeneemt bij de oudere patiënten met hypertensie, die behandeld worden met captopril (25-100 mg).(58)

Er zijn geen studies gevonden die specifiek onderzoek doen naar de effectiviteit van captopril op hartfalen bij de kwetsbare oudere patiënten.

Het effect van verschillende ACE-remmers wordt geanalyseerd in een artikel van Pilote, 2008. Hierbij wordt gekeken naar het effect op mortaliteit. In de retrospectieve studies met 43.316 patiënten met congestief hartfalen, wordt gekeken naar de effectiviteit van verschillende ACE-remmers op een verhoogde overlevingskans. Er blijkt dat ramipril een sterke vermindering van mortaliteit geeft in vergelijking met captopril en enalapril. Deze bevindingen zijn niet in andere studies aangetoond.(59)

#### **Captopril in the treatment of the elderly hypertensive patient.** [Jenkins AC](#), [Knill JR](#), [Dreslinski GR](#). 1985 Nov;145(11):2029-31. PMID: 3904655

As part of a large multicenter surveillance study of captopril, 975 hypertensive patients aged 65 years or older were treated, 418 of whom received the drug for at least 12 months. Blood pressure was lowered from an entry level of 193/105 +/- 30/16 (mean +/- SD) to 159/88 +/- 25/12 mm Hg, and side effects were infrequent. During treatment, renal function was undisturbed in the majority of patients. The frequency of clinically evident hypotensive episodes did not differ from that found in the total study population, suggesting that in this age group, despite the reduction in blood pressure, cerebral perfusion was maintained. This experience suggests that captopril can be used for the treatment of the elderly hypertensive patient.

#### **Captopril in elderly hypertensive patients. Results from a multicenter Italian trial.** Ambrosio GB, Zamboni S, Botta G. Am J Med. 1988 Mar 11;84(3A):152-4.

In this study, 953 patients (48 percent men) more than 60 years old with mild to moderate hypertension (class I or II) were included. After a two-week wash-out period, a starting dosage of captopril--12.5 mg twice a day--was given. Patients were examined after one and three weeks and, subsequently, at monthly intervals for a total period of four months. The dosage was adjusted to a maximum of 50 mg twice a day plus, when needed, 25 mg of hydrochlorothiazide per day. Thirty-two patients were lost to follow-up, 10 withdrew because of inadequate control of

blood pressure, and only 21 (2 percent) dropped out because of side effects. Mean blood pressure decreased from 184/104 to 152/87 mm Hg. The lowest dosage (25 mg a day) was sufficient to control blood pressure in 15 percent of patients, 31 percent needed 50 mg a day, and 24 percent required 100 mg a day. Hydrochlorothiazide was added to the captopril regimen in 30 percent. No substantial changes in biochemical variables or electrocardiographic results were observed. "Quality of life" (judged as physical fitness, positive well being,mood, and sexual desire) remarkably improved.

**Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure.** Pilote L, CMAJ. 2008 May 6;178(10):1303-11.

BACKGROUND: Existing clinical trial data do not address whether all angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors are similarly beneficial in improving survival and reducing the rate of readmission among patients with congestive heart failure. We sought to answer this question using administrative databases from Canada's 3 most populous provinces. METHODS: Using linked hospital discharge and prescription claims databases in Quebec, Ontario and British Columbia, we identified all patients 65 years or older who were admitted to hospital because of congestive heart failure between Jan. 1, 1998, and Mar. 31, 2002, and who had not been admitted for the same reason in the 3 years preceding the study period. We analyzed the association between the type of ACE inhibitor prescribed within 30 days after discharge and subsequent mortality using Cox proportional hazards models. We then adjusted for demographic, clinical, physician and hospital-related variables, with additional time-dependent variables representing current drug use and dosage. We chose ramipril as the reference category for comparison with the other ACE inhibitors because it has increasingly been prescribed to patients with congestive heart failure. RESULTS: A total of 43 316 patients with congestive heart failure filled prescriptions for ACE inhibitors within 30 days after discharge from hospital. Demographic, clinical and prescription-related characteristics were similar among users of each type of ACE inhibitor. In the time-dependent model, the mortality associated with 5 ACE inhibitors was similar to that with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% confidence intervals [CIs]) were 0.95 (0.89-1.02) for lisinopril, 0.92 (0.85-1.00) for fosinopril, 0.99 (0.88-1.11) for quinapril, 0.90 (0.77-1.06) for perindopril and 1.00 (0.80-1.24) for cilazapril. However, use of enalapril or captopril was associated with higher mortality compared with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% CIs) were 1.10 (1.04-1.16) for enalapril and 1.13 (1.01-1.26) for captopril. INTERPRETATION: When prescribing ACE inhibitors to patients, physicians should consider a possible 10%-15% increase in mortality with captopril and enalapril compared with ramipril among patients with congestive heart failure.

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Zie CFH-rapport

**Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden.

**Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden.

## Veiligheid

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Wanneer captopril wordt vergeleken met het referentiegeneesmiddel enalapril blijken er geen grote verschillen te zijn in veiligheid.(60) In een studie van Haffner wordt gekeken naar de effecten van captopril (12,5 mg) en enalapril (2,5 mg) op de renale functie bij oudere patiënten met chronisch hartfalen. In deze studie

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

wordt gekeken naar de verschillen in bijwerkingen die optreden bij het gebruik van enalapril en captopril over een bepaalde periode. Er kan geen verschil in glomerulaire filtratie (GFR) snelheid worden opgemerkt. (61) Captopril is veilig voor het gebruik bij oudere hypertensieve patiënten.

**A study of the use of captopril in elderly hypertensive patients.** [Baker SL, Age Ageing.](#) 1988 Jan;17(1):17-20. Captopril (12.5-25 mg b.d.) was compared with placebo in a double-blind, cross-over study in elderly, hypertensive subjects. Sixteen patients, aged between 65 and 80 years, were studied. The mean baseline blood pressure off treatment was 204.7 +/- 24.5/111.8 +/- 11.1 mmHg. In the 14 patients who completed the study, captopril significantly reduced the systolic and diastolic pressures compared with baseline (P less than 0.001) and compared with placebo (P less than 0.01). The fall in blood pressures was significantly greater at 4 weeks than at 2 weeks (P less than 0.001). No significant change in blood pressure was noted from baseline whilst on placebo. No significant serious side-effects were encountered during the study. We conclude that captopril would appear to be an effective antihypertensive agent which can be safely used in the elderly.

**Effects of captopril and enalapril on renal function in elderly patients with chronic heart failure.** [Haffner CA, Postgrad Med J.](#) 1995 May;71(835):287-92. Department of Health Care for the Elderly, Selly Oak Hospital, UK.

**OBJECTIVE:** To compare the effects on renal function of captopril and enalapril in elderly patients with chronic heart failure. **DESIGN:** A multi-centre double-blind parallel-group comparison of the two angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, captopril (12.5 mg bid) and enalapril (2.5 mg bid). **SUBJECTS:** 80 elderly patients with chronic heart failure (41 in the captopril group, 39 in the enalapril group). **MAIN OUTCOME MEASURES:** The blood pressure and pulse rate response to the first dose of ACE inhibitor was assessed in all patients. Glomerular filtration rate (GFR) was measured radioisotopically by <sup>99m</sup>TcDTPA or <sup>51</sup>CrEDTA clearance after three and six months of each treatment. Subgroups were assessed for effective renal plasma flow (33 patients), exercise tolerance (25 patients) and by a symptom-oriented questionnaire (45 patients). **RESULTS:** No serious adverse effect on GFR was noticed. There was no significant difference between the two treatments in the mean baseline GFR or in changes from baseline at three and six months (captopril mean baseline GFR 49.6 ml min<sup>-1</sup> 1.76 m<sup>-2</sup>, enalapril 54.7 ml min<sup>-1</sup> 1.76 m<sup>-2</sup>; mean change (95% confidence interval) at three months captopril 12 ml min<sup>-1</sup> (+3.0, +21.0), enalapril -2 ml min<sup>-1</sup> (-13.0; +9.0); mean change at six months, captopril 3.7 ml min<sup>-1</sup> (-6.7; +14.2), enalapril -6.0 ml min<sup>-1</sup> (-21.0; +9.4). Significantly more patients given captopril had an improvement in GFR during the study period (26/31 compared with 20/31 enalapril-treated patients at three months, p = 0.0096, and 23/30 compared with 15/27 at six months, p = 0.021). There were no significant changes in effective renal plasma flow. Three patients treated with enalapril developed symptomatic hypotension within three days of starting treatment. Quality of life questionnaires revealed more gastrointestinal symptoms in the enalapril group (p = 0.039). **CONCLUSIONS:** Captopril seems marginally preferable to enalapril in the treatment of chronic heart failure in elderly patients.

### Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij de kwetsbare oudere extra risico's geven?

- kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen
- diuretica (thiazide- of lisdiuretica)
- andere hypertensiva (kunnen hypotensieve effect van enalapril verhogen).
- lithium (verhoging van serumlithiumconcentratie)
- tricyclische antidepressiva / antipsychotica / anaesthetica / narcotica (kunnen bloeddruk verder verlagen).

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

- NSAID's (kunnen bloeddrukverlagend effect van enalapril verminderen, hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.
- goud (nitritoïde reacties)
- sympathicomimetica, kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken.
- antidiabetica (kan het bloedglucoseverlagend effect versterken met risico op hypoglycemie)
- alcohol
- acetylsalicylzuur, thrombolytica en bèta-blokkers; enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolytica en bèta-blokkers.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o [DIURETICA + NSAID'S](#)
- o [LITHIUM + RAAS-REMMERS](#)
- o [LITHIUM + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + NSAID'S](#)
- o [RAAS-REMMERS + KALIUM\(SPAARDERS\)](#)
- o [SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES](#)
- o [CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA](#)

### Zijn er belangrijke contra-indicaties?

- Onafhankelijk van een bloeddrukverlagend effect is van behandeling met captopril bij type I diabetes met diabetische nefropathie een remmende werking op de verslechtering van de nierfunctie aangetoond: een vermindering van de kans op achteruitgang van de nierfunctie en op dialyse, niertransplantatie of dood.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van een angioneurotisch oedeem, al of niet in verband met gebruik van een ACE-remmer.

### *I Farmacokinetische beoordeling*

Er zijn verschillen tussen de ACE-remmers betreffende de farmacokinetiek. Alle ACE-remmers behalve captopril en lisinopril zijn pro-drugs; pas na hydrolyse in de lever tot een werkzame metaboliet kan werking optreden.

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

In een studie bij gezonde oudere personen (65-76 jaar) naar de farmacokinetiek van captopril kan worden geconcludeerd dat de farmacokinetiek in oudere patiënten niet verschillend is in vergelijking met de algemene populatie.(62)

### **Pharmacokinetics of captopril in elderly healthy male volunteers.** [Creasey WA,](#)

The pharmacokinetics of captopril were studied in 12 healthy male volunteers aged 65 to 76 years, who each received a single 100-mg oral dose. Blood and urine samples were collected over a 24-hour period, and assayed for unchanged captopril (CAP), S-methylcaptopril (Me-CAP, plasma concentrations from 2 subjects only), and total captopril levels (TOT, a mixture of CAP and its dimer and mixed disulfides with endogenous thiol-containing compounds such as glutathione and cysteine). Mean values for the maximum concentration (Cmax) were 803 and 66.3 ng/mL for CAP and Me-CAP, respectively. Mean time to maximum concentration (tmax) was determined as 1.0, 1.4, and 1.0 for CAP, TOT, and Me-CAP, respectively. Mean areas under the plasma concentration-time curve (AUC) were 1,394 hr-ng/mL (CAP, 0-8 hr) and 17,316 hr-ng/mL (TOT, 0-24 hr). The mean estimated half-life (t 1/2) for CAP was 1.4 hr, and its renal clearance was 187 mL/hr/kg. Mean urinary excretion over 24 hr was 20.8 and 53.1 for CAP and TOT, respectively. Cmax, and AUC for CAP were 9% less and 13% greater, respectively, than in a historical control group of 18-35-year-old men, treated in the same clinic, by the same personnel, using the same analytic procedures, whereas the 24-hour urinary excretion was 25% lower and eight-hour renal clearance 36% lower in the older population. Since the values for Cmax, AUC, and t 1/2 were similar in the two populations, it does not appear that the pharmacokinetics of CAP are altered markedly with age alone.

### **Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?**

De halfwaardetijd (T1/2) = 2-3 uur; geeft geen aanleiding tot cumulatie.

### **Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Daar captopril voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, is de excretiesnelheid verminderd bij patiënten met een gestoorde nierfunctie.

### **Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## **II Farmacodynamische beoordeling**

### **Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Tune beschrijft in een studie de anticholinerge effecten van medicatie in oudere patiënten. Captopril wordt hierin genoemd als cardiovasculair geneesmiddel met anticholinerge bijwerkingen.(42) Deze bevindingen zijn niet in andere studies aangetoond. In een studie naar de cognitie en anticholinerge bijwerkingen van anticholinergica en sedativa worden ACE-remmers meegenomen als controle, in verband met het ontbreken van anticholinerge bijwerkingen.(63)

**Anticholinergic effects of medication in elderly patients.** Tune LE. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 21:11-4.

Anticholinergic toxicity is a common problem in the elderly. It has many effects ranging from dry mouth, constipation, and visual impairments to confusion, delirium, and severe cognitive decline. The toxicity is often the result of the cumulative anticholinergic burden of multiple prescription medications and metabolites rather than of a single compound. The management of elderly patients, particularly those suffering from dementia, should therefore aim to reduce the use of medications with anticholinergic effects. PMID: 11584981 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women.** Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crentsil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

### Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)

Nee

### Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)

Haïat en MacFadyen publiceren over het mogelijke voordeel van perindopril (dosering 2-4 mg) bij het ontstaan van orthostatische hypotensie ten opzichte van (respectievelijk) captopril (6,25 mg) en placebo. De eerst gift van perindopril (2 mg) geeft een kleinere reductie in de bloeddruk (bij patiënten met een linker ventriculaire systolische dysfunctie) dan captopril (6,25 mg). (64;65)

**Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril.** Haïat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. J Cardiovasc Pharmacol. 1999 Jun;33(6):953-9.

An open randomized hospital study conducted in 169 centers in France compared the blood pressure response to the first 36 h of treatment with perindopril (PER), 2 mg once daily, with that to captopril (CAP), 6.25 mg t.i.d., in 725 patients (mean age, 70 years; men, 67%) with echocardiographic left ventricular systolic dysfunction (fractional shortening,  $\leq$  28%) due to ischemia (56.7%) or hypertension (34.5%) and a systolic blood pressure (SBP)  $\geq$  120 mm Hg. Each dose of CAP induced a sharp and rapid decrease in blood pressure (maximum, 1.5-2 h); with PER, the decrease was gradual (maximum, 6 h) and variation was less marked. However, at 36 h, the decrease in blood pressure versus baseline was similar on

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

both treatments. Over the 36-h period, there were 22 (3%) dropouts due to marked orthostatic hypotension (SBP, <90 mm Hg), and they were fewer with PER than with CAP: 16 cases in the CAP group versus six in the PER group ( $p = 0.036$ ). At 36 h, heart rate was lower with CAP than with PER: 75.2 versus 77.5 beats/min, respectively ( $p = 0.039$ ). As initial therapy for stabilized left ventricular systolic dysfunction, the first dose of PER (2 mg) induced a significantly smaller decrease in blood pressure than the first dose of CAP (6.25 mg); dropouts due to orthostatic hypotension were also significantly fewer with PER than with CAP.

**Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure.** MacFadyen RJ, Br J Clin Pharmacol. 1997 Jul;44(1):69-76.

AIMS: Previous studies in heart failure (CHF) after temporary diuretic withdrawal have suggested that perindopril is associated with no first dose hypotension in comparison with other ACE inhibitors (ACEI) or placebo. The aim of this study was to explore further the profile of perindopril during chronic dosing. METHODS: We report the effects of acute and chronic (8 weeks) treatment with the ACE inhibitor perindopril (Per, 2-4 mg daily) or placebo (P) in a double-blind parallel group study of 24 diuretic treated patients (17M; 67 +/- 8 years, 80 +/- 17 kg) with ischaemic cardiomyopathy (fractional shortening, 19 +/- 5%; radionuclide ejection fraction, 31 +/- 3%). Baseline biochemical, hormonal (ACE, Ang I, Ang II), isotopic renal function (GFR, ERPF, ECFV), pretreatment diuretic dose and heart failure scores were similar between groups. Concomitant cardiac treatments remained unchanged and diuretic withdrawal was not used to introduce treatment. RESULTS: There were no significant effects on electrolytes, liver function tests, serum or erythrocyte magnesium. There was no significant first dose fall in SBP over 6 h (P, baseline 137 +/- 18; min 115 +/- 16 mmHg; Per, baseline 137 +/- 15; min 118 +/- 17 mmHg). Neither supine nor erect BP was significantly affected by chronic treatment (P, erect baseline 134 +/- 23/76 +/- 10 to 124 +/- 41/74 +/- 10 mmHg; Per, baseline 135 +/- 21/76 +/- 14 to 128 +/- 22/70 +/- 12 mmHg, P=NS). Active treatment was associated with significant ACE inhibition (P, baseline 47 +/- 17 to 43 +/- 17; Per baseline 49 +/- 15 to 14 +/- 7); aldosterone (P, baseline 337 +/- 179 to 375 +/- 306; Per, baseline 335 +/- 357 to 293 +/- 155 pg ml(-1)) and Ang II suppression (P, baseline 9 +/- 9 to 20 +/- 39; Per baseline 10 +/- 9 to 3 +/- 3 pM). Isotopic renal function was unaffected by either treatment. CONCLUSIONS: At this dose (2-4 mg orally) chronic perindopril therapy has no significant effect on blood pressure or renal function. Sustained neurohormonal suppression of ACE and AII occurred without evidence of AII reactivation. A lack of effect on BP at these doses may make perindopril suitable for study in unstable patients with acute HF or useful in those patients where there are concerns over ACEI induced hypotension.

### Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Ja, in verband met ontstaan van orthostatische hypotensie kan duizeligheid ontstaan, waardoor het risico op achteruitgang van mobiliteit, vallen en fractuurincidentie is verhoogd.

### Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Ja, orthostatische hypotensie.

### Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Nee

### Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?



## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie. In een studie naar fysieke gesteldheid en cognitie bij anticholinergica en sedativa, worden verschillende ACE-remmers meegenomen als placebo. Geen van de ACE-remmers hebben invloed op de fysieke gesteldheid en cognitie van de patiënten.(66)

**Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women.** Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crentsil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

### Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Smaakverlies door captopril en in geringere mate door de andere ACE-remmers is voor sommige patiënten reden de toediening te staken. Alleen captopril bevat een sulfhydrylgroep; deze zou ten dele verantwoordelijk zijn voor bijwerkingen als exantheem en smaakstoornissen. Vermindering of verlies van smaak; dit is reversibel en gewoonlijk in tijd beperkt (2-3 mnd) en kan gepaard gaan met gewichtsverlies. Soms maagklachten en abdominale pijn.

## Ervaring

### Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?

Ja

### Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?

**CBO richtlijn**

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol.

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Sinds 1979 internationaal op de markt.

**Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

*Essentiële hypertensie:* begindosering 25–50 mg per dag in 1–2 doses; indien nodig na 2–3 weken verhogen tot 100 mg per dag in 1–2 doses, max. 150 mg per dag.

*Hartfalen:* (gewoonlijk in combinatie met diuretica (en eventueel digoxine)) begindosering 6,25 mg of 12,5 mg driemaal per dag, vervolgens verhogen tot 25 mg driemaal per dag; met verdere dosisverhoging ten minste 2 weken wachten om resultaat te kunnen beoordelen; max. 150 mg per dag.

**Toedieningsvorm**

Tabletten met breukgleuf, mag fijngemalen worden. Voedsel vermindert opname met 30-40%. Op een lege maag innemen.

**Referenties**

1. Jenkins AC, Knill JR, Dreslinski GR. Captopril in the treatment of the elderly hypertensive patient. Arch Intern Med 1985; 145(11):2029-2031.
2. Ambrosio GB, Zamboni S, Botta G. Captopril in elderly hypertensive patients. Results from a multicenter Italian trial. Am J Med 1988; 84(3A):152-154.
3. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. CMAJ 2008; 178(10):1303-1311.
4. Baker SL. A study of the use of captopril in elderly hypertensive patients. Age Ageing 1988; 17(1):17-20.

5. Haffner CA, Kendall MJ, Struthers AD, Bridges A, Stott DJ. Effects of captopril and enalapril on renal function in elderly patients with chronic heart failure. *Postgrad Med J* 1995; 71(835):287-292.
6. Creasey WA, Funke PT, McKinstry DN, Sugerman AA. Pharmacokinetics of captopril in elderly healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1986; 26(4):264-268.
7. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 21:11-14.
8. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.
9. Haiat R, Piot O, Gallois H, Hanania G. Blood pressure response to the first 36 hours of heart failure therapy with perindopril versus captopril. French General Hospitals National College of Cardiologists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(6):953-959.
10. MacFadyen RJ, Barr CS, Sturrock ND, Fenwick M, Struthers AD. Further evidence that chronic perindopril treatment maintains neurohormonal suppression but does not lower blood pressure in chronic cardiac failure. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(1):69-76.

## Quinapril

### Effectiviteit

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Er zijn geen belangrijke verschillen tussen ACE-remmers onderling aangetoond. Quinapril is effectief bij de behandeling van zowel hypertensie als hartfalen en geeft verlaging van harde eindpunt mortaliteit.(67-69)

De mortaliteit en opname van patiënten met congestief hartfalen in het ziekenhuis nemen significant af bij het gebruik van ACE-remmers.(70) Het effect van ACE-remmers in het algemeen wordt geanalyseerd in een artikel van Pilote, 2008. Hierbij wordt gekeken naar het effect op mortaliteit. Hierin blijkt dat de mortaliteit bij quinapril gelijk is aan de mortaliteit van ramipril, lisinopril en fosinopril. Allen hebben een lagere mortaliteit dan captopril en enalapril.(71;72)

#### **Efficacy and safety of quinapril in the elderly hypertensivepatient** Forette B, Am Heart J.1992 May;123(5):1426-32

The efficacy and safety of once-daily administration of the new angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril or quinapril plus hydrochlorothiazide (HCTZ) were assessed in 64 older (greater than 65 years) patients with mild to moderate hypertension in an uncontrolled, open-label study. Treatment was initiated with 20 mg of quinapril once daily and titrated upward to 40 mg of quinapril or 40 mg of quinapril combined with 25 mg of HCTZ according to efficacy. At the end of the 12-week active-treatment phase, 43 patients received 20 mg of quinapril once daily, 12 patients received 40 mg of quinapril once daily, and 4 patients received 40 mg of quinapril combined with 25 mg of HCTZ once daily. Of 48 patients evaluable for efficacy, the mean decrease from baseline in sitting diastolic blood pressure (DBP) was 12.8 mm Hg; 96% of the patients had a blood pressure reduction of greater than or equal to 10 mm Hg, and 98% had a sitting DBP of less than or equal to 90 mm Hg 20 to 28 hours after administration. The decrease in sitting DBP was significant after 1 week and continued for the entire study, as did corresponding changes in sitting systolic blood pressure. We conclude that quinapril administered once daily is well tolerated and effective for the treatment of mild to moderate hypertension in elderly patients.

#### **The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure.** Zi M, Cardiovasc Drugs Ther. 2003 Mar;17(2):133-9.

This double-blind, placebo-controlled study evaluated the effects of the ACE inhibitor, quinapril, on the functional status of elderly frail heart failure patients with preserved systolic function. Seventy-four elderly patients, mean (SD) age 78 (7) years, with symptomatic heart failure (NYHA II-III) and normal or only mildly impaired left ventricular systolic function (ejection fraction > or =40%) were randomly assigned to receive either quinapril or matched placebo (titrated to 40 mg/day) for 6 months. There were no significant differences at baseline in terms of age, cardiac function, aetiology, concomitant treatment, and echocardiographic values between active and placebo groups. Mean 6-minute walk distance increased at six months in the quinapril group [241.2 (132.0) v 267.3 (124.0) metres, p=0.04] and in the placebo group [214.6 (114.5) v 267.6 (117.0) metres, p=0.003]. The mean increases between the two groups were not significantly different. There were no significant changes in quality of life scores. The number of adverse drug events was similar in the two groups. Patients in the quinapril group were less likely to have worsening heart failure or to be admitted to hospital but these changes were not statistically significant. CONCLUSIONS: The present study confirmed the feasibility of single-centre drug trials in very elderly heart failure patients although recruitment and retention remain problematic. It did not show a beneficial effect of quinapril on exercise tolerance and quality of life in elderly heart failure patients with preserved systolic function.

**An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure.** Beynon JH, Curr Med Res Opin. 1997;13(10):583-92.

This study aimed to compare the efficacy, tolerability and first-dose blood-pressure response of once-daily quinapril and twice-daily captopril when added to diuretic therapy in elderly patients with heart failure. The study was performed at a single centre as an open randomised parallel-group study, patients being selected for inclusion from the outpatient population. Following a starting dose of either 2.5 mg once-daily quinapril, or 6.25 mg twice-daily captopril, patients were reviewed at two-weekly intervals, and following clinical assessment a decision was made either to titrate up to the next medication stage or to enter the patient into the 16-week maintenance phase. Efficacy was assessed using a six-minute walking test, the New York Heart Association (NYHA) class, a functional lifescale (FLS) questionnaire and the cardiothoracic ratio (CTR)-at study entry and at the end of the maintenance phase. Blood pressure was measured for 5 h post-first-dose of medication. Sixty-one patients were randomised to treatment: 30 to quinapril and 31 to captopril. Following withdrawals, data from 36 patients (20 on quinapril, 16 on captopril) were available for analysis. The distance walked during the six-minute walking test improved in both groups; the difference between the treatment groups was not statistically significant. There were no significant changes in the FLS or CTR. An analysis of change in the NYHA status from study entry to study end showed a statistically significant difference between the two groups ( $p = 0.02$ ) in favour of quinapril. Five patients in each group experienced hypotension during the 5 h following the first dose of medication. This study has shown heart failure to be as well controlled by once-daily quinapril as by twice-daily captopril, with comparable effects on first-dose blood-pressure response.

**Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure.** Garg R, Yusuf S, JAMA. 1995 May 10;273(18):1450-6

**OBJECTIVE--**To evaluate the effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on mortality and morbidity in patients with symptomatic congestive heart failure. **DATA SOURCE AND STUDY SELECTION--**Data were obtained for all completed, published or unpublished, randomized, placebo-controlled trials of ACE inhibitors that were at least 8 weeks in duration and had determined total mortality by intention to treat, regardless of sample size. Trials were identified based on literature review and correspondence with investigators and pharmaceutical firms. **DATA EXTRACTION--**Using standard tables, data were extracted by one author and confirmed where necessary by the other author or the principal investigator of the trial. Unpublished data were obtained by direct correspondence with the principal investigator of each study or pharmaceutical firm. **DATA SYNTHESIS--**The data for each outcome were combined using the Yusuf-Peto adaptation of the Mantel-Haenszel method. Overall, there was a statistically significant reduction in total mortality (odds ratio [OR], 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.67 to 0.88;  $P < .001$ ) and in the combined endpoint of mortality or hospitalization for congestive heart failure (OR, 0.65; 95% CI, 0.57 to 0.74;  $P < .001$ ). Similar benefits were observed with several different ACE inhibitors, although the data were largely based on enalapril maleate, captopril, ramipril, quinapril hydrochloride, and lisinopril. Reductions for total mortality and the combined endpoint were similar for various subgroups examined (age, sex, etiology, and New York Heart Association class). However, patients with the lowest ejection fraction appeared to have the greatest benefit. The greatest effect was seen during the first 3 months, but additional benefit was observed during further treatment. The reduction in mortality was primarily due to fewer deaths from progressive heart failure (OR, 0.69; 95% CI, 0.58 to 0.83); point estimates for effects on sudden or presumed arrhythmic deaths (OR, 0.91; 95% CI, 0.73 to 1.12) and fatal myocardial infarction (OR, 0.82; 95% CI, 0.60 to 1.11) were less than 1 but were not significant. **CONCLUSIONS--**Total mortality and hospitalization for congestive heart failure are significantly reduced by ACE inhibitors with consistent effects in a broad range of patients.

**Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure.** Pilote L, CMAJ. 2008 May 6;178(10):1303-11.

**BACKGROUND:** Existing clinical trial data do not address whether all angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors are similarly beneficial in improving survival and reducing the rate of readmission among patients with congestive heart failure. We sought to answer this question using administrative databases from Canada's 3 most populous provinces. **METHODS:** Using linked hospital discharge and prescription claims databases in Quebec, Ontario and British Columbia, we identified all patients 65 years or older who were admitted to hospital because of congestive heart failure between Jan. 1, 1998, and Mar. 31, 2002, and who had not been admitted for the same reason in the 3 years preceding the study period. We analyzed the

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

association between the type of ACE inhibitor prescribed within 30 days after discharge and subsequent mortality using Cox proportional hazards models. We then adjusted for demographic, clinical, physician and hospital-related variables, with additional time-dependent variables representing current drug use and dosage. We chose ramipril as the reference category for comparison with the other ACE inhibitors because it has increasingly been prescribed to patients with congestive heart failure. RESULTS: A total of 43 316 patients with congestive heart failure filled prescriptions for ACE inhibitors within 30 days after discharge from hospital. Demographic, clinical and prescription-related characteristics were similar among users of each type of ACE inhibitor. In the time-dependent model, the mortality associated with 5 ACE inhibitors was similar to that with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% confidence intervals [CIs]) were 0.95 (0.89-1.02) for lisinopril, 0.92 (0.85-1.00) for fosinopril, 0.99 (0.88-1.11) for quinapril, 0.90 (0.77-1.06) for perindopril and 1.00 (0.80-1.24) for cilazapril. However, use of enalapril or captopril was associated with higher mortality compared with ramipril: adjusted hazard ratios (and 95% CIs) were 1.10 (1.04-1.16) for enalapril and 1.13 (1.01-1.26) for captopril. INTERPRETATION: When prescribing ACE inhibitors to patients, physicians should consider a possible 10%-15% increase in mortality with captopril and enalapril compared with ramipril among patients with congestive heart failure.

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

CFH-rapport

### **Wat is de number needed to treat voor toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden.

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oudere patiënt?**

Niet bekend

## **Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

1-2 maal per dag toedienen van quinapril is veilig en effectief.(73) Schnaper rapporteert duizeligheid, hoofdpijn, kriebelhoest, vermoeidheid en hypotensie.

Quinapril kan even veilig worden toegepast bij oudere patiënten in vergelijking met de algemene populatie.(74)

**Efficacy and safety of quinapril in the elderly hypertensive patient.** Forette B, Am Heart J. 1992 May;123(5):1426-32.

The efficacy and safety of once-daily administration of the new angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril or quinapril plus hydrochlorothiazide (HCTZ) were assessed in 64 older (greater than 65 years) patients with mild to moderate hypertension in an uncontrolled, open-label study. Treatment was initiated with 20 mg of quinapril once daily and titrated upward to 40 mg of quinapril or 40 mg of quinapril combined with 25 mg of HCTZ according to efficacy. At the end of the 12-week active-treatment phase, 43 patients received 20 mg of quinapril once daily, 12 patients received 40 mg of quinapril once daily, and 4 patients received 40 mg of quinapril combined with 25 mg of HCTZ once daily. Of 48 patients evaluable for efficacy, the mean decrease from baseline in sitting diastolic blood pressure (DBP) was 12.8 mm Hg; 96% of the patients had a blood pressure reduction of greater than or equal to 10 mm Hg, and

## ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oudere patiënt']

98% had a sitting DBP of less than or equal to 90 mm Hg 20 to 28 hours after administration. The decrease in sitting DBP was significant after 1 week and continued for the entire study, as did corresponding changes in sitting systolic blood pressure. We conclude that quinapril administered once daily is well tolerated and effective for the treatment of mild to moderate hypertension in elderly patients.

**Use of quinapril in the elderly patient.** Schnaper HW. Am J Hypertens. 1990 Nov;3(11):278S-282S.

Quinapril hydrochloride is a nonsulfhydryl angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor that has been extensively tested and found effective when administered once-a-day to hypertensive patients of both sexes and all degrees of hypertension and cardiac compromise, including those with left ventricular hypertrophy, with and without congestive heart failure. Observations with earlier ACE inhibitors led to reports that this class of drugs was relatively ineffective in older hypertensive patients. To ascertain the role of quinapril (greater than or equal to 10 mg/day) in older patients, its blood pressure-lowering effects in 1,175 hypertensive patients less than or equal to 65 years of age were compared with those in 304 patients greater than 65 years of age. An excellent response was observed in patients greater than 65 years of age with mild to moderate hypertension (diastolic BP, 95 to 105 mm Hg) and moderate to severe hypertension (diastolic BP, 106 to 115 mm Hg). The reductions in blood pressure achieved with quinapril were at least comparable to those obtained in the younger hypertensives, and were numerically (but not statistically) greater in the mild to moderate group (-14 mm Hg v -12 mm Hg). In addition, the percentage of patients who experienced adverse experiences was lower in the greater than 65 group than in the less than or equal to 65 group (15% v 19%). The main adverse experiences reported included dizziness, headache, cough, fatigue, and hypotension. These findings indicate that quinapril is at least as safe and effective in older hypertensives as in younger patients.

Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij de kwetsbare oudere extra risico's opleveren?

- kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen
- diuretica (thiazide- of lisdiuretica)
- andere hypertensiva (kunnen hypotensieve effect van enalapril verhogen)
- lithium (verhoging van serumlithiumconcentratie)
- tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anaesthetica/narcotica (kunnen bloeddruk verder verlagen)
- NSAID's (kunnen bloeddrukverlagend effect van enalapril verminderen, hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.
- sympathicomimetica, kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken.
- antidiabetica (kan het bloedglucoseverlagend effect versterken met risico op hypoglycemie).
- acetylsalicylzuur, thrombolytica en bèta-blokkers; enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolytica en bèta-blokkers.

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- o [DIURETICA + NSAID'S](#)
- o [LITHIUM + RAAS-REMMERS](#)

- o [LITHIUM + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + DIURETICA](#)
- o [RAAS-REMMERS + NSAID'S](#)
- o [RAAS-REMMERS + KALIUM\(SPAARDERS\)](#)
- o [SSRI'S/VENLAFAXINE + THIAZIDES](#)
- o [CARBAMAZEPINE/OXCARBAZEPINE + DIURETICA](#)

### Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Angio-oedeem in de anamnese (al dan niet in verband met een ACE-remmer). Overgevoeligheid voor ACE-remmers. (Pre)terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min), dialyse.

Bij toediening van quinapril aan patiënten met hartfalen nemen de perifere vaatweerstand, gemiddelde arteriële druk, systolische en diastolische bloeddruk en pulmonale capillaire wiggedruk af; het hartminuutvolume neemt toe.

## I Farmacokinetische beoordeling

Fosinopril en quinapril worden zowel via de nieren als de lever uitgescheiden. Bij een creatinineklaring > 10 ml/min (bij nierfunctiestoornis) wordt dosisaanpassing geadviseerd voor alle ACE-remmers behalve fosinopril (omdat de verminderde renale klaring van de actieve metaboliet van deze stof bij een verminderde nierfunctie wordt gecompenseerd door andere eliminatieroutes) (WINAP). Sasaki toont in een studie aan dat er geen significante verschillen zijn in de kinetiek van quinapril bij ouderen ten opzichte van algemene populatie.(75)

**Pharmacokinetic alterations of quinapril during repeated treatment in elderly subjects.** Sasaki M, Eur J Clin Pharmacol. 1998 Jun;54(4):347-9.

OBJECTIVE: To examine whether the pharmacokinetics of quinaprilat, an active metabolite, change during repeated treatment with quinapril, an ACE inhibitor, in elderly subjects.

METHODS: Quinapril (10 mg) was given once daily for 8 days in eight elderly hypertensive subjects (76 years old). Blood samples were obtained for a 24-h period after the first and eighth doses. RESULTS: Plasma concentrations of quinaprilat after the eighth dose significantly higher than those after the first dose. The maximum plasma concentration (C<sub>max</sub>) tended to be greater, and the area under the plasma concentration-time curve (AUC) was significantly greater after the eighth dose. CONCLUSIONS: The study showed an increase in quinaprilat concentrations and subsequent increase in AUC, during repeated treatment with quinapril in elderly subjects. However, the differences observed were very small and of no clinical significance.

### Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot cumulatie?

Quinapril: een eliminatie halfwaardetijd van 1 uur



Quinapriilaat: een eliminatie halfwaardetijd van 2-2,5 uur

**Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Bij een creatinineklaring van minder dan 40 ml/min wordt de eliminatie van quinapriilaat vertraagd, dit maakt een reductie van de dosis noodzakelijk (fosinopril en quinapril worden zowel via de nieren als de lever uitgescheiden).

Oudere patiënten vertoonden een verhoogde AUC en piekconcentraties van quinapriilaat vergeleken met jongere patiënten. Dit lijkt gerelateerd te zijn aan een verlaagde nierfunctie en niet zozeer de leeftijd zelf.

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## II Farmacodynamische beoordeling

**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (o.a. binding aan muscarinereceptor)**

Nee, uit de studie van Cao blijkt dat ACE-remmers geen anticholinerge effecten hebben.(76)

**Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Nee

**Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)**

Orthostatische hypotensie

**Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, spierpijn en rugpijn worden gerapporteerd.

**Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Hypotensie

**Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase?**

Nee

**Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Nee, het gebruik van ACE-remmers bij de kwetsbare oudere patiënt heeft geen invloed op de cognitie.(77)

**Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women.** Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, Hilmer SN, Ling SM, Windham BG, Crentsil V, Yasar S, Fried LP, Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):422-9. Epub 2007 Aug 22. PMID: 17713474

Polypharmacy, common in older people, confers both risk of adverse outcomes and benefits. We assessed the relationship of commonly prescribed medications with anticholinergic and sedative effects to physical and cognitive performance in older individuals. The study population comprised 932 moderately to severely disabled community-resident women aged 65 years or older who were participants in the Women's Health and Aging Study I. A scale based on pharmacodynamic principles was developed and utilized as a measure of drug burden. This was related to measures of physical and cognitive function. After adjusting for demographics and comorbidities, anticholinergic drug burden was independently associated with greater difficulty in four physical function domains with adjusted odds ratios (95% confidence interval (CI)) of 4.9 (2.0-12.0) for balance difficulty; 3.2 (1.5-6.9) for mobility difficulty; 3.6 (1.6-8.0) for slow gait; 4.2 (2.0-8.7) for chair stands difficulty; 2.4 (1.1-5.3) for weak grip strength; 2.7 (1.3-5.4) for upper extremity limitations; 3.4 (1.7-6.9) for difficulty in activities of daily living; and 2.4 (95% CI, 1.1-5.1) for poor performance on the Mini-Mental State Examination. Sedative burden was associated only with impaired grip strength (3.3 (1.5-7.3)) and mobility difficulty (2.4 (1.1-5.3)). The burden of multiple drugs can be quantified by incorporating the recommended dose regimen and the actual dose and frequency of drug taken. Anticholinergic drug burden is strongly associated with limitations in physical and cognitive function. Sedative burden is associated with impaired functioning in more limited domains. The risk associated with exposure of vulnerable older women to drugs with anticholinergic properties, and to a lesser extent those with sedative properties, implies that such drugs should not be used in this patient group without compelling clinical indication.

**Heeft het geneesmiddel effecten op de voedselinname? (remming van honger gevoel, smaakverandering, maagbezwaren)**

Misselijkheid, braken, dyspepsie en diarree worden gerapporteerd en kunnen de voedselinname verminderen.

**Ervaring**

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Ja

**Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oudere patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

**CBO Richtlijn**

Behandeling van ouderen vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. Bij oudere patiënten met hartfalen speelt de comorbiditeit een belangrijke rol.

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oudere patiënten?**

Sinds 1989 internationaal op de markt.

## Gebruiksgemak

### Doseringsfrequentie

*Essentiële hypertensie:* monotherapie: begindosering 10 mg eenmaal per dag; bij onvoldoende effect met intervallen van 4 weken verhogen tot onderhoudsdosering van 20–40 mg per dag in 1–2 doses. *Ouderen (> 65 jaar):* beginnen met 5 mg eenmaal per dag. Bij verminderde nierfunctie: creatinineklaring: > 60 ml/min: beginnen met 10 mg; 30–60 ml/min.: beginnen met 5 mg per dag; 10–30 ml/min.: beginnen met 2,5 mg per dag. Bij gelijktijdig gebruik van diuretica: begindosering 5 mg eenmaal per dag; bij onvoldoende effect met intervallen van 4 weken verhogen tot het optimale effect.

*Hartfalen:* begindosering bij klasse II/III: 5 mg eenmaal per dag, bij klasse III/IV: 2,5 mg eenmaal per dag. Afhankelijk van de ernst van de klinische toestand verhogen tot 40 mg per dag in 1–2 giften (bij klasse III–IV/IV, vooral bij nachtelijke dyspneu kan dosering tweemaal per dag van voordeel zijn); gebruikelijke onderhoudsdosering: 10–20 mg per dag in 1–2 giften.

### Toedieningsvorm

Filmomhulde tabletten met breukgleuf, mag fijngemalen worden.

## Referenties

1. Forette B, Koen R, Vicaut E. Efficacy and safety of quinapril in the elderly hypertensive patient. *Am Heart J* 1992; 123(5):1426-1432.
2. Zi M, Carmichael N, Lye M. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17(2):133-139.
3. Beynon JH, Pathy MS. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure. *Curr Med Res Opin* 1997; 13(10):583-592.
4. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450-1456.
5. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178(10):1303-1311.

6. Schnaper HW. Use of quinapril in the elderly patient. *Am J Hypertens* 1990; 3(11):278S-282S.
7. Sasaki M, Maeda A, Fujimura A. Pharmacokinetic alterations of quinapril during repeated treatment in elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(4):347-349.
8. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(3):422-429.