

# Enalapril

C09AA02, december 2017

## Indicatie

Hartfalen en hypertensie.

## Standpunt Ephor

In het rapport over de ACE-remmers van december 2017 wordt **enalapril** door Ephor als behandeling van hypertensie geadviseerd vergelijkbaar met het referentiemiddel perindopril.(1)

Voor de indicatie hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HFrEF) wordt **enalapril** door Ephor als middel van voorkeur geadviseerd wegens een significante verbetering op sterfte.(1)

Voor de indicatie hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF) wordt **enalapril** niet door Ephor geadviseerd wegens ontbreken van effect.(1)

Enalapril is geregistreerd voor de indicaties: behandeling van hypertensie, symptomatisch hartfalen en preventie van symptomatisch hartfalen bij patiënten met asymptomatische linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie  $\leq 35\%$ ). (2) Enalapril is sinds 1985 internationaal in de handel.

Het actieve enalaprialaat remt het 'angiotensine convertend enzym' (ACE) dat angiotensine I in angiotensine II omzet. Door perifere vaatverwijding neemt de voor- en nabelasting van het hart af en daalt de bloeddruk.(3)

**Ervaring:** enalapril is bij zeer groot aantal ouderen, ook 70- en 80-plussers, bestudeerd in RCTs.

### Effectiviteit:

**Hypertensie:** Een studie met ACE-remmers, waarbij enalapril als voorkeursmiddel werd aanbevolen, toont in vergelijking met diuretica een significante verbetering op preventie van een myocardinfarct en (niet significant) op sterfte, cerebrovasculaire events of hartfalen bij ouderen. Praktijkervaring toont vergelijkbare resultaten.(4)

**Hartfalen (HFrEF):** Een studie toont (bij ouderen met congestief hartfalen) in vergelijking met placebo een significante verbetering voor het eindpunt sterfte.(5)

**Hartfalen (HFpEF):** Een studie toont een vergelijkbaar effect met placebo voor het eindpunt sterfte.(6)

**Bijwerkingen:** vaak voorkomende bijwerkingen zijn prikkelhoest, misselijkheid en duizeligheid. Ernstige hypotensie kan bij een eerste gift, bij al bestaande therapie met diuretica, optreden. ACE-remmers waaronder enalapril, kunnen (zelfs na stoppen) voor verergering van psoriasis zorgen.

**Interactiepotentieel:** middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

**Farmacokinetiek:** geen studies bij ouderen gevonden.

**Dosering:** dosisaanpassing is bij ouderen (>70 jaar) nodig afhankelijk van de nierfunctie.(2)

**Gebruiksgemak:** de tabletten moeten 1x daags worden ingenomen bij hypertensie en 1-2x daags bij hartfalen. De tabletten mogen worden fijngemalen.

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

3044 patiënten, gemiddelde leeftijd: 72 jaar, 65-74 jaar: 70%, 75-84 jaar: 30%, 51% vrouw.(4)

4401 patiënten, gemiddelde leeftijd 76 jaar, 70-74 jaar: 41% 75-79 jaar: 37%, 80-84 jaar: 22%, 67% vrouw.(7)

127 patiënten, gemiddelde leeftijd 70,5 jaar, 30% vrouw.(5)

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)?**

65-74 jaar: 48.604 mannen en 40.043 vrouwen.

≥75 jaar: 37.509 mannen en 48.790 vrouwen.

## **Effectiviteit**

### **Hypertensie**

Enalapril zorgt (in combinatie met andere antihypertensiva: bètablokker, calciumantagonist, alfablokker en/of diuretica) in vergelijking met diuretica (in combinatie met andere antihypertensiva: bètablokker, calciumantagonist, alfablokker) bij ouderen (65-84 jaar) significant minder vaak (OR 0,70 95% BI 0,50-0,98) voor het optreden van een myocardinfarct. Een vermindering in totaal aan cardiovasculaire events of sterfte is niet statisch significant (OR 0,93 95% BI 0,82-1,04) cerebrovasculaire events (OR 0,93 95% BI 0,74-1,16) of hartfalen (OR 0,88 95% BI 0,63-1,22) aangetoond. Enalapril was de geadviseerde ACE-remmer in de ANBP-2 trial (het is onbekend welke andere ACEremmer werden gebruikt).(4)

### **Hartfalen (HF<sub>rEF</sub>)**

Enalapril (2,5-40 mg/dag) geeft in vergelijking met placebo bij ouderen (gemiddelde leeftijd 71 jaar) met congestief hartfalen significant minder vaak sterfte (OR 0,55 95% BI 0,34-0,91). (5)

Enalapril (5 mg/dag) geeft een niet statistisch significante toename in de LVEF (34±5% tot 35±8%) bij ouderen (gemiddelde leeftijd 69,5±8 jaar) met chronisch hartfalen (LVEF <45%).(8)

### **Hartfalen (HF<sub>pEF</sub>)**

Enalapril (20 mg/dag) is onderzocht in een RCT bij patiënten met HF<sub>pEF</sub> (gemiddelde leeftijd 70±1 jaar). Er waren gedurende het onderzoek geen sterfgevallen, ook niet in de placebogroep. Door de kleine aantallen konden er geen goede uitspraken worden gedaan ten aanzien van het aantal ziekenhuisopnamen en de kwaliteit van leven.(6)

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

### **Hartfalen - ernstig congestief hartfalen - sterfte totaal**

Er moeten 7 patiënten worden behandeld met enalapril (2,5-40 mg/dag) gedurende een half jaar, om 1 event (sterfte totaal) te voorkomen in vergelijking met placebo.(5)

### **Hartfalen (HF<sub>r</sub>EF) – sterfte totaal**

Er moeten 22 patiënten worden behandeld met enalapril (2,5-20 mg/dag) gedurende 41,4 maanden, om 1 event (sterfte totaal) te voorkomen in vergelijking met placebo.(9)

### **Hartfalen (HF<sub>r</sub>EF) – sterfte of ziekenhuisopname**

Er moeten 10 patiënten worden behandeld met enalapril (2,5-20 mg/dag) gedurende 41,4 maanden, om 1 event (sterfte) te voorkomen in vergelijking met met placebo.(9)

### **Hartfalen (HF<sub>p</sub>EF)**

De number needed to treat is niet te bepalen door de kleine aantallen. Er zijn in de studie geen aanwijzingen voor een positief effect van enalapril.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

De time to benefit voor enalapril 2,5-40 mg/dag voor de preventie van sterfte bij de behandeling van hartfalen kan binnen een half jaar worden bereikt.(5)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

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

### **Prikkelhoest**

Bij ouderen (gemiddelde leeftijd 70 jaar) trad prikkelhoest nauwelijks op bij het gebruik van enalapril (20 mg/dag) of placebo (OR 1,03 95% BI 0,06-18,01).(6)

Een ACE-remmer (waaronder enalapril 10 mg/dag) gaf bij ouderen (gemiddelde leeftijd 76 jaar) vaker prikkelhoest (30,1%) in vergelijking een conventioneel geneesmiddel (hydrochloorthiazide 12,5-25,0 mg) (3,7%).(7)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Nee.

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

### **Anticholinerge effecten**

Nee.

### **Delier**

Nee.

### **Duizeligheid**

Een ACE-remmer (waaronder enalapril 10 mg/dag) gaf bij ouderen (gemiddelde leeftijd 76 jaar) in vergelijking met andere antihypertensiva even vaak duizeligheid (27,7% versus 27,8%) en minder vaak voor een trage pols (0,8% versus 3,7%).(7)

### **Valneiging en/of motorische functie**

Zeer vaak (>10%) kunnen duizeligheid en wazig zien optreden. Dit verhoogt het valrisico bij ouderen.

### **Sedatieve effecten**

Nee.

### **Orthostatische effecten**

Vaak (1-10%) komt (orthostatische) hypotensie voor.

### **Invloed op voedselinname**

Misselijkheid komt zeer vaak (>10%) en smaakverandering en dyspepsie komen vaak (1-10%) voor.

### **Hemostase**

Zeer zelden (0,01-0,1%) tredt neutropenie, trombocytopenie of een verlaging van het hemoglobine op.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Vaak (1-10%) komt (orthostatische) hypotensie voor, evenals syncope, angina pectoris of ritmestoornissen. Soms (0,1-1%) treden hartkloppingen, myocardinfarct of cerebrovasculaire accident op bij risico patiënten (mogelijk als gevolg van hypotensie).

### **Cognitie**

Depressie komt vaak (1-10%) voor, verwardheid komt soms (0,1-1%) voor.

### **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Zeer vaak optredende bijwerkingen zijn (orthostatische) hypotensie, prikkelhoest en duizeligheid.

### **Interactiepotentieel**

#### **Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Ja, enalapril heeft interacties met:

Kalium(spaarders), RAAS-remmers/spironolacton + trimethoprim, diuretica, lithium, NSAID's, tricyclische antidepressiva, antipsychotica.(2,3)

Het interactiepotentieel is middel groot met: 5-10 geneesmiddelen(groepen).

#### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Ja, ACE-remmers (zelfs na stoppen) kunnen voor verergering van psoriasis zorgen.

### **Farmacokinetiek**

De resorptie van enalapril is snel (ca. 60%) en het wordt na resorptie grotendeels en snel gemetaboliseerd door de lever tot actief enalapriilaat.(3)

#### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Niet gevonden.

**Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Niet gevonden.

**Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee. Behalve de hydrolisering in enalapriilaat zijn er geen aanwijzingen dat enalapril in belangrijke mate wordt gemetaboliseerd.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee.

## **Dosis**

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?** Niet bekend.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Hypertensie: In het algemeen dienen de intervallen tussen de toedieningen te worden verlengd en/of de dosering te worden verlaagd. Richtlijn begindosering: creatinineklaring: 30–80 ml/min: 5–10 mg per dag; 10–30 ml/min: 2,5 mg per dag; ≤ 10 ml/min: 2,5 mg op dialysedagen en op andere dagen dosering afstemmen op de bloeddruk.(3)

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** Nee.

## **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie en toediening:**

**Hypertensie:** begindosering 5–20 mg 1×/dag, bij lichte hypertensie 5–10 mg 1×/dag, bij gelijktijdige behandeling met diuretica, renovasculaire hypertensie of bij ernstige vormen van volume- en natriumdepletie 5 mg 1×/dag of lager.

Onderhoudsdosering naar behoefte, gebruikelijk is 20 mg per dag; max. 40 mg per dag.

**Hartfalen:** begindosering 2,5 mg per dag gedurende 3 dagen; hierna 5 mg per dag in 2 doses gedurende 4 dagen; 10 mg per dag in 1–2 doses gedurende de tweede week; 20 mg per dag in 1–2 doses gedurende de derde en vierde week.

Onderhoudsdosering: gebruikelijk is 20 mg per dag in 1–2 doses; max. 40 mg per dag in 2 doses.

**Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Niet bekend.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter**

Gebruik bij ouderen: De dosis moet worden aangepast aan de nierfunctie van de oudere patiënt. Zelden treedt er acuut nierfalen op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen of patiënten met volumedepletie, waaronder zij

die diuretica gebruiken). Daarom moet de combinatie bij patiënten met een verminderde nierfunctie voorzichtig worden toegepast.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt: als u ouder bent dan 70 jaar. Afhankelijk van hoe goed uw nieren werken, zal uw arts uw dosering vaststellen.(2)

## Stoppen van de medicatie

### Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Als u stopt met het innemen van dit middel: Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel tenzij uw arts u zegt te stoppen.

Symptomatische orthostatische hypotensie komt weinig voor. Bij sommige patiënten kan het verscheidene behandelingsweken vergen voordat een optimale bloeddrukverlaging wordt verkregen. Abrupt stopzetten van de toediening van enalapril is niet met een snelle stijging van de bloeddruk gepaard gegaan.(2)

## Referenties

1. Ephor rapport: ACE-remmers voor hypertensie en hartfalen (herziene versie 3.2), december 2017. <http://www.ephor.nl/media/1387/ace-remmers-32-2017.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) enalapril: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,10575](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,10575)
3. Farmacotherapeutisch Kompas: Enalapril: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/enalapril#dosering>
4. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ; Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med.* 2003 Feb 13;348(7):583-92.
5. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429-1435.
6. Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, Morgan TM, Moore JB, Stewart KP, Little WC. A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circ Heart Fail.* 2010 Jul;3(4):477-85.
7. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999 Nov 20;354(9192):1751-6.
8. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, Kurabayashi M. Effects of perindopril on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure: comparison with enalapril. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Aug;32(8):964-71.
9. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5): 293-302.