

Quinapril

C09AA06, april 2018

Indicatie

Hypertensie en hartfalen.

Standpunt Ephor

In het rapport over de ACE-remmers van december 2017 wordt **quinapril** door Ephor als behandeling van hypertensie geadviseerd vergelijkbaar met het referentiemiddel perindopril.(1) Voor de indicatie hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HF_rEF) wordt **quinapril** door Ephor niet geadviseerd wegens ontbreken van prospectief gecontroleerd onderzoek bij ouderen.(1) Voor de indicatie hartfalen met behouden ejectiefractie (HF_pEF) wordt **quinapril** door Ephor niet geadviseerd wegens ontbreken van effect.(1)

Quinapril is geregistreerd voor de indicaties essentiële hypertensie en hartfalen.(2)

Quinapril is sinds 1989 internationaal in de handel.

De actieve metabool quinapriolaat van quinapril remt het 'angiotensine convertering enzyme' dat angiotensine I omzet in angiotensine II. Door perifere vaatverwijding neemt de voor- en nabelasting van het hart af en daalt de bloeddruk.(2,3)

Ervaring: quinapril is in RCTs voor hypertensie bij een middelgroot aantal ouderen bestudeerd. Voor hartfalen is quinapril in RCTs bij een zeer klein aantal ouderen bestudeerd.

Effectiviteit:

Hypertensie: In een ongecontroleerde open-label studie bij ouderen (gemiddelde leeftijd 79 jaar) gaf quinapril (20-40 mg/dag) bij 96% een bloeddrukdaling ≥ 10 mmHg.(4)

Hartfalen (HF_rEF): Het gebruik van quinapril was in een retrospectieve studie bij patiënten met congestief hartfalen vergelijkbaar met ramipril voor het eindpunt sterfte (aHR 0,99 95% BI 0,88-1,11).(5). Quinapril en captopril gaven een niet significante toename in de 6 minuten loopafstand van respectievelijk 72 en 83 meter bij oude patiënten met NYHA klasse II en III.(6)

Hartfalen (HF_pEF): In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie werd gedurende 6 maanden het effect van quinapril (40 mg/dag) onderzocht bij 74 oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78(± 7) jaar met symptomatisch hartfalen (NYHA klasse II-III), ejectiefractie $\geq 40\%$). Een looptest van 6 minuten was bij het gebruik van quinapril minder verbeterd in vergelijking met placebo (niet significant).(7)

Bijwerkingen: de meest voorkomende bijwerkingen bij ouderen zijn duizeligheid, hypotensie, braken, buikpijn en misselijkheid.

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

Farmacokinetiek: geen studies bij ouderen.

Dosering: de aanvangsdosis bij ouderen is 1x daags 5 mg.

Gebruiksgemak: 1x daagse dosis. De tabletten mogen worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Quinapril (≥ 10 mg/dag) bij 304 ouderen (> 65 jaar) met hypertensie in vergelijking met jongeren.(8)

Open, parallelle groepsvergelijking studie bij patiënten met hartfalen (≥ 65 jaar): 20 patiënten met quinapril.(6)

Placebo-gecontroleerde studie: 74 patiënten met HFpEF (inclusief placebo), gemiddelde leeftijd 78 ± 7 jaar.(7)

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 4.710 mannen en 2.557 vrouwen.

≥ 75 jaar: 4.575 mannen en 3.832 vrouwen.

Effectiviteit

Hypertensie

In een ongecontroleerde open-labelstudie bij ouderen (gemiddelde leeftijd 79 jaar), werd quinapril (20-40 mg/dag) onderzocht gedurende 12 weken. De bloeddruk (zittend gemeten) nam af (systolische bloeddruk: baseline: $182,7 \pm 18,4$ mm Hg, verschil na 12 weken: $-27,6 \pm 16,5$ mm Hg, diastolische bloeddruk: baseline: $101,6 \pm 4,6$ mm Hg, verschil na 12 weken: $-20,4 \pm 7,5$ mm Hg, $p < 0,01$). Bij 96% was er een bloeddrukdaling van ≥ 10 mmHg.

Hartfalen (HF_rEF): Het gebruik van quinapril (aHR 0,99 95% BI 0,88-1,11)

was in een retrospectieve studie bij patiënten met congestief hartfalen vergelijkbaar met ramipril voor het eindpunt sterfte.(5). In een open, parallelle groepsvergelijking studie bij 36 patiënten (≥ 65 jaar) werd het gebruik van quinapril (2,5-20 mg/dag) vergeleken met captopril (6,25-50 mg/2dd) gedurende 16 weken. Quinapril en captopril gaven een niet significante toename in loopafstand van respectievelijk 72 en 83 meter.(6)

Hartfalen (HF_pEF): In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie werd gedurende 6 maanden het effect van quinapril (40 mg/dag) onderzocht bij 74 oudere patiënten (gemiddelde leeftijd $78 (\pm 7)$ jaar, met symptomatisch hartfalen (NYHA klasse II-III, ejectionfractie $\geq 40\%$). Een looptest van 6 minuten was bij het gebruik van quinapril minder verbeterd (baseline en na 6 maanden: 241 (± 132) meter en 267 (± 124) meter; gemiddeld +26 meter, toename: 10,7%) in vergelijking met placebo (baseline en na 6 maanden: 214 (± 114) meter en 267 (± 117) meter, gemiddeld +53 meter, toename 24,7%, niet significant).(7)

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

Niet bekend.

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

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Quinapril (≥ 10 mg/dag) is bij 304 ouderen (>65 jaar) met hypertensie vergeleken met 1.175 jongere patiënten met hypertensie. De mate van bloeddrukdaling was vergelijkbaar (-14 mmHg en -12 mmHg).(8)

Bijwerkingen en veiligheid

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

In een ongecontroleerde open-labelstudie bij 64 patiënten (gemiddelde leeftijd: 79 jaar) met hypertensie, kwam bij quinapril (20-40 mg/dag) hypotensie 5 maal voor.(4)

In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie gaf quinapril (40 mg/dag) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd $78(\pm 7)$ jaar, met symptomatisch hartfalen (NYHA klasse II-III, ejectionfractie $\geq 40\%$) evenveel bijwerkingen als placebo (getallen ontbreken).(7)

Duizeligheid, hypotensie en misselijkheid zijn bijwerkingen die vaak (1-10%) kunnen optreden.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Nee.

Delier

Soms (0,1-1%) verwardheid.

Duizeligheid

Vaak (1-10%) duizeligheid.

Valneiging en/of motorische functie

Vaak (1-10%) duizeligheid, zelden (0,01-0,1%) evenwichtsstoornis of flauwvallen.

Sedatieve effecten

Nee.

Orthostatische effecten

Vaak (1-10%) hypotensie of orthostatische hypotensie (frequentie onbekend).

Invloed op voedselinname

Vaak (1-10%) braken, buikpijn, misselijkheid. Soms (0,1-1%) is er sprake van een droge mond of keel.

Hemostase

Agranulocytose, hemolytisch anemie, neutropenie, trombocytopenie (frequentie niet bekend).

Cardiovasculaire bijwerkingen

Vaak (1-10%) hypotensie, soms (0,1-1%) tachycardie, palpitaties, angina pectoris, TIA, myocardinfarct of vasodilatatie.

Cognitie

Soms (0,1-1%) verwardheid.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

De meest voorkomende bijwerkingen bij ouderen zijn duizeligheid, hypotensie, braken, buikpijn en misselijkheid.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Quinapril heeft interacties met kalium(spaarders), RAAS-remmers/spironolacton + trimethoprim, diuretica, lithium, NSAID's, alfablokkers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, anesthetica.

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

Quinapril is gecontra-indiceerd bij erfelijk of idiopathisch angioneurotisch oedeem, een dynamische uitstroomobstructie van het linker ventrikel, gelijktijdig gebruik met aliskiren bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m).⁽²⁾

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

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

Farmacokinetiek

De resorptie van quinapril is circa 60%. Voedsel heeft geen invloed. Quinapril wordt gemetaboliseerd tot actief quinaprilaat. De eliminatiehalfwaardetijd is 3 uur; de effectieve halfwaardetijd is door binding aan weefsel-ACE langer. Quinapril wordt voor 30% als quinaprilaat uitgescheiden met de urine.

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

Nee.

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

Nee.

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

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee, de biologische beschikbaarheid is 35%.

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

Nee.

Dosis

Hypertensie: begindosering 5 mg 1x/dag; (indien nodig) dosis verhogen na 4 weken. In combinatie met een diureticum: indien mogelijk diureticum 2-3 dagen staken voor de start met quinapril (diureticum kan later weer worden toegevoegd).

Hartfalen: begindosering 5 mg 1x/dag, bij klasse III/IV 2,5 mg 1x/dag. Afhankelijk van de klinische toestand verhogen tot 40 mg in 1-2 giften/dag.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij creatinineklaring 30-60 ml/min aanvangsdosis 5 mg, bij 10-30 ml/min aanvangsdosis 2,5 mg, bij creatinineklaring <10 ml/min niet aanbevolen.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij ernstige leverinsufficiëntie is voorzichtigheid nodig en is een startdosering van 5 mg daags te adviseren.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

De tablet moet 1x daags worden ingenomen, op een vast tijdstip en mag worden fijngemalen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Leeftijd op zich lijkt de werkzaamheid of veiligheid van quinapril niet te beïnvloeden. Als u 65 jaar of ouder bent: de aanvangsdosering bedraagt 1x 5 mg daags.(2)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Bij patiënten met een al verzwakte nierfunctie is de kans groter dat stijging van het ureum voorkomt. Een verlaging van de dosis en/of stoppen met het diureticum en/of quinapril kan nodig zijn. Indien laryngeale stridor of angio-oedeem van gezicht, tong of glottis optreedt, dient de behandeling onmiddellijk stopgezet te worden. Patiënten die tijdens de behandeling geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, dienen te stoppen met het nemen van quinapril.(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) quinapril: https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,C09AA06

3. Farmacotherapeutisch Kompas: quinapril:

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/q/quinapril#extra-info>

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

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 May 6;178(10):1303-11.

6. 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):583-92.

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

8. Schnaper HW. Use of quinapril in the elderly patient. *Am J Hypertens.* 1990

Nov;3(11):278S-282S.