

Lisinopril

C09AA03, januari 2018

Indicatie

Hypertensie en hartfalen.

Standpunt Ephor

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

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

Lisinopril is geregistreerd voor de indicaties hypertensie en behandeling van symptomatisch hartfalen.(2) Lisinopril is sinds 1988 internationaal in de handel. Lisinopril remt het 'angiotensine convertende enzym' dat angiotensine I omzet in angiotensine II. Door perifere vaatverwijding neemt de voor- en nabelasting van het hart af en daalt de bloeddruk.(3)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is zeer groot.

Effectiviteit:

Hypertensie: Een studie toont een vergelijkbaar effect als met chloortalidon op het eindpunt sterfte bij ouderen.(4)

Hartfalen (HFrEF): Een RCT toont lagere sterftcijfers (niet significant) voor lisinopril in een hoge dosering in vergelijking met een lage dosering.(5) Sterftcijfers zijn vergelijkbaar met chloortalidon.(4)

Hartfalen (HFpEF): Lisinopril geeft een hoger percentage sterfte in vergelijking met chloortalidon bij patiënten die behandeld zijn voor hypertensie.(4)

Bijwerkingen: bij een eerste gift van lisinopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden, dit verhoogt het valrisico bij ouderen. Prikkelhoest is een vaak optredende bijwerking.

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

Farmacokinetiek: de klaring neemt met circa 20% af met het stijgen van de leeftijd (30-80 jaar).(6)

Dosering:

Hypertensie: Begindosering 10 mg 1x/dag.

Hartfalen: begindosering 2,5 mg 1x/dag

Dosisaanpassing op basis van leeftijd niet nodig, wel bij verslechtering van de nierfunctie.

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

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

9.054 patiënten, gemiddelde leeftijd 69 jaar, 45% vrouw.(4)

3164 patiënten, gemiddelde leeftijd: 63 jaar, 26% vrouw.(5)

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 45.594 mannen en 33.053 vrouwen.

≥75 jaar: 33.929 mannen en 37.990 vrouwen.

Effectiviteit

Hypertensie

Lisinopril is in een RCT (behandelduur: 12 maanden, gemiddelde leeftijd 69 jaar) onderzocht bij patiënten met hypertensie. Het optreden van sterfte bij patiënten met hypertensie en HF_rEF met het gebruik van chloortalidon (41,6%) is vergelijkbaar met lisinopril (41,3%). Het optreden van sterfte bij patiënten met hypertensie en HF_pEF was minder bij het gebruik van chloortalidon (29,9%) dan met lisinopril (35,7%).(4)

Hartfalen (HF_rEF)

Lisinopril in een hoge dosering (32,5-35 mg) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64 jaar) toont een niet significante lagere sterftecijfers (sterfte door alle oorzaken) in vergelijking met een lagere dosering van 2,5-5,0 mg (OR 0,91 95% BI 0,79-1,04).(5) Het optreden van sterfte bij patiënten met hypertensie en HF_rEF met het gebruik van chloortalidon (41,6%) is vergelijkbaar met lisinopril (41,3%).(4)

Hartfalen (HF_pEF)

Het optreden van sterfte bij patiënten met hypertensie en HF_pEF was minder bij het gebruik van chloortalidon (29,9%) dan met het gebruik van lisinopril (35,7%).(4)

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

Niet beschikbaar voor ouderen.

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

Niet bekend.

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.

Orthostatische hypotensie inclusief hypotensie, duizeligheid, prikkelhoest 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

Nee.

Duizeligheid

Duizeligheid komt vaak voor (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie

Bij de eerste gift van lisinopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden met vallen.

Sedatieve effecten

Nee.

Orthostatische effecten

Ernstige hypotensie bij de eerste gift bij al bestaande therapie met diuretica kan optreden.

Invloed op voedselinname

Vaak (1-10%) kan braken optreden als bijwerking. Soms (0,1-1%) is er sprake van misselijkheid, buikpijn of een smaakstoornis.

Hemostase

Soms (0,1-1%) kan myocardinfarct of een CVA optreden (mogelijk als gevolg van excessieve hypotensie bij patiënten met veel kans hierop). Zelden (0,01-0,1%) is er een hematocriet verlaging of hemoglobineverlaging. Zeer zelden (< 0,01%): beenmergdepressie (bloedarmoede, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose).

Cardiovasculaire bijwerkingen

Soms (1-10%) treden palpitaties, tachycardie, fenomeen van Raynaud op.

Cognitie

Symptomen van depressie zijn gemeld (frequentie niet bekend).

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Bij een eerste gift van lisinopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden. Dit verhoogt het valrisico bij ouderen. Prikkelhoest is een vaak voorkomende bijwerking.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, lisinopril heeft interacties met kalium(spaarders), RAAS-remmers/spironolacton + trimethoprim, diuretica, lithium, NSAID's, goudinjecties, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, anaesthetica of sympathomimetica.

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

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

Farmacokinetiek

Lisinopril wordt onveranderd met de urine geëlimineerd. De eliminatie is verminderd bij een GFR<30ml/min: 4,5-voudige toename van de AUC.(3)

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

Nee.

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

De klaring neemt met circa 20% af met het stijgen van de leeftijd (30-80 jaar).(6)

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

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee, de biologische beschikbaarheid is 25%, met een individuele variatie van 6-60% en is verlaagd bij hartfalen.

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

Nee.

Dosis

Hypertensie: Begindosering 10 mg 1x/dag. Bij gebruik van een diureticum dat niet enkele dagen gestaakt kan worden beginnen met 5 mg; bij een sterk geactiveerd RAAS (bij renovasculaire hypertensie, bij volume- en/of natriumdepletie, hartfalen of ernstige hypertensie: aanvankelijk 2,5-5 mg 1x per dag (en start onder medisch toezicht).

Gebbruikelijke onderhoudsdosering: 20 mg 1x/dag; bij onvoldoende effect na 2-4 weken dosering verhogen, max. 80 mg 1x/dag.

Hartfalen: (in combinatie met diuretica en/of bètablokkers of digoxine): begindosering 2,5 mg 1x/dag; op geleide van klinische reactie van de individuele patiënt de dosering verhogen in stappen van max. 10 mg en met intervallen van minimaal 2 weken tot de hoogst te verdragen dosering van max. 35 mg 1x/dag.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Hypertensie: Begindosering:

creatinineklaring: 31-80 ml/min: 5-10 mg 1x/dag

10–30 ml/min: 2,5–5 mg 1×/dag
< 10 ml/min (incl. dialysepatiënten): 2,5 mg 1×/dag, de dosering afstemmen op de bloeddruk. De dosering kan worden verhoogd totdat de bloeddruk onder controle is tot maximaal 40 mg 1×/dag.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: Nee.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

De tablet moet eenmaal daags oraal worden ingenomen 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?

Bij klinische studies is geen leeftijd gerelateerde verandering van de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van het middel gevonden. Wanneer het ouder worden gepaard gaat met een achteruitgang van de nierfunctie, dienen de gegeven richtlijnen in acht genomen te worden om de aanvangsdosis van lisinopril vast te kunnen stellen. Daarna dient de dosering op geleide van de bloeddrukrespons te worden aangepast.(2)

NSAIDs: Gelijktijdig gebruik van ACEremmers en NSAIDs kan, in het bijzonder bij patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie leiden tot een verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen en een verhoging in het serumkalium. De effecten zijn gewoonlijk reversibel. De combinatie dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt, in het bijzonder bij ouderen.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Nee.

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) lisinopril: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DO MAIN,P0 LANG,P3 RVG1:H,NL,12560
3. Farmacotherapeutisch Kompas: Lisinopril: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lisinopril#samenstelling>
4. Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, Black HR, Cushman WC, Einhorn PT, Farber MA, Ford CE, Levy D, Massie BM, Nawaz S; ALLHAT Collaborative Research Group. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation*. 2008 Nov25;118(22):2259-67.
5. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme

inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100(23):2312-8.

6. Thomson AH, Kelly JG, Whiting B. Lisinopril population pharmacokinetics in elderly and renal disease patients with hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1989 Jan;27(1):57-65.