

# **Serotonine heropnameremmers en andere tweede generatie antidepressiva**

**[ ‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude  
patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas’ ]**

## **Projectgroep**

Drs. A.L. van Ojik, projectapotheker

Dr. P.A.F. Jansen, internist-geriater – klinisch farmacoloog

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

**Tweede generatie antidepressiva** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

## **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	8
1.5 Definities en afkortingen	9
<b>2. Inleiding tweede generatie antidepressiva</b>	<b>10</b>
2.1 Geneesmiddelengroep	10
2.2 Werkingsmechanisme	10
2.3 Selectie geneesmiddelen	11
2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie	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
4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt	13
4.2 Veiligheid	19
4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen	19
4.2.2 Interactiepotentieel	22
4.2.3 Belangrijke contra-indicaties	25
4.2.4 Farmacokinetiek	26
4.2.5 Farmacodynamiek	28
4.3 Ervaring	30
4.4 Gebruiksgemak	30
<b>5. Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten</b>	<b>31</b>
<b>6. Referenties</b>	<b>32</b>

**Bijlagen: Beoordelingsmodel en geneesmiddelrapporten**

- I. Beoordelingsmodel
- II. Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen
- III. Citalopram (SSRI)
- IV. Duloxetine (NSRI)
- V. Escitalopram (SSRI)
- VI. Fluoxetine (SSRI)
- VII. Fluvoxamine (SSRI)
- VIII. Mirtazapine (overige antidepressiva)
- IX. Paroxetine (SSRI)
- X. Sertraline (SSRI)
- XI. Trazodon (overige antidepressiva)
- XII. Venlafaxine (NSRI)

## **1. Algemene inleiding**

### **1.1 Doel van de analyse**

Het doel van dit geneesmiddelrapport is het beoordelen of geneesmiddelen geschikt zijn voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt. 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 oude 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 oude patiënt.
- ✓ Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor ongeschikt voor toepassing bij de kwetsbare oude 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 oude 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 oude 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).

### **1.3 Zoekstrategie**

De therapeutische waarde bij kwetsbare oude 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 database: PubMed, Cochrane

Zoeken vanaf: 1966

Zoeken tot: augustus 2011

## **Tweede generatie antidepressiva [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

Per geneesmiddel zullen eerst met behulp van de SPC-tekst, het Farmacotherapeutisch Kompas en het Informatorium Medicamentorum 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 oude 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:** Kwetsbare ouderen

**Interventie:** Naam geneesmiddel

**Comparison:** Referentiegeneesmiddel paroxetine (hoofdstuk 3.2)

**Outcome:** Depressieve stoornis, depressie, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Vraagstelling:

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

Zoekstrategie:

- *Geneesmiddel* [TITLE/ABSTRACT] AND paroxetine [TITLE/ABSTRACT] AND (“depression”[Mesh] OR “depressive disorder”[Mesh]) AND (elderly OR aged OR geriatrics)  
Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review
- “Antidepressive Agents, Second-Generation”[Mesh] OR “Serotonine Uptake Inhibitors” [Mesh]  
Limits: Humans, Meta-Analysis, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years.

### 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. De invloed van een geneesmiddel op cognitieve prestaties en vallen wordt hierbij expliciet vermeld.

Vraagstelling:

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

## Tweede generatie antidepressiva [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Zoekstrategie:

- “Antidepressive Agents, Second-Generation/adverse effects”[Mesh] OR “Serotonin Uptake Inhibitors/adverse effects”[Mesh] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

### Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor het 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” [Mesh] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-analysis, Randomized Controlled Trial, Review
- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND “pharmacodynamics” [All Fields] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

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 oude 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.

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 oude 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 oude patiënt.
- ✓ Oranje: Het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor niet geadviseerd voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.



**1.5 Definities en afkortingen**

<b>Definitie</b>	<b>Betekenis</b>
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 vallen/fracturen en bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie.
Projectgroep	Bestaat uit 4 personen, 1 klinisch geriater – klinisch farmacoloog, 2 ziekenhuisapothekers – klinisch farmacologen en 1 projectapotheker.
Referentiegeneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaard behandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
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.

<b>Afkorting</b>	<b>Betekenis</b>
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan / Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project / College voor zorgverzekeringen
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap

## **2. Inleiding tweede generatie antidepressiva**

### **2.1 Geneesmiddelengroep**

Binnen de geneesmiddelengroep tweede generatie antidepressiva wordt onderscheid gemaakt tussen de selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) *citalopram*, *escitalopram*, *fluoxetine*, *fluvoxamine*, *paroxetine*, *sertraline*, *venlafaxine* (in lage dosering), de noradrenaline-serotonine heropnameremmers (NSRI's) *duloxetine*, *venlafaxine* (in hoge dosering) en de overige antidepressiva *trazodon* en *mirtazapine*. Trazodon is een niet-selectieve serotonine heropnameremmer omdat het ook een antagonist van noradrenerge receptoren en een sterke serotonine (5-HT<sub>2</sub>) antagonist is. Mirtazapine is een tetracyclisch antidepressivum en wordt vanwege zijn eigenschappen tot de overige niet-tricyclische antidepressiva gerekend.

### **2.2 Werkingsmechanisme**

Het exacte werkingsmechanisme van de antidepressiva is onbekend. SRI's remmen de heropname van serotonine en in sommige gevallen ook noradrenaline en zorgen op korte termijn voor een toename van de hoeveelheid serotonine en noradrenaline in de synapsspleet. In vooral lage doseringen, blokkeert trazodon tevens postsynaptisch de serotonine (5-HT<sub>2</sub>) receptor.

Het antidepressieve effect van de SRI's is meestal pas na twee tot vier weken merkbaar, terwijl bijwerkingen al een paar uur na inname kunnen optreden.

Antidepressiva met een serotonerge werking hebben naast het antidepressieve effect ook een paniek- en angstreducerende werking. Evenals de antidepressieve werking treedt de angstreducerende werking pas na vier weken in.

Mirtazapine blokkeert postsynaptische de serotonine-2- receptoren. Naast de serotonineblokkerende werking heeft mirtazapine tevens een presynaptische  $\alpha_2$ -adrenoreceptorblokkerende werking. Via  $\alpha_2$  blokkade zorgt mirtazapine voor een grotere beschikbaarheid van norepinefrine en serotonine in de synapsspleet.

## 2.3 Selectie geneesmiddelen

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

- Maximaal 10 geneesmiddelen
- Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen; op basis van prescriptiecijfers (GIPeilingen)
- 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 tweede generatie antidepressiva in Nederland in 2010

Tweede generatie antidepressiva	GIPeilingen 2010 Gebruikers > 65 jaar
Paroxetine	46.365
Citalopram	40.630
Mirtazapine	31.798
Venlafaxine	19.816
Sertraline	7.848
Duloxetine	7.667
Fluoxetine	6.927
Escitalopram	6.098
Fluvoxamine	4.648
Trazodon	2.852

### 2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelselectie

Door de projectgroep is besloten om alle tweede generatie antidepressiva (SSRI's, NSRI's en overige antidepressiva) in de beoordeling mee te nemen.

## **3. Uitgangspunten beoordeling**

### **3.1 Vaststellen indicatie**

De belangrijkste indicaties voor het gebruik van tweede generatie antidepressiva zijn depressieve stoornis met vitale kenmerken, angst en neuropathische pijn. Tweede generatie antidepressiva zijn voor de indicaties angst en neuropathische pijn echter geen eerste keus geneesmiddelen en tevens zijn de meeste tweede generatie antidepressiva voor deze indicaties niet geregistreerd. In dit rapport worden de tweede generatie antidepressiva uitsluitend voor de indicatie depressieve stoornis beoordeeld.

### **3.2 Keuze referentiegeneesmiddel**

In de NHG standaard ‘depressieve stoornis’ wordt de voorkeur gegeven aan fluvoxamine, paroxetine en sertraline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan. Paroxetine wordt in Nederland bij patiënten ouder dan 65 jaar het meest frequent voorgeschreven (Tabel 1). Om laatstgenoemde redenen wordt paroxetine als referentiegeneesmiddel gekozen.

## **4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep**

### **4.1 Effectiviteit**

#### **4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt**

##### *Reviews antidepressiva*

In een Cochrane review van Bains et al.<sup>1</sup> werden zeven studies gevonden (n = 1140) waarin de effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van depressieve, demente patiënten werd onderzocht. In totaal voldeden 769 patiënten aan de inclusiecriteria voor de review. Vier studies (n = 137) voldeden aan de inclusiecriteria voor de meta-analyse. De auteurs concludeerden dat de evidence voor effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van depressieve, demente ouderen zeer beperkt is.

In een meta-analyse van Nelson et al.<sup>2</sup> (n = 330, gemiddelde leeftijd 70 - 89 jaar) werden zeven studies gevonden waarin het effect van antidepressiva bij demente patiënten met een depressie werd onderzocht. De duur van de geïncludeerde studies varieerden van 6 tot 12 weken. Vijf van de zeven studies lieten geen significant effect van antidepressiva bij depressieve, demente ouderen in vergelijking met placebo zien. De auteurs concludeerden dat, vanwege gebrek aan evidence, effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van depressieve en demente ouderen niet kan worden aangetoond.

In een meta-analyse van Kok et al.<sup>3</sup> (n = 925, gemiddelde leeftijd 64 - 77 jaar) werden acht studies gevonden waarin de effectiviteit en verdraagbaarheid van een onderhoudsbehandeling met antidepressiva werd onderzocht bij ouderen. In zeven studies werd een significant verschil in effectiviteit tussen antidepressiva en placebo aangetoond. De auteurs concludeerden dat antidepressiva in vergelijking met placebo effectief zijn in het voorkomen van een recidief bij depressie (NNT = 3,6). De NNT na 20 maanden follow-up voor TCA's en SSRI's waren 2,9 respectievelijk 4,2. Er werd geen significant verschil in effectiviteit en verdraagbaarheid tussen de TCA's en SSRI's aangetoond. Twee Cochrane reviews<sup>4,5</sup> en een meta-analyse<sup>6</sup> waarin SSRI's werden vergeleken met TCA's en monoamine oxidase remmers (MAOI's) lieten geen significant verschil in effectiviteit tussen SSRI's en TCA's zien.

##### *Reviews tweede generatie antidepressiva*

In een review van Solai et al.<sup>7</sup> werden slechts twee studies gevonden waarin twee SSRI's met elkaar werden vergeleken. De auteurs concludeerden dat vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij ouderen geen onderscheid tussen de verschillende SSRI's gemaakt kan worden.

In een review van Wilde et al.<sup>8</sup> werden twee studies gevonden waarin het effect van fluvoxamine werd onderzocht bij de behandeling van depressieve ouderen in vergelijking met depressieve jongeren. In de eerste studie werd bij 5600 depressieve patiënten het effect van fluvoxamine onderzocht.<sup>9</sup> De groep ouderen (n = 1096, leeftijd > 60 jaar) liet een 61% verlaging van zowel de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) als de Psychosomatic Symptom Scale (PSS) zien. De groep jongeren liet een 68% verlaging van de MADRS en een 66% verbetering van de PSS zien. Deze verschillen waren niet statistisch significant. In de tweede studie werd een vergelijkbare effectiviteit van fluvoxamine voor de behandeling van depressieve ouderen en jongeren gevonden.<sup>10</sup> 73% van de depressieve jongeren (n =

1660, leeftijd < 60 jaar) beoordeelden de effectiviteit van fluvoxamine als "goed" of "zeer goed" in vergelijking met 69% van de depressieve ouderen (n = 636, leeftijd > 60 jaar).

*Actief gecontroleerde studies*

In een studie van Allard et al.<sup>11</sup> werd de effectiviteit en verdraagbaarheid van venlafaxine (75-150 mg per dag) in vergelijking met citalopram (10-20 mg per dag) onderzocht bij ouderen met een 'major depression' (n = 151, leeftijd 64-89 jaar). De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de MADRS, Clinical Global Impression (CGI) en Geriatric Depression Scale (GDS). Aan het einde van de studieperiode bereikte 19% van de patiënten in de venlafaxinegroep en 23% van de patiënten in de citalopramgroep, op basis van de MADRS schaal, remissie. Dit verschil was niet statistisch significant. Gedurende de studieperiode werden geen klinisch relevante veranderingen van de bloeddruk of onverwachte bijwerkingen geobserveerd en beide behandelingen werden goed verdragen.

In een randomized controlled trial (RCT) van Kasper et al.<sup>12</sup> (n = 517, gemiddelde leeftijd 75 jaar) werd gedurende acht weken de effectiviteit van escitalopram 10 mg vergeleken met fluoxetine 20 mg en placebo voor de behandeling van ouderen met een 'major depression'. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de MADRS. Volgens de auteurs werden escitalopram en fluoxetine goed verdragen bij de behandeling van depressieve ouderen, maar waren beide middelen niet effectiever dan placebo.

In een dubbelblinde studie van Schöne et al.<sup>13</sup> (n = 106, gemiddelde leeftijd 74 jaar), werd paroxetine (20-40 mg per dag) gedurende zes weken vergeleken met fluoxetine (20-60 mg per dag). De effectiviteit werd in week 1, 3 en 6 gemeten aan de hand van de 21-item Hamilton Rating Depression Scale (HDRS<sub>21</sub>), de MADRS en CGI score. Paroxetine en fluoxetine lieten beiden een bescheiden reductie van de HDRS<sub>21</sub>- en MADRS score zien. De HDRS<sub>21</sub> eindscores voor paroxetine en fluoxetine waren hoog, namelijk 20 respectievelijk 23. Op basis van de HDRS<sub>21</sub> eindscore was paroxetine, aan het einde van week drie, significant effectiever dan fluoxetine. Op basis van de MADRS score werd geen significant verschil in effectiviteit tussen beide middelen aangetoond. Aan het einde van de studieperiode, was het aantal responders (≥ 50% reductie van de initiële HDRS- of MADRS score) in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep. De effectiviteit van fluoxetine en paroxetine was niet significant verschillend wanneer als uitkomstmaat het aantal patiënten met een uiteindelijke HDRS<sub>21</sub> score ≤ 11 of een CGI score ≤ 2 werd gebruikt.

In een RCT van Newhouse et al.<sup>14</sup> (n = 236, leeftijd ≥ 60 jaar) werd sertraline (50-100 mg per dag) gedurende 12 weken vergeleken met fluoxetine (20-40 mg per dag). De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de 24-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS<sub>24</sub>) en de CGI score. Sertraline en fluoxetine gaven een significante verbetering op beide schalen. Het percentage responders was 73% in de sertralinegroep in vergelijking met 71% in de fluoxetinegroep en niet significant verschillend.

Een subgroep analyse van Finkel et al.<sup>15</sup> liet zien dat fluoxetine (n = 33) en sertraline (n = 42) ook effectief zijn bij de behandeling van depressieve ouderen tussen de 70 en 94 jaar oud. Vanaf week zes was het percentage responders in de sertralinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep (58,5 vs. 42,4%).

In een open-label studie van Trappler et al.<sup>16</sup> werd, gedurende 12 weken, de effectiviteit van drie verschillende SSRI's bij de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd 80-98 jaar) met elkaar vergeleken. De patiënten werden behandeld met fluoxetine 10-30 mg (n = 23), paroxetine 10-30 mg (n =

16) of sertraline 50-150 mg (n = 11). In de gehele groep (n = 50) was het percentage responders 42%. Gemiddeld werd de HDRS<sub>21</sub> score met 36% verminderd. Wanneer fluoxetine, paroxetine en sertraline onderling werden vergeleken werd geen significant verschil in effectiviteit gevonden. Wanneer verschillende subgroepen onderling werden vergeleken waren fluoxetine, paroxetine en sertraline significant effectiever bij depressieve patiënten zonder aandoening van het centrale zenuwstelsel (Alzheimer of vasculaire dementie) in vergelijking met patiënten met een depressie secundair aan Alzheimer of vasculaire dementie. Het percentage responders en de gemiddelde verlaging van de initiële HDRS<sub>21</sub> was bij depressieve patiënten zonder Alzheimer of vasculaire dementie 93% respectievelijk 63% en bij depressieve patiënten met Alzheimer of vasculaire dementie 20% respectievelijk 19%.

In de groep depressieve patiënten met een aandoening van het centrale zenuwstelsel liet 8% van de Alzheimer patiënten (n = 12) en 6% van de patiënten met vasculaire dementie (n = 17) een  $\geq 50\%$  reductie van de HDRS<sub>21</sub> score zien in vergelijking met 83% van de patiënten met een depressie secundair aan een medische aandoening. Deze resultaten bevestigen volgens de auteurs eerdere verklaringen dat antidepressiva mogelijk minder effectief zijn bij ouderen met een depressie secundair aan dementie.

In een dubbelblinde studie van Falk et al.<sup>17</sup> (n = 26, leeftijd > 62 jaar) werd gedurende zes weken de effectiviteit en veiligheid van trazodon (50-400 mg per dag) en fluoxetine (20-60 mg per dag) voor de behandeling van depressieve ouderen vergeleken. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS<sub>21</sub> en CGI score. Slechts tien patiënten in de fluoxetinegroep en drie patiënten in de trazodongroep voltooiden de behandeling van zes weken. Het uitvalpercentage in de trazodon- en paroxetinegroep was 75% respectievelijk 23% en hoofdzakelijk te wijten aan milde bijwerkingen of onvoldoende effectiviteit. Ondanks de kleine steekproefomvang en het hoge uitvalpercentage, concludeerden de auteurs dat fluoxetine en trazodon een vergelijkbare effectiviteit en verdraagbaarheid lieten zien bij de behandeling van depressieve ouderen.

In een studie van Schatzberg<sup>18</sup> (n = 300) werd de effectiviteit en veiligheid van venlafaxine (37,5-200 mg), fluoxetine (20-60 mg) en placebo gedurende acht weken vergeleken voor de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd > 65 jaar). De effectiviteit werd onder andere bepaald aan de hand van de HDRS<sub>21</sub>, de MADRS en de CGI score. In zowel de venlafaxine-, sertraline- als placebogroep werd aan het einde van de studieperiode een significante reductie van de baseline HDRS<sub>21</sub> score geobserveerd. Het percentage patiënten in remissie was aan het einde van de studieperiode tussen de drie groepen niet significant verschillend (27% respectievelijk 20% en 24%).

In een studie van Rossini et al.<sup>19</sup> werd de effectiviteit van sertraline 150 mg (n = 39, gemiddelde leeftijd 67,8 jaar) gedurende zeven weken vergeleken met fluvoxamine 200 mg (n = 45, gemiddelde leeftijd 68,2 jaar). De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS<sub>21</sub>. Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de sertraline- en fluvoxaminegroep 55,6% respectievelijk 71,8%, maar niet significant verschillend. De auteurs concludeerden dat sertraline en fluvoxamine beiden effectief waren voor de behandeling van depressieve ouderen.

In een enkelblinde studie van Mazeh et al.<sup>20</sup> (n = 30, gemiddelde leeftijd 75,9 jaar) werd gedurende acht weken de effectiviteit en de verdraagbaarheid van venlafaxine in vergelijking met paroxetine onderzocht voor de behandeling van ouderen die niet adequaat reageerden op tenminste twee eerdere behandelingen met antidepressiva. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de CGI score, de

HDRS<sub>21</sub> en de GDS. De gemiddelde dagdoseringen van venlafaxine en paroxetine waren 165 mg (75-300 mg) respectievelijk 26 mg (10-60 mg). Beide middelen lieten een significante verbetering van de HDRS<sub>21</sub> score zien. Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de venlafaxinegroep significant groter (60% vs. 33%). In totaal liet 26,7% van de patiënten in de venlafaxinegroep in vergelijking met 53,3% in de paroxetinegroep geen respons op de behandeling zien. Op basis van de CGI- en HDRS<sub>21</sub> score was venlafaxine significant effectiever dan paroxetine. Bij beide behandelingen werden gedurende de studieperiode geen ernstige bijwerkingen geobserveerd. In een studie van Hwang et al.<sup>21</sup> (n = 99, gemiddelde leeftijd 75,4 jaar) werd gedurende vier weken de effectiviteit van venlafaxine (75-150 mg per dag) voor de behandeling van depressieve Chinese ouderen vergeleken met paroxetine (20-40 mg per dag). Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de venlafaxinegroep vergelijkbaar met het percentage responders in de paroxetinegroep (87,8% respectievelijk 96%).

In een studie van Schatzberg et al.<sup>22</sup> werd gedurende acht weken de effectiviteit en veiligheid van mirtazapine (n = 126, gemiddelde leeftijd 71,7 jaar) in vergelijking met paroxetine (n = 120, gemiddelde leeftijd 72,0 jaar) onderzocht voor de behandeling van depressieve ouderen. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS<sub>17</sub> en de CGI score. De gemiddelde dagdoseringen van mirtazapine en paroxetine waren aan het einde van de studieperiode 25,7 mg respectievelijk 26,5 mg. Op dag 14 was het percentage responders in de mirtazapinegroep significant groter in vergelijking met de paroxetinegroep (27,8% vs. 13,3%). In totaal was 31,0% van de patiënten in de mirtazapinegroep en 19,2% in de paroxetinegroep op dag 42 in remissie. De mediane tijd tot respons was 26 respectievelijk 40 dagen in de mirtazapine- en paroxetinegroep. De auteurs concludeerden dat gedurende de eerste weken van de behandeling de antidepressieve effecten van mirtazapine duidelijker aanwezig waren in vergelijking met paroxetine.

In een RCT van Banerjee et al.<sup>23</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van sertraline (n = 107, gemiddelde leeftijd 80 jaar) en mirtazapine (n = 108, gemiddelde leeftijd 79 jaar) in vergelijking met placebo (n = 111, gemiddelde leeftijd 79 jaar) onderzocht voor de behandeling van depressieve ouderen met dementie. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD). De gemiddelde dagdoseringen van sertraline en mirtazapine waren 70 mg respectievelijk 24 mg. Na dertien weken was de verbetering van de CSDD score in de placebogroep (-5,6) het grootst in vergelijking met sertraline (-3,9) en mirtazapine (-5,0). In week 39 was de verbetering van de CSDD score -4,8 respectievelijk -4,0 en -5,0 voor de placebo-, sertraline- en mirtazapinegroep. De auteurs concludeerden dat sertraline en mirtazapine, in vergelijking met placebo, geen significante effectiviteit bij depressieve ouderen met dementie lieten zien.

#### *Placebo gecontroleerde studies*

In een review van Solai et al.<sup>7</sup> werden twee placebo gecontroleerde studies gevonden waarin citalopram in vergelijking met placebo effectief was voor de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd > 65 jaar). Een review van Hale liet diverse placebo gecontroleerde studies zien waarin fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline voor de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd > 65 jaar) superieur waren aan placebo.<sup>24</sup>



Nelson et al.<sup>25</sup> concludeerden dat tweede generatie antidepressiva, bij de behandeling van ouderen (leeftijd > 60 jaar) met een ‘major depression’, effectiever zijn dan placebo. De effectiviteit van tweede generatie antidepressiva was echter matig en variabel.

In een placebo gecontroleerde studie van Raskin et al.<sup>26</sup> (leeftijd 65-90 jaar) werd gedurende acht weken het effect van duloxetine 60 mg per dag (n = 207) op cognitie, depressie en pijn in vergelijking met placebo (n = 104) onderzocht. Het effect op cognitie, depressie en pijn werd gemeten aan de hand van verschillende cognitieve testen, de CGI, de GDS, de 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS<sub>17</sub>) en de VAS (Visueel Analoge Schaal) score. De gemiddelde HDRS<sub>17</sub> score was bij aanvang van de studie 18,8 respectievelijk 18,9 in de duloxetine- en placebogroep. De gemiddelde verbetering van de HDRS<sub>17</sub> score aan het einde van de studiekeerperiode was 6,49 respectievelijk 3,72 punten. Het percentage responders was 37,3% respectievelijk 18,6% en het percentage patiënten in remissie was 27,4% respectievelijk 14,7%. Deze verschillen waren statistisch significant in het voordeel van duloxetine.

Ondanks de lage respons- en remissie percentages concludeerden de auteurs dat duloxetine 60 mg per dag effectief was voor de behandeling van patiënten ouder dan 65 jaar met een ‘major depression’.

In een subgroep analyse van Wohlreich et al.<sup>27</sup> werd de effectiviteit van duloxetine 60 mg (n = 114) per dag in vergelijking met placebo (n = 55) voor de behandeling van depressieve patiënten met artritis onderzocht. De gemiddelde HDRS<sub>17</sub> score aan het begin van de studie was 18,8. De auteurs concludeerden dat behandeling met duloxetine 60 mg in vergelijking met placebo de ernst van depressieve symptomen significant meer verminderd (verbetering met gemiddeld 6,38 punten in vergelijking met 3,47 punten). Deze verbetering werd niet significant beïnvloedt door de aan- of afwezigheid van de comorbiditeit artritis.

In een subgroep analyse van Wise et al.<sup>28</sup> werd de impact van de comorbiditeiten artritis (55,3% van de patiënten), diabetes (14,8%) en vasculaire aandoeningen (36%) op de effectiviteit en verdraagbaarheid van duloxetine 60 mg voor de behandeling van ouderen met een ‘major depression’ onderzocht. 74,9% van alle patiënten had tenminste één van de genoemde comorbiditeiten. De uitkomstmaten werden niet significant beïnvloedt door de aan- of afwezigheid van de comorbiditeiten. Ondanks de lage respons- en remissie percentages, concludeerden de auteurs dat duloxetine 60 mg effectief was bij de behandeling van depressieve ouderen met en zonder comorbiditeiten.

In een studie van Tollefson et al.<sup>29</sup> (n = 671, gemiddelde leeftijd 67,7 jaar) werd de effectiviteit van fluoxetine 20 mg gedurende zes weken vergeleken met placebo. Op basis van de HDRS<sub>21</sub> score gaf fluoxetine 20 mg, aan het einde van de studiekeerperiode, een bescheiden maar significant betere respons in vergelijking met placebo. Het percentage responders was 44% in de fluoxetinegroep in vergelijking met 32% in de placebogroep. In beide groepen waren de remissiepercentages laag, maar wel significant verschillend in het voordeel van fluoxetine (32% vs. 19%).

Een cohort studie van Wakelin et al.<sup>30</sup> liet zien dat fluvoxamine in verschillende studies met placebo en imipramine werd vergeleken (n = 636). Van de geïncludeerde patiënten waren 76 patiënten tussen de 60 en 71 jaar oud. De depressieve patiënten werden gedurende vier weken behandeld met fluvoxamine (n = 33), imipramine (n = 29) en placebo (n = 14). Aan het einde van de studiekeerperiode was het percentage responders, gedefinieerd als een CGI score van 1 (very much improved) of 2 (much improved), 79% respectievelijk 65% en 25%. De auteurs concludeerden dat op basis van de HDRS<sub>17</sub> en CGI schaal fluvoxamine en imipramine in week vier superieur waren aan placebo.

In een RCT van Burrows et al.<sup>31</sup> (n = 24) werd, gedurende acht weken, de effectiviteit van paroxetine 10-30 mg vergeleken met placebo voor de behandeling van oude patiënten (gemiddelde leeftijd 87,9 jaar) met een lichte tot matige depressie. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS<sub>17</sub>, CGI en Cornell Scale for Depression (CS). In de paroxetinegroep werd 56% van de patiënten als “very much improved” of “much improved” geclassificeerd (een CGI-C score van 1 of 2) in vergelijking met 36% in de placebogroep. Dit verschil was niet statistisch significant. De auteurs concludeerden dat paroxetine voor de behandeling van lichte tot matige depressie bij oude patiënten niet significant effectiever is dan placebo.

In een RCT van Rapaport et al.<sup>32</sup> werd, gedurende 12 weken, de effectiviteit van immediate-release (IR) paroxetine (< 40 mg/dag) en controlled-release (CR) paroxetine (< 50 mg/dag) vergeleken met placebo voor de behandeling van ouderen met een late-life depressie (n = 319, gemiddelde leeftijd 70 jaar). De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HAMD<sub>17</sub> en CGI score. Respons (CGI score van 1 of 2), werd in 72%, 65% en 52% van de patiënten in de paroxetine CR- respectievelijk paroxetine IR- en placebogroep behaald. 43%, 44% en 26% van de patiënten in de paroxetine CR-, paroxetine IR- en placebogroep bereikte remissie (HADM<sub>17</sub> totale score ≤ 7). De auteurs concludeerden dat paroxetine IR en -CR effectief zijn voor de behandeling van ouderen met een late-life depressie.

In een RCT van Schneider et al.<sup>33</sup> werd de effectiviteit van sertraline 50-100 mg per dag (n = 371) gedurende acht weken vergeleken met placebo (n = 376) voor de behandeling van depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd 70 jaar). De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS<sub>17</sub>, CGI improvement score en de CGI severity score. Op alle scores was sertraline significant effectiever dan placebo. Vanwege bijwerkingen is 8% van de patiënten in de sertralinegroep in vergelijking met 2% in de placebogroep vroegtijdig met de behandeling gestopt.

### **Conclusie:**

Bij kwetsbare ouderen zijn slechts een beperkt aantal studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende tweede generatie antidepressiva onderling is vergeleken (NB. voor duloxetine waren geen vergelijkende studies met andere tweede generatie antidepressiva beschikbaar). Voor alle tweede generatie antidepressiva, behalve trazodon en mirtazapine, zijn placebo gecontroleerde studies beschikbaar die laten zien dat tweede generatie antidepressiva superieur zijn aan placebo voor de behandeling van depressieve ouderen. Voor de antidepressiva escitalopram, fluoxetine, venlafaxine en paroxetine zijn echter ook placebo gecontroleerde studies beschikbaar waarin effectiviteit niet wordt aangetoond.

Vier reviews laten zien dat tweede generatie antidepressiva effectief zijn voor de behandeling van ouderen met een ‘major depression’. In de meeste geïnccludeerde studies was de studieperiode echter van korte duur (vier tot zes weken) en waren weinig ouderen boven de 75 jaar geïnccludeerd. Twee reviews laten zien dat tweede generatie antidepressiva niet effectief zijn voor de behandeling van demente ouderen met een depressie.

Geconcludeerd kan worden dat de evidence voor effectiviteit van tweede generatie antidepressiva bij de behandeling van ouderen met een depressie beperkt is. Op basis van de beschikbare studies kan geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen de tweede generatie antidepressiva worden aangetoond. De effectiviteit van tweede generatie antidepressiva bij depressieve ouderen met dementie is niet aangetoond.

## 4.2 Veiligheid

In een studie van Coupland et al.<sup>34</sup> (n = 60.746, gemiddelde leeftijd 75 jaar) werd de relatie tussen de behandeling met verschillende klassen antidepressiva en het risico op potentieel levensbedreigende aandoeningen bij depressieve ouderen onderzocht. De mediane duur van de behandeling bedroeg 364 dagen. De vooraf gespecificeerde uitkomstmaten waren mortaliteit door alle oorzaken, tentamen suïcide/zelfbeschadiging, myocard infarct, beroerte/ TIA, vallen, fracturen, hoge gastrointestinale bloedingen, epilepsie/ convulsies, verkeersongelukken, bijwerkingen en hyponatriëmie.

SSRI's werden het meest voorgeschreven, gevolgd door de TCA's, overige antidepressiva en MAO-remmers (54,7% respectievelijk 31,6%, 13,5% en 0,2%). Vanwege de lage prescriptiecijfers werden patiënten behandeld met MAO-remmers uitgesloten voor verdere analyse. De TCA's werden in vergelijking met de overige klassen antidepressiva in lage doseringen voorgeschreven. 70% van de TCA gebruikers werd behandeld met  $\leq$  50% van de standaarddagdosering in vergelijking met 13,8% van de SSRI gebruikers en 19,2% van gebruikers van overige antidepressiva. In vergelijking met TCA's, geven SSRI's mogelijk een verhoogd risico op de uitkomstmaten mortaliteit door alle oorzaken, beroerte/ TIA, vallen, fracturen, epilepsie/ convulsie en hyponatriëmie. De groep overige antidepressiva geven in vergelijking met TCA's mogelijk een verhoogd risico op mortaliteit door alle oorzaken, tentamen suïcide/zelfbeschadiging, beroerte/ TIA, fracturen en epilepsie/ convulsies. De auteurs concludeerden dat bij het voorschrijven van antidepressiva de risico's en voordelen van de verschillende geneesmiddelen zorgvuldig dienen te worden geëvalueerd. Er zijn aanwijzingen dat voor de behandeling van depressieve ouderen TCA's de meest veilige antidepressiva zijn in vergelijking met de SSRI's en de groep overige antidepressiva.

### 4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen

De tweede generatie antidepressiva hebben als geneesmiddelgroep een aantal bijwerkingen gemeen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maagdarmklachten zoals misselijkheid, diarree en obstipatie, hoofdpijn, anorexie, agitatie, slapeloosheid en bloedingen.<sup>35</sup> Deze bijwerkingen zijn veelal het gevolg van stimulatie van de serotonine receptoren. Overige bijwerkingen van tweede generatie antidepressiva zijn slaperigheid, tremoren, autonome effecten (droge mond, zweten), seksuele stoornissen, gewichtstoename en gewichtsafname. Deze bijwerkingen met uitzondering van gewichtstoename en seksuele stoornissen zijn in het begin van de behandeling het hevigst en verdwijnen meestal binnen een week.<sup>35</sup>

#### *Hyponatriëmie*

Alle tweede generatie antidepressiva kunnen hyponatriëmie veroorzaken.<sup>35</sup> Drie reviews laten zien dat in verscheidene retrospectieve chart reviews en case-control studies de bijwerking hyponatriëmie bij alle SSRI's en venlafaxine is gerapporteerd.<sup>36-38</sup> De incidentie van SSRI geassocieerde hyponatriëmie varieerde tussen de 0,5% en 32% en werd het meest frequent geobserveerd bij ouderen.<sup>36</sup>

Volgens Jacob et al.<sup>36</sup> werd de bijwerking hyponatriëmie veelal binnen 30 dagen, maar soms ook pas na drie maanden, na start van de behandeling geobserveerd. Volgens de auteurs werd echter in de meeste clinical trials met SSRI's de bijwerking hyponatriëmie niet gemeld. Ondanks deze observatie werd op

basis van de case-reports en observationele studies geconcludeerd dat genoeg bewijs is gevonden om SSRI's te associëren met de bijwerking hyponatriëmie. Volgens de auteurs was het niet mogelijk om op basis van de huidige studies onderscheid te maken tussen de verschillende SSRI's.

Liu et al.<sup>39</sup> concludeerden dat tussen januari 1980 en mei 1995 in totaal 736 case reports over de bijwerking hyponatriëmie bij gebruik van SSRI's zijn gepubliceerd. Tenminste 83% van deze gepubliceerde case reports betrof patiënten ouder dan 65 jaar. De mediane tijd tot het optreden van hyponatriëmie was volgens de auteurs 13 dagen.

In de studie van Coupland et al.<sup>34</sup> (n = 60.746, gemiddelde leeftijd 75 jaar) werden citalopram, escitalopram en fluoxetine geassocieerd met een significant toegenomen risico op hyponatriëmie. De auteurs vonden voor paroxetine en sertraline geen significant toegenomen risico op hyponatriëmie.

#### *Invloed op cognitieve functies*

In een dubbelblinde studie van Cassano et al.<sup>40</sup> (n = 242, gemiddelde leeftijd 75,4 jaar) werd, gedurende één jaar, het effect van paroxetine (20-40 mg per dag) en fluoxetine (20-60 mg per dag) op de cognitieve functies van depressieve ouderen onderzocht. De cognitie werd onderzocht aan de hand van de Buschke Selective Reminding Test, de Blessed Information and Memory Test (BIMT), de Clifton Assessment Schedule (CLAS), de Cancellation Task Test, de Wechsler Paired Word (WPW) Test en de Mini-Mental State Examination (MMSE). Aan het eind van de studieperiode werd een significante verbetering van een aantal cognitieve functies, namelijk aandacht, geheugen en leervermogen geobserveerd. De auteurs concludeerden dat fluoxetine en paroxetine geen nadelig effect op de cognitieve functies van depressieve ouderen lieten zien.

In een studie van Finkel et al.<sup>15</sup> (n = 75, leeftijd 70-94 jaar) werd gedurende 12 weken de effectiviteit en veiligheid van fluoxetine (20-40 mg per dag) vergeleken met sertraline (50-100 mg per dag) voor de behandeling van depressieve ouderen. Gedurende de studieperiode gaf sertraline in vergelijking met fluoxetine een grotere verbetering van sommige cognitieve functies. De patiënten in de fluoxetinegroep hadden meer gewichtsverlies dan de patiënten in de sertralinegroep. De bijwerking trillen kwam in de sertralinegroep significant vaker voor in vergelijking met de fluoxetinegroep.

In een dubbelblinde studie van Schöne et al.<sup>13</sup> (n = 106, gemiddelde leeftijd 74 jaar), werd paroxetine (20-40 mg per dag) gedurende zes weken vergeleken met fluoxetine (20-60 mg per dag). De cognitieve functie van de patiënten werd in week 1, 3 en 6 onderzocht aan de hand van de Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG) en MMSE. In week 2, 3, 4 en 6 werd, door middel van een symptomen checklist en de rapportage van bijwerkingen, de verdraagbaarheid van beide middelen bepaald. Op basis van de SCAG score lieten paroxetine en fluoxetine een verbetering van de cognitieve functies zien. In week drie was dit effect in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep. Er werd geen significant verschil in de incidentie van bijwerkingen tussen paroxetine en fluoxetine gevonden.

### *Overig*

In een studie van Coupland et al.<sup>34</sup> werd trazodon, in vergelijking met alle antidepressiva, geassocieerd met het hoogste risico op mortaliteit door alle oorzaken en één van de hoogste risico's op tentamen suïcide/ zelfbeschadiging. Venlafaxine werd geassocieerd met het hoogste risico voor beroerte/TIA, fracturen en epilepsie/ convulsies en één van de hoogste risico's op mortaliteit door alle oorzaken en tentamen suïcide/ zelfbeschadiging in vergelijking met de overige antidepressiva. Mirtazapine werd geassocieerd met het hoogste aangepaste hazard ratio voor tentamen suïcide/ zelfbeschadiging en één van de hoogste hazard ratio's voor mortaliteit door alle oorzaken en beroerte/ TIA.

In een studie van Schatzberg (n = 300) werd de effectiviteit en veiligheid van venlafaxine (37,5-200 mg), fluoxetine (20-60 mg) en placebo gedurende acht weken vergeleken voor de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd > 65 jaar).<sup>18</sup> In de venlafaxine-, fluoxetine- en placebogroep beëindigde in totaal 36% respectievelijk 30% en 24% van de patiënten de behandeling vroegtijdig. Dit verschil was niet statistisch significant. Vanwege bijwerkingen beëindigde 27%, 19% en 9% van de patiënten in de venlafaxine-, fluoxetine- respectievelijk placebogroep de behandeling vroegtijdig. Alleen het verschil tussen venlafaxine en placebo was statistisch significant.

In een studie van Schatzberg et al.<sup>22</sup> werd gedurende acht weken de effectiviteit en verdraagbaarheid van mirtazapine (n = 126, gemiddelde leeftijd 71,7 jaar) in vergelijking met paroxetine (n = 120, gemiddelde leeftijd 72,0 jaar) onderzocht voor de behandeling van depressieve ouderen. De verdraagbaarheid werd gemeten aan de hand van ongewenste voorvallen. De gemiddelde dagdoseringen van mirtazapine en paroxetine waren aan het einde van de studieperiode 25,7 mg respectievelijk 26,5 mg. Gedurende de studieperiode rapporteerde in totaal 79,7% respectievelijk 82,5% van de patiënten in de mirtazapine- en paroxetinegroep een, aan de behandeling gerelateerde, ongewenste gebeurtenis. Significant meer patiënten in de mirtazapinegroep rapporteerde de bijwerkingen gewichtstoename (10,9% vs. 0%) en droge mond (26,6% vs. 10,3%). In de paroxetinegroep rapporteerden significant meer patiënten de bijwerkingen misselijkheid (19,0% vs. 6,3%), tremor (11,1% vs. 3,9%) en flatulentie (11,9% vs. 3,1%). In totaal beëindigden gedurende de eerste acht weken 22,7% respectievelijk 31% van de patiënten in de mirtazapine- en paroxetinegroep de behandeling vanwege bijwerkingen.

In een RCT van Oslin et al.<sup>41</sup> (n = 52) werd gedurende tien weken de effectiviteit en veiligheid van venlafaxine (< 150 mg per dag) vergeleken met sertraline (< 100 mg per dag) voor de behandeling van depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd 82,5 jaar). In de venlafaxinegroep beëindigden meer patiënten de behandeling vroegtijdig in vergelijking met de sertralinegroep (17/27 vs. 5/25). De effectiviteit van beide behandelingen was niet significant verschillend. De auteurs concludeerden dat venlafaxine in vergelijking met sertraline minder goed werd verdragen en hierdoor mogelijk minder veilig is dan sertraline.

### **Conclusie:**

Er zijn weinig studies naar het effect van tweede generatie antidepressiva op de cognitie gepubliceerd. De uitgevoerde studies laten geen negatief effect op cognitie zien. In enkele gevallen lijkt een verbetering van de cognitie op te treden. Er is echter onvoldoende reden om op basis van deze verschillen te komen tot een relevant onderscheid binnen de groep tweede generatie antidepressiva

In een studie waarin de veiligheid van venlafaxine werd vergeleken met fluoxetine en placebo,

## **Tweede generatie antidepressiva [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

beëindigden significant meer ouderen in de venlafaxinegroep, in vergelijking met de placebogroep, de behandeling vroegtijdig vanwege bijwerkingen. In een studie waarin de veiligheid van venlafaxine werd vergeleken met sertraline, werd vanwege het grote uitvalpercentage geconcludeerd dat venlafaxine mogelijk minder goed wordt verdragen bij oude patiënten. In een andere studie werden venlafaxine, trazodon en mirtazapine in vergelijking met de overige antidepressiva geassocieerd met hogere risico's op mortaliteit door alle oorzaken en een aantal potentieel levensbedreigende gebeurtenissen zoals tentamen suïcide/ zelfbeschadiging, beroerte en TIA's.

Op basis van het bijwerkingenprofiel kan verder geen onderscheid tussen de verschillende tweede generatie antidepressiva gemaakt worden.

### **4.2.2 Interactiepotentieel**

Om te bepalen of een geneesmiddelinteractie als relevant moet worden beschouwd, is de KNMP 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, is de interactie als klinisch relevant beschouwd.

## Tweede generatie antidepressiva [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

De volgende KNMP-kennisbank geneesmiddelinteracties “Ja/Ja” worden gezien:

	Ci	Du	Es	Flu	Fluv	Mi	Pa	Se	Tr	Ve
1. Antidepressiva tricyclisch + SSRI's/ duloxetine	X	X	X	X	X		X	X	X	
2. MAO-remmers + antidepressiva serotonergwerkend	X	X	X	X	X		X	X		X
3. Moclobemide + antidepressiva serotonergwerkend	X	X	X	X	X		X	X		X
4. Sumatriptan + SSRI's	X		X	X	X		X	X		
5. SSRI's/ venlafaxine + tramadol	X		X	X	X		X	X		X
6. SSRI's/ venlafaxine + linezolid	X		X	X	X		X	X		X
7. SSRI's/ venlafaxine + pethidine	X		X	X	X		X	X		X
8. SSRI's + oxycodon	X		X	X	X		X	X		
9. SSRI's + fentanyl	X		X	X	X		X	X		
10. Paroxetine/ fluoxetine + dextromethorfan				X			X			
11. Ritonavir + antidepressiva		X		X			X	X	X	X
12. Saquinavir + 'let op' middelen									X	X
13. Nelfinavir + 'let op' middelen/ gecontraïndiceerde middelen									X	X
14. Indinavir + 'let op' middelen									X	X
15. Lopinavir + 'let op' middelen/ gecontraïndiceerde middelen									X	X
16. Atazanavir + 'let op' middelen/ gecontraïndiceerde middelen									X	X
17. Tipranavir + 'let op' middelen									X	X
18. Efavirenz + venlafaxine										X
19. Cyproheptadine + SSRI's	X		X	X	X		X	X		
20. Nevaripine + 'let op effectiviteit' middelen				X	X					
21. Darunavir/ fosamprenavir 'let op effectiviteit' middelen							X	X	X	X
22. Carbamazepine + enzymremmers				X	X					
23. Dihydropyridines + CYP3A4 remmers/ cimetidine/ fluoxetine				X						
24. Midazolam/ alprazolam + CYP3A4 remmers				X	X					
25. Metoprolol + CYP2D6 remmers				X			X			
26. Perfenazine + CYP2D6 remmers				X			X			
27. Tamoxifen + SSRI's (excl. fluvoxamine)	X		X	X			X	X		
28. Theofylline + CYP1A2 remmers					X					
29. Agomelatine + fluvoxamine					X					
30. Olanzapine + fluvoxamine					X					
31. Mirtazapine + fluvoxamine					X	X				
32. Tizanidine + CYP1A2 remmers					X					
33. Fenytoïne + enzyminhibitoren				X						
34. Clozapine + fluvoxamine/ fluoxetine/ sertraline				X	X			X		
35. Pimozide + SSRI's	X		X	X	X		X	X		
36. Cumarines + serotonine-heropnameremmers	X		X	X	X		X	X		
37. NSAID's (excl. Coxib's) + SSRI's/ trazodon	X		X	X	X		X	X	X	
38. SSRI's/ venlafaxine + thiazides	X		X	X	X		X	X		X
39. QT-verlengers + QT-verlengers	X									

## **Tweede generatie antidepressiva [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

- TCA's, MAO-remmers, moclobemide, sumatriptan, tramadol, linezolid, pethidine, oxycodon en fentanyl (interactie 1 t/m 10) kunnen in combinatie met een aantal tweede generatie antidepressiva het serotoninesyndroom/ serotonerge toxiciteit veroorzaken. Combinatie van deze geneesmiddelen wordt in de meeste gevallen ontraden.
- Antiretrovirale middelen (interactie 11 t/m 18) kunnen het metabolisme van bepaalde tweede generatie antidepressiva verlagen, waardoor toxiciteit kan toenemen. Nelfinavir, atazanavir en lopinavir zijn gecontraïndiceerd bij gebruik van trazodon. Gezien de indicatie van antiretrovirale middelen worden deze interacties bij de kwetsbare oude patiënt in de praktijk niet als groot beschouwd.
- Cyproheptadine, nevaripine, darunavir en fosamprenavir kunnen de effectiviteit van sommige tweede generatie antidepressiva verminderen.
- Door de CYP3A4 remmende antidepressiva fluoxetine en fluvoxamine kunnen de carbamazepine-, dihydropyridine-, alprazolam- en midazolamspiegels stijgen. De CYP2D6 remmende antidepressiva fluoxetine en paroxetine kunnen de metoprolol- en perfenazinespiegels laten stijgen. SSRI's (uitgezonderd fluvoxamine) kunnen, door remming van CYP2D6, de vorming van de actieve endoxifenmetabooliet van tamoxifen verlagen. Combinatie van deze geneesmiddelen wordt vooralsnog ontraden.

Fluvoxamine remt CYP1A2 waardoor de theofylline-, agomelatine-, olanzapine-, mirtazapine- en tizanidinespiegels kunnen stijgen. Tweede generatie antidepressiva (uitgezonderd mirtazapine en venlafaxine) remmen het metabolisme van TCA's en trazodon, waarschijnlijk door remming van CYP2D6 of CYP1A2. Geadviseerd wordt om de therapeutische respons te controleren. Door remming van het enzym CYP2C9 en CYP2C19 kan fluoxetine de fenytoïnespiegel laten stijgen. Door combinatie van fluoxetine, fluvoxamine en sertraline met clozapine kan de clozapinespiegel stijgen, mogelijk door remming van CYP1A2 en CYP2C19. De interactie is echter niet te verklaren op basis van remming van deze enzymen alleen.

De pimozidespiegel kan stijgen door combinatie met bepaalde tweede generatie antidepressiva, waarschijnlijk door CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2 remming. Hierdoor kunnen mogelijk ernstige hartritimestoornissen optreden.

- De effectiviteit van cumarines kan toenemen door combinatie met bepaalde tweede generatie antidepressiva. Hierdoor neemt de stollingstijd toe.
- Bij gebruik van SSRI's neemt het risico op maagdarmbloedingen toe als gelijktijdig een NSAID wordt gebruikt. Overweeg in dit geval maagprotectie volgens de vigerende richtlijnen.
- Tweede generatie antidepressiva (uitgezonderd duloxetine, mirtazapine en trazodon) en thiazidediuretica kunnen beiden hyponatriëmie veroorzaken. Bij gelijktijdig gebruik is het risico op hyponatriëmie verhoogd.
- Citalopram is geassocieerd met een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval. Het gebruik van citalopram met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen is gecontraïndiceerd.



### **Conclusie**

Mirtazapine heeft in vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva het laagste interactiepotentieel, gevolgd door duloxetine en trazodon. Fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine hebben voornamelijk vanwege remming van enzymen van het cytochroom P450 systeem het grootste interactiepotentieel (zie ook paragraaf 4.2.4).

### **4.2.3 Belangrijke contra-indicaties**

Om te bepalen of een contra-indicatie als relevant moet worden beschouwd, is de KNMP kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een contra-indicatie in de kennisbank is opgenomen met ja, er is een contra-indicatie, en ja er moet een actie volgen, is de contra-indicatie als klinisch relevant beschouwd.

- Alle tweede generatie antidepressiva kunnen bij epilepsiepatiënten de convulsiedrempel verlagen en zijn daarom gecontraïndiceerd bij epilepsie. Geadviseerd wordt om bij de eerste uitgifte van een tweede generatie antidepressivum met een zo laag mogelijke dosis te starten en om een zo laag mogelijke onderhoudsdosering aan te houden.
- Alle serotonerge antidepressiva kunnen een verstoring van de bloedstolling geven waardoor gastro-intestinale bloedingen langer kunnen aanhouden. Het bloedingsrisico is extra verhoogd bij patiënten > 60 jaar. Alle tweede generatie antidepressiva (met uitzondering van duloxetine en mirtazapine) zijn daarom gecontraïndiceerd bij ulcus pepticum. Geadviseerd wordt om maagprotectie voor te schrijven of een alternatief te overwegen.
- Citalopram, escitalopram en venlafaxine kunnen verlenging van het QT-interval veroorzaken, waardoor het risico op het optreden van ernstige hartritme stoornissen is verhoogd. Bij patiënten met lang-QT-intervalsyndroom zijn citalopram, escitalopram en venlafaxine gecontraïndiceerd.
- Fluoxetine, paroxetine, sertraline en trazodon kunnen bij patiënten met aangeboren lang-QT-intervalsyndroom (LQTS) hartritme stoornissen veroorzaken. Deze geneesmiddelen zijn bij patiënten met aangeboren LQTS gecontraïndiceerd. Bij verworven LQTS mogen deze geneesmiddelen wel afgeleverd worden.
- Fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine kunnen bij patiënten met het Brugada-syndroom een afwijkend ECG veroorzaken. Deze geneesmiddelen worden daarom bij voorkeur vermeden bij patiënten met het Brugada-syndroom.
- De SSRI's citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline kunnen hypoglykemie veroorzaken en zijn daarom gecontraïndiceerd bij diabetes mellitus. Geadviseerd wordt om in het begin van de behandeling de bloedglucoseconcentratie extra te controleren en alert te zijn op de symptomen van een hypoglykemie.
- Trazodon kan een acute aanval van porfyrie uitlokken. Of dit gebeurt hangt mede af van de gevoeligheid van de patiënt en de ernst van de ziekte. Trazodon is daarom gecontraïndiceerd bij patiënten met porfyrie.
- Trazodon en mirtazapine kunnen, vanwege een zwakke anticholinerge werking, urineretentie veroorzaken. Om die reden zijn trazodon en mirtazapine gecontraïndiceerd bij prostaathyperplasie.

### **Conclusie**

Van alle genoemde contra-indicaties is prostaathyperplasie voor specifiek de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Deze contra-indicatie geldt alleen voor trazodon en mirtazapine. Duloxetine heeft in vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva de minste contra-indicaties.

#### **4.2.4 Farmacokinetiek**

- In vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva heeft fluoxetine een zeer lange eliminatiehalfwaardetijd (twee tot vier dagen). De actieve metaboliet van fluoxetine, norfluoxetine, heeft dezelfde farmacologische eigenschappen als fluoxetine en een eliminatiehalfwaardetijd van 4 tot 16 dagen. De lange eliminatiehalfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine zijn van belang wanneer een patiënt naar een ander antidepressivum wordt omgezet waardoor mogelijk een washout periode is vereist.

Trazodon en venlafaxine hebben in vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva de kortste eliminatie-halfwaardetijden (5 tot 9 uur respectievelijk 5 uur). Deze korte eliminatiehalfwaardetijden hebben invloed op de doseringsfrequentie van beide geneesmiddelen.

- Vanwege remming van diverse enzymen van het cytochroom P450 systeem kunnen bepaalde tweede generatie antidepressiva relevante interacties veroorzaken (zie paragraaf 4.2.2).
  - *CYP1A2*: Fluvoxamine is een inhibitor en substraat van dit enzym.
  - *CYP2C9*: Fluvoxamine en sertraline zijn inhibitors en fluoxetine is substraat van dit enzym.
  - *CYP2C19*: Fluoxetine en fluvoxamine zijn inhibitors en citalopram is substraat van dit enzym.
  - *CYP2D6*: Tweede generatie antidepressiva (uitgezonderd mirtazapine, trazodon en venlafaxine) inhiberen dit enzym in verschillende mate. Fluoxetine en paroxetine zijn de meest potente inhibitors en citalopram, escitalopram en sertraline remmen dit enzym enigszins. Duloxetine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en venlafaxine zijn substraat van dit enzym.
  - *CYP3A4*: Fluvoxamine en de metaboliet van fluoxetine, norfluoxetine, zijn inhibitors en trazodon is substraat van dit enzym.
- Verminderde nierfunctie: Volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP neemt bij een verminderde nierfunctie de klaring van venlafaxine en de O-desmethylmetaboliet af en is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd. Hierdoor is het risico op bijwerkingen verhoogd. Geadviseerd wordt om bij een creatinineklaring tussen de 10 en 30 ml/min de dosering met 50% te verlagen.<sup>42</sup> Volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring > 10 ml/min aanpassing van de dosis of het doseerinterval van citalopram, duloxetine, fluvoxamine, paroxetine en mirtazapine niet noodzakelijk. Voor de antidepressiva escitalopram, fluoxetine, sertraline en trazodon is geen advies van het wetenschappelijk instituut van de KNMP beschikbaar.
- Ouderen: Het wetenschappelijk instituut van de KNMP adviseert om bij ouderen de dosering van citalopram, escitalopram, fluoxetine en paroxetine aan te passen.<sup>43</sup>
  - Citalopram: maximaal 20 mg per dag
  - Escitalopram: maximaal 10 mg per dag
  - Fluoxetine: maximaal 60 mg per dag
  - Paroxetine: maximaal 40 mg per dag

Diverse reviews laten zien dat de farmacokinetiek van citalopram leeftijdsafhankelijk is, waardoor bij ouderen de eliminatiehalfwaardetijd verlengd en de plasmaconcentratie verhoogd kan zijn.<sup>44-46</sup>

In een review van van Harten werden twee studies gevonden waaruit bleek dat de single- en multiple dose farmacokinetiek van fluoxetine en de actieve metaboliet norfluoxetine niet verschillend was tussen jonge en oude patiënten.<sup>47</sup>

In een studie van de Vries et al.<sup>48</sup> werden de farmacokinetische eigenschappen van fluvoxamine bij zes gezonde jonge vrijwilligers (leeftijd 25-30 jaar) vergeleken met 14 gezonde oude vrijwilligers (leeftijd 63-77 jaar). De auteurs lieten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij jongeren gemiddeld 22 uur (range 15-29 uur) en bij ouderen 25 uur (range 16-34 uur) was. Dit verschil was niet statistisch significant.

In een single-dose studie van Orlando et al.<sup>49</sup> werden de farmacokinetische eigenschappen van fluvoxamine bij tien jongeren (gemiddelde leeftijd  $35 \pm 7$  jaar), tien ouderen (gemiddelde leeftijd  $73 \pm 7$  jaar) en tien ouderen met chronisch hartfalen (gemiddelde leeftijd  $79 \pm 6$  jaar) met elkaar vergeleken. De auteurs concludeerden dat de eliminatiehalfwaardetijd van fluvoxamine bij ouderen met 63% was verlengd. Daarnaast was de klaring van fluvoxamine bij ouderen gehalveerd in vergelijking met jongeren. Er werd geen verdere reductie van de klaring in de groep ouderen met chronisch hartfalen gezien.

Een studie van Lundmark et al.<sup>50</sup> liet zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen (leeftijd 60-82 jaar) na enkel- en meervoudige doseringen van paroxetine 20 mg gemiddeld 18 uur respectievelijk 30 uur was. De eliminatiehalfwaardetijd na enkel- en meervoudige doseringen van paroxetine 30 mg was gemiddeld 18 uur respectievelijk 38 uur. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde vrijwilligers (leeftijd 21-44 jaar) was na enkel- en meervoudige doseringen van paroxetine 30 mg gemiddeld 10,5 uur respectievelijk 20,9 uur. Alleen na meervoudige doseringen van paroxetine 30 mg was het verschil statistisch significant. De auteurs concludeerden dat de meerderheid van de depressieve ouderen een verlengde eliminatiehalfwaardetijd met een grote variabiliteit laat zien. Echter, de klinische relevantie van deze verlenging is nog onduidelijk.

Een studie van Bayer et al.<sup>51</sup> liet zien dat de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd na meervoudige doseringen van paroxetine 20 mg bij jongeren gemiddeld 17,4 uur ( $n = 20$ ) en bij ouderen gemiddeld ( $n = 16$ ) 29,5 uur was. Beide groepen lieten een grote interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische eigenschappen zien.

In een niet-geblindeerde studie van Ronfeld et al.<sup>52</sup> werden de farmacokinetische eigenschappen van sertraline bij 22 jongeren (leeftijd 18-45 jaar) en 22 ouderen (leeftijd  $> 65$  jaar) met elkaar vergeleken. De eliminatiehalfwaardetijd van sertraline bij jonge vrouwen, oude vrouwen en oude mannen was gelijk (32,1 tot 36,7 uur), maar korter bij jonge mannen (22,4 uur). De gemiddelde maximale plasmaconcentratie en de gemiddelde area under the curve (AUC) van sertraline en de metaboliet desmethylsertraline waren bij jonge vrouwen en oude vrouwen en oude mannen ook gelijk, maar ongeveer 25% lager bij jonge mannen. Het effect van leeftijd op de farmacokinetische eigenschappen van sertraline en desmethylsertraline was niet significant.

Een studie van Klamerus et al.<sup>53</sup> liet zien dat de eliminatiehalfwaardetijd van venlafaxine en de metaboliet O-desmethylvenlafaxine na enkelvoudige en meervoudige doseringen bij ouderen ( $n = 18$ , leeftijd 60-80 jaar) in vergelijking met jongeren ( $n = 18$ , leeftijd 21-44 jaar) met 27% was verlengd. Dit

verschil was volgens de auteurs statistisch significant, maar klinisch niet relevant.

In een review van Holm et al.<sup>54</sup> werd een studie gevonden waarin de farmacokinetische eigenschappen van mirtazapine bij 41 gezonde volwassenen (leeftijd 25-48 jaar) en ouderen (leeftijd 65-71 jaar) werden vergeleken. De auteurs concludeerden dat geslacht en leeftijd geen klinisch significant effect hebben op de farmacokinetische eigenschappen van mirtazapine.

### **Conclusie**

Fluoxetine heeft in vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva een significant langere eliminatiehalfwaardetijd die mogelijk van belang is wanneer een patiënt naar een ander antidepressivum wordt omgezet. Fluoxetine en fluvoxamine geven in vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva, de meeste interacties met diverse enzymen van het cytochroom P450 systeem (zie ook paragraaf 4.2.2). Venlafaxine is het enige tweede generatie antidepressivum waarvoor bij een verminderde nierfunctie dosisaanpassing is vereist.

Voor citalopram, fluoxetine, fluvoxamine en venlafaxine zijn gegevens bekend over verlengde halfwaardetijden en of verhoogde plasmaconcentraties bij ouderen in vergelijking met jongeren. De klinische relevantie van de veranderde farmacokinetiek is vooralsnog onduidelijk.

### **4.2.5 Farmacodynamiek**

#### *Anticholinerge effecten*

Alle tweede generatie antidepressiva hebben een zwak anticholinerge werking en kunnen bijwerkingen als droge mond, obstipatie, slaperigheid, accommodatiestoornissen, verwardheid en urineretentie veroorzaken.<sup>33</sup>

In een studie van Chew et al.<sup>55</sup> werd van 107, vaak aan ouderen voorgeschreven, geneesmiddelen de anticholinerge activiteit bepaald. De anticholinerge activiteit werd in vitro bepaald aan de hand van een radioreceptor assay. De auteurs classificeerden de antidepressiva sertraline, trazodon en venlafaxine (in therapeutische dosering) als geneesmiddelen zonder anticholinerge activiteit. Duloxetine werd geclassificeerd als geneesmiddel met geen of minimale anticholinerge activiteit bij therapeutische doseringen. Citalopram, escitalopram, fluoxetine en mirtazapine werden als geneesmiddelen met een lage anticholinerge activiteit bij therapeutische doseringen geclassificeerd. Paroxetine werd geclassificeerd als geneesmiddel met matige anticholinerge activiteit.

#### *Invloed op de valheiging en motorische functies*

Alle tweede generatie antidepressiva kunnen slaperigheid, duizeligheid, orthostatische hypotensie, spierzwakte en accommodatiestoornissen veroorzaken.<sup>33</sup> Daarnaast kunnen SSRI's na enkele dagen tot maanden na start van de behandeling verscheidene bewegingsstoornissen, zoals tremor, akathisie, dyskinesie, dystonie, parkinsonisme en tardieve dyskinesie veroorzaken.<sup>36</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Een retrospectieve studie van Caley et al.<sup>53</sup> liet zien dat fluoxetine (10-40 mg) de symptomen van Parkinson in 20 van de 23 (87%) van de behandelde patiënten (gemiddelde leeftijd 69 jaar) niet verergerd. Drie patiënten ervoeren wel een lichte tot matige verergering van akinesie, tremor, rigiditeit en/of looppatroon.

Bij het gebruik van SSRI's, vooral boven de leeftijd van 50 jaar, is het risico op botfracturen tweemaal verhoogd.<sup>35,57</sup>

Thapa et al.<sup>58</sup> onderzochten retrospectief het verband tussen het gebruik van verschillende antidepressiva en het risico op vallen (gemiddelde leeftijd 82 jaar). De auteurs concludeerden dat alle verpleeghuispatiënten met antidepressiva een verhoogd risico op valpartijen hadden.

### *Cardiovasculaire bijwerkingen*

Alle tweede generatie antidepressiva kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken. Naast orthostatische hypotensie kunnen tweede generatie antidepressiva (uitgezonderd mirtazapine) verschillende cardiovasculaire bijwerkingen zoals tachycardie, bradycardie, hypertensie en palpities veroorzaken.<sup>35</sup>

Daarnaast kunnen tweede generatie antidepressiva, met uitzondering van duloxetine, fluvoxamine en mirtazapine, verlenging van het QT-interval veroorzaken en zijn daarom gecontraïndiceerd bij patiënten met een lang-QT-intervalsyndroom.<sup>35,43</sup>

In een studie van Martinez et al.<sup>59</sup> werd onderzocht of het gebruik van venlafaxine geassocieerd kan worden met een plotselinge dood of bijna overlijden door een cardiale oorzaak in vergelijking met de antidepressiva fluoxetine, citalopram en dosulepine. 207384 patiënten (leeftijd 18-89 jaar, gemiddelde leeftijd 73 jaar) werden gedurende gemiddeld 3,3 jaar gevolgd. De auteurs concludeerden dat in deze studie venlafaxine niet werd geassocieerd met een hoger risico op plotselinge dood of bijna overlijden door een cardiale oorzaak in vergelijking met fluoxetine, citalopram en dosulepine.

### *Invloed op hemostase*

Alle serotonine heropnameremmers kunnen bloedingen, in onder andere het maagdarmkanaal, veroorzaken. Serotonine heropnameremmers remmen de heropname van serotonine door trombocyten, waardoor het bloedingsrisico wordt verhoogd.<sup>35,43, 60</sup>

### *Invloed op cognitie*

Tweede generatie antidepressiva kunnen soms verwardheid, concentratiestoornissen en hallucinaties veroorzaken.<sup>35</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Zie paragraaf 4.2.1.

### *Invloed op de voedselinname*

Tweede generatie antidepressiva kunnen vaak de bijwerkingen misselijkheid, droge mond, gewichtsafname, maagdarmklachten, smaakveranderingen, obstipatie, diarree, dyspepsie en braken veroorzaken.<sup>35</sup> Vanwege deze bijwerkingen hebben tweede generatie antidepressiva mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

### **4.3 Ervaring**

Tweede generatie antidepressiva zijn sinds de jaren 70 van de vorige eeuw op de markt. Van de geselecteerde geneesmiddelen is trazodon het langst op de markt, namelijk sinds 1972. Het referentiegeneesmiddel paroxetine kwam later, in 1991, op de markt. Duloxetine en escitalopram zijn beiden pas sinds 2004 internationaal op de markt. Met duloxetine is beperkte ervaring opgedaan, waardoor het bijwerkingenprofiel nog niet geheel bekend is.<sup>35</sup> Escitalopram is het linksdraaiende enantiomeer van citalopram, maar heeft wat betreft werkzaamheid en bijwerkingen geen voordelen boven citalopram.<sup>35</sup> Geconcludeerd kan worden dat met duloxetine en escitalopram beperkte ervaring en met de overige tweede generatie antidepressiva voldoende ervaring is opgedaan.

### **4.4 Gebruiksgemak**

Alle tweede generatie antidepressiva (met uitzondering van trazodon) kunnen eenmaal daags gedoseerd worden. Trazodon wordt, vanwege een korte eliminatiehalfwaardetijd, twee- tot driemaal daags gedoseerd. Bij de medicamenteuze behandeling van een depressieve stoornis gaat vanwege het gebruiksgemak de voorkeur uit naar een orale toedieningsvorm die eenmaal daags gedoseerd kan worden.

## Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten

### Aanwijzingen bij het gebruik van tweede generatie antidepressiva door kwetsbare ouderen

Indien voor de behandeling van een depressie bij kwetsbare ouderen wordt gekozen voor een tweede generatie antidepressivum gaat de voorkeur uit naar citalopram of sertraline.

Tweede generatie antidepressiva zijn waarschijnlijk niet effectief bij behandeling van depressie bij dementerende ouderen.

Geadviseerd wordt om bij ouderen de dosering van citalopram, escitalopram, fluoxetine en paroxetine aan te passen.

### ‘Tweede generatie antidepressiva en kwetsbare oude patiënten’: Advies per geneesmiddel

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/ opmerking
Citalopram	Groen	Geen relevante CYP450 interacties Pas op voor QT-verlenging. Maximale dosis 20 mg
Duloxetine	Oranje	Bepaalde ervaring, waardoor het bijwerkingenprofiel nog niet geheel bekend is. Vooral nog kan duloxetine beter niet bij ouderen worden toegepast.
Escitalopram	Wit	Bepaalde ervaring Pas op voor QT-verlenging. Maximale dosis 10 mg
Fluoxetine	Oranje	Groot interactiepotentieel (relevante CYP450 interacties) Lange eliminatiehalfwaardetijd. Maximale dosis 60 mg.
Fluvoxamine	Wit	Groot interactiepotentieel (relevante CYP450 interacties)
Mirtazapine	Wit	Gecontraïndiceerd bij prostaathyperplasie Wordt geassocieerd met hogere risico's op mortaliteit door alle oorzaken en aantal andere potentieel levensbedreigende gebeurtenissen.
Paroxetine	Wit	Groot interactiepotentieel (relevante CYP450 interacties) Maximale dosis 40 mg
Sertraline	Groen	Geen relevante CYP450 interacties
Trazodon	Oranje	Doseringsfrequentie: 2-3 maal daags Gecontraïndiceerd bij prostaathyperplasie Wordt geassocieerd met hogere risico's op mortaliteit door alle oorzaken en aantal andere potentieel levensbedreigende gebeurtenissen.
Venlafaxine	Wit	Dosisaanpassing bij eGFR < 30 ml/min is vereist Geen relevante CYP450 interacties Pas op voor QT-verlenging Wordt geassocieerd met hogere risico's op mortaliteit door alle oorzaken en aantal andere potentieel levensbedreigende gebeurtenissen.

## Referenties

- [1] Bains J, Birks J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.:CD003944.
- [2] Nelson JC, Devanand DP. A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Antidepressant Studies In People with Depression and Dementia. *JAGS* 2011; 59:577-585.
- [3] Kok RM, Heeren TJ, Nolen WA. Continuing Treatment of Depression in the Elderly: A systematic Review and Meta-analysis of Double-Blinded Randomized Controlled Trials With Antidepressants. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19(3): 249-255.
- [4] Mottram PG, Wilson K, Strobl JJ. Antidepressants for depressed elderly (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.:CD003491.
- [5] Wilson K, Mottram PG, Sivananthan A, et al. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No. CD000561.
- [6] Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1997, 46; 191-217.
- [7] Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Late-Life Depression. *Drugs & Aging* 2001; 18(5): 355-368.
- [8] Wilde MI, Plosker GL, Benfield P. Fluvoxamine An Updated Review of its Pharmacology, and Therapeutic Use in Depressive Illness. *Drugs* 1993; 46(5): 895-924.
- [9] Martin AJ, Tebbs VM, Ashford JJ. Affective disorders in general practice. Treatment of 6000 patients with fluvoxamine. *Pharmatherapeutica* 1987;5:40-49.
- [10] Stollmaier W, Cimander KF, Wagner W. Efficacy and tolerance of fluvoxamine (Fevarin<sup>®</sup>) in depressive syndromes in the practice. The results of a multicentred study on 2296 patients. *Nervenheilkunde* 1989; 8:247-252.
- [11] Allard P, Gram L, Timdahl K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:1123-1130.
- [12] Kasper S, de Swart H, Andersen HF. Escitalopram in the Treatment of Depressed Elderly Patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(10):884-891.
- [13] Schöne W, Ludwig M. A Double-Blind Study of Paroxetine Compared With Fluoxetine in Geriatric Patients With Major Depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(6, suppl 2): 34S-39S.
- [14] Newhouse PA, Krishnan RR, Doraiswamy PM, et al. A Double-Blind Comparison of Sertraline and Fluoxetine in Depressed Elderly Outpatients. *J Clin Psychiatry* 200;61:559-568.
- [15] Finkel SI, Richter EM, Clary CM, et al. Comparative Efficacy of Sertraline vs. Fluoxetine in Patients Age 70 or Over With Major Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:221-227.
- [16] Trappler B, Cohen CI. Use of SSRIs in "Very Old" Depressed Nursing Home Residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6:83-89.
- [17] Falk WE, Rosenbaum JF, Otto MW. Fluoxetine Versus Trazodone in Depressed Geriatric Patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1989; 2:208-214.



- [18] Schatzberg A, Roose S. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Venlafaxine and Fluoxetine in Geriatric Outpatients With Major Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(4): 361-370.
- [19] Rossini D, Serretti A, Franchini L, et al. Sertraline Versus Fluvoxamine in the Treatment of Elderly Patients With Major Depression. *J Clin Psychopharm* 2005; 25(5): 471-475.
- [20] Mazeh D, Shahal B, Aviv A, et al. A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine in elderly patients suffering from resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6): 371-375.
- [21] Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ. Comparison study of venlafaxine and paroxetine for the treatment of depression in elderly Chinese inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 189-190.
- [22] Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Double-Blind Randomized Comparison of Mirtazapine and Paroxetine in Elderly Depressed Patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(5): 541-550.
- [23] Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 403-411.
- [24] Hale AS. New Antidepressants: Use in High-Risk Patients. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(8 suppl): 61-70.
- [25] Nelson JC, Dlucci K, Schneider LS. Efficacy of Second Generation Antidepressants in Late-Life Depression: A Meta-Analysis of the Evidence. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 558-567.
- [26] Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, et al. Efficacy of Duloxetine on Cognition, Depression, and Pain in Elderly Patients With Major Depressive Disorder: An 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164:900-909.
- [27] Wohlreich MM, Sullivan MD, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine for the Treatment of Recurrent Major Depressive Disorder in Elderly Patients: Treatment Outcomes in Patients With Comorbid Arthritis. *Psychosomatics* 2009; 50(4): 402-412.
- [28] Wise TN, Wiltse CG, Losifescu DV, et al. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. *Int J Clin Pract* 2007; 61(8): 1283-1293.
- [29] Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, et al. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression: the Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr* 1995; 7(1): 89-104.
- [30] Wakelin JS. Fluvoxamine in the Treatment of the Older Depressed Patient; Double-blind, Placebo-controlled Data. *Int Clin Psychopharmacol* 1986; 1: 221-230.
- [31] Burrows AB, Salzman C, Satlin A, et al. A randomized placebo-controlled trial of paroxetine in nursing home residents with non-major depression. *Depression and Anxiety* 2002; 15: 102-110.
- [32] Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, et al. Efficacy of Controlled-Release Paroxetine in the Treatment of Late-Life Depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1065-1074.
- [33] Schneider LS, Nelson JG, Clary CM, et al. An 8-Week Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sertraline in Elderly Outpatients With Major Depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1277-1285.
- [34] Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011;343:d4551.

- [35] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.
- [36] Kirby D, Ames D. Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. *Int J geriatr Psychiatry* 2001; 16:484-493.
- [37] Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia Associated with Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Older Adults. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1618-1622.
- [38] Chemali Z, Chahine LM, Fricchione G. The Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Elderly Patients. *Harv Rev Psychiatry* 2009; 17: 242-253.
- [39] Liu BA, Mittmann N, Knowles N, et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ* 1996; 155(5): 519-527.
- [40] Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, et al. Paroxetine and Fluoxetine Effects On Mood and Cognitive Functions in Depressed Nondemented Elderly Patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:396-402.
- [41] Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, et al. Effects of Age and Gender on Venlafaxine and O-Desmethylvenlafaxine Pharmacokinetics. *Pharmacotherapy* 1996; 16(5): 915-923.
- [42] Verminderde Nierfunctie: doseringsadviezen voor geneesmiddelen, 2009 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.
- [43] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [44] Baumann P. Care of depression in the elderly: comparative pharmacokinetics of SSRI's. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl 5): S35-S43.
- [45] Preskorn SH. Clinically Relevant Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. An Overview with Emphasis on Pharmacokinetics and Effects on Oxidative Drug Metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32 (suppl 1): 1-21.
- [46] Wille SMR, Cooreman SG, Neels HM, et al. Relevant Issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008; 45(1): 25-89.
- [47] Van Harten J. Clinical Pharmacokinetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24(3): 203-220.
- [48] de Vries MH, Raghoobar M, Mathlener IS, et al. Single and Multiple Oral Dose Fluvoxamine Kinetics in Young and Elderly Subjects. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 493-498.
- [49] Orlando R, de Martin S, Andrighetto L, et al. Fluvoxamine pharmacokinetics in healthy elderly subjects and elderly patients with chronic heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69(3): 279-286.
- [50] Lundmark J, Thomsen IS, Fjord-Larsen T, et al. Paroxetine: pharmacokinetic and antidepressant effect in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (suppl 350): 76-80.
- [51] Bayer AJ, Roberts NA, Allen EA, et al. The pharmacokinetics of paroxetine in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (suppl 350): 85-86.
- [52] Ronfeld RA, Tremaine LM, Wilner KD. Pharmacokinetics of Sertraline and its N-Demethyl Metabolite in Elderly and Young Male and Female Volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32 (suppl 1): 22-30.

- [53] Klamerus KJ, Parker VD, Rudolph RL, et al. Effects of Age and Gender on Venlafaxine and O-Desmethylvenlafaxine Pharmacokinetics. *Pharmacotherapy* 1996; 16(5): 915-923.
- [54] Holm KJ, Markham A. Mirtazapine, A review of its Use in Major Depression. *Drugs* 1999; 57(4): 607-631.
- [55] Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. *JAGS* 2008; 56: 1333-1341.
- [56] Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson’s Disease? *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 278-282.
- [57] Richards JB, Papaioannou AP, Adachi JD, et al. Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on the Risk of Fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167: 188-194.
- [58] Thapa PB, Gideon P, Cost TW, et al. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* 1998; 339: 875-882.
- [59] Martinez C, Assimes TL, Mines D, et al. Use of Venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: 249-258.
- [60] de Abajo FJ. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Platelet Function. Mechanisms, Clinical Outcomes and Implications for Use in Elderly Patients. *Drugs Aging* 2011; 28(5): 345-367.

## **Beoordelingsmodel**

### **Werkzaamheid/ effectiviteit**

- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie
- Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt? (alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

### **Veiligheid**

- Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
- Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren? (o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymen)
- Zijn er belangrijke contra-indicaties?

### **Farmacokinetische beoordeling**

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?
- Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

### **Farmacodynamische beoordeling**

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)
- Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

### **Ervaring**

- Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?
- Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?
- Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

### **Gebruiksgemak**

- Doseringsfrequentie
- Toedieningsvorm

## Tweede generatie antidepressiva [‘Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen’]

Geneesmiddel	Citalopram	Duloxetine	Es-citalopram	Fluoxetine	Fluvoxamine	Mirtazapine	Paroxetine	Sertraline	Trazodon	Venlafaxine
Evidence effectiviteit in geriatrische populatie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Evidence effectiviteit in algemene populatie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NNT/ NNH	NNT = 3 (≥ 50% MADRS) NNT = 4 (CGI verbetering) NNT = 3 (CGI 1 of 2) NNH = 8 (bijwerkingen)	NNT = 6 (respons) NNT = 8 (remissie) NNT = 6 (CGI verbetering)	NB	NNT = 8 (respons) NNT = 8 (remissie) NNH = 32 (vroegtijdige beëindiging)	NNT = 2 (CGI 'much improved')	NB	NB	NB	NB	NB
Veiligheid, bijwerkingen	0	0	0	0	0	-	0	0	-	-
Interactie-potentieel	0	0	0	-	-	0	-	0	+	0
Contra-indicaties	0	+	0	0	0	-	0	0	-	0
Halfwaardetijd	36 uur	8-17 uur	30 uur	4-6 dagen Norfluoxetine: 4-16 dagen	17-22 uur	20-40 uur	24 uur	26 uur Desmethyl-sertraline: 62-104 uur	5-9 uur	5 uur O-desmethyl-venlafaxine: 11 uur
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja (aanpassen dosering noodzakelijk)
Smalle therapeutische breedte	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Anticholinerge effecten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Sedatieve effecten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Orthostatische effecten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Valneiging/storing in de motoriek	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Bloedingsrisico	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nb	Ja	Ja	Ja	Ja
Effecten op cognitie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Effecten op voedselinname	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Advies binnen professionele behandelrichtlijnen	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee
Ervaring	Voldoende 1995	Beperkt 2004	Beperkt 2004	Voldoende 1986	Voldoende 1985	Voldoende 1994	Voldoende 1991	Voldoende 1990	Voldoende 1972	Voldoende 1993
Toedieningsvorm	Druppels T, fijnmalen: Ja	C (MSR), openen: ja	T, fijnmalen: nee	T, fijnmalen: nee T (disp), C, openen: ja	T, fijnmalen: ja	T, fijnmalen: ja Smeltablet Drank	T, fijnmalen: nee Suspensie	T, fijnmalen: ja CvD	T, fijnmalen: ja	T, T (MGA), C (MGA), openen: nee
Doserings-frequentie	1dd	1dd	1dd	≥ 1dd	1 dd > 150 mg: 2-3 dd	1-2 dd	1dd	1dd	2-3 dd	2-3 dd MGA: 1dd

NB : Niet beschreven  
 T : Tablet  
 C : Capsule  
 CvD : Concentraat voor drank  
 MSR : Maagsap resistent  
 Disp : Dispergeerbaar  
 MGA : Met gereguleerde afgifte

- : Negatieve overweging binnen groep  
 0 : Neutraal binnen groep  
 + : Positieve overweging binnen groep  
 NNT : Number needed to treat  
 NNH : Number needed to harm

### **Effectiviteit**

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

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen citalopram en paroxetine voor de behandeling van depressieve kwetsbare ouderen.

#### *Placebo gecontroleerde studies*

In een review van Solai et al.<sup>1</sup> werden twee placebo gecontroleerde studies en een actief gecontroleerde studie gevonden waarin de effectiviteit van citalopram werd onderzocht bij de behandeling van depressieve ouderen (n = 669, leeftijd > 65 jaar). De actief gecontroleerde studie (n = 365, gemiddelde leeftijd 74 jaar) liet zien dat het antidepressieve effect van citalopram 20-40 mg en amitriptyline 50-100 mg vergelijkbaar was bij patiënten zonder comorbiditeiten.<sup>2</sup> Meer dan 65% van de patiënten was, op basis van de CGI Severity of Illness criteria, na acht weken “much improved” of “very much improved”. Twee placebo gecontroleerde studies van Nyth et al.<sup>3</sup> (n = 89, gemiddelde leeftijd 78 jaar) en Nyth et al.<sup>4</sup> (n = 149, leeftijd > 65 jaar) lieten onafhankelijk van elkaar zien dat citalopram 10-30 mg effectief was voor de behandeling van patiënten met ouderdomsdementie of dementie door Alzheimer. Naast de reductie van de depressieve symptomen werd in één van de studies bij een aantal patiënten tevens een verbetering van de cognitieve functies gezien.<sup>4</sup> De derde placebo gecontroleerde studie (n = 66, gemiddelde leeftijd 67 jaar, range 25-80 jaar) liet zien dat patiënten met een depressie na een beroerte significant herstelden na behandeling met citalopram 10-40 mg.<sup>5</sup>

#### *Actief gecontroleerde studie*

In een studie van Allard et al.<sup>6</sup> werd de effectiviteit en verdraagbaarheid van venlafaxine (75-150 mg per dag) in vergelijking met citalopram (10-20 mg per dag) onderzocht bij ouderen (n = 151, leeftijd 64-89 jaar) met een ‘major depression’. De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de MADRS, CGI en GDS score. Aan het einde van de studieperiode bereikte 19% van de patiënten in de venlafaxinegroep en 23% van de patiënten in de citalopramgroep op basis van de MADRS schaal remissie. Dit verschil was niet statistisch significant. Gedurende de studieperiode werden geen klinisch relevante veranderingen van de bloeddruk of onverwachte bijwerkingen geobserveerd en beide behandelingen waren goed verdraagbaar.

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

CFH advies: bij de behandeling van een depressieve episode geschiedt de keuze van een antidepressivum op basis van de ernst van de aandoening, comorbiditeit, bijwerkingen, de ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de TCA's.

## **Citalopram [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

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

In een studie van Katona et al.<sup>7</sup> werd aan de hand van een placebo gecontroleerde studie van Nyth et al.<sup>4</sup> het number needed to treat (NNT) en number needed to harm (NNH) berekend voor patiënten ouder dan 65 jaar. Het NNT werd berekend voor drie verschillende uitkomstmaten. De NNT voor een  $\geq 50\%$  verbetering van de MADRS, een CGI verbetering en een CGI score “normaal” tot “matig ziek” waren vier, respectievelijk drie en vier. Het NNH werd berekend voor de uitkomstmaat bijwerkingen en was acht.

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

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

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

Van de meest (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, droge mond, obstipatie, slaperigheid en asthenie voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, abnormale accommodatie, concentratiestoornissen, verwardheid, gewichtsafname, anorexie, maag-darmklachten, mictiestoornissen, smaakverandering en vermoeidheid het meest van belang. Bij het gebruik van SSRI's zijn tevens de bijwerkingen orthostatische hypotensie, hallucinaties en vooral bij ouderen hyponatriëmie en SIADH gemeld.

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

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Antidepressiva tricyclisch + SSRI's/ duloxetine
- NSAID's (Excl. Coxib's) + SSRI'S/ trazodon
- MAO-remmers + antidepressiva serotonergwerkend
- Moclobemide + antidepressiva serotonergwerkend
- Cyproheptadine + SSRI's
- Sumatriptan + SSRI's
- SSRI's/ venlafaxine + tramadol
- SSRI's/ venlafaxine + linezolid
- SSRI's/ venlafaxine + thiazides
- SSRI's / venlafaxine + pethidine
- Cumarines + serotonine-heropnameremmers
- Tamoxifen + SSRI's (excl. fluvoxamine)
- Pimozide + SSRI's
- SSRI's + oxycodon
- SSRI's + fentanyl

## **Citalopram [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

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

KNMP Kennisbank contra-indicaties: Ja/Ja

- Diabetes mellitus
- Epilepsie
- Lang-QT-intervalsyndroom
- Ulcus pepticum

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De plasmahalfwaardetijd van citalopram is ongeveer 36 uur. Vanwege een vertraagd metabolisme is bij leverfunctiestoornissen en bij ouderen de plasmahalfwaardetijd verdubbeld respectievelijk verlengd.<sup>8</sup>

Diverse reviews laten zien dat de farmacokinetiek van citalopram leeftijdsafhankelijk is, waardoor bij ouderen de eliminatiehalfwaardetijd verlengd en de plasmaconcentratie verhoogd kan zijn.<sup>9-11</sup>

Het wetenschappelijk instituut van de KNMP adviseert voor ouderen een dagdosering van maximaal 20 mg per dag. De geadviseerde maximale dagdosering bij leverfunctiestoornis is 20 mg.<sup>8</sup>

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

Citalopram wordt voornamelijk door CYP2C19 en in mindere mate door CYP3A4 gemetaboliseerd tot het zwak werkzame N-desmethylcitalopram. Naast deze metaboliëet worden ook andere actieve metaboliëten gevormd. Desmethylcitalopram wordt door CYP2D6 omgezet in didesmethylcitalopram. Citalopram wordt voor ongeveer 15% in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine.<sup>8</sup>

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie neemt de renale klaring van citalopram af. Deze verandering heeft slechts een geringe invloed op de totale klaring. Citalopram wordt gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders.<sup>12</sup>

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van citalopram volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP niet noodzakelijk.<sup>12</sup>

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

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

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

Citalopram kan zeer vaak (>10%) droge mond, obstipatie, slaperigheid en vaak (1-10%) abnormale accommodatie, concentratiestoornissen, verwardheid, mictiestoornissen en vermoeidheid veroorzaken.<sup>13</sup>



## **Citalopram [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

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

Citalopram kan zeer vaak (>10%) slaperigheid veroorzaken.<sup>13</sup>

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

SSRI's, waaronder citalopram, kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>13</sup>

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

Citalopram kan zeer vaak (>10%) slaperigheid en vaak (1-10%) duizeligheid en abnormale accommodatie veroorzaken. Verder is bij het gebruik van citalopram de bijwerking orthostatische hypotensie gemeld.<sup>13</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden. Bij gebruik van SSRI's, vooral boven de leeftijd van 50 jaar, neemt het risico op botfracturen toe.<sup>13</sup>

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Citalopram kan orthostatische hypotensie en verlenging van het QT-interval veroorzaken.<sup>8,13</sup>

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

Zelden (0,01-0,1%) treden bij het gebruik van citalopram bloedingen op.<sup>13</sup>

SSRI's remmen de heropname van serotonine door trombocyten, waardoor het bloedingsrisico wordt verhoogd.<sup>8</sup>

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

Citalopram kan vaak (1-10%) concentratiestoornissen en verwardheid veroorzaken.<sup>13</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

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

Citalopram kan zeer vaak (>10%) misselijkheid, droge mond, obstipatie, gewichtsafname, anorexie, maag-darmklachten en smaakverandering veroorzaken.<sup>13</sup> Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

## **Ervaring**

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

Ja

## **Citalopram      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

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

In de NHG standaard 'depressieve stoornis' wordt de voorkeur gegeven aan fluvoxamine, paroxetine en sertraline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan.

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

Citalopram is sinds 1995 internationaal in de handel.<sup>8</sup> Met citalopram is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 1 maal per dag

### **Toedieningsvorm**

Tablet omhuld, fijnmalen: ja

Druppels

## **Referenties**

- [1] Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Late-Life Depression. *Drugs & Aging* 2001; 18(5): 355-368.
- [2] Kyle CJ, Petersen HE, Overo KF. Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depress Anxiety* 1998; 8 (4): 147-153.
- [3] Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders: a Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 894-901.
- [4] Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86(2):138-145.
- [5] Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; 25 (6): 1099-1104.
- [6] Allard P, Gram L, Timdahl K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 1123-1130.
- [7] Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J Affect Disord* 2002; 69: 47-52.
- [8] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.

## **Citalopram      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [9]      Baumann P. Care of depression in the elderly: comparative pharmacokinetics of SSRIs. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl 5): S35-S43.
- [10]     Preskorn SH. Clinically Relevant Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. An Overview with Emphasis on Pharmacokinetics and Effects on Oxidative Drug Metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32 (Suppl 1): 1-21.
- [11]     Wille SMR, Cooreman SG, Neels HM, et al. Relevant Issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008; 45(1): 25-89.
- [12]     Verminderde Nierfunctie; doseringsadviezen voor geneesmiddelen, 2009 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.
- [13]     Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.

### Effectiviteit

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

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen duloxetine en de overige tweede generatie antidepressiva voor de behandeling van depressieve kwetsbare ouderen.

#### *Placebo gecontroleerde studie*

In een placebo gecontroleerde studie van Raskin et al.<sup>1</sup> (leeftijd 65-90 jaar) werd gedurende acht weken het effect van duloxetine 60 mg per dag (n = 207) op cognitie, depressie en pijn in vergelijking met placebo (n = 104) onderzocht. Het effect op cognitie, depressie en pijn werd gemeten aan de hand van verschillende cognitieve testen, de CGI, de GDS, de HDRS<sub>17</sub> en de VAS score. De gemiddelde HDRS<sub>17</sub> score was bij aanvang van de studie 18,8 respectievelijk 18,9 in de duloxetine- en placebogroep. De gemiddelde verbetering van de HDRS<sub>17</sub> score aan het einde van de studieperiode was 6,49 respectievelijk 3,72 punten. Het percentage responders was 37,3% respectievelijk 18,6% en het percentage patiënten in remissie was 27,4% respectievelijk 14,7%. Deze verschillen waren statistisch significant in het voordeel van duloxetine. Ondanks de lage respons en remissie percentages concludeerden de auteurs dat duloxetine 60 mg per dag effectief is bij de behandeling van patiënten ouder dan 65 jaar met een ‘major depression’.

In een subgroep analyse van Wohlreich et al.<sup>2</sup> werd de effectiviteit van duloxetine 60 mg (n = 114) per dag in vergelijking met placebo (n = 55) voor de behandeling van depressieve patiënten met artritis onderzocht. De gemiddelde HDRS<sub>17</sub> score aan het begin van de studie was 18,8. De auteurs concludeerden dat behandeling met duloxetine 60 mg in vergelijking met placebo de ernst van depressieve symptomen significant meer verminderd (verbetering met gemiddeld 6,38 punten in vergelijking met 3,47 punten). Deze verbetering werd niet significant beïnvloedt door de aan- of afwezigheid van de comorbiditeit artritis.

In een andere subgroep analyse van Wise et al.<sup>3</sup> werd de impact van de comorbiditeiten artritis (55,3% van de patiënten), diabetes (14,8%) en vasculaire aandoeningen (36%) op de effectiviteit en verdraagbaarheid van duloxetine 60 mg bij de behandeling van ouderen met een ‘major depression’ onderzocht. 74,9% van alle patiënten had tenminste één van de laatstgenoemde comorbiditeiten. De uitkomstmaten werden niet significant beïnvloedt door de aan- of afwezigheid van diverse comorbiditeiten. Ondanks de lage respons en remissie aantallen, concludeerden de auteurs dat duloxetine 60 mg effectief was bij de behandeling van depressieve ouderen met en zonder comorbiditeiten.

## **Duloxetine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

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

CFH advies: bij de behandeling van een depressieve episode geschiedt de keuze van een antidepressivum op basis van de ernst van de aandoening, comorbiditeit, bijwerkingen, de ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de TCA's. Duloxetine heeft bij depressie wat betreft werkzaamheid of bijwerkingen geen aangetoonde voordelen boven andere antidepressiva en heeft als nadeel beperkte ervaring, waardoor het bijwerkingenprofiel nog niet geheel bekend is. Vooralsnog kan het beter niet bij ouderen worden toegepast.

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

In een studie van Cookson et al.<sup>4</sup> werd aan de hand van een placebo gecontroleerde studie van Raskin et al.<sup>1</sup> het number needed to treat (NNT) berekend voor patiënten ouder dan 65 jaar. Het NNT werd berekend voor drie verschillende uitkomstmaten, te weten respons, remissie en CGI score. Respons werd gedefinieerd als  $\geq 50\%$  verbetering van de HDRS<sub>17</sub>. Remissie werd gedefinieerd als een HDRS score  $\leq 7$  en een CGI verbetering werd gekarakteriseerd door een post-baseline waarde van 1 of 2. Voor de uitkomstmaten respons, remissie respectievelijk verbetering van de CGI waren de NNT zes, acht en zes.

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

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

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

Van de zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, droge mond, slaperigheid, duizeligheid voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn gewichtsafname, angstgevoelens, slapeloosheid, agitatie, zwakte, wazig zien, braken, obstipatie, diarree, dyspepsie, spierstijfheid, -pijn, vermoeidheid het meest van belang. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn hyperglykemie (met name bij diabetici), desoriëntatie, verminderde smaak, dyskinesie, mydriasis, visusstoornissen, tachycardie, supraventriculaire aritmie, bloeddrukverhoging, orthostatische hypotensie en urineretentie het belangrijkste. Zelden (0,01-1%) treden de bijwerkingen hyponatriëmie en hallucinaties bij het gebruik van duloxetine op. Verder zijn de voor kwetsbare ouderen belangrijke bijwerkingen SIADH, extrapiramidale symptomen, hypertensie en maag-darmbloedingen gemeld.

In een studie van Raskin et al.<sup>5</sup> (leeftijd = 65-90 jaar) werd gedurende acht weken de veiligheid en verdraagbaarheid van duloxetine 60 mg per dag (n = 207) in vergelijking met placebo (n = 104) onderzocht. Vanwege bijwerkingen, beëindigde in totaal 9,7% respectievelijk 8,7% van de patiënten in de duloxetine- en placebogroep de behandeling vroegtijdig. Dit verschil was niet statistisch significant.

## **Duloxetine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

De meest voorkomende bijwerkingen waren droge mond en misselijkheid. Gedurende de studieperiode werd geen significante toename van de bloeddruk of hartslag, hypertensie of orthostatische hypotensie geobserveerd. Bij patiënten in de duloxetinegroep werd een significante gewichtsafname geobserveerd in vergelijking met patiënten in de placebogroep. De auteurs concludeerden dat duloxetine veilig en goed wordt verdragen bij de behandeling van ouderen met een 'major depression'.

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

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Ritonavir + antidepressiva
- Antidepressiva tricyclisch + SSRI's/ duloxetine
- MAO-remmers + antidepressiva serotonergwerkend
- Moclobemide + antidepressiva serotonergwerkend

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

KNMP Kennisbank Contraïndicaties: Ja/Ja

- Epilepsie

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De eliminatiehalfwaardetijd van duloxetine is 8 tot 17 uur, met een gemiddelde van 12 uur.<sup>6</sup>

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

Duloxetine wordt uitgebreid in de lever door CYP2D6 en CYP1A2 gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten die voornamelijk met de urine worden uitgescheiden.<sup>6</sup>

Bij ernstige nierfunctiestoornis zijn de C<sub>max</sub> en de AUC ongeveer twee keer verhoogd.<sup>6</sup>

Bij matige leverfunctiestoornis is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer tweemaal verlengd en de AUC ongeveer 3,7 keer verhoogd.<sup>6,8</sup>

Er zijn geen studies naar de farmacokinetiek van duloxetine bij een verminderde nierfunctie (creatinineklaring > 10 ml/min) beschikbaar. Er zijn geen aanwijzingen dat de farmacokinetische eigenschappen van duloxetine wijzigen bij een verminderde nierfunctie.<sup>6</sup>

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is aanpassing van de dosis of het doseerinterval van duloxetine bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min niet noodzakelijk.<sup>7</sup>

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

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

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

Duloxetine kan zeer vaak (>10%) droge mond, vaak (1-10%) wazig zien, obstipatie, vermoeidheid, palpitations, agitatie, soms (0,1-1%) desoriëntatie, visusstoornissen, mydriasis, urineretentie en zelden (0,01-0,1%) hallucinaties veroorzaken.<sup>8</sup>

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

Duloxetine kan zeer vaak (>10%) slaperigheid en vaak (1-10%) vermoeidheid veroorzaken.<sup>8</sup>

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

Duloxetine kan soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>8</sup>

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

Duloxetine kan zeer vaak (>10%) slaperigheid, duizeligheid, vaak (1-10%) zwakte, wazig zien, spierstijfheid, -pijn, vermoeidheid en soms (0,1-1%) visusstoornissen en orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>8</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Duloxetine kan vaak (1-10%) palpitations, soms (0,1-1%) tachycardie, supraventriculaire aritmie (vooral boezemfibrilleren), bloeddrukverhoging en orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>8</sup>

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

Bij het gebruik van duloxetine zijn de bijwerkingen gynaecologische bloedingen, bloed in ontlasting en maag-darmbloedingen gemeld.<sup>8</sup>

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

Duloxetine kan soms (0,1-1%) desoriëntatie en zelden (0,01-0,1%) hallucinaties veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.<sup>8</sup>

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

Duloxetine kan zeer vaak (>10%) misselijkheid, droge mond, vaak (1-10%) gewichtsafname, obstipatie, diarree, dyspepsie, soms (0,1-1%) verminderde smaak en oprisping veroorzaken.<sup>8</sup> Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

## **Duloxetine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

### **Ervaring**

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

Ja

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

In de NHG standaard 'depressieve stoornis' wordt de voorkeur gegeven aan fluvoxamine, paroxetine en sertraline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan.

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

Duloxetine is sinds 2004 internationaal in de handel.<sup>6</sup>

Met duloxetine is beperkte ervaring opgedaan, waardoor het bijwerkingenprofiel nog niet geheel bekend is. Vooralsnog kan duloxetine beter niet bij ouderen worden toegepast.<sup>8</sup>

### **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

Oraal: 1 maal per dag

**Toedieningsvorm**

Capsule maagsap resistent, openen: ja

### **Referenties**

- [1] Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, et al. Efficacy of Duloxetine on Cognition, Depression, and Pain in Elderly Patients With Major Depressive Disorder: An 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164:900-909.
- [2] Wohlreich MM, Sullivan MD, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine for the Treatment of Recurrent Major Depressive Disorder in Elderly Patients: Treatment Outcomes in Patients With Comorbid Arthritis. *Psychosomatics* 2009; 50(4): 402-412.
- [3] Wise TN, Wiltse CG, Losifescu DV, et al. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. *Int J Clin Pract* 2007; 61(8): 1283-1293.
- [4] Cookson J, Gilaberte I, Desai D, et al. Treatment benefits of duloxetine in major depressive disorder as assessed by number needed to treat. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 267-273.
- [5] Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ, et al. Safety and Tolerability of Duloxetine at 60 mg Once Daily in Elderly Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(1):32-38.



## **Duloxetine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [6]      Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [7]      Verminderde Nierfunctie; doseringsadviezen voor geneesmiddelen, 2009 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.
- [8]      Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.

# **Escitalopram [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

## **Effectiviteit**

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

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen escitalopram en paroxetine voor de behandeling van depressieve kwetsbare ouderen.

#### *Actief gecontroleerde studie*

In een randomized controlled trial (RCT) van Kasper et al.<sup>1</sup> (n = 517, gemiddelde leeftijd 75 jaar) werd gedurende acht weken de effectiviteit van escitalopram 10 mg vergeleken met fluoxetine 20 mg en placebo voor de behandeling van ouderen met een ‘major depression’. De effectiviteit werd gemeten aan de hand MADRS. Volgens de auteurs werden escitalopram en fluoxetine goed verdragen bij de behandeling van depressieve ouderen, maar waren beide middelen niet effectiever dan placebo.

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

CFH advies: bij de behandeling van een depressie en paniekstoornis geschiedt de keuze van een antidepressivum op basis van de ernst van de aandoening, comorbiditeit, bijwerkingen, de ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de TCA's. Escitalopram heeft bij depressie en paniekstoornis wat betreft werkzaamheid of bijwerkingen geen voordelen boven citalopram. Escitalopram is een van de duurdere SSRI's.

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

Geen relevante gegevens gevonden

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

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

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

De zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerking misselijkheid en de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen veranderde eetlust, slaperigheid, duizeligheid, diarree, obstipatie, braken, droge mond en vermoeidheid zijn voor de kwetsbare patiënt het belangrijkste. Van de soms (< 1%) voorkomende bijwerkingen zijn verwardheid, verstoorde smaak, syncope, visusstoornissen, tachycardie, gastro-intestinale bloeding en gewichtsafname het meest van belang. (Zeer) zelden zijn de bijwerkingen hallucinaties, bewegingsstoornissen, orthostatiese hypotensie, urineretentie, bradycardie, QT-verlenging en vooral bij ouderen hyponatriëmie en SIADH gemeld.

## **Escitalopram [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

In een open-label extensie studie van Kasper et al.<sup>2</sup> (n = 225, gemiddelde leeftijd 74 jaar) werd de veiligheid en verdraagbaarheid van escitalopram 10 of 20 mg per dag, gedurende 52 weken, onderzocht bij depressieve ouderen. In vergelijking met de eerder genoemde studie van Kasper et al.<sup>1</sup> (studieduur van 8 weken) liet escitalopram een vergelijkbaar gunstig bijwerkingenprofiel zien. Volgens de auteurs heeft escitalopram ook op de lange termijn een gunstig tolerantieprofiel bij de behandeling van ouderen met een ‘major depression’.

### **Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico’s opleveren?**

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Antidepressiva tricyclisch + SSRI’s/ duloxetine
- NSAID’s (Excl. Coxib’s) + SSRI’s/ trazodon
- MAO-remmers + antidepressiva serotonergwerkend
- Moclobemide + antidepressiva serotonergwerkend
- Cyproheptadine + SSRI’s
- Sumatriptan + SSRI’s
- SSRI’s/ venlafaxine + tramadol
- SSRI’s/ venlafaxine + linezolid
- SSRI’s/ venlafaxine + thiazides
- SSRI’s / venlafaxine + pethidine
- Cumarines + serotonine-heropnameremmers
- Tamoxifen + SSRI’s (excl. fluvoxamine)
- Pimozide + SSRI’s
- SSRI’s + oxycodon
- SSRI’s + fentanyl

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

KNMP Kennisbank Contraïndicaties: Ja/Ja

- Diabetes mellitus
- Epilepsie
- Lang-QT-intervalsyndroom
- Ulcus pepticum

# Escitalopram [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

## Farmacokinetische beoordeling

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

De eliminatiehalfwaardetijd van escitalopram is ongeveer 30 uur en is verlengd bij ouderen en naar verwachting ook bij leverfunctiestoornis.<sup>3</sup>

Bij ouderen wordt een maximale dagdosering van 10 mg geadviseerd. Bij lichte tot matige leverfunctiestoornissen wordt aanvankelijk een dagdosering van 5 mg geadviseerd, zo nodig na twee weken te verhogen naar maximaal 10 mg per dag.<sup>3</sup>

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

Escitalopram wordt voornamelijk door CYP2C19 en in mindere mate door CYP3A4 gemetaboliseerd tot het zwak werkzame N-desmethyleescitalopram. Naast deze metaboliet worden ook andere actieve metabolieten gevormd. Desmethyleescitalopram wordt door CYP2D5 omgezet in didesmethyleescitalopram. Escitalopram wordt grotendeels in de vorm van metabolieten, deels geglucuronideerd, uitgescheiden met de urine.<sup>3</sup>

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

Nee

## Farmacodynamische beoordeling

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

Escitalopram kan vaak (1-10%) obstipatie, droge mond, slaperigheid en soms (< 1%) verwardheid, visusstoornissen en (zeer) zelden hallucinaties en urineretentie veroorzaken.<sup>4</sup>

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

Escitalopram kan vaak (1-10%) slaperigheid en vermoeidheid veroorzaken.<sup>4</sup>

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

Escitalopram kan zeer zelden orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>4</sup>

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

Escitalopram kan vaak (1-10%) slaperigheid, duizeligheid, vermoeidheid en soms (< 1%) visusstoornissen veroorzaken.<sup>4</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden. Bij gebruik van SSRI's, vooral boven de leeftijd van 50 jaar, neemt het risico op botfracturen toe.<sup>4</sup>

## **Escitalopram [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Escitalopram kan soms (< 1%) tachycardie en (zeer) zelden bradycardie, orthostatische hypotensie en QT-verlenging veroorzaken.<sup>4</sup>

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

Escitalopram kan soms (< 1%) neusbloedingen, gastro-intestinale bloedingen en trombocytopenie veroorzaken.<sup>4</sup>

SSRI's remmen de heropname van serotonine door trombocyten, waardoor het bloedingsrisico wordt verhoogd.<sup>3</sup>

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

Escitalopram kan soms (< 1%) verwardheid en zelden hallucinaties veroorzaken.<sup>4</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

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

Escitalopram kan vaak (1-10%) een veranderde eetlust, diarree, obstipatie, braken, droge mond en soms (< 1%) een verstoorde smaak veroorzaken.<sup>4</sup> Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

## **Ervaring**

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

Ja

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

In de NHG standaard ‘depressieve stoornis’ wordt de voorkeur gegeven aan fluvoxamine, paroxetine en sertraline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan.

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

Escitalopram is sinds 2004 internationaal in de handel.<sup>3</sup> Met escitalopram is in vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva beperkte ervaring opgedaan.

# **Escitalopram** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 1 maal per dag

### **Toedieningsvorm**

Tablet filmomhuld, fijnmalen: nee

Druppels

## **Referenties**

- [1] Kasper S, de Swart H, Andersen HF. Escitalopram in the Treatment of Depressed Elderly Patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(10):884-891.
- [2] Kasper S, Lemming OM, de Swart H. Escitalopram in the Long-Term Treatment of Major Depressive Disorder in Elderly Patients. *Neuropsychobiology* 2006;54:152-159.
- [3] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [4] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.

## Effectiviteit

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

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een dubbelblinde studie van Schöne et al.<sup>1</sup> (n = 106, gemiddelde leeftijd 74 jaar) werd paroxetine (20-40 mg) gedurende zes weken vergeleken met fluoxetine (20-60 mg). De effectiviteit werd in week 1, 3 en 6 gemeten aan de hand van de HDRS<sub>21</sub>, MADRS en de CGI. Paroxetine en fluoxetine lieten beiden een bescheiden reductie van de HDRS<sub>21</sub>- en MADRS score zien. De HDRS<sub>21</sub> eindscores voor paroxetine en fluoxetine waren hoog, namelijk 20 respectievelijk 23. Op basis van de HDRS<sub>21</sub> eindscore was paroxetine, aan het einde van week drie, significant effectiever dan fluoxetine. Op basis van de MADRS score werd geen significant verschil in effectiviteit tussen beide middelen aangetoond. Aan het einde van de studieperiode, was het aantal responders in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep. De effectiviteit van fluoxetine en paroxetine was niet significant verschillend wanneer als uitkomstmaat het aantal patiënten met een uiteindelijke HDRS<sub>21</sub> score ≤ 11 of een CGI score ≤ 2 werd gebruikt.

In een RCT van Newhouse et al.<sup>2</sup> (n = 236, leeftijd ≥ 60 jaar) werd sertraline (50-100 mg) gedurende 12 weken vergeleken met fluoxetine (20-40 mg). De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de HDRS<sub>24</sub> en de CGI score. Sertraline en fluoxetine gaven een significante verbetering op beide schalen. Het percentage responders was 73% in de sertralinegroep in vergelijking met 71% in de fluoxetinegroep en niet significant verschillend.

Een subgroep analyse van Finkel et al.<sup>3</sup> liet zien dat fluoxetine (n = 33) en sertraline (n = 42) ook effectief zijn bij de behandeling van depressieve ouderen tussen de 70 en 94 jaar oud. Vanaf week zes was het percentage responders in de sertralinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep (58,5 vs. 42,4%).

In een open-label studie van Trappler et al.<sup>4</sup> werd, gedurende 12 weken, de effectiviteit van drie verschillende SSRI's bij de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd 80-98 jaar) met elkaar vergeleken. De patiënten werden behandeld met fluoxetine 10-30 mg (n = 23), paroxetine 10-30 mg (n = 16) of sertraline 50-150 mg (n = 11). In de gehele groep (n = 50) was het percentage responders 42%. Gemiddeld werd de HDRS<sub>21</sub> score met 36% verminderd. Wanneer fluoxetine, paroxetine en sertraline onderling werden vergeleken werd geen significant verschil in effectiviteit gevonden.

Wanneer verschillende subgroepen onderling werden vergeleken waren fluoxetine, paroxetine en sertraline significant effectiever bij depressieve patiënten zonder aandoening van het centrale zenuwstelsel (Alzheimer of vasculaire dementie) in vergelijking met patiënten met een depressie secundair aan Alzheimer of vasculaire dementie. Het percentage responders en de gemiddelde verlaging van de initiële HDRS<sub>21</sub> was bij depressieve patiënten zonder Alzheimer of vasculaire dementie 93% respectievelijk 63% en bij depressieve patiënten met Alzheimer of vasculaire dementie 20% respectievelijk 19%.

## **Fluoxetine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

In de groep depressieve patiënten met een aandoening van het centrale zenuwstelsel liet 8% van de Alzheimer patiënten (n = 12) en 6% van de patiënten met vasculaire dementie (n = 17) een  $\geq 50\%$  reductie van de HDRS<sub>21</sub> score zien in vergelijking met 83% van de patiënten met een depressie secundair aan een medische aandoening. Deze resultaten bevestigen volgens de auteurs eerdere verklaringen dat antidepressiva mogelijk minder effectief zijn bij ouderen met een depressie secundair aan dementie.

In een RCT van Kasper et al.<sup>5</sup> (n = 517, gemiddelde leeftijd 75 jaar) werd gedurende acht weken de effectiviteit van escitalopram 10 mg vergeleken met fluoxetine 20 mg en placebo voor de behandeling van ouderen met een 'major depression'. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de MADRS. Volgens de auteurs werden escitalopram en fluoxetine goed verdragen bij de behandeling van depressieve ouderen, maar waren beide middelen niet effectiever dan placebo.

In een dubbelblinde studie van Falk et al.<sup>6</sup> (n = 26, leeftijd > 62 jaar) werd gedurende zes weken de effectiviteit en veiligheid van trazodon (50-400 mg per dag) en fluoxetine (20-60 mg per dag) voor de behandeling van depressieve ouderen vergeleken. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS<sub>21</sub> en CGI score. Slechts tien patiënten in de fluoxetinegroep en drie patiënten in de trazodongroep voltooiden de behandeling van zes weken. Het uitvalpercentage in de trazodon- en paroxetinegroep was 75% respectievelijk 23% en hoofdzakelijk te wijten aan milde bijwerkingen of onvoldoende effectiviteit. Ondanks de kleine steekproefomvang en het hoge uitvalpercentage, concludeerden de auteurs dat fluoxetine in en trazodon een vergelijkbare effectiviteit en verdraagbaarheid laten zien bij de behandeling van depressieve ouderen.

In een studie van Schatzberg<sup>7</sup> (n = 300) werd de effectiviteit en veiligheid van venlafaxine (37,5-200 mg), fluoxetine (20-60 mg) en placebo gedurende acht weken vergeleken voor de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd > 65 jaar). De effectiviteit werd onder andere bepaald aan de hand van de HDRS<sub>21</sub>, de MADRS en de CGI score. In zowel de venlafaxine-, sertraline- als placebogroep werd aan het einde van de studieperiode een significante reductie van de baseline HDRS<sub>21</sub> score geobserveerd. Het percentage patiënten in remissie was aan het einde van de studieperiode tussen de drie groepen niet significant verschillend (27% respectievelijk 20% en 24%).

### *Placebo gecontroleerde studie*

In een studie van Tollefson et al.<sup>8</sup> (n = 671, gemiddelde leeftijd 67,7 jaar) werd de effectiviteit van fluoxetine 20 mg gedurende zes weken vergeleken met placebo. Op basis van de HDRS<sub>21</sub> score gaf fluoxetine 20 mg, aan het einde van de studieperiode een bescheiden, maar significant betere respons in vergelijking met placebo. Het percentage responders was 44% in de fluoxetinegroep in vergelijking met 32% in de placebogroep. In beide groepen waren de remissiepercentages laag, maar wel significant verschillend in het voordeel van fluoxetine (32% vs. 19%).



## **Fluoxetine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

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

CFH advies: bij de behandeling van een depressieve episode geschiedt de keuze van een antidepressivum op basis van de ernst van de aandoening, comorbiditeit, bijwerkingen, de ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de TCA's.

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

In een studie van Katona et al.<sup>9</sup> werd aan de hand van een placebo gecontroleerde studie van Tollefson et al.<sup>8</sup> het number needed to treat (NNT) en number needed to harm (NNH) berekend voor patiënten met een gemiddelde leeftijd van 67,7 jaar. Het NNT werd berekend voor twee verschillende uitkomstmaten, te weten HDRS<sub>21</sub> respons en -remissie en was voor beide acht. Het NNH werd berekend voor de uitkomstmaat vroegtijdige beëindiging van de behandeling en was 33.

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

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

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

Van de meest (>1%) voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, diarree, dyspepsie, smaakveranderingen, braken, anorexia, gewichtsverlies, duizeligheid, slaapstoornissen, concentratiestoornissen, mictieproblemen, droge mond en wazig voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn acathisie, ataxie, hallucinaties en dysfagie het meest van belang. In enkele gevallen is hyponatriëmie waargenomen, vooral bij ouderen en bij gebruik van diuretica. Dit kan samenhangen met het SIADH.<sup>10</sup>

In een dubbelblinde studie van Schöne et al.<sup>1</sup> (n = 106, gemiddelde leeftijd 74 jaar), werd paroxetine (20-40 mg) gedurende zes weken vergeleken met fluoxetine (20-60 mg). De cognitieve functie van de patiënten werd in week 1, 3 en 6 onderzocht aan de hand van de Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG) en de Mini-Mental State Examination (MMSE). In week 2, 3, 4 en 6 werd, doormiddel van een symptomen checklist en de rapportage van bijwerkingen, de verdraagbaarheid van beide middelen bepaald. Op basis van de SCAG score lieten paroxetine en fluoxetine een verbetering van de cognitieve functies zien. In week drie was dit effect in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep. Er werd geen significant verschil in incidentie van bijwerkingen tussen paroxetine en fluoxetine gevonden.

In een dubbelblinde studie van Cassano et al.<sup>11</sup> (n = 242, gemiddelde leeftijd 75,4 jaar) werd, gedurende één jaar, het effect van paroxetine (20-40 mg per dag) en fluoxetine (20-60 mg per dag) op de cognitieve functies van depressieve ouderen onderzocht. De cognitie werd onderzocht aan de hand van de Buschke Selective Reminding Test, de Blessed Information and Memory Test (BIMT), de

## **Fluoxetine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Clifton Assesment Schedule (CLAS), de Cancellation Task Test, de Wechsler Paired Word (WPW) Test en de MMSE. Aan het eind van de studieperiode werd een significante verbetering van een aantal cognitieve functies, namelijk aandacht, geheugen en leervermogen geobserveerd. De auteurs concludeerden dat fluoxetine en paroxetine geen nadelig effect op de cognitieve functies van depressieve ouderen lieten zien.

In een studie van Finkel et al.<sup>3</sup> (n = 75, leeftijd 70-94 jaar) werd gedurende 12 weken de effectiviteit en veiligheid van fluoxetine (20-40 mg) vergeleken met sertraline (50-100 mg) voor de behandeling van depressieve ouderen. Gedurende de studieperiode gaf sertraline in vergelijking met fluoxetine een grotere verbetering van sommige cognitieve functies. De patiënten in de fluoxetinegroep hadden meer gewichtsverlies dan de patiënten in de sertralinegroep. De bijwerking trillen kwam in de sertralinegroep significant vaker voor in vergelijking met de fluoxetinegroep.

Een retrospectieve studie van Caley et al.<sup>12</sup> liet zien dat fluoxetine (10-40 mg) de symptomen van Parkinson in 20 van de 23 (87%) van de behandelde patiënten (gemiddelde leeftijd 69 jaar) niet verergerd. Drie patiënten ervoeren een lichte tot matige verergering van akinesie, tremor, rigiditeit en/of looppatroon.

In een studie van Schatzberg (n = 300) werd de effectiviteit en veiligheid van venlafaxine (37,5-200 mg), fluoxetine (20-60 mg) en placebo gedurende acht weken vergeleken voor de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd > 65 jaar).<sup>7</sup> In de venlafaxine-, fluoxetine- en placebogroep beëindigde in totaal 36% respectievelijk 30% en 24% van de patiënten de behandeling vroegtijdig. Dit verschil was niet statistisch significant. Vanwege bijwerkingen beëindigde 27%, 19% en 9% van de patiënten in de venlafaxine-, fluoxetine- respectievelijk placebogroep de behandeling vroegtijdig. Alleen het verschil tussen venlafaxine en placebo was statistisch significant.

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

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Paroxetine/fluoxetine + dextromethorfan
- Ritonavir + antidepressiva
- Antidepressiva tricyclisch + SSRI's/ duloxetine
- Midazolam/ alprazolam + CYP3A4 remmers
- NSAID's (Excl. Coxib's) + SSRI's/ trazodon
- Clozapine + fluvoxamine/ fluoxetine/ sertraline
- Dihydropyridines + CYP3A4 remmers/ cimetidine/ fluoxetine
- MAO-remmers + antidepressiva serotonergwerkend
- Moclobemide + antidepressiva serotonergwerkend
- Carbamazepine + enzymremmers
- Cyproheptadine + SSRI's
- Sumatriptan + SSRI's
- SSRI's/ venlafaxine + tramadol
- SSRI's/ venlafaxine + linezolid

## **Fluoxetine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- Metoprolol + CYP2D6 remmers
- Perfenazine + CYP2D6 remmers
- SSRI's/ venlafaxine + thiazides
- SSRI's / venlafaxine + pethidine
- Cumarines + serotonine-heropnameremmers
- Tamoxifen + SSRI's (excl. fluvoxamine)
- Pimozide + SSRI's
- Fenytoïne + enzyminhibitoren
- SSRI's + oxycodon
- Nevirapine + 'let op effectiviteit' middelen
- SSRI's + fentanyl

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

KNMP Kennisbank Contraïndicaties: Ja/Ja

- Brugada
- Diabetes mellitus
- Epilepsie
- Lang-QT-intervalsyndroom
- Ulcus pepticum

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine is ongeveer vier tot zes dagen. De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve metaboliet norfluoxetine, is ongeveer vier tot zestien dagen en bij cirrose zeven tot twaalf dagen.<sup>13</sup>

In een review van van Harten werden twee studies gevonden waaruit bleek dat de single- en multiple dose farmacokinetiek van fluoxetine en norfluoxetine niet verschillend was tussen jonge en oude patiënten.<sup>14</sup>

Het wetenschappelijk instituut van de KNMP adviseert bij ouderen een maximale dagdosering van 60 mg.<sup>13</sup>

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

Fluoxetine wordt door CYP2D6 gemetaboliseerd tot norfluoxetine, een farmacologisch actieve metaboliet, en andere metabolieten. Fluoxetine wordt voor ongeveer 60% met de urine en voor ongeveer 16% met de feces uitgescheiden, hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten.<sup>13</sup>

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

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

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

Fluoxetine kan vaak (> 1%) palpitatie, droge mond, concentratiestoornissen, mictieproblemen, wazig zien en soms (1-10%) mydriasis, hallucinaties en agitatie veroorzaken.<sup>10</sup>

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

SSRI's kunnen sedatie veroorzaken.<sup>13</sup>

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

SSRI's kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>10</sup>

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

Fluoxetine kan vaak (> 1%) duizeligheid, asthenie, wazig zien en soms (0,1-1%) psychomotore rusteloosheid/ acathisie en ataxie veroorzaken.<sup>10</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Bij gebruik van SSRI's, vooral boven de leeftijd van 50 jaar, neemt het risico op botfracturen toe.<sup>10</sup>

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Bij het gebruik van fluoxetine is de bijwerking verlenging van het QT-interval gemeld.<sup>13</sup>

Bij het gebruik van SSRI's zijn de bijwerkingen orthostatische hypotensie, bradycardie en verergering van syncope gemeld.<sup>13</sup>

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

SSRI's remmen de heropname van serotonine door trombocyten, waardoor het bloedingsrisico wordt verhoogd.<sup>13</sup>

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

Fluoxetine kan vaak (> 1%) concentratiestoornissen en soms (0,1-1%) hallucinaties veroorzaken.<sup>10</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

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

Fluoxetine kan vaak (> 1%) misselijkheid, diarree, dyspepsie, smaakveranderingen, braken, anorexia, gewichtsverlies en droge mond veroorzaken.<sup>10</sup> Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

# **Fluoxetine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

## **Ervaring**

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

Ja

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

In de NHG standaard 'depressieve stoornis' wordt de voorkeur gegeven aan fluvoxamine, paroxetine en sertraline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan.

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

Fluoxetine is sinds 1986 internationaal in de handel.<sup>13</sup> Met fluoxetine is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

Oraal: 1 of meer doses per dag

**Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen: nee

Tablet dispergeerbaar

Capsule, openen: ja

## **Referenties**

- [1] Schöne W, Ludwig M. A Double-Blind Study of Paroxetine Compared With Fluoxetine in Geriatric Patients With Major Depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(6, suppl 2): 34S-39S.
- [2] Newhouse PA, Krishnan RR, Doraiswamy PM, et al. A Double-Blind Comparison of Sertraline and Fluoxetine in Depressed Elderly Outpatients. *J Clin Psychiatry* 200;61:559-568.
- [3] Finkel SI, Richter EM, Clary CM, et al. Comparative Efficacy of Sertraline vs. Fluoxetine in Patients Age 70 or Over With Major Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:221-227.
- [4] Trappler B, Cohen CI. Use of SSRIs in "Very Old" Depressed Nursing Home Residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6:83-89.
- [5] Kasper S, de Swart H, Andersen HF. Escitalopram in the Treatment of Depressed Elderly Patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(10):884-891.
- [6] Falk WE, Rosenbaum JF, Otto MW, et al. Fluoxetine Versus Trazodone in Depressed Geriatric Patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1989; 2: 208-214.

## **Fluoxetine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [7] Schatzberg A, Roose S. A double-Blind, Placebo-Controlled Study of Venlafaxine and Fluoxetine in Geriatric Outpatients With Major Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 361-370.
- [8] Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, et al. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression: the Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr* 1995; 7(1): 89-104.
- [9] Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J Affect Disord* 2002; 69: 47-52.
- [10] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.
- [11] Cassano GB, Puco F, Scapicchio PL, et al. Paroxetine and Fluoxetine Effects On Mood and Cognitive Functions in Depressed Nondemented Elderly Patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(5): 396-402.
- [12] Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J Clin Psychiatry* 1992; 53:278-282.
- [13] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [14] Van Harten J. Clinical Pharmacokinetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 203-220.

## Effectiviteit

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

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen fluvoxamine en paroxetine voor de behandeling van depressieve kwetsbare ouderen.

#### *Review*

In een review van Wilde et al.<sup>1</sup> werden twee studies gevonden waarin het effect van fluvoxamine werd onderzocht bij de behandeling van depressieve ouderen in vergelijking met depressieve jongeren. In de eerste studie werd bij 5600 depressieve patiënten het effect van fluvoxamine onderzocht.<sup>2</sup> De groep ouderen (leeftijd > 60 jaar, n = 1096) liet een 61% verlaging van zowel de MADRS als de PSS zien. De groep jongeren liet een 68% verlaging van de MADRS en een 66% verbetering van de PSS zien. Deze verschillen waren niet statistisch significant. In de tweede studie werd tevens een vergelijkbare effectiviteit van fluvoxamine voor de behandeling van depressieve ouderen en jongeren gevonden.<sup>3</sup> 73% van de depressieve jongeren (leeftijd < 60 jaar, n = 1660) beoordeelden de effectiviteit van fluvoxamine als "goed" of "zeer goed" in vergelijking met 69% van de depressieve ouderen (leeftijd > 60 jaar, n = 636).

#### *Actief gecontroleerde studie*

In een studie van Rossini et al.<sup>4</sup> werd sertraline 150 mg (n = 39) gedurende zeven weken vergeleken met fluvoxamine 200 mg (n = 45) voor de behandeling van depressieve ouderen met een gemiddelde leeftijd van 67,80 respectievelijk 68,24 jaar. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS<sub>21</sub>. Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de sertraline- en fluvoxaminegroep 55,6% respectievelijk 71,8%, maar niet significant verschillend. De auteurs concludeerden dat sertraline en fluvoxamine beiden effectief waren voor de behandeling van depressieve ouderen.

#### *Placebo gecontroleerde studie*

Een cohort studie van Wakelin et al.<sup>5</sup> laat zien dat fluvoxamine in verschillende studies met placebo en imipramine werd vergeleken (n = 636). Van de geïncludeerde patiënten waren 76 patiënten tussen de 60 en 71 jaar. De depressieve patiënten werden gedurende vier weken behandeld met fluvoxamine (n = 33), imipramine (n = 29) en placebo (n = 14). Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders, gedefinieerd als een CGI score van 1 (very much improved) of 2 (much improved), 79%, 65% respectievelijk 25%. De auteurs concludeerden dat in week vier fluvoxamine en imipramine superieur waren aan placebo op basis van de HDRS<sub>17</sub> en CGI schaal.

## **Fluvoxamine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

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

CFH advies: bij de behandeling van een depressie en obsessief compulsieve stoornis geschiedt de keuze van een antidepressivum op basis van de ernst van de aandoening, comorbiditeit, bijwerkingen, de ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de TCA's.

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

In een studie van Katona et al.<sup>6</sup> werd aan de hand van een placebo gecontroleerde studie van Wakelin et al.<sup>5</sup> het number needed to treat (NNT) berekend voor patiënten ouder dan 65 jaar. Het NNT werd berekend voor de uitkomstmaat CGI “much improved” en was twee.

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

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

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

Van de meest (> 10%) voorkomende bijwerkingen is misselijkheid en van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, obstipatie, diarree, buikpijn, droge mond, dyspepsie, anorexie, duizeligheid en tachycardie voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn lichte orthostatische hypotensie, altralgie, extrapiramidale symptomen, hallucinaties en verwardheid het belangrijkste. Van de overige gemelde bijwerkingen zijn hyponatriëmie en SIADH voor de kwetsbare oude patiënt van belang.

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

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Antidepressiva tricyclisch + SSRI's/ duloxetine
- Midazolam/alprazolam + CYP3A4-remmers
- Theofylline + CYP1A2-remmers
- NSAID's (Excl. Coxib's) + SSRI's/ trazodon
- Clozapine + fluvoxamine/fluoxetine/sertraline
- MAO-remmers + antidepressiva serotonergwerkend
- Moclobemide + antidepressiva serotonergwerkend
- Olanzapine + fluvoxamine
- Carbamazepine + enzymremmers
- Mirtazapine + fluvoxamine
- Cyproheptadine + SSRI's



## **Fluvoxamine ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- Sumatriptan + SSRI's
- SSRI's/ venlafaxine + tramadol
- SSRI's/ venlafaxine + linezolid
- SSRI's/ venlafaxine + thiazides
- Tizanidine + CYP1A2-remmers
- SSRI's / venlafaxine + pethidine
- Cumarines + serotonine-heropnameremmers
- Pimozide + SSRI's
- Agomelatine + fluvoxamine
- SSRI's + oxycodon
- Nevirapine + 'let op effectiviteit'-middelen
- SSRI's + fentanyl

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

KNMP Kennisbank Contraïndicaties: Ja/Ja

- Brugada syndroom
- Diabetes mellitus
- Epilepsie
- Ulcus pepticum

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De plasmahalfwaardetijd van fluvoxamine is na een enkelvoudige dosis 13 tot 15 uur. Na meervoudige toediening is de plasmahalfwaardetijd verlengd tot 17-22 uur.<sup>7</sup>

Bij leverfunctiestoornis moet de behandeling met een lage dosering worden begonnen.<sup>7</sup>

In een studie van de Vries et al.<sup>8</sup> werden de farmacokinetische eigenschappen van fluvoxamine bij zes gezonde jonge vrijwilligers (leeftijd 25-31 jaar) vergeleken met 14 gezonde oude vrijwilligers (leeftijd 63-77 jaar). De auteurs lieten zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij jongeren gemiddeld 22 uur (range 15-29 uur) en bij ouderen 25 uur (range 16-34 uur) was. Dit verschil was niet statistisch significant.

In een single-dose studie van Orlando et al.<sup>9</sup> werden de farmacokinetische eigenschappen van fluvoxamine bij tien jongeren (gemiddelde leeftijd  $35 \pm 7$  jaar), tien ouderen (gemiddelde leeftijd  $73 \pm 7$  jaar) en tien ouderen met chronisch hartfalen (gemiddelde leeftijd  $79 \pm 6$  jaar) met elkaar vergeleken. De auteurs concludeerden dat de eliminatiehalfwaardetijd van fluvoxamine bij ouderen met 63% was verlengd. Daarnaast was de klaring van fluvoxamine bij ouderen gehalveerd in vergelijking met jongeren. Er werd geen verdere reductie van de klaring in de groep ouderen met chronisch hartfalen gezien.

## **Fluvoxamine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

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

Fluvoxamine wordt in de lever voornamelijk door oxidatieve demethylering door CYP2D6 omgezet in ten minste negen inactieve metabolieten. De metabolieten van fluvoxamine worden met de urine uitgescheiden.<sup>7</sup>

Er zijn geen aanwijzingen dat de farmacokinetische eigenschappen van fluvoxamine wijzigen bij een verminderde nierfunctie. Fluvoxamine wordt alleen in de vorm van inactieve metabolieten via de nieren uitgescheiden.<sup>10</sup>

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosering of het doseerinterval van fluvoxamine niet noodzakelijk.<sup>10</sup>

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

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

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

Fluvoxamine kan vaak (1-10%) obstipatie, droge mond en soms (0,1-1%) hallucinaties en verwardheid veroorzaken.<sup>11</sup>

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

Fluvoxamine kan vaak (1-10%) slaperigheid veroorzaken.<sup>11</sup>

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

Fluvoxamine kan soms (0,1-1%) lichte orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>11</sup>

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

Fluvoxamine kan vaak (1-10%) slaperigheid, duizeligheid en soms (0,1-1%) lichte orthostatische hypotensie, extrapiramidale symptomen en spierzwakte veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden. Bij gebruik van SSRI's, vooral boven de leeftijd van 50 jaar, neemt het risico op botfracturen toe.<sup>11</sup>

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Fluvoxamine kan vaak (1-10%) palpaties/tachycardie en soms (0,1-1%) lichte orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>11</sup>

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

Zelden is bij gebruik van fluvoxamine de bijwerking hemorragie gemeld.<sup>11</sup>

SSRI's remmen de heropname van serotonine door trombocyten, waardoor het bloedingsrisico wordt verhoogd.<sup>7</sup>

## **Fluvoxamine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

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

Fluvoxamine kan soms hallucinaties en verwardheid veroorzaken.<sup>11</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

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

Fluvoxamine kan zeer vaak (> 10%) misselijkheid, vaak (1-10%) obstipatie, diarree, buikpijn, droge mond, dyspepsie en anorexie veroorzaken.<sup>11</sup> Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

## **Ervaring**

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

Ja

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

In de NHG standaard ‘depressieve stoornis’ wordt de voorkeur gegeven aan fluvoxamine, paroxetine en sertraline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan.

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

Fluvoxamine is sinds 1985 internationaal in de handel.<sup>5</sup> Met fluvoxamine is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 1 maal daags (doseringen > 150 mg per dag in 2-3 giften over de dag)

### **Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen: ja

## **Referenties**

- [1] Wilde MI, Plosker GL, Benfield P. Fluvoxamine An Updated Review of its Pharmacology, and Therapeutic Use in Depressive Illness. *Drugs* 1993; 46(5): 895-924. [2] Martin AJ, Tebbs VM, Ashford JJ. Affective disorders in general practice. Treatment of 6000 patients with fluvoxamine. *Pharmatherapeutica* 1987;5:40-49.

## **Fluvoxamine    ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [3] Stollmaier W, Cimander KF, Wagner W. Efficacy and tolerance of fluvoxamine (Fevarin<sup>®</sup>) in depressive syndromes in the practice. The results of a multicentred study on 2296 patients. *Nervenheilkunde* 1989; 8:247-252.
- [4] Rossini D, Serretti A, Franchini L, et al. Sertraline Versus Fluvoxamine in the Treatment of Elderly Patients With Major Depression. *J Clin Psychopharm* 2005; 25(5): 471-475.
- [5] Wakelin JS. Fluvoxamine in the Treatment of the Older Depressed Patient; Double-blind, Placebo-controlled data. *Int Clin Psychopharmacol* 1986; 1: 221-230.
- [6] Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J Affect Disord* 2002; 69: 47-52.
- [7] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [8] de Vries MH, Raghoobar M, Mathlener IS, et al. Single and Multiple Oral Dose Fluvoxamine Kinetics in Young and Elderly Subjects. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 493-498.
- [9] Orlando R, De Martin S, Andrighetto L, et al. Fluvoxamine pharmacokinetics in healthy elderly subjects and elderly patients with chronic heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69(3): 279-286.
- [10] Verminderde Nierfunctie; doseringsadviezen voor geneesmiddelen, 2009 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.
- [11] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.

## **Mirtazapine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

### **Effectiviteit**

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

In een studie van Schatzberg et al.<sup>1</sup> werd gedurende acht weken de effectiviteit en verdraagbaarheid van mirtazapine (n = 126, gemiddelde leeftijd 71,7 jaar) in vergelijking met paroxetine (n = 120, gemiddelde leeftijd 72,0 jaar) onderzocht voor de behandeling van depressieve ouderen. De verdraagbaarheid werd gemeten aan de hand van ongewenste voorvallen. De gemiddelde dagdoseringen van mirtazapine en paroxetine waren aan het einde van de studieperiode 25,7 mg respectievelijk 26,5 mg. Gedurende de studieperiode rapporteerde in totaal 79,7% respectievelijk 82,5% van de patiënten in de mirtazapine- en paroxetinegroep een aan de behandeling gerelateerde ongewenste gebeurtenis. Significant meer patiënten in de mirtazapinegroep rapporteerde de bijwerkingen gewichtstoename (10,9% vs. 0%) en droge mond (26,6% vs. 10,3%). In de paroxetinegroep rapporteerden significant meer patiënten de bijwerkingen misselijkheid (19,0% vs. 6,3%), tremor (11,1% vs. 3,9%) en flatulentie (11,9% vs. 3,1%). In totaal beëindigden gedurende de eerste acht weken 22,7% respectievelijk 31% van de patiënten in de mirtazapine- en paroxetinegroep de behandeling vanwege bijwerkingen.

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

CFH advies: bij de behandeling van een depressie geschiedt de keuze van een geneesmiddel op basis van de ernst van de depressie, comorbiditeit, bijwerkingen, ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de TCA's.

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

Geen relevante gegevens gevonden

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

Niet van toepassing

### **Veiligheid**

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

De zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen slaperigheid, sedatie, toename van eetlust en gewicht en droge mond zijn het belangrijkste voor de kwetsbare oude patiënt. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, tremor, misselijkheid, braken, diarree, gewrichtspijn/spierpijn, rugpijn, (orthostatische) hypotensie, verergering of ontstaan van angst en slapeloosheid en vermoeidheid het meest van belang.

## **Mirtazapine** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

De soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen syncope, verwardheid, agitatie, hallucinaties en psychomotorische rusteloosheid zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Verder zijn de bijwerkingen hyponatriëmie (vooral bij ouderen), SIADH, suïcidale gedachten en -gedrag, convulsies en serotoninesyndroom gemeld.<sup>2</sup>

Bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn enkele gevallen van agranulocytose met dodelijke afloop gemeld.<sup>3</sup>

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

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Mirtazapine + fluvoxamine

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

De contra-indicatie prostaathyperplasie is voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De eliminatiehalfwaardetijd van mirtazapine is 20 tot 40 uur.<sup>3</sup>

In een review van Holm et al.<sup>4</sup> werd een studie gevonden waarin de farmacokinetische eigenschappen van 41 gezonde volwassenen (leeftijd 25-48 jaar) en ouderen (leeftijd 65-71 jaar) werden vergeleken. De auteurs concludeerden dat geslacht en leeftijd geen klinisch significant effect hebben op de farmacokinetische eigenschappen van mirtazapine.

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

Mirtazapine wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en CYP3A4 en in mindere mate door CYP1A2. Het wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd tot het actieve desmethylmirtazapine en vervolgens tot inactieve hydroxymetabolieten die worden geglycuronideerd. Mirtazapine wordt voor ongeveer 75% met de urine uitgescheiden.

Bij een verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 40 ml/min) neemt volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP de klaring met 30% af. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min neemt de klaring met 50% af. Bij verminderde nierfunctie aanpassing van de dosis of het doseerinterval niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven. Mirtazapine wordt gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders.<sup>5</sup>

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

Nee

# **Mirtazapine** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

## **Farmacodynamische beoordeling**

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

Mirtazapine heeft een relatief zwakke anticholinerge werking.<sup>3</sup>

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

Mirtazapine kan zeer vaak (> 10%) slaperigheid en sedatie veroorzaken.<sup>2</sup>

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

Mirtazapine kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>2</sup>

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

Mirtazapine kan zeer vaak (>10%) slaperigheid, sedatie en vaak (1-10%) duizeligheid, orthostatische hypotensie en soms (0,1-1%) syncope veroorzaken.<sup>2</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Mirtazapine kan vaak (1-10%) (orthostatische) hypotensie veroorzaken.<sup>2</sup>

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

Niet bekend

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

Mirtazapine kan soms (0,1-1%) verwardheid en hallucinaties veroorzaken.<sup>2</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

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

Mirtazapine kan zeer vaak (>10%) toename van eetlust en gewicht, droge mond en vaak (1-10%) misselijkheid, braken en diarree veroorzaken.<sup>2</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

## **Ervaring**

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

Ja

## **Mirtazapine** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

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

In de multidisciplinaire richtlijn depressie worden amitriptyline, nortriptyline, clomipramine, imipramine en mirtazapine genoemd. In de NHG-standaard ‘depressieve stoornis’ wordt de voorkeur gegeven aan amitriptyline, imipramine of nortriptyline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan. Bij een tevens aanwezige angststoornis heeft clomipramine de voorkeur. Bij ouderen verdient volgens de NHG-standaard nortriptyline de voorkeur boven amitriptyline.

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

Mirtazapine is sinds 1994 internationaal in de handel. Met mirtazapine is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 1-2 maal per dag

### **Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen: ja

Smelttablet

Drank

### **Referenties**

- [1] Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Double-Blind Randomized Comparison of Mirtazapine and Paroxetine in Elderly Depressed Patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(5): 541-550.
- [2] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.
- [3] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [4] Holm KJ, Markham A. Mirtazapine, A review of its Use in Major Depression. *Drugs* 1999; 57(4): 607-631.
- [5] Verminderde Nierfunctie; doseringsadviezen voor geneesmiddelen, 2009 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.



### Effectiviteit

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

##### *Actief gecontroleerde studies*

In een dubbelblinde studie van Schöne et al.<sup>1</sup> (n = 106, gemiddelde leeftijd 74 jaar), werd paroxetine (20-40 mg) gedurende zes weken vergeleken met fluoxetine (20-60 mg). De effectiviteit werd in week 1, 3 en 6 gemeten aan de hand van de HDRS<sub>21</sub>, de MADRS en de CGI. Paroxetine en fluoxetine lieten beiden een bescheiden reductie van de HDRS<sub>21</sub>- en MADRS score zien. De HDRS<sub>21</sub> eindscores voor paroxetine en fluoxetine waren hoog, namelijk 20 respectievelijk 23. Op basis van de HDRS<sub>21</sub> eindscore was paroxetine, aan het einde van week drie, significant effectiever dan fluoxetine. Op basis van de MADRS score werd geen significant verschil in effectiviteit tussen beide middelen aangetoond. Aan het einde van de studieperiode, was het aantal responders in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep. De effectiviteit van fluoxetine en paroxetine was niet significant verschillend wanneer als uitkomstmaat het aantal patiënten met een uiteindelijke HDRS<sub>21</sub> score ≤ 11 of een CGI score ≤ 2 werd gebruikt.

In een open-label studie van Trappler et al.<sup>2</sup> werd, gedurende 12 weken, de effectiviteit van drie verschillende SSRI's bij de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd 80-98 jaar) met elkaar vergeleken. De patiënten werden behandeld met fluoxetine 10-30 mg (n = 23), paroxetine 10-30 mg (n = 16) of sertraline 50-150 mg (n = 11). In de gehele groep (n = 50) was het percentage responders 42%. Gemiddeld werd de HDRS<sub>21</sub> score met 36% verminderd. Wanneer fluoxetine, paroxetine en sertraline onderling werden vergeleken werd geen significant verschil in effectiviteit gevonden. Wanneer verschillende subgroepen onderling werden vergeleken waren fluoxetine, paroxetine en sertraline significant effectiever bij depressieve patiënten zonder aandoening van het centrale zenuwstelsel (Alzheimer of vasculaire dementie) in vergelijking met patiënten met een depressie secundair aan Alzheimer of vasculaire dementie. Het percentage responders en de gemiddelde verlaging van de initiële HDRS<sub>21</sub> was bij depressieve patiënten zonder Alzheimer of vasculaire dementie 93% respectievelijk 63% en bij depressieve patiënten met Alzheimer of vasculaire dementie 20% respectievelijk 19%.

In de groep depressieve patiënten met een aandoening van het centrale zenuwstelsel liet 8% van de Alzheimer patiënten (n = 12) en 6% van de patiënten met vasculaire dementie (n = 17) een ≥ 50% reductie van de HDRS<sub>21</sub> score zien in vergelijking met 83% van de patiënten met een depressie secundair aan een medische aandoening. Deze resultaten bevestigen volgens de auteurs eerdere verklaringen dat antidepressiva mogelijk minder effectief zijn bij ouderen met een depressie secundair aan dementie.

In een enkelblinde studie van Mazeh et al.<sup>3</sup> (n = 30) werd, gedurende acht weken, de effectiviteit en de verdraagbaarheid van venlafaxine in vergelijking met paroxetine onderzocht bij oude patiënten (gemiddelde leeftijd 75, 9 jaar) die niet adequaat reageerden op tenminste twee eerdere behandelingen met antidepressiva. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de CGI, de

## **Paroxetine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

HDRS<sub>21</sub> en de GDS. De gemiddelde dagdoseringen van venlafaxine en paroxetine waren 165 mg (75-300 mg) respectievelijk 26 mg (10-60 mg). Beide middelen lieten een significante verbetering van de HDRS<sub>21</sub> score zien. Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de venlafaxinegroep significant groter (60% vs. 33%). In totaal liet 26,7% van de patiënten in de venlafaxinegroep in vergelijking met 53,3% in de paroxetinegroep geen respons op de behandeling zien. Op basis van de CGI- en HDRS<sub>21</sub> score was venlafaxine significant effectiever dan paroxetine. Bij beide behandelingen werden gedurende de studieperiode geen ernstige bijwerkingen geobserveerd.

In een studie van Hwang et al.<sup>4</sup> (n = 99, gemiddelde leeftijd 75,4 jaar) werd gedurende vier weken de effectiviteit van venlafaxine (75-150 mg per dag) voor de behandeling van depressieve Chinese ouderen vergeleken met paroxetine (20-40 mg per dag). Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de venlafaxinegroep vergelijkbaar met het percentage responders in de paroxetinegroep (87,8% respectievelijk 96%).

### *Placebo gecontroleerde studies*

In een RCT van Burrows et al.<sup>5</sup> (n = 24) werd, gedurende acht weken, de effectiviteit van paroxetine 10-30 mg vergeleken met placebo voor de behandeling van oude patiënten (gemiddelde leeftijd 87,9 jaar) met een lichte tot matige depressie. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS<sub>17</sub>, CGI en CS. In de paroxetinegroep werd 56% van de patiënten als “very much improved” of “much improved” geclassificeerd (een CGI-C score van 1 of 2) in vergelijking met 36% in de placebogroep. Dit verschil was niet statistisch significant. De auteurs concludeerden dat paroxetine voor de behandeling van lichte tot matige depressie bij oude patiënten niet significant effectiever is dan placebo.

In een RCT van Rapaport et al.<sup>6</sup> werd, gedurende 12 weken, de effectiviteit van immediate-release (IR) paroxetine (< 40 mg/dag) en controlled-release (CR) paroxetine (> 50 mg/dag) vergeleken met placebo voor de behandeling van ouderen met een late-life depressie (n = 319, gemiddelde leeftijd 70 jaar). De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HAMD<sub>17</sub> en CGI score. Respons (CGI score van 1 of 2), werd in 72%, 65% en 52% van de patiënten in de paroxetine CR- respectievelijk paroxetine IR- en placebogroep behaald. 43%, 44% en 26% van de patiënten in de paroxetine CR-, paroxetine IR- en placebogroep bereikte remissie (HADM<sub>17</sub> totale score ≤ 7). De auteurs concludeerden dat paroxetine IR en -CR effectief zijn voor de behandeling van ouderen met een late-life depressie.

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

CFH advies: bij de behandeling van een depressie geschiedt de keuze van een antidepressivum op basis van de ernst van de aandoening, comorbiditeit, bijwerkingen, de ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de TCA's.

## **Paroxetine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

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

Geen relevante gegevens gevonden

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

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

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

De zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerking misselijkheid en de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen slaperigheid, spierzwakte, duizeligheid, sensorische aandoeningen, visusstoornissen, obstipatie, diarree, droge mond, asthenie en verminderde eetlust voor de kwetsbare patiënt het meest belangrijk. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn abnormale bloedingen (voornamelijk van huid en slijmvliezen), verwarring, hallucinaties, extrapiramidale aandoeningen, tachycardie, voorbijgaande stijging of daling van de bloeddruk, posturale hypotensie en urineretentie voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Zelden (0,01-0,1%) kan hyponatriëmie met name bij ouderen en bij gebruik van diuretica (dit kan samenhangen met SIADH), acathasie en bradycardie optreden. Van de zeer zelden (< 0,01%) voorkomende bijwerkingen is de bijwerkingen gastro-intestinale bloeding voor de kwetsbare ouderen het belangrijkste

In een dubbelblinde studie van Schöne et al.<sup>1</sup> (n = 106, gemiddelde leeftijd 74 jaar), werd paroxetine (20-40 mg) gedurende zes weken vergeleken met fluoxetine (20-60 mg). De cognitieve functie van de patiënten werd in week 1, 3 en 6 onderzocht aan de hand van de Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG) en de Mini-Mental State Examination (MMSE). In week 2, 3, 4 en 6 werd, doormiddel van een symptomen checklist en de rapportage van bijwerkingen, de verdraagbaarheid van beide middelen bepaald. Op basis van de SCAG score lieten paroxetine en fluoxetine een verbetering van de cognitieve functies zien. In week drie was dit effect in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep. Er werd geen significant verschil in incidentie van bijwerkingen tussen paroxetine en fluoxetine gevonden.

In een dubbelblinde studie van Cassano et al.<sup>7</sup> (n = 242, gemiddelde leeftijd 75,4 jaar) werd, gedurende één jaar, het effect van paroxetine (20-40 mg per dag) en fluoxetine (20-60 mg per dag) op de cognitieve functies van depressieve ouderen onderzocht. De cognitieve functie werd onderzocht aan de hand van de Buschke Selective Reminding Test, de Blessed Information and Memory Test (BIMT), de Clifton Assessment Schedule (CLAS), de Cancellation Task Test, de Wechsler Paired Word (WPW) Test en de MMSE. Aan het eind van de studieperiode werd een significante verbetering van een aantal cognitieve functies, namelijk aandacht, geheugen en leervermogen geobserveerd. De auteurs concludeerden dat fluoxetine en paroxetine geen nadelig effect op de cognitieve functies van depressieve ouderen lieten zien.

## **Paroxetine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

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

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Paroxetine/fluoxetine + dextromethorfan
- Ritonavir + antidepressiva
- Antidepressiva tricyclisch + SSRI's/ duloxetine
- NSAID's (Excl. Coxib's) + SSRI's/ trazodon
- MAO-remmers + antidepressiva serotonergwerkend
- Moclobemide + antidepressiva serotonergwerkend
- Cyproheptadine + SSRI's
- Sumatriptan + SSRI's
- SSRI's/ venlafaxine + tramadol
- SSRI's/ venlafaxine + linezolid
- Metoprolol + CYP2D6-remmers
- Perfenazine + CYP2D6-remmers
- SSRI's/ venlafaxine + thiazides
- Darunavir/fosamprenavir + 'let op effectiviteit' middelen
- SSRI's / venlafaxine + pethidine
- Cumarines + serotonine-heropnameremmers
- Tamoxifen + SSRI's (excl. fluvoxamine)
- Pimozide + SSRI's
- SSRI's + oxycodon
- SSRI's + fentanyl

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

KNMP Kennisbank Contraïndicaties: Ja/Ja

- Brugada
- Diabetes mellitus
- Epilepsie
- Lang-QT-intervalsyndroom
- Ulcus pepticum

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De eliminatiehalfwaardetijd van paroxetine is ongeveer 24 uur.<sup>8</sup> De maximale dagdosering bij ouderen is 40 mg. Bij leverfunctiestoornis wordt geadviseerd de dosering te beperken tot het lage uiteinde van het doseringsbereik.<sup>8</sup>

## **Paroxetine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Een studie van Lundmark et al.<sup>9</sup> liet zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen (leeftijd 60-82 jaar) na enkel- en meervoudige doseringen van paroxetine 20 mg gemiddeld 18 respectievelijk 30 uur was. De eliminatiehalfwaardetijd na enkel- en meervoudige doseringen van paroxetine 30 mg was gemiddeld 18 respectievelijk 38 uur. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde vrijwilligers (leeftijd 21-44 jaar) was na enkel- en meervoudige doseringen van paroxetine 30 mg gemiddeld 10,5 respectievelijk 20,9 uur. Alleen na meervoudige doseringen van paroxetine 30 mg was het verschil statistisch significant. De auteurs concludeerden dat de meerderheid van de depressieve ouderen een verlengde eliminatiehalfwaardetijd met een grote variabiliteit laat zien. Echter, de klinische relevantie van deze verlenging is nog onduidelijk.

Een studie van Bayer et al.<sup>10</sup> liet zien dat de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd na meervoudige doseringen van paroxetine 20 mg bij jongeren gemiddeld 17,4 uur (n = 20) en bij ouderen gemiddeld (n = 16) 29,5 uur was. Beide groepen lieten een grote interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische eigenschappen zien.

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

Paroxetine wordt in de lever, gedeeltelijk door CYP2D6, omgezet tot inactieve metabolieten. Het heeft een niet-lineair metabolisme bij verhoging van de dosering en een langere behandelingsduur door verzadiging van CYP2D6 en remming van het eigen metabolisme door CYP2D6. 64% van de dosis wordt uitgescheiden met de urine, waarvan minder dan 2% in onveranderde vorm. Ongeveer 36% wordt uigescheiden met de feces, waarvan minder dan 1% in onveranderde vorm.<sup>8</sup>

Bij een verminderde nierfunctie neemt de area under the curve (AUC) van paroxetine toe met een grote interindividuele variabiliteit. Paroxetine wordt altijd gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders.<sup>11</sup>

Een studie van Doyle et al.<sup>12</sup> liet zien dat de gemiddelde maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en de AUC na één dosis paroxetine 30 mg toeneemt bij het verminderen van de nierfunctie. Vanwege de grote interindividuele variabiliteit was het verschil in  $C_{max}$  tussen gezonde vrijwilligers (creatinine klaring > 100 ml/min) en patiënten met een verminderde nierfunctie (60-80 ml/min, 30-60 ml/min en < 30 ml/min) niet statistisch significant. Het verschil in AUC was alleen statistisch significant tussen de groep patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min en de twee groepen met een creatinineklaring > 100 ml/min en 60-80 ml/min. De gemiddelde halfwaardetijd in de groep met een creatineklaring < 30 ml/min was 50% langer in vergelijking met de overige drie groepen. Vanwege de grote interindividuele variabiliteit was het verschil tussen de groepen echter niet statistisch significant.

Bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassing van de dosering of het doseerinterval volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP niet noodzakelijk.<sup>11</sup>

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

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

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

Paroxetine kan vaak (1-10%) slaperigheid, agitatie, visusstoornissen, droge mond, obstipatie, soms (0,1-1%) verwarring, hallucinaties, mydriasis en urineretentie veroorzaken.<sup>13</sup>

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

Paroxetine kan vaak (1-10%) slaperigheid veroorzaken.<sup>13</sup>

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

Paroxetine kan soms (0,1-1%) voorbijgaande stijging of daling van de bloeddruk en posturale hypotensie veroorzaken.<sup>13</sup>

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

Paroxetine kan vaak (1-10%) slaperigheid, spierzwakte, duizeligheid en visusstoornissen veroorzaken.<sup>13</sup> Deze bijwerkingen kunnen de motoriek van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Paroxetine kan soms (0,1-1%) tachycardie, voorbijgaande stijging of daling van de bloeddruk en posturale hypotensie veroorzaken. Zelden kan (0,01-0,1%) paroxetine bradycardie veroorzaken.<sup>13</sup> Verder kan paroxetine verlenging van het QT-interval veroorzaken.<sup>8</sup>

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

Paroxetine kan soms (0,1-1%) abnormale bloedingen (voornamelijk van huid en slijmvliezen) en zeer zelden (<0,01%) trombocytopenie en gastro-intestinale bloedingen veroorzaken.<sup>13</sup> SSRI's remmen de heropname van serotonine door trombocyten, waardoor het bloedingsrisico wordt verhoogd.<sup>8</sup>

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

Paroxetine kan soms (0,1-1%) verwarring en hallucinaties veroorzaken.<sup>13</sup> Deze bijwerkingen kunnen de cognitie van de kwetsbare oude patiënt mogelijk negatief beïnvloeden.

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

Paroxetine kan zeer vaak (>10%) misselijkheid, vaak (1-10%) obstipatie, diarree, droge mond en verminderde eetlust veroorzaken.<sup>13</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

# **Paroxetine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

## **Ervaring**

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

Ja

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

In de NHG standaard 'depressieve stoornis' wordt de voorkeur gegeven aan fluvoxamine, paroxetine en sertraline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan.

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

Paroxetine is sinds 1991 internationaal in de handel.<sup>8</sup> Met paroxetine is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

Oraal: 1 maal daags

**Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen: nee

Tablet filmomhuld, fijnmalen: nee

Suspensie

## **Referenties**

- [1] Schöne W, Ludwig M. A Double-Blind Study of Paroxetine Compared With Fluoxetine in Geriatric Patients With Major Depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(6, suppl 2): 34S-39S.
- [2] Trappler B, Cohen CI. Use of SSRIs in "Very Old" Depressed Nursing Home Residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6:83-89.
- [3] Mazeh D, Shahal B, Aviv A, et al. A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine in elderly patients suffering from resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6): 371-375.
- [4] Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ. Comparison study of venlafaxine and paroxetine for the treatment of depression in elderly Chinese inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 189-190.
- [5] Burrows AB, Salzman C, Satlin A, et al. A randomized placebo-controlled trial of paroxetine in nursing home residents with non-major depression. *Depression and Anxiety* 2002; 15: 102-110.

## **Paroxetine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [6] Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, et al. Efficacy of Controlled-Release Paroxetine in the Treatment of Late-Life Depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1065-1074.
- [7] Cassano GB, Puco F, Scapicchio PL, et al. Paroxetine and Fluoxetine Effects On Mood and Cognitive Functions in Depressed Nondemented Elderly Patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(5): 396-402.
- [8] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [9] Lundmark J, Thomsen IS, Fjord-Larsen T, et al. Paroxetine: pharmacokinetic and antidepressant effect in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (suppl 350): 76-80.
- [10] Bayer AJ, Roberts NA, Allen EA, et al. The pharmacokinetics of paroxetine in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (suppl 350): 85-86.
- [11] Verminderde Nierfunctie; doseringsadviezen voor geneesmiddelen, 2009 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.
- [12] Doyle GD, Laher M, Kelly JG, et al. The pharmacokinetics of paroxetine in renal impairment. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (suppl 350): 89-90.
- [13] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.



### **Effectiviteit**

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

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen sertraline en paroxetine voor de behandeling van depressieve kwetsbare ouderen.

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een RCT van Newhouse et al.<sup>1</sup> (n = 236, leeftijd ≥ 60 jaar) werd sertraline (50-100 mg) gedurende 12 weken vergeleken met fluoxetine (20-40 mg). De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de HDRS<sub>24</sub> en de CGI score. Sertraline en fluoxetine gaven een significante verbetering op beide schalen. Het percentage responders was 73% in de sertralinegroep in vergelijking met 71% in de fluoxetinegroep en niet significant verschillend.

Een subgroep analyse van Finkel et al.<sup>2</sup> liet zien dat fluoxetine (n = 33) en sertraline (n = 42) ook effectief zijn bij de behandeling van depressieve ouderen tussen de 70 en 94 jaar oud. Vanaf week zes was het percentage responders in de sertralinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep (58,5 vs. 42,4%).

In een open-label studie van Trappler et al.<sup>3</sup> werd, gedurende 12 weken, de effectiviteit van drie verschillende SSRI's bij de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd 80-98 jaar) met elkaar vergeleken. De patiënten werden behandeld met fluoxetine 10-30 mg (n = 23), paroxetine 10-30 mg (n = 16) of sertraline 50-150 mg (n = 11). In de gehele groep (n = 50) was het percentage responders 42%. Gemiddeld werd de HDRS<sub>21</sub> score met 36% verminderd. Wanneer fluoxetine, paroxetine en sertraline onderling werden vergeleken werd geen significant verschil in effectiviteit gevonden.

Wanneer verschillende subgroepen onderling werden vergeleken waren fluoxetine, paroxetine en sertraline significant effectiever bij depressieve patiënten zonder aandoening van het centrale zenuwstelsel (Alzheimer of vasculaire dementie) in vergelijking met patiënten met een depressie secundair aan Alzheimer of vasculaire dementie. Het percentage responders en de gemiddelde verlaging van de initiële HDRS<sub>21</sub> was bij depressieve patiënten zonder Alzheimer of vasculaire dementie 93% respectievelijk 63% en bij depressieve patiënten met Alzheimer of vasculaire dementie 20% respectievelijk 19%.

In de groep depressieve patiënten met een aandoening van het centrale zenuwstelsel liet 8% van de Alzheimer patiënten (n = 12) en 6% van de patiënten met vasculaire dementie (n = 17) een ≥ 50% reductie van de HDRS<sub>21</sub> score zien in vergelijking met 83% van de patiënten met een depressie secundair aan een medische aandoening. Deze resultaten bevestigen volgens de auteurs eerdere verklaringen dat antidepressiva mogelijk minder effectief zijn bij ouderen met een depressie secundair aan dementie.

In een studie van Rossini et al.<sup>4</sup> werd sertraline 150 mg (n = 39) gedurende zeven weken vergeleken met fluvoxamine 200 mg (n = 45) bij de behandeling van depressieve ouderen met een gemiddelde leeftijd van 67,80 respectievelijk 68,24 jaar. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS<sub>21</sub>. Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de sertraline- en

## **Sertraline** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

fluvoxaminegroep 55,6% respectievelijk 71,8%, maar niet significant verschillend. De auteurs concludeerden dat sertraline en fluvoxamine beiden effectief waren voor de behandeling van depressieve ouderen.

### *Placebo gecontroleerde studie*

In een RCT van Schneider et al.<sup>5</sup> werd de effectiviteit van sertraline 50-100 mg per dag (n = 371) gedurende acht weken vergeleken met placebo (n = 376) voor de behandeling van depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd 70 jaar). De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS<sub>17</sub>, CGI improvement score en de CGI severity score. Op alle scores was sertraline significant effectiever dan placebo. Vanwege bijwerkingen is 8% van de patiënten in de sertralinegroep in vergelijking met 2% in de placebogroep vroegtijdig met de behandeling gestopt.

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

CFH advies: bij de behandeling van een depressie geschiedt de keuze van een antidepressivum op basis van de ernst van de aandoening, comorbiditeit, bijwerkingen, de ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de TCA's.<sup>6</sup>

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

Geen relevante gegevens gevonden

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

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

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

Van de zeer vaak (> 10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, slaperigheid, droge mond, misselijkheid en diarree voor de voor de kwetsbare oude patiënt het meest belangrijk. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn anorexie, obstipatie, buikpijn, dyspepsie en van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen infectie van de bovenste luchtwegen, hallucinaties, tachycardie, hypertensie, spierzwakte, urineretentie, mictiestoornis en gewichtsverandering zijn voor de kwetsbare oude patiënt belangrijk. Van de overige gemelde bijwerkingen zijn hyponatriëmie, abnormale bloedingen, trombocytopenie, bewegingsstoornissen en een veranderde bloedplaatjesfuncties van belang.

In een studie van Finkel et al.<sup>2</sup> (n = 75, leeftijd 70-94 jaar) werd gedurende 12 weken de effectiviteit en veiligheid van fluoxetine (20-40 mg) vergeleken met sertraline (50-100 mg) voor de behandeling van depressieve ouderen. Gedurende de studieperiode gaf sertraline in vergelijking met fluoxetine een grotere verbetering van sommige cognitieve functies. De patiënten in de fluoxetinegroep hadden meer

## **Sertraline** **[‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

gewichtsverlies dan de patiënten in de sertralinegroep. De bijwerking trillen kwam in de sertralinegroep significant vaker voor in vergelijking met de fluoxetinegroep.

In een RCT van Oslin et al.<sup>7</sup> (n = 52) werd gedurende tien weken de effectiviteit en veiligheid van venlafaxine (< 150 mg per dag) vergeleken met sertraline (< 100 mg per dag) voor de behandeling van depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd 82,5 jaar). In de venlafaxinegroep beëindigden meer patiënten de behandeling vroegtijdig in vergelijking met de sertralinegroep (17/27 vs. 5/25). De effectiviteit van beide behandelingen was niet significant verschillend. De auteurs concludeerden dat venlafaxine in vergelijking met sertraline minder goed werd verdragen en hierdoor mogelijk minder veilig is dan sertraline.

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

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Ritonavir + antidepressiva
- Antidepressiva tricyclisch + SSRI's/ duloxetine
- NSAID's (Excl. Coxib's) + SSRI's/ trazodon
- Clozapine + fluvoxamine/fluoxetine/sertraline
- MAO-remmers + antidepressiva serotonergwerkend
- Moclobemide + antidepressiva serotonergwerkend
- Cyproheptadine + SSRI's
- Sumatriptan + SSRI's
- SSRI's/ venlafaxine + tramadol
- SSRI's/ venlafaxine + linezolid
- SSRI's/ venlafaxine + thiazides
- Darunavir/foamprenavir + 'let op effectiviteit' middelen
- SSRI's / venlafaxine + pethidine
- Cumarines + serotonine-heropnameremmers
- Tamoxifen + SSRI's (excl. fluvoxamine)
- Pimozide + SSRI's
- SSRI's + oxycodon
- SSRI's + fentanyl

## **Sertraline** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

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

KNMP Kennisbank Contraïndicaties: Ja/Ja

- Diabetes mellitus
- Epilepsie
- Lang-QT-intervalsyndroom
- Ulcus pepticum

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De eliminatiehalfwaardetijden van sertraline en de inactieve metaboliet desmethylsertraline zijn respectievelijk ongeveer 26 en 62-104 uur. Bij leverfunctiestoornis is de halfwaardetijd verlengd en de AUC drie keer verhoogd.<sup>8</sup>

In een niet-geblindeerde studie van Ronfeld et al.<sup>9</sup> werden de farmacokinetische eigenschappen van sertraline bij 22 jongeren (leeftijd 18-45 jaar) en 22 ouderen (leeftijd > 65 jaar) met elkaar vergeleken. De eliminatiehalfwaardetijd van sertraline bij jonge vrouwen, oude vrouwen en oude mannen was gelijk (32,1 tot 36,7 uur), maar korter bij jonge mannen (22,4 uur). De gemiddelde maximale plasmaconcentratie en de gemiddelde area under the curve (AUC) van sertraline en de metaboliet desmethylsertraline waren bij jonge vrouwen en oude vrouwen en oude mannen ook gelijk, maar ongeveer 25% lager bij jonge mannen. Het effect van leeftijd op de farmacokinetische eigenschappen van sertraline en desmethylsertraline was niet significant.

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

Sertraline wordt door CYP2C19 gemetaboliseerd tot het inactieve desmethylsertraline en in de vorm van metabolieten met de urine en feces uitgescheiden.<sup>8</sup>

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

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

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

Sertraline kan zeer vaak (>10%) moeheid, slaperigheid, droge mond en vaak (1-10%) obstipatie en agitatie, soms (0,1-1%) hallucinaties, urineretentie, mictiestoornissen veroorzaken.<sup>6</sup>

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

Sertraline kan zeer vaak (>10%) slaperigheid en moeheid veroorzaken.<sup>6</sup>

## **Sertraline      [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

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

SSRI's, waaronder sertraline, kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>6</sup>

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

Sertraline kan zeer vaak (>10%) moeheid, duizeligheid en soms (0,1-1%) spierzwakte veroorzaken.<sup>6</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden. Bij gebruik van SSRI's, vooral boven de leeftijd van 50 jaar, neemt het risico op botfracturen toe.<sup>6</sup>

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Sertraline kan soms (0,1-1%) tachycardie, hypertensie en zelden (0,01-0,1%) myocardinfarct en bradycardie veroorzaken.<sup>6</sup> Verder kan sertraline verlenging van het QT-interval veroorzaken.<sup>8</sup>

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

Bij het gebruik van sertraline zijn de bijwerkingen trombocytopenie en abnormale bloedingen gemeld.<sup>6</sup> SSRI's remmen de heropname van serotonine door trombocyten, waardoor het bloedingsrisico wordt verhoogd.<sup>8</sup>

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

Sertraline kan soms (0,1-1%) hallucinaties veroorzaken.<sup>6</sup> Deze bijwerking heeft mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

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

Sertraline kan zeer vaak (>10%) een droge mond, misselijkheid, diarree en vaak (1-10%) obstipatie, buikpijn, dyspepsie en braken veroorzaken.<sup>6</sup> Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

## **Ervaring**

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

Ja

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

In de NHG standaard 'depressieve stoornis' wordt de voorkeur gegeven aan fluvoxamine, paroxetine en sertraline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan.

## **Sertraline** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

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

Sertraline is sinds 1990 internationaal in de handel.<sup>8</sup> Met sertraline is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 1 maal per dag

### **Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen: ja

Concentraat voor drank

## **Referenties**

- [1] Newhouse PA, Krishnan RR, Doraiswamy PM, et al. A Double-Blind Comparison of Sertraline and Fluoxetine in Depressed Elderly Outpatients. *J Clin Psychiatry* 200;61:559-568.
- [2] Finkel SI, Richter EM, Clary CM, et al. Comparative Efficacy of Sertraline vs. Fluoxetine in Patients Age 70 or Over With Major Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:221-227.
- [3] Trappler B, Cohen CI. Use of SSRIs in “Very Old” Depressed Nursing Home Residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6:83-89.
- [4] Rossini D, Serretti A, Franchini L, et al. Sertraline Versus Fluvoxamine in the Treatment of Elderly Patients With Major Depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 471-475.
- [5] Schneider LS, Nelson JG, Clary CM, et al. An 8-Week Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sertraline in Elderly Outpatients With Major Depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1277-1285.
- [6] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.
- [7] Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, et al. Probing the Safety of Medications in the Frail Elderly: Evidence From a Randomized Clinical Trial of Sertraline and Venlafaxine in Depressed Nursing Home Residents. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(8): 875-882.
- [8] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [9] Ronfeld RA, Tremaine LM, Wilner KD. Pharmacokinetics of Sertraline and its *N*-Demethyl Metabolite in Elderly and Young Male and Female Volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32 (suppl 1): 22-30.

### **Effectiviteit**

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

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen trazodon en paroxetine voor de behandeling van depressieve kwetsbare ouderen.

#### *Actief gecontroleerde studie*

In een dubbelblinde studie van Falk et al.<sup>1</sup> (n = 26, leeftijd > 62 jaar) werd gedurende zes weken de effectiviteit en veiligheid van trazodon (50-400 mg per dag) en fluoxetine (20-60 mg per dag) voor de behandeling van depressieve ouderen vergeleken. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS<sub>21</sub> en CGI score. Slechts tien patiënten in de fluoxetinegroep en drie patiënten in de trazodongroep voltooiden de behandeling van zes weken. Het uitvalpercentage in de trazodon- en paroxetinegroep was 75% respectievelijk 23% en hoofdzakelijk te wijten aan milde bijwerkingen of onvoldoende effectiviteit. Ondanks de kleine steekproefomvang en het hoge uitvalpercentage, concludeerden de auteurs dat fluoxetine in en trazodon een vergelijkbare effectiviteit en verdraagbaarheid laten zien bij de behandeling van depressieve ouderen.

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

CFH advies: bij de behandeling van een depressie geschiedt de keuze van een geneesmiddel op basis van de ernst van de depressie, comorbiditeit, bijwerkingen, ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar TCA's.

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

Geen relevante gegevens gevonden

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

Niet van toepassing

### **Veiligheid**

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

Van de meest voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, misselijkheid, braken en andere maag-darmklachten, smaakveranderingen, duizeligheid, hypotensie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang. Van de verder gemelde bijwerkingen zijn dyspneu, anticholinerge effecten zoals droge mond, verminderde maag-darmmotiliteit, accommodatiestoornissen, urineretentie en tachycardie, verwarring, delirium en convulsies het belangrijkste.

## **Trazodon** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

**Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico’s opleveren?**

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Ritonavir + antidepressiva
- Saquinavir + ‘let op’ middelen
- Antidepressiva tricyclisch + SSRI’s/ duloxetine
- Nelfinavir + gecontraïndiceerde middelen
- Indinavir + ‘let op’ middelen
- Darunavir/fosamprenavir + ‘let op’ middelen
- NSAID’s (Excl. Coxib’s) + SSRI’S/ trazodon
- Lopinavir + gecontraïndiceerde middelen
- Atazanavir + gecontraïndiceerde middelen
- Tipranavir + ‘let op’ middelen

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

KNMP Kennisbank Contraïndicaties: Ja/Ja

- Epilepsie
- Lang-QTS
- Porfyrie
- Prostaathyperplasie
- Ulcus pepticum

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De eliminatie van trazodon uit het plasma verloopt bifasisch met een terminale halfwaardetijd van 5-9 uur.<sup>2</sup>

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

Trazodon wordt omgezet in verschillende metabolieten, waaronder de farmacologisch actieve metaboliet chloorfenylpiperazine. Ongeveer 70% wordt hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten met de urine en ongeveer 30% met de feces uitgescheiden.<sup>2</sup>

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

Nee



## Farmacodynamische beoordeling

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

Trazodon heeft een geringe anticholinerge werking en veroorzaakt in geringe mate anticholinerge effecten.<sup>3,4</sup>

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

Trazodon heeft een geringe antihistaminerge werking en kan slaperigheid veroorzaken.<sup>3</sup>

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

Trazodon en de farmacologisch actieve metaboliet chloorfenylpiperazine blokkeren  $\alpha$ -receptoren en kunnen hierdoor orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>3,4</sup>

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

Trazodon kan slaperigheid, duizeligheid, hypotensie en accommodatiestoornissen veroorzaken.<sup>3</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Trazodon kan hypotensie en tachycardie veroorzaken.<sup>3</sup>

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

Bij het gebruik van trazodon is een verhoogd risico op hoge maagdarmbloedingen gevonden, vooral in combinatie met een NSAID.<sup>2</sup>

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

Trazodon kan in geringe mate verwarring en delirium veroorzaken.<sup>3</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

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

Trazodon kan misselijkheid, braken en andere maag-darmklachten, smaakveranderingen en droge mond veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

## Ervaring

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

Ja

## **Trazodon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

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

In de NHG standaard ‘depressieve stoornis’ wordt de voorkeur gegeven aan fluvoxamine, paroxetine en sertraline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan.

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

Trazodon is sinds 1972 internationaal in de handel.<sup>2</sup> Met trazodon is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 2-3 maal per dag na de maaltijd of 1 maal per dag 's avonds

### **Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen: ja

## **Referenties**

- [1] Falk WE, Rosenbaum JF, Otto MW. Fluoxetine Versus Trazodone in Depressed Geriatric Patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1989; 2:208-214.
- [2] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [3] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.
- [4] Preskorn SH. Recent Pharmacologic Advances in Antidepressant Therapy for the Elderly. *Am J Med* 1993; 94 (Suppl 5A): 2S-12S.

### **Effectiviteit**

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

##### *Actief gecontroleerde studie*

In een enkelblinde studie van Mazeh et al.<sup>1</sup> (n = 30) werd, gedurende acht weken, de effectiviteit en de verdraagbaarheid van venlafaxine in vergelijking met paroxetine onderzocht bij oude patiënten (gemiddelde leeftijd 75, 9 jaar) die niet adequaat reageerden op tenminste twee eerdere behandelingen met antidepressiva. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de CGI score, de HDRS<sub>21</sub> en de GDS. De gemiddelde dagdoseringen van venlafaxine en paroxetine waren 165 mg (75-300 mg) respectievelijk 26 mg (10-60 mg). Beide middelen lieten een significante verbetering van de HDRS<sub>21</sub> score zien. Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de venlafaxinegroep significant groter (60% vs. 33%). In totaal liet 26,7% van de patiënten in de venlafaxinegroep in vergelijking met 53,3% in de paroxetinegroep geen respons op de behandeling zien. Op basis van de CGI- en HDRS<sub>21</sub> score was venlafaxine significant effectiever dan paroxetine. Bij beide behandelingen werden gedurende de studieperiode geen ernstige bijwerkingen geobserveerd.

In een studie van Hwang et al.<sup>2</sup> (n = 99, gemiddelde leeftijd 75,4 jaar) werd gedurende vier weken de effectiviteit van venlafaxine (75-150 mg per dag) voor de behandeling van depressieve Chinese ouderen vergeleken met paroxetine (20-40 mg per dag). Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de venlafaxinegroep vergelijkbaar met het percentage responders in de paroxetinegroep (87,8% respectievelijk 96%).

In een studie van Allard et al.<sup>3</sup> werd de effectiviteit en verdraagbaarheid van venlafaxine (75-150 mg per dag) in vergelijking met citalopram (10-20 mg per dag) onderzocht bij ouderen (n = 151, leeftijd 64-89 jaar) met een 'major depression'. De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de MADRS, CGI en GDS score. Aan het einde van de studieperiode bereikte 19% van de patiënten in de venlafaxinegroep en 23% van de patiënten in de citalopramgroep op basis van de MADRS schaal remissie. Dit verschil was niet statistisch significant. Gedurende de studieperiode werden geen klinisch relevante veranderingen van de bloeddruk of onverwachte bijwerkingen geobserveerd en beide behandelingen waren goed verdraagbaar.

In een studie van Schatzberg<sup>4</sup> (n = 300) werd de effectiviteit en veiligheid van venlafaxine (37,5-200 mg), fluoxetine (20-60 mg) en placebo gedurende acht weken vergeleken voor de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd > 65 jaar). De effectiviteit werd onder andere bepaald aan de hand van de HDRS<sub>21</sub>, de MADRS en de CGI score. In zowel de venlafaxine-, sertraline- als placebogroep werd aan het einde van de studieperiode een significante reductie van de baseline HDRS<sub>21</sub> score geobserveerd. Het percentage patiënten in remissie was aan het einde van de studieperiode tussen de drie groepen niet significant verschillend (27% respectievelijk 20% en 24%).

## **Venlafaxine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

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

CFH advies: bij de behandeling van een depressieve episode geschiedt de keuze van een antidepressivum op basis van de ernst van de aandoening, comorbiditeit, bijwerkingen, de ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de TCA's. Venlafaxine heeft geen specifieke therapeutische voordelen boven de andere SSRI's.<sup>5</sup>

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

Geen relevante gegevens gevonden

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

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

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

Van de zeer vaak (> 10%) voorkomende bijwerkingen zijn droge mond en misselijkheid en van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn gewichtsverlies, depersonalisatie, duizeligheid, slapeloosheid, sedatie, tremor, verwardheid, visusstoornissen, hypertensie, anorexie, obstipatie, asthenie en vermoeidheid het belangrijkste. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale bloeding, hallucinaties, coördinatiestoornis, veranderde smaak, orthostatische hypotensie, syncope, tachycardie, diarree en urineretentie voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang. Verder zijn de voor kwetsbare ouderen belangrijke bijwerkingen hyponatriëmie, SIADH, langere bloedingstijd, delirium, extrapiramidale reacties, tardieve dyskinesie, nauwe kamerhoekglaucoom, QT-verlening, ventrikelfibrilleren en tachycardie gemeld.<sup>5</sup>

Het risico op hoge maagdarmbloedingen is enigszins verhoogd. Dit risico lijkt alleen relevant te zijn bij een leeftijd vanaf 80 jaar en bij patiënten die eerder een maagdarmbloeding hebben gehad.<sup>6</sup>

In een RCT van Oslin et al.<sup>7</sup> (n = 52) werd gedurende tien weken de effectiviteit en veiligheid van venlafaxine (< 150 mg per dag) vergeleken met sertraline (< 100 mg per dag) voor de behandeling van depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd 82,5 jaar). In de venlafaxinegroep beëindigden meer patiënten de behandeling vroegtijdig in vergelijking met de sertralinegroep (17/27 vs. 5/25). De effectiviteit van beide behandelingen was niet significant verschillend. De auteurs concludeerden dat venlafaxine in vergelijking met sertraline minder goed werd verdragen en hierdoor mogelijk minder veilig is dan sertraline.

In een studie van Schatzberg<sup>4</sup> (n = 300) werd de effectiviteit en veiligheid van venlafaxine (37,5-200 mg), fluoxetine (20-60 mg) en placebo gedurende acht weken vergeleken voor de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd > 65 jaar). In de venlafaxine-, fluoxetine- en placebogroep beëindigde in totaal 36% respectievelijk 30% en 24% van de patiënten de behandeling vroegtijdig. Dit verschil was

## **Venlafaxine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

niet statistisch significant. Vanwege bijwerkingen beëindigde 27%, 19% en 9% van de patiënten in de venlafaxine-, fluoxetine- respectievelijk placebogroep de behandeling vroegtijdig. Alleen het verschil tussen venlafaxine en placebo was statistisch significant.

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

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteracties: Ja/Ja

- Ritonavir + antidepressiva
- Saquinavir + ‘let op’ middelen
- Indinavir + ‘let op’ middelen
- Atazanavir + ‘let op’ middelen
- Darunavir/fosamprenavir + ‘let op’ middelen
- MAO-remmers + antidepressiva serotonergwerkend
- Moclobemide + antidepressiva serotonergwerkend
- Lopinavir + ‘let op’ middelen
- SSRI's/ venlafaxine + tramadol
- SSRI's/ venlafaxine + linezolid
- Efavirenz + venlafaxine
- Tipranavir + ‘let op’ middelen
- SSRI's/ venlafaxine + thiazides
- SSRI's/ venlafaxine + pethidine
- Nelfinavir + ‘let op’ middelen

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

KNMP Kennisbank Contraïndicaties: Ja/Ja

- Epilepsie
- Lang-QT-intervalsyndroom
- Ulcus pepticum

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De eliminatiehalfwaardetijd van venlafaxine bedraagt 5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve metaboliet O-desmethylvenlafaxine bedraagt 11 uur. Bij lever- en of nierfunctiestoornis is de halfwaardetijd verlengd.<sup>6</sup>

Een studie van Klamerus et al.<sup>8</sup> liet zien dat de eliminatiehalfwaardetijd van venlafaxine en de metaboliet O-desmethylvenlafaxine na enkelvoudige en meervoudige doseringen bij ouderen (n = 18, leeftijd 60-80 jaar) in vergelijking met jongeren (n = 18, leeftijd 21-44 jaar) met 27% was verlengd. Dit verschil was volgens de auteurs statistisch significant, maar klinisch niet relevant.

## **Venlafaxine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

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

Venlafaxine wordt door CYP2D6 gemetaboliseerd tot het actieve O-desmethylvenlafaxine. Venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine worden door CYP3A4 gemetaboliseerd tot N-desmethylvenlafaxine, N,O-didesmethylvenlafaxine en een aantal andere metabolieten. Ongeveer 87% van de toegediende dosering wordt binnen twee dagen met de urine uitgescheiden in onveranderde vorm en in de vorm van metabolieten.<sup>6</sup>

Bij een verminderde nierfunctie neemt de klaring van venlafaxine en de O-desmethylmetaboliet af en is de halfwaardetijd verlengd. Het risico op bijwerkingen is hierdoor verhoogd.<sup>9</sup> Bij een creatinineklaring tussen de 10 ml/min en 30 ml/min adviseert het wetenschappelijk instituut van de KNMP de dosering met 50% te verlagen.<sup>9</sup>

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

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

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

Venlafaxine kan zeer vaak (>10%) droge mond, vaak (1-20%) sedatie, verwardheid, visusstoornissen, obstipatie, verstoorde mictie, palpitation, vermoeidheid en soms (0,1-1%) hallucinaties, agitatie, coördinatiestoornis en urineretentie veroorzaken.<sup>5</sup>

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

Venlafaxine kan vaak (1-10%) sedatie en vermoeidheid veroorzaken.<sup>5</sup>

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

Venlafaxine kan soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>5</sup>

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

Venlafaxine kan vaak (1-10%) duizeligheid, sedatie, visusstoornissen, asthenie en soms (0,1-1%) coördinatiestoornissen en orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>5</sup> Verder is bij het gebruik van venlafaxine de bijwerking extrapiramidale reacties gemeld.<sup>5</sup> De genoemde bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Venlafaxine kan vaak (1-10%) hypertensie, palpitationen en soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie en tachycardie veroorzaken.<sup>5</sup> Verder zijn bij het gebruik van venlafaxine de bijwerkingen QT-verlenging en ventrikelfibrilleren gemeld.<sup>5</sup>

In een studie van Martinez et al.<sup>10</sup> werd onderzocht of het gebruik van venlafaxine geassocieerd kan worden met een plotselinge dood of bijna overlijden door een cardiale oorzaak in vergelijking met de

## **Venlafaxine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

antidepressiva fluoxetine, citalopram en dosulepine. 207384 patiënten (leeftijd 18-89 jaar, gemiddelde leeftijd 73 jaar) werden gedurende gemiddeld 3,3 jaar vervolgd. De auteurs concludeerden dat in deze studie venlafaxine niet werd geassocieerd met een hoger risico op plotselinge dood of bijna overlijden door een cardiale oorzaak in vergelijking met fluoxetine, citalopram en dosulepine.

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

Venlafaxine kan soms (0,1-1%) gastro-intestinale bloedingen veroorzaken.<sup>5</sup> Verder zijn bij het gebruik van venlafaxine de bijwerkingen slijmvliesbloeding, langere bloedingstijd, trombocytopenie, bloeddyscrasieën gemeld.<sup>5</sup>

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

Venlafaxine kan vaak (1-10%) verwardheid en soms (0,1-1%) hallucinaties veroorzaken.<sup>5</sup> Verder is bij het gebruik van venlafaxine de bijwerking delirium gemeld.<sup>5</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

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

Venlafaxine kan zeer vaak (>10%) een droge mond, misselijkheid, vaak (1-10%) braken, obstipatie, gewichtsverlies, anorexie en soms (0,1-1%) veranderde smaak en diarree veroorzaken.<sup>5</sup> Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

## **Ervaring**

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

Ja

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

In de NHG standaard 'depressieve stoornis' wordt de voorkeur gegeven aan fluvoxamine, paroxetine en sertraline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan.

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

Venlafaxine is sinds 1993 internationaal in de handel.<sup>6</sup> Met venlafaxine is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 2-3 maal daags

Oraal preparaat met gereguleerde afgifte: 1 maal daags

# Venlafaxine ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

## Toedieningsvorm

Tablet

Tablet met gereguleerde afgifte

Capsule met gereguleerde afgifte, openen: nee

## Referenties

- [1] Mazeh D, Shahal B, Aviv A, et al. A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine in elderly patients suffering from resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6): 371-375.
- [2] Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ. Comparison study of venlafaxine and paroxetine for the treatment of depression in elderly Chinese inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 189-190.
- [3] Allard P, Gram L, Timdahl K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:1123-1130.
- [4] Schatzberg A, Roose S. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Venlafaxine and Fluoxetine in Geriatric Outpatients With Major Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(4): 361-370.
- [5] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.
- [6] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [7] Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, et al. Probing the Safety of Medications in the Frail Elderly: Evidence From a Randomized Clinical Trial of Sertraline and Venlafaxine in Depressed Nursing Home Residents. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 875-882.
- [8] Klamerus KJ, Parker VD, Rudolph RL, et al. Effects of Age and Gender on Venlafaxine and O-Desmethylvenlafaxine Pharmacokinetics. *Pharmacotherapy* 1996; 16(5): 915-923.
- [9] Verminderde Nierfunctie; doseringsadviezen voor geneesmiddelen, 2009 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.
- [10] Martinez C, Assimes TL, Mines D, et al. Use of Venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340:249-258.