

# **Tricyclische 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

## **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 tricyclische antidepressiva</b>	<b>10</b>
2.1 Geneesmiddelengroep	10
2.2 Werkingsmechanisme	10
2.3 Selectie geneesmiddelen	10
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	15
4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen	15
4.2.2 Interactiepotentieel	16
4.2.3 Belangrijke contra-indicaties	17
4.2.4 Farmacokinetiek	17
4.2.5 Farmacodynamiek	18
4.3 Ervaring	19
4.4 Gebruiksgemak	20
<b>5. Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten</b>	<b>21</b>
<b>6. Referenties</b>	<b>22</b>

**Bijlagen: Beoordelingsmodel en geneesmiddelrapporten**

- I. Beoordelingsmodel
- II. Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen
- III. Amitriptyline
- IV. Clomipramine
- V. Dosulepine
- VI. Doxepine
- VII. Imipramine
- VIII. Maprotiline
- IX. Nortriptyline

# 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: maart 2011

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 nortriptyline (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 nortriptyline [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, Tricyclic” [Pharmacological Action] OR “Antidepressive Agents, Tricyclic”[Mesh]) AND elderly Limits: Meta-Analysis

### Veiligheid

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

## TCA's ['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']

Zoekstrategie:

- (“Antidepressive Agents, Tricyclic” [Pharmacological Action] OR “Antidepressive Agents, Tricyclic”[Mesh]) AND “Drug toxicity” [Mesh:NoExp] 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

Definitie	Betekenis
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.

Afkorting	Betekenis
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan kwaliteitsinstituut
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project / College voor zorgverzekeringen
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NNT	Number needed to treat
NVZA	Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers
TDM	Therapeutic Drug Monitoring



## **2. Inleiding tricyclische antidepressiva**

### **2.1 Geneesmiddelengroep**

De geneesmiddelengroep tricyclische antidepressiva (TCA's) bestaat uit de geneesmiddelen amitriptyline, clomipramine, dosulepine, doxepine, imipramine, maprotiline en nortriptyline. De TCA's, met uitzondering van maprotiline, bestaan uit een tricyclisch basisskelet.

Maprotiline is een tetracyclisch antidepressivum, maar wordt vanwege zijn eigenschappen en bijwerkingen tot de TCA's gerekend.

### **2.2 Werkingsmechanisme**

Het exacte werkingsmechanisme van de antidepressiva is onbekend. TCA's remmen in verschillende mate de presynaptische heropname van norepinefrine en/of serotonine en zorgen op korte termijn voor een toename van de hoeveelheid serotonine en/of norepinefrine in de synapsspleet. Daarnaast blokkeren TCA's de postsynaptische cholinerge-, histamine-,  $\alpha_1$ - en serotonine-2-receptoren.

Binnen de TCA's kan onderscheid gemaakt worden tussen een serotonineheropnameremmer (clomipramine), norepinefrineheropnameremmers (doxepine, maprotiline en nortriptyline) en gemengde heropnameremmers (amitriptyline, dosulepine en imipramine).

Het antidepressieve effect van de TCA'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, zoals clomipramine, hebben naast het antidepressieve effect ook een paniek- en angstreducerende werking. Evenals de antidepressieve werking treedt de angstreducerende werking pas na vier weken in.

## **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 tricyclische antidepressiva (2009) in Nederland

<b>TCA's</b>	<b>GIPeilingen Gebruikers &gt; 65 jaar</b>
Amitriptyline	57.832
Nortriptyline	12.080
Clomipramine	6.948
Maprotiline	1.474
Imipramine	1.384
Doxepine	1.053
Dosulepine	548

### **2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelselectie**

Door de projectgroep is besloten om alle TCA's in de beoordeling mee te nemen.

### **3. Uitgangspunten beoordeling**

#### **3.1 Vaststellen indicatie**

De belangrijkste indicaties voor het gebruik van TCA's zijn depressieve stoornis, angst en neuropathische pijn. TCA's zijn voor de indicaties angst en neuropathische pijn echter geen eerste keus geneesmiddelen en tevens niet geregistreerd. In dit rapport worden de TCA's uitsluitend voor de indicatie depressieve stoornis beoordeeld.

#### **3.2 Keuze referentiegeneesmiddel**

In de multidisciplinaire richtlijn depressie worden de TCA's amitriptyline, nortriptyline, clomipramine en imipramine 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. Amitriptyline moet volgens de NHG standaard in de psychogeriatric als het enigszins kan worden vermeden. Ondanks dat amitriptyline bij de oude patiënt het meest frequent wordt voorgeschreven, wordt nortriptyline als referentiemiddel gekozen omdat dit geneesmiddel volgens de verschillende richtlijnen bij ouderen de voorkeur geniet.

## 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>1</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, ter voorkoming van een recidief, werd onderzocht. 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 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 TCA's worden vergeleken met selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) en monoamine oxidase remmers (MAOI's) laten zien dat TCA's effectief zijn bij de behandeling van depressieve ouderen.

##### *Reviews TCA's*

In een review van Gerner (1985) werd geconcludeerd dat, vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij ouderen, geen voorkeur voor een specifieke TCA uitgesproken kan worden.<sup>7</sup>

McCue (1992) concludeerde dat slechts een paar TCA's systematisch zijn bestudeerd bij oude patiënten.<sup>8</sup> Een aantal van deze studies hebben volgens de auteur laten zien dat amitriptyline, imipramine en nortriptyline effectief zijn bij de behandeling van depressieve ouderen. Nortriptyline is volgens McCue het meest onderzocht bij oude patiënten. Volgens de auteur hebben verschillende studies laten zien dat nortriptyline effectief is bij zowel de acute als langdurige behandeling van depressieve ouderen.

In een review van Petrovic et al.<sup>9</sup> (2005, 36 RCT's, leeftijd > 60 jaar), werden zeven studies gevonden waarin het effect van amitriptyline, nortriptyline en imipramine is onderzocht bij de behandeling van depressieve ouderen. Deze studies lieten zien dat TCA's effectief zijn bij oude patiënten. Twee studies bij Alzheimer patiënten met een depressie lieten zien dat clomipramine<sup>10</sup>, maar niet imipramine<sup>11</sup> superieur was aan placebo. Twee andere studies lieten zien dat het gebruik van dosulepine<sup>12</sup> en nortriptyline<sup>13</sup> bij

oude patiënten met een hoog risico op een recidief, ook op de lange termijn effectief is. De auteurs concludeerden echter dat meer studies nodig zijn om de effectiviteit van antidepressiva bij kwetsbare ouderen, met name boven de 80 jaar, vast te stellen.

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een enkelblinde studie van Khan (n = 50, leeftijd > 60 jaar) werd dosulepine 75 mg gedurende vier weken vergeleken met amitriptyline 50 mg met gereguleerde afgifte.<sup>14</sup> Beide geneesmiddelen werden eenmaal daags voor de nacht gedoseerd. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van een door de arts ingevulde symptomen checklist en een door de patiënt ingevulde Wakefield Self-Assessment Depression Inventory. Dosulepine gaf in vergelijking met baseline op beide schalen een significante verbetering. Amitriptyline gaf in vergelijking met baseline alleen na de tweede en vierde week een significante verbetering op beide schalen. Wanneer amitriptyline en dosulepine onderling werden vergeleken, gaf dosulepine na de eerste, tweede en vierde week een significant betere respons op beide schalen.

#### *Placebo gecontroleerde studies*

Een review van Small liet zien dat in twee placebo gecontroleerde studies de behandeling van depressieve ouderen met doxepine (10 tot 225 mg/dag) effectief en goed te verdragen was.<sup>15</sup> In een placebo gecontroleerde dubbelblinde studie van Katz et al.<sup>16</sup> (n = 23, gemiddelde leeftijd = 84 jaar) werd de effectiviteit van nortriptyline bij kwetsbare ouderen onderzocht. De startdosering van patiënten in de nortriptylinegroep was 25 mg in de eerste week. Afhankelijk van de plasmaconcentratie werd de dosering per week met 25 mg verhoogd. In week 1, 2, 4, 6 en 7 werd de effectiviteit aan de hand van drie verschillende meetmethoden, te weten de Clinical Global Improvement, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) en Geriatric Depression Scale (GDS), bepaald. Nortriptyline was significant effectiever dan placebo bij het gebruik van de Clinical Global Improvement en de HDRS, maar niet de GDS meetmethode.

In een studie van Georgotas et al.<sup>17</sup> (leeftijd 55-75 jaar) werd nortriptyline (n = 25) gedurende zeven weken vergeleken met placebo (n = 28). De patiënten uit de nortriptylinegroep kregen gedurende de eerste drie dagen 25 mg nortriptyline per dag, gevolgd door 50 mg op dag 4 t/m 7. Na één week werd de dosering verhoogd naar 75 mg nortriptyline per dag. Indien na week 2 de plasmaconcentratie beneden de therapeutische spiegel (50-180 ng/ml) lag, werd de dosering verhoogd tot 100 mg per dag. Na week 3 werd indien nodig, op basis van de plasmaconcentratie, de dosering nogmaals verhoogd tot 125 mg per dag. Nortriptyline bleek in vergelijking met placebo veilig en effectief voor de behandeling van depressieve oude patiënten.

In een dubbelblinde studie van Petracca et al.<sup>10</sup> werden 21 patiënten met Alzheimer gedurende zes weken behandeld met clomipramine of placebo. De patiënten in de clomipraminegroep werden behandeld met 25 mg per dag in week 1, gevolgd door 50 mg in week 2, 75 mg in week 3 en 100 mg in week 4, 5 en 6. De HDRS scores van de patiënten uit de clomipraminegroep waren significant lager in vergelijking met patiënten uit de placebogroep.

**Conclusie:**

Bij kwetsbare ouderen zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen nortriptyline en de overige TCA's. Diverse reviews laten zien dat TCA's effectief zijn bij de behandeling van depressieve ouderen. In de meeste studies zijn echter weinig ouderen boven de 75 jaar geïncludeerd. Meer studies zijn nodig om de effectiviteit van antidepressiva bij kwetsbare ouderen, met name boven de 75 jaar, vast te stellen. Vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij kwetsbare ouderen kan geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen de TCA's onderling worden aangetoond.

**4.2 Veiligheid**

In een studie van Coupland et al.<sup>18</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 tricyclische antidepressiva hebben als geneesmiddelgroep een aantal bijwerkingen gemeen. De meest belangrijke bijwerkingen bij kwetsbare oude patiënten zijn het gevolg van de anticholinerge eigenschappen van de TCA's. De anticholinerge bijwerkingen variëren van droge mond, urineretentie, tachycardie, exacerbatie van nauwekamerhoek glaucoom, obstipatie, visusstoornissen tot delier. Daarnaast hebben de TCA's antihistaminerge en alfa-adrenerg blokkerende eigenschappen. Deze eigenschappen kunnen sedatie, respectievelijk orthostatische hypotensie veroorzaken.

##### *Anticholinerge effecten*

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas hebben amitriptyline en dosulepine de meest sterke anticholinerge effecten (+++), gevolgd door clomipramine, doxepine en imipramine (++), nortriptyline (+/++) en maprotiline (±).<sup>19</sup>

Jenike et al.<sup>20</sup> concludeerden dat amitriptyline de meest sterke anticholinerge effecten (score 8) heeft in vergelijking met imipramine, doxepine, nortriptyline en maprotiline (score 2).

In een review van Williams werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine (+++) in vergelijking met imipramine, nortriptyline en maprotiline (++) meer anticholinerge effecten hebben.<sup>21</sup>

Dewan et al.<sup>22</sup> concludeerden dat amitriptyline en doxepine in belangrijke mate, imipramine in matige vorm en nortriptyline in milde vorm anticholinerge bijwerkingen veroorzaken.

In een review van Wille et al.<sup>23</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en clomipramine de meeste affiniteit met de muscarinereceptor hebben (+++), gevolgd door imipramine, doxepine (++) en maprotiline (+). Van de overige TCA's waren geen gegevens bekend.

*Noot:* de genoemde bronnen hebben allen een verschillende scoremethodiek gebruikt om de anticholinerge effecten te kwantificeren.

##### *Sedatieve effecten*

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas hebben amitriptyline, dosulepine en doxepine sterke sedatieve effecten (+++), gevolgd door clomipramine, imipramine en maprotiline (++) . Nortriptyline heeft in vergelijking met de overige TCA's weinig sedatieve effecten (+).<sup>19</sup>

Jenike et al.<sup>20</sup> concludeerden dat amitriptyline en doxepine grote sedatieve effecten hebben, gevolgd door de matig sedatieve TCA's imipramine, nortriptyline en maprotiline.

In een review van Williams werd geconcludeerd dat amitriptyline, doxepine en maprotiline de meeste sedatieve effecten (+++) veroorzaken, gevolgd door imipramine (++) en nortriptyline (+).<sup>21</sup>

Dewan et al.<sup>22</sup> concludeerden dat amitriptyline en doxepine sterk sedatie en imipramine en nortriptyline matige sedatie veroorzaken.

In een review van Wille et al.<sup>23</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine de meeste affiniteit voor de histaminereceptor hebben (++++), gevolgd door imipramine (++++) en clomipramine (++) . Van de overige TCA's waren geen gegevens bekend.

*Orthostatische effecten*

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas veroorzaken amitriptyline, doxepine en imipramine het meest frequent orthostatische hypotensie (++), gevolgd door clomipramine, dosulepine en maprotiline (+).

Nortriptyline veroorzaakt in vergelijking met de overige TCA's zelden orthostatische hypotensie ( $\pm$ ).<sup>19</sup>

De frequentie van de bijwerking hypotensie is bij ouderen volgens Dewan et al.<sup>22</sup> in vergelijking met jonge patiënten niet groter, maar de eventuele consequenties zijn ernstiger. De auteurs concludeerden dat amitriptyline, doxepine en imipramine in belangrijke mate en nortriptyline slechts in beperkte mate orthostatische hypotensie veroorzaken.

Jenike et al.<sup>20</sup> concludeerden dat amitriptyline en imipramine in belangrijke mate orthostatische hypotensie veroorzaken. Volgens de auteurs veroorzaakt nortriptyline in vergelijking met amitriptyline en imipramine minder hypotensie.

In een review van Wille et al.<sup>23</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline, doxepine en imipramine in dezelfde mate orthostatische hypotensie geven (+++). Voor de overige TCA's waren geen gegevens bekend.

*Invloed op cognitieve functies*

In een review van Knegtering et al.<sup>24</sup> (n = 18, leeftijd > 60 jaar) werd geconcludeerd dat amitriptyline door sterk sedatieve eigenschappen de prestatie bij concentratiestoornissen verminderd, wat mogelijk van klinische betekenis kan zijn. Voor imipramine werden door de auteurs geen eenduidige effecten op de cognitieve functies bij ouderen gevonden.

In een dubbelblinde studie van Petracca et al.<sup>10</sup> werden 21 Alzheimer patiënten gedurende zes weken behandeld met clomipramine of placebo. De patiënten in de clomipraminegroep werden behandeld met 25 mg per dag in week 1, gevolgd door 50 mg in week 2, 75 mg in week 3 en 100 mg in week 4, 5 en 6. De patiënten in de clomipraminegroep lieten significant lagere Mini-Mental State (MMSE) scores zien in vergelijking met placebo.

**Conclusie:**

Op basis van het bijwerkingenprofiel kan onderscheid worden gemaakt tussen de verschillende TCA's. Van alle TCA's hebben amitriptyline, dosulepine en doxepine het meest ongunstige bijwerkingenprofiel. Nortriptyline veroorzaakt in vergelijking met de overige TCA's milde anticholinerge effecten, matige sedatie en minder orthostatische hypotensie. Om deze redenen heeft nortriptyline het meest gunstige bijwerkingenprofiel.

**4.2.2 Interactiepotentieel**

Om te bepalen of een geneesmiddelinteractie als relevant moet worden beschouwd, is de KNMP kennisbank geraadpleegd (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.



## **TCA's** **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

De volgende interacties worden bij de TCA's gezien:

- KNMP-kennisbank geneesmiddelinteracties: Ja/Ja
  - Ritonavir + antidepressiva Alle TCA's (remming metabolisme)
  - Antidepressiva tricyclisch + SSRI's/ Duloxetine Alle TCA's (serotoninesyndroom)
  - Ami/imi/nortriptyline/doxepine + cimetidine Amitriptyline, imipramine, nortriptyline en doxepine (stijging spiegel)
  - Ami/imi/nortriptyline + terbinafine/ kinidine Amitriptyline, imipramine en nortriptyline (stijging spiegel)
  - MAO-remmers + antidepressiva serotonergwerkend Clomipramine, imipramine (serotoninesyndroom)
  - Moclobemide + antidepressiva serotonergwerkend Clomipramine, imipramine (serotoninesyndroom)
  - Imipramine + darifenacine Imipramine (stijging spiegel)

Ritonavir remt het metabolisme van antidepressiva waardoor de toxiciteit van deze middelen kan toenemen. Gezien de indicatie van ritonavir wordt deze interactie bij de kwetsbare oude patiënt in de praktijk niet als groot beschouwd.

Op basis van het interactiepotentieel kan geen onderscheid tussen de verschillende TCA's gemaakt worden.

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

Van de voor TCA's geldende contra-indicaties zijn prostaathyperplasie en leverfunctiestoornissen het belangrijkste. Op basis van deze contra-indicaties kan geen onderscheid tussen de verschillende TCA's worden gemaakt.

### **4.2.4 Farmacokinetiek**

In een review van von Moltke et al.<sup>25</sup> kon een duidelijk effect van leeftijd op de farmacokinetische eigenschappen van amitriptyline niet worden vastgesteld. Sommige studies suggereren volgens de auteurs een toegenomen eliminatiehalfwaardetijd bij het toenemen van de leeftijd en sommige data laten een verminderde klaring bij het toenemen van de leeftijd zien. Ondanks dat nortriptyline volgens de auteurs het meest is bestudeerd bij kwetsbare ouderen, is tegenstrijdige informatie gevonden. Het is onduidelijk of de steady-state plasmaconcentratie van nortriptyline bij ouderen is verhoogd. Voor doxepine kan, vanwege het ontbreken van voldoende gegevens over een toegenomen eliminatiehalfwaardetijd bij het toenemen van de leeftijd, volgens de auteurs geen conclusie worden getrokken. Een langdurige behandeling met imipramine kan bij ouderen volgens de auteurs leiden tot een verminderde klaring en een toename van de steady-state concentratie, waarbij een grote interindividuele variabiliteit wordt gezien.

Cutler et al.<sup>26</sup> concludeerden dat farmacokinetische studies van nortriptyline weinig tot geen leeftijdsafhankelijke veranderingen laten zien. Volgens de auteurs was de dosering benodigd voor respons bij ouderen significant lager, wat mogelijk een toegenomen gevoeligheid suggereert.

In een studie van Bjerre et al.<sup>27</sup> (leeftijd 62-79 jaar) werd het klinisch nut van nauwkeurige monitoring van de plasmaconcentratie bij zes depressieve patiënten behandeld met imipramine (50-200 mg/dag) en zes depressieve patiënten met nortriptyline (40-100 mg/dag) onderzocht. Na één tot drie weken werd de dosering verhoogd. Bij alle patiënten in de imipraminegroep resulteerde de dosisverhoging tot een disproportionele verhoging van de actieve metaboliet desipramine. In de nortriptylinegroep werd geen disproportionele verhoging van de plasmaconcentratie gezien. De auteurs concludeerden dat behandeling van oude depressieve patiënten met imipramine gecompliceerd is door dosis-afhankelijke farmacokinetiek. Dosisveranderingen kunnen resulteren in onvoorspelbare veranderingen van de plasmaconcentratie. Het monitoren van de plasmaconcentratie bij oude depressieve patiënten behandeld met imipramine kan hierdoor worden bemoeilijkt.

Gareri et al.<sup>28</sup> concludeerden dat de hepatische klaring van imipramine bij ouderen is verminderd, met als gevolg hogere steady-state plasmaconcentraties.

Furlanut et al.<sup>29</sup> concludeerden echter dat de bevindingen voor een veranderd hepatisch metabolisme van TCA's tegenstrijdig zijn. Volgens de auteurs was in een aantal studies de biologische beschikbaarheid van imipramine bij ouderen niet veranderd. Voor amitriptyline en nortriptyline werd in één van de geïnccludeerde studies geen relatie tussen de leeftijd van de patiënt en de plasmaconcentratie gevonden.

### **Conclusie**

TCA's worden voornamelijk door de lever gemetaboliseerd. Bij het toenemen van de leeftijd neemt de activiteit van bepaalde cytochromozymen en het levermetabolisme af waardoor de biologische beschikbaarheid van TCA's kan stijgen.<sup>28</sup> De metabolieten van de TCA's worden vervolgens hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden. Bij een verminderde nierfunctie kan de eliminatiehalfwaardetijd worden verlengd. De klinische betekenis van een mogelijke verandering is echter onduidelijk. De eliminatiehalfwaardetijd van alle TCA's vertoont een grote interindividuele variabiliteit (de eliminatiehalfwaardetijden zijn weergegeven in bijlage II).<sup>19,30</sup> Genetische polymorfismen kunnen een bijdrage leveren aan de grote interindividuele variabiliteit. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen kan tussen de verschillende TCA's geen onderscheid worden gemaakt. Echter, vanwege de grote interindividuele variabiliteit in de benodigde dosering hebben middelen waarbij, in geval van bijwerkingen of gebrek aan effectiviteit, de dosering verder kan worden bepaald op geleide van de plasmaconcentratie (amitriptyline, clomipramine, imipramine en nortriptyline) de voorkeur. De TDM monografieën van deze vier geneesmiddelen kunnen op de website van de NVZA ([www.nvza.nl](http://www.nvza.nl)) worden geraadpleegd.

### **4.2.5 Farmacodynamiek**

#### *Anticholinerge effecten*

Alle TCA's kunnen anticholinerge effecten veroorzaken door binding aan de muscarinereceptor.<sup>19</sup>  
Zie paragraaf 4.2.1.

#### *Sedatieve effecten*

Alle TCA's kunnen sedatieve effecten veroorzaken door een sterke antihistaminerge of  $\alpha_1$ -receptorblokkerende werking. Ook blokkade van serotonine-5HT<sub>2</sub>-receptoren kan sufheid en slaperigheid veroorzaken.<sup>19</sup>  
Zie paragraaf 4.2.1.

#### *Orthostatische effecten*

TCA's veroorzaken, door een  $\alpha_1$ -receptorblokkerende werking, veelvuldig orthostatische hypotensie. Het risico op orthostatische hypotensie is hoger bij cardiovasculaire aandoeningen, met name hartfalen.<sup>19</sup>  
Zie paragraaf 4.2.1.

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

Alle TCA's kunnen accommodatiestoornissen, sedatie, duizeligheid en orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>19</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.  
Thapa et al.<sup>31</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*

Naast orthostatische hypotensie kunnen TCA's, door anticholinerge effecten, tachycardie en hartkloppingen veroorzaken. De kinidine-achtige werking van de TCA's is verantwoordelijk voor geleidingsveranderingen van het hart.<sup>19</sup> Deze geleidingsveranderingen, zoals vertraging van de intracardiale geleiding en verlenging van het QTc-interval, zijn vooral van belang bij cardiovasculaire aandoeningen en in geval van overdosering.  
Vanwege de cardiale bijwerkingen zijn de TCA's relatief gecontraïndiceerd bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.<sup>19</sup>

#### *Invloed op hemostase*

Het risico op maagdarmbloedingen is verhoogd, vooral bij TCA's die relatief sterk de heropname van serotonine remmen (clomipramine), bij ouderen vanaf 80 jaar en bij een anamnese van een maagdarmbloeding.<sup>30</sup>

## **TCA's** **['Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

### *Invloed op cognitie*

Alle TCA's kunnen concentratiestoornissen, verwardheid en een delier veroorzaken.<sup>21</sup> Zie paragraaf 4.2.1

### *Invloed op de voedselinname*

Alle TCA's kunnen een droge mond, gewichtsveranderingen, maagdarfstoornissen en in sommige gevallen smaakstoornissen veroorzaken. Door de anticholinerge werking van de TCA's treden de bijwerkingen droge mond en obstipatie veelvuldig op. Andere maagdarfstoornissen, zoals misselijkheid, kunnen optreden ten gevolge van de serotonerge werking.<sup>19</sup> Vanwege de genoemde bijwerkingen hebben TCA's mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

## **4.3 Ervaring**

TCA's zijn sinds de jaren 60 van de vorige eeuw op de markt. Van de geselecteerde geneesmiddelen is imipramine het langst op de markt, namelijk sinds 1958. Nortriptyline, het referentiegeneesmiddel kwam later op de markt, sinds 1963. Geconcludeerd kan worden dat voldoende ervaring is opgedaan met het gebruik van TCA's.

## **4.4 Gebruiksgemak**

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. Omdat alle TCA's eenmaal daags gedoseerd kunnen worden, kan op basis van het gebruikersgemak geen onderscheid tussen de verschillende TCA's worden gemaakt

## Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten

### Aanwijzingen bij het gebruik van tricyclische antidepressiva door kwetsbare ouderen

Indien voor de behandeling van een depressie bij kwetsbare oude patiënten wordt gekozen voor een tricyclisch antidepressivum (TCA), gaat de voorkeur uit naar nortriptyline. Bij kwetsbare ouderen is extra voorzichtigheid vereist omdat deze groep bijzonder gevoelig is voor de anticholinerge en cardiovasculaire bijwerkingen van TCA's. Vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen wordt geadviseerd om met de helft van de voor jong volwassenen normale aanvangsdosis te starten.

### 'Tricyclische antidepressiva en kwetsbare oude patiënten': Advies per geneesmiddel

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/ opmerking
Amitriptyline	Oranje	Anticholinerg (+++), sedatie (+++), orthostatische hypotensie (++) Dosereren op geleide van de plasmaconcentratie is mogelijk
Clomipramine	Oranje	Anticholinerg (++) , sedatie (++) , orthostatische hypotensie (+) Serotonineheropnameremmer waardoor het risico op maagdarmbloedingen bij kwetsbare ouderen is verhoogd Dosereren op geleide van de plasmaconcentratie is mogelijk
Dosulepine	Oranje	Anticholinerg (+++), sedatie (+++), orthostatische hypotensie (+)
Doxepine	Oranje	Anticholinerg (++) , sedatie (+++), orthostatische hypotensie (++)
Imipramine	Oranje	Anticholinerg (++) , sedatie (++) , orthostatische hypotensie (++) Groot interactiepotentieel Dosereren op geleide van de plasmaconcentratie is mogelijk
Maprotiline	Oranje	Relatief gunstig bijwerkingenprofiel Anticholinerg ( $\pm$ ), sedatie (++) , orthostatische hypotensie (+) Geen evidence voor effectiviteit bij ouderen
Nortriptyline	Wit	Relatief gunstig bijwerkingenprofiel Anticholinerg (+), sedatie (+), orthostatische hypotensie ( $\pm$ ) Dosereren op geleide van de plasmaconcentratie is mogelijk

## Referenties

- [1] Bains J, Birks J, Denning 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] Gerner RH. Present Status of Drug Therapy of Depression in Late Life. *J Aff Dis* 1985; Suppl 1: S23-S32.
- [8] McCue, RE. Using tricyclic antidepressants in the elderly. *Clin Ger Med* 1992;8(2):323-334.
- [9] Petrovic M, De Paep P, Van Bortel L. Pharmacotherapy of depression in old age. *Acta Clinica Belgica* 2005;60(3):150-156.
- [10] Petracca G, Tesón A, Chemerinski E, et al. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsych* 1996; 8(3); 270-275.
- [11] Reifler BV, Teri L, Raskind M, et al. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989;146:45-49.
- [12] Old Age Depression Interest Group. How long should the elderly take antidepressants? A double-blind, placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. *Br J Psychiatry* 1993;162:175-182.
- [13] Reynolds CF, Frank E, Perel JM, et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression. *JAMA* 1999;281:39-45.
- [14] Khan AU. A Comparison of the therapeutic and Cardiovascular Effects of a Single Nightly Dose of Prothiaden (Dothiepin, Dosulepin) and Lentizol (Sustained-Release Amitriptyline) in Depressed Elderly Patients. *J Int Med Res* 1981;9:108-112.
- [15] Small GW, Tricyclic Antidepressants for Medically Ill Geriatric Patients. *J Clin Psychiatry* 1989;50(7):27-33.
- [16] Katz IR, Simpson GM, Curlik SH, et al. Pharmacologic Treatment of Major Depression for Elderly Patients in Residential Care Settings. *J Clin Psychiatry* 1990, 51(7); 41-47.
- [17] Georgotas A, McCue RE, Hapworth W, et al. Comparative Efficacy and Safety of MAOIs versus TCAs in Treating Depression in the Elderly. *Biol Psychiatry* 1986;21:1155-1166.
- [18] 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.

- [19] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.
- [20] Jenike MA. Treatment of Affective Illness in the Elderly with Drugs and Electroconvulsive Therapy. *J geriatr Psychiatry* 1989;22(1):77-112.
- [21] Williams GO. Management of Depression in the Elderly. *Primary Care* 1989, 16(2); 451-474.
- [22] Dewan MJ, Huszonek J, Koss M, et al. The Use of Antidepressants in the Elderly: 1986 and 1989. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992;5:40-44.
- [23] Wille SMR, Cooreman SG, Neels HM, Lambert WEE. Relevant Issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008;45(1):25-89.
- [24] Knegtering H, Eijck M, Huijsman A. Effects of Antidepressants on Cognitive Functioning of Elderly Patients. *Drugs & Aging* 1994;5(3):192-199.
- [25] von Moltke LL, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical Pharmacokinetics of Antidepressants in the Elderly: Therapeutic Implications. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24(2): 141-160.
- [26] Cutler NR, Narang PK. Implications of Dosing Tricyclic Antidepressants and Benzodiazepines in Geriatrics. *Psych Clin North Am* 1984; 7(4): 845-861.
- [27] Bjerre M, Gram LF, Kragh-Sorenson P, et al. Dose-Dependent Kinetics of Imipramine in Elderly Patients. *Psychopharmacology* 1981; 75: 354-357.
- [28] Gareri P, Falconi U, De Fazio P et al. Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Progress in Neurobiology* 2000;61:353-396.
- [29] Furlanut M, Benetello P. The pharmacokinetics of tricyclic antidepressant drugs in the elderly. *Pharmacological Research* 1990; 22(1):15-25.
- [30] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [31] Thapa PB, Gideon P, Cost TW, et al. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Eng J Med* 1998; 339(13): 875-882.

## **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



Geneesmiddel	Amitriptyline	Clomipramine	Dosulepine	Doxepine	Imipramine	Maprotiline	Nortriptyline
Evidence effectiviteit in geriatrische populatie	0	0	0	0	0	0	0
Evidence effectiviteit in algemene populatie	0	0	0	0	0	0	0
NNT/ NNH	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veiligheid, bijwerkingen	-	-	-	-	-	0	0
Interactiepotentieel	0	0	0	0	0	0	0
Contra-indicaties	0	0	0	0	0	0	0
Halfwaardetijd	10-40 uur Nortriptyline: 15-93 uur	12-36 uur N-desmethyl- clomipramine: 35 uur	14-24 uur Northiaden: 35-50 uur	8-24 uur Desmethyl- doxepine 33-80 uur	8-20 uur Desipramine: 12-76 uur	27-58 uur	16-38 uur
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Smalle therapeutische breedte	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Anticholinerge effecten	Ja (+++)	Ja (++)	Ja (+++)	Ja (++)	Ja (++)	Ja (±)	Ja (+)
Sedatieve effecten	Ja (+++)	Ja (++)	Ja (+++)	Ja (+++)	Ja (++)	Ja (++)	Ja (+)
Orthostatische effecten	Ja (++)	Ja (+)	Ja (+)	Ja (++)	Ja (++)	Ja (+)	Ja (±)
Valneiging/ storing in de motoriek	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Bloedingsrisico	NB	Ja	NB	NB	NB	NB	NB
Effecten op cognitie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Effecten op voedselinname	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Advies binnen professionele behandelrichtlijnen	Ja*	Ja*	Nee	Nee	Ja*	Nee	Ja*
Ervaring	Voldoende 1961	Voldoende 1968	Voldoende 1969	Voldoende 1964	Voldoende 1958	Voldoende 1972	Voldoende 1963
Toedieningsvorm	T, fijnmalen: ja C, met gereguleerde afgifte, openen: ja	T, met en zonder gereguleerde afgifte, fijnmalen: nee D, fijnmalen: ja	C, D	C, openen: ja	D, fijnmalen: ja	T, fijnmalen: ja	T, fijnmalen: ja
Doseringsfrequentie	T: ≥ 1 dd C: 1 dd	Gewoon preparaat: 2-3 dd Gereguleerde afgifte: 1 dd	1-3 dd	1-2 dd	1 dd	1-3 dd	2-3 dd 1dd

NB : Niet beschreven  
T : Tablet  
C : Capsule  
I : Injectievloeistof  
K : Klysma  
D : Dragee

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

\* Bij ouderen heeft volgens de NHG-standaard nortriptyline de voorkeur boven amitriptyline.

## **Amitriptyline** [‘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 review van Petrovic et al.<sup>1</sup> (2005, 36 RCT's, leeftijd > 60 jaar), werden zeven studies gevonden waarin het effect van amitriptyline, nortriptyline en imipramine is onderzocht bij de behandeling van depressieve ouderen. Deze studies lieten zien dat TCA's effectief zijn bij oude patiënten. De auteurs concludeerden echter dat meer studies nodig zijn om de effectiviteit van antidepressiva bij kwetsbare ouderen, met name boven de 80 jaar, vast te stellen.

In een review van Gerner (1985) werd geconcludeerd dat, vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij kwetsbare ouderen, geen voorkeur voor een specifieke TCA uitgesproken kan worden.<sup>2</sup>

In een review van McCue (1992) werd geconcludeerd dat slechts een paar TCA's systematisch zijn bestudeerd bij kwetsbare oude patiënten.<sup>3</sup> Een aantal van deze studies hebben volgens de auteur laten zien dat amitriptyline en imipramine en nortriptyline effectief zijn bij ouderen.

In een enkelblinde studie van Khan (n = 50, leeftijd > 60 jaar) werd dosulepine 75 mg gedurende vier weken vergeleken met amitriptyline 50 mg met gereguleerde afgifte.<sup>4</sup> Beide geneesmiddelen werden eenmaal daags voor de nacht gedoseerd. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van een door de arts ingevulde symptomen checklist en een door de patiënt ingevulde Wakefield Self-Assessment Depression Inventory. Dosulepine gaf in vergelijking met baseline op beide schalen een significante verbetering. Wanneer amitriptyline en dosulepine onderling werden vergeleken, gaf dosulepine na de eerste, tweede en vierde week een significant betere respons op beide schalen.

#### **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.**

Van de meest (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn de anticholinerge effecten (zoals droge mond, verminderde maag-darmmotiliteit, accommodatiestoornissen en tachycardie) sedatie, duizeligheid, misselijkheid en orthostatische hypotensie voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn cardiovasculaire afwijkingen, smaakstoornissen, visusstoornissen, mictiestoornissen, vermoeidheid en verwardheid het belangrijkste.

In een review van Dewan et al.<sup>5</sup> werd het bijwerkingenprofiel van amitriptyline, doxepine, imipramine en nortriptyline met elkaar vergeleken. Volgens de auteurs behoren amitriptyline en doxepine tot de TCA's met de meeste bijwerkingen, waaronder sterke sedatie, orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen.

Volgens een review van Gareri et al.<sup>6</sup> veroorzaakt amitriptyline sterke antimuscarinerge en hypotensieve effecten en wordt het geneesmiddel frequent geassocieerd met anticholinerge syndromen en geleidingsstoornissen.

In een review van Knegtering et al.<sup>7</sup> (leeftijd > 60 jaar) werden 18 studies besproken waarin het effect van antidepressiva op de cognitieve functie bij ouderen werd geëvalueerd. De auteurs concludeerden dat amitriptyline door sedatieve eigenschappen de prestatie bij concentratietesten verminderd, wat mogelijk van klinische betekenis kan zijn.

In een enkelblinde studie van Khan (n = 50, leeftijd > 60 jaar) werd dosulepine 75 mg gedurende vier weken vergeleken met amitriptyline 50 mg met gereguleerde afgifte.<sup>4</sup> Beide geneesmiddelen werden eenmaal daags voor de nacht gedoseerd. In vergelijking met amitriptyline werden bij het gebruik van dosulepine minder bijwerkingen gerapporteerd (niet significant). Bij twee respectievelijk drie patiënten in de dosulepine- en amitriptylinegroep werden kleine veranderingen op het ECG gezien. Deze cardiovasculaire effecten waren echter niet klinisch significant.

**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
- Ami/imi/nortriptyline/doxepine + cimetidine
- Ami/imi/nortriptyline + terbinafine/ kinidine

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

De contra-indicaties leverfunctiestoornissen en prostaathyperplasie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

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

### **Farmacokinetische beoordeling**

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

De eliminatiehalfwaardetijd van amitriptyline varieert van 10 tot 40 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet nortriptyline varieert van 15 tot 93 uur. Bij ouderen zijn langere halfwaardetijden en een verminderde klaring aangetoond.<sup>8</sup>

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

Het metabolisme van amitriptyline verloopt via demethylatie door CYP2C19 en CYP3A4 en hydroxylatie door CYP2D6, gevolgd door conjugatie met glucuronzuur. De belangrijkste actieve metaboliet, gevormd door demethylering, is nortriptyline. De omzetting van amitriptyline door CYP2D6 en CYP2C19 is onderhevig aan genetisch polymorfisme.<sup>8</sup>

Binnen 24 uur wordt 30-50% van de dosis in de vorm van inactieve metabolieten met de urine uitgescheiden. Ongeveer 2% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Een klein gedeelte wordt via de gal met de feces uitgescheiden.<sup>8</sup>

In een review van von Moltke et al.<sup>9</sup> kon een duidelijk effect van leeftijd op farmacokinetische eigenschappen van amitriptyline niet worden vastgesteld. Sommige studies suggereren volgens de auteurs een toegenomen eliminatiehalfwaardetijd en laten een verminderde klaring bij het toenemen van de leeftijd zien.

In een review van Furlanut et al.<sup>10</sup> werd geconcludeerd dat bevindingen voor een veranderd hepatisch metabolisme van de TCA's tegenstrijdig zijn. Twee studies lieten bij oude patiënten, in vergelijking met jonge patiënten, hogere steady-state plasmaconcentraties van amitriptyline, imipramine en clomipramine zien. In één van de geïnccludeerde studies werd voor amitriptyline en nortriptyline geen relatie tussen de leeftijd van de patiënt en de plasmaconcentratie gevonden.

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

Nee

## Farmacodynamische beoordeling

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

In een review van Jenike et al.<sup>11</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline de meest sterke anticholinerge effecten heeft (score = 8) in vergelijking met imipramine, doxepine, nortriptyline en maprotiline (score = 2).

In een review van Wille et al.<sup>12</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en clomipramine de meeste affiniteit met de muscarinereceptor hebben (+++), gevolgd door imipramine, doxepine (++) en maprotiline (+).

In een review van Williams werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine (+++) in vergelijking met imipramine, nortriptyline en maprotiline (++) meer anticholinerge effecten hebben.<sup>13</sup>

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

In een review van Jenike et al.<sup>11</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine grote sedatieve effecten hebben, gevolgd door de matig sedatieve TCA's imipramine, nortriptyline en maprotiline.

In een review van Wille et al.<sup>12</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine de meeste affiniteit met de histaminereceptor hebben (+++++) gevolgd door imipramine (+++++) en clomipramine (+++).

In een review van Williams werd geconcludeerd dat amitriptyline, doxepine en maprotiline de meeste sedatieve effecten veroorzaken (+++), gevolgd door imipramine (++) en nortriptyline (+).<sup>13</sup>

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

In een review van Jenike et al.<sup>11</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en imipramine meer ernstige hypotensieve effecten veroorzaken dan nortriptyline.

In een review van Williams werd geconcludeerd dat amitriptyline, doxepine en imipramine in dezelfde mate orthostatische hypotensie geven (+++).<sup>13</sup> Maprotiline en nortriptyline geven volgens Williams in vergelijking met de drie eerder genoemde middelen in mindere mate orthostatische hypotensie(++).

In een review van Wille et al.<sup>12</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline, clomipramine en doxepine de meeste affiniteit met de alfa1-receptor hebben (+++), gevolgd door imipramine (++) . Voor maprotiline en nortriptyline waren geen relevante gegevens bekend.

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

Amitriptyline kan zeer vaak (>10%) accommodatiestoornissen, sedatie, duizeligheid en orthostatische hypotensie en vaak (1-10%) visusstoornissen, ataxie en vermoeidheid veroorzaken.<sup>14</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

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

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

Amitriptyline kan zeer vaak (>10%) tachycardie, orthostatische hypotensie, vaak (1-10%) cardiovasculaire afwijkingen zoals geleidingsstoornissen en andere aritmieën, abnormaal ECG, verlengd QT en QRS-complex en soms (0,1-1%) hypertensie veroorzaken.<sup>14</sup>

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

Niet bekend

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

Amitriptyline kan vaak (1-10%) concentratiestoornissen en verwardheid veroorzaken.<sup>14</sup>

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

Amitriptyline kan zeer vaak (>10%) een droge mond, gewichtstoename, verminderde maag-darmmotiliteit, vaak (1-10%) smaakstoornissen en soms (0,1-1%) diarree en braken veroorzaken.<sup>14</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 multidisciplinaire richtlijn depressie worden amitriptyline, nortriptyline, clomipramine en imipramine 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?**

Amitriptyline is sinds 1961 internationaal in de handel.<sup>8</sup> Met amitriptyline is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 1 of meer doses per dag

Oraal preparaat met gereguleerde afgifte: 1 maal per dag

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

### **Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen: ja

Capsule met gereguleerde afgifte, openen: ja

### **Referenties**

- [1] Petrovic M, De Paepe P, Van Bortel L. Pharmacotherapy of depression in old age. *Acta Clinica Belgica* 2005;60(3):150-156.
- [2] Gerner RH. Present Status of Drug Therapy of Depression in Late Life. *J Aff Dis* 1985; Suppl 1: S23-S32.
- [3] McCue, RE. Using tricyclic antidepressants in the elderly. *Clin Ger Med* 1992;8(2):323-334.
- [4] Khan AU. A Comparison of the therapeutic and Cardiovascular Effects of a Single Nightly Dose of Prothiaden (Dothiepin, Dosulepin) and Lentizol (Sustained-Release Amitriptyline) in Depressed Elderly Patients. *J Int Med Res* 1981;9:108-112.
- [5] Dewan MJ, Huszonek J, Koss M, et al. The Use of Antidepressants in the Elderly: 1986 and 1989. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992;5:40-44.
- [6] Gareri P, Falconi U, De Fazio P et al. Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Progress in Neurobiology* 2000;61:353-396.
- [7] Knegtering H, Eijck M, Huijsman A. Effects of Antidepressants on Cognitive Functioning of Elderly Patients. *Drugs & Aging* 1994;5(3):192-199.
- [8] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [9] von Moltke LL, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical Pharmacokinetics of Antidepressants in the Elderly: Therapeutic Implications. *Clin Pharmacokinet* 1993;24(2):141-160.
- [10] Furlanut M, Benetello P. The pharmacokinetics of tricyclic antidepressant drugs in the elderly. *Pharmacological Research* 1990;22(1):15-25.
- [11] Jenike MA. Treatment of Affective Illness in the Elderly with Drugs and Electroconvulsive Therapy. *J geriatr Psychiatry* 1989;22(1):77-112.
- [12] Wille SMR, Cooreman SG, Neels HM, Lambert WEE. Relevant Issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008;45(1):25-89.
- [13] Williams GO. Management of Depression in the Elderly. *Primary Care* 1989;16(2):451-474.
- [14] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.

# **Clomipramine [‘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 review van Petrovic et al.<sup>1</sup> (36 RCT's, leeftijd > 60 jaar) werden twee placebo gecontroleerde studies gevonden waarin de effectiviteit van clomipramine<sup>2</sup> en imipramine<sup>3</sup> bij depressieve Alzheimer patiënten werd onderzocht. Clomipramine, maar niet imipramine was superieur aan placebo. De auteurs concludeerden dat meer studies nodig zijn om de effectiviteit van antidepressiva bij kwetsbare ouderen, met name boven de 80 jaar, vast te stellen.

In een review van Gerner werd geconcludeerd dat, vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij kwetsbare ouderen, geen voorkeur voor een specifieke TCA uitgesproken kan worden.<sup>4</sup>

### **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.**

Van de meest (> 10%) voorkomende bijwerkingen zijn de anticholinerge effecten (zoals droge mond, verminderde maag-darmmotiliteit en accommodatiestoornissen), slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, obstipatie en misselijkheid voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn anorexie, verwardheid met desoriëntatie en hallucinaties, geheugenstoornissen, delier, spierzwakte, smaakstoornissen, braken, diarree, tachycardie en orthostatische hypotensie het belangrijkste.

In een review van Gareri et al.<sup>5</sup> werd geconcludeerd dat de meest belangrijke bijwerkingen van clomipramine orthostatische hypotensie, anticholinerge effecten, gewichtstoename, sedatie en cardiotoxische effecten zijn.



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

In een review van Wille et al.<sup>6</sup> werd geconcludeerd dat het bijwerkingenprofiel van clomipramine gelijk is aan de overige TCA's. De bijwerkingen seksuele dysfunctie en aanvallen/beroertes werden mogelijk meer gezien in vergelijking met de overige TCA's.

### **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?**

De contra-indicaties leverfunctiestoornissen en prostaathyperplasie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De plasmahalfwaardetijd van clomipramine is 12-36 uur (gemiddeld 20 uur). De plasmahalfwaardetijd van N-desmethylclomipramine is gemiddeld 35 uur.<sup>7</sup>

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

Clomipramine wordt door CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2 gedeeltelijk gedemethyleerd tot het actieve N-desmethylclomipramine. Clomipramine en N-desmethylclomipramine worden verder omgezet door CYP2D6. Ongeveer 65% wordt met de urine uitgescheiden in de vorm van al dan niet geconjugeerde metabolieten. Ongeveer 35% wordt met de feces uitgescheiden.<sup>7</sup>

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

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

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

In een review van Wille et al.<sup>6</sup> werd geconcludeerd dat clomipramine en amitriptyline de meeste affiniteit met de muscarinereceptor hebben (+++), gevolgd door imipramine, doxepine (++) en maprotiline (+).

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

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

Volgens Wille et al.<sup>6</sup> hebben amitriptyline en doxepine de meeste affiniteit met de histaminereceptor (++++), gevolgd door imipramine (++++) en clomipramine (+++).

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

Volgens een review van Wille et al.<sup>6</sup> hebben clomipramine, amitriptyline en doxepine de meeste affiniteit met de alfa1-receptor (+++), gevolgd door imipramine (++).

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

Clomipramine kan accommodatiestoornissen, zeer vaak (>10) slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, myoklonie, vaak (1-10%) spierzwakte, spierhypertonie, orthostatische hypotensie en soms (0,1-1%) ataxie veroorzaken.<sup>8</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatieve beïnvloeden.

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

Clomipramine kan vaak tachycardie, orthostatische hypotensie, soms (0,1-1%) aritmieën en hypertensie veroorzaken.<sup>8</sup>

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

Serotonerge antidepressiva geven mogelijk een verlengde bloedingstijd. Het risico op maagdarmbloedingen, vooral bij TCA's die relatief sterk de heropname van serotonine remmen, bij ouderen vanaf 80 jaar en bij een anamnese van een maagdarmbloeding, is verhoogd.<sup>8</sup>

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

Clomipramine kan vaak (1-10%) verwardheid met desoriëntatie en hallucinaties, delier en geheugenstoornissen veroorzaken.<sup>8</sup>

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

Clomipramine kan de bijwerkingen droge mond, verminderde maag-darmmotiliteit, zeer vaak (>10%) grotere eetlust, gewichtstoename, obstipatie, misselijkheid, vaak (1-10%) anorexie, smaakstoornissen, braken en diarree veroorzaken.<sup>8</sup> Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

# **Clomipramine [‘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 multidisciplinaire richtlijn depressie worden amitriptyline, nortriptyline, clomipramine en imipramine 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?**

Clomipramine is sinds 1968 internationaal in de handel. Met clomipramine is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

Oraal: 2-3 maal per dag

Oraal preparaat met gereguleerde afgifte: 1 maal per dag

**Toedieningsvorm**

Tablet omhuld, fijnmalen: nee

Dragee, fijnmalen: ja

Tablet met gereguleerde afgifte, fijnmalen: nee

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

### **Referenties**

- [1] Petrovic M, De Paepe P, Van Bortel L. Pharmacotherapy of depression in old age. *Acta Clinica Belgica* 2005;60(3):150-156.
- [2] Petracca G, Teson A, Chemerinski E, et al. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer’s disease. *Br J Psychiatry* 1993; 162:175-182.
- [3] Reifler BV, Teri L, Raskind M, et al. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer’s disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989;146:45-49.
- [4] Gerner RH. Present Status of Drug Therapy of Depression in Late Life. *J Aff Dis* 1985; Suppl 1: S23-S32.
- [5] Gareri P, Falconi U, De Fazio P et al. Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Progress in Neurobiology* 2000;61:353-396.
- [6] Wille SMR, Cooreman SG, Neels HM, Lambert WEE. Relevant Issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008;45(1):25-89.
- [7] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [8] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.

# Dosulepine [‘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?**

Een review van Petrovic et al.<sup>1</sup> (36 RCT's, leeftijd > 60 jaar) laat zien dat het gebruik van dosulepine<sup>2</sup> en nortriptyline<sup>3</sup> bij oude patiënten met een hoog risico op een recidief, ook op de lange termijn effectief is. De auteurs concludeerden echter dat meer studies nodig zijn om de effectiviteit van antidepressiva bij kwetsbare ouderen, met name boven de 80 jaar, vast te stellen.

In een enkelblinde studie van Khan (n = 50, leeftijd > 60 jaar) werd dosulepine 75 mg gedurende vier weken vergeleken met amitriptyline 50 mg met gereguleerde afgifte.<sup>4</sup> Beide geneesmiddelen werden eenmaal daags voor de nacht gedoseerd. Amitriptyline gaf in vergelijking met baseline alleen na de tweede en vierde week een significante verbetering op beide schalen. Wanneer amitriptyline en dosulepine onderling werden vergeleken, gaf dosulepine na de eerste, tweede en vierde week een significant betere respons.

In een review van Gerner werd geconcludeerd dat, vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij kwetsbare ouderen, geen voorkeur voor een specifieke TCA uitgesproken kan worden.<sup>5</sup>

### **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.**

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn de anticholinerge effecten (zoals droge mond, verminderde maag-darmliteit, accommodatiestoornissen, urineretentie en tachycardie), sufheid, duizeligheid en orthostatische hypotensie voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn cardiovasculaire afwijkingen, verwarring en delier het belangrijkste.

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

In een enkelblinde studie van Khan (n = 50, leeftijd > 60 jaar) werd dosulepine 75 mg gedurende vier weken vergeleken met amitriptyline 50 mg met geregleerde afgifte.<sup>4</sup> Beide geneesmiddelen werden eenmaal daags voor de nacht gedoseerd. In vergelijking met amitriptyline werden bij het gebruik van dosulepine minder bijwerkingen gerapporteerd (niet significant). Bij twee respectievelijk drie patiënten in de dosulepine- en amitriptylinegroep werden kleine veranderingen op het ECG gezien. Deze cardiovasculaire effecten waren echter niet klinisch significant.

### **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

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

De contra-indicaties leverfunctiestoornissen en prostaathyperplasie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De plasmahalfwaardetijden van dosulepine en de actieve metaboliet northiaden bedragen 14-24 uur respectievelijk 35-50 uur. Bij ouderen is de halfwaardetijd verlengd.<sup>6</sup>

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

Dosulepine wordt in de lever omgezet tot de belangrijkste metaboliet, de farmacologisch actieve desmethylverbinding northiaden en verder tot het sulfoxide van beide verbindingen.<sup>6</sup>

49-62% van de dosis wordt met de urine en 15-41% van de dosis wordt met de feces uitgescheiden.

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

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

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

Dosulepine veroorzaakt vaak (1-10%) anticholinerge effecten.<sup>7</sup>

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

Dosulepine kan vaak (1-10%) sufheid veroorzaken.<sup>7</sup>

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

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

Dosulepine kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>7</sup>

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

Dosulepine kan vaak (1-10%) accommodatiestoornissen, sufheid, duizeligheid en orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>7</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

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

Dosulepine kan vaak (1-10%) tachycardie, orthostatische hypotensie en soms (0,1-1%) cardiovasculaire afwijkingen zoals sinustachycardie en andere aritmieën veroorzaken.<sup>7</sup>

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

Niet bekend

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

Dosulepine kan soms (0,1-1%) verwarring en delier veroorzaken.<sup>7</sup>

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

Dosulepine kan vaak (1-10%) een droge mond, gewichtstoename en verminderde maag-darmpertiliteit veroorzaken.<sup>7</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 multidisciplinaire richtlijn depressie worden amitriptyline, nortriptyline, clomipramine en imipramine 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?**

Dosulepine is sinds 1969 internationaal in de handel. Met dosulepine is voldoende ervaring opgedaan.

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

## Gebruiksgemak

### Doseringsfrequentie

Oraal: 1-3 maal per dag

### Toedieningsvorm

Capsule “mitis”

Dragee

## Referenties

- [1] Petrovic M, De Paepe P, Van Bortel L. Pharmacotherapy of depression in old age. *Acta Clinica Belgica* 2005;60(3):150-156.
- [2] Old Age Depression Interest Group. How long should the elderly take antidepressants? A double-blind, placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. *Br J Psychiatry* 1993;162:175-182.
- [3] Reynolds CF, Frank E, Perel JM, et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression. *JAMA* 1999;281:39-45.
- [4] Khan AU. A Comparison of the Therapeutic and Cardiovascular Effects of a Single Nightly Dose of Prothiaden (Dothiepin, Dosulepin) and Lentizol (Sustained-Release Amitriptyline) in Depressed Elderly Patients. *J Int Med Res.* 1981;9:108-112.
- [5] Gerner RH. Present Status of Drug Therapy of Depression in Late Life. *J Aff Dis* 1985; Suppl 1: S23-S32.
- [6] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [7] 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?**

In een review van Gerner werd geconcludeerd dat, vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij kwetsbare ouderen, geen voorkeur voor een specifieke TCA uitgesproken kan worden.<sup>1</sup>

Een review van Small liet zien dat in twee placebo gecontroleerde studies doxepine (10 tot 225 mg/dag) bij ouderen effectief en goed te verdragen was.<sup>2</sup>

#### **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?**

Niet bekend

#### **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 bijwerkingen droge mond, verminderde maag-darmmotiliteit, accommodatiestoornissen, urineretentie, tachycardie, sufheid, gewichtstoename, orthostatische hypotensie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn cardiovasculaire sinustachycardie en andere aritmieën, hypertensie, verwarring, delier en duizeligheid voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

In een review van Dewan et al.<sup>3</sup> werd het bijwerkingenprofiel van doxepine, amitriptyline, imipramine en nortriptyline met elkaar vergeleken. Volgens de auteurs behoort doxepine samen met amitriptyline tot de TCA's met de meeste bijwerkingen, waaronder met name sterke sedatie, sterke orthostatische hypotensie en sterk anticholinerge bijwerkingen.

## **Doxepine** [‘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
- Antidepressiva tricyclisch + SSRI’s/ Duloxetine
- Ami/imi/nortriptyline/doxepine + cimetidine

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

De contra-indicaties leverfunctiestoornissen en prostaathyperplasie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De plasmahalfwaardetijden van doxepine en de desmethylmetaboliet variëren van 8 tot 24 uur (gemiddeld 17 uur) respectievelijk 33 tot 80 uur (gemiddeld 50 uur).<sup>4</sup>

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

Doxepine wordt tijdens de eerste passage door de lever door CYP1A2 en CYP3A4 voor 55-87% omgezet in het farmacologisch actieve N-desmethyldoxepine (nordoxepine).<sup>4</sup> Verder wordt het ook door CYP2C19 omgezet in nordoxepine. Doxepine en nordoxepine worden door CYP2D6 omgezet in inactieve hydroxymetabolieten. Het wordt met de urine uitgescheiden, voornamelijk in de vorm van al dan niet geconjugeerde metabolieten.<sup>4</sup>

In een review van von Moltke et al.<sup>5</sup> werd geconcludeerd dat de beschikbare data niet toereikend is om een conclusie te kunnen trekken over een mogelijke veranderde farmacokinetiek van doxepine bij het toenemen van de leeftijd.

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

Nee

## Farmacodynamische beoordeling

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

In een review van Jenike et al.<sup>6</sup> werd geconcludeerd dat doxepine, imipramine, nortriptyline en maprotiline minder anticholinerge effecten hebben (score = 2) in vergelijking met amitriptyline (score = 8).

In een review van Wille et al.<sup>7</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en clomipramine de meeste affiniteit met de muscarinereceptor hebben (+++), gevolgd door imipramine, doxepine (++) en maprotiline (+).

In een review van Williams werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine (+++) in vergelijking met imipramine, nortriptyline en maprotiline (++) meer anticholinerge effecten hebben.<sup>8</sup>

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

In een review van Jenike et al.<sup>6</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine grote sedatieve effecten hebben, gevolgd door de matig sedatieve TCA's imipramine, nortriptyline en maprotiline.

In een review van Wille et al.<sup>7</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine de meeste affiniteit met de histaminereceptor hebben (+++++) gevolgd door imipramine (+++++) en clomipramine (+++).

Van de overige TCA's waren geen gegevens bekend.

In een review van Williams werd geconcludeerd dat amitriptyline, doxepine en maprotiline de meeste sedatieve effecten veroorzaken (+++), gevolgd door imipramine (++) en nortriptyline (+).<sup>8</sup> Van de overige TCA's waren geen gegevens bekend.

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

In een review van Wille et al.<sup>7</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline, clomipramine en doxepine de meeste affiniteit met de alfa1-receptor hebben (+++), gevolgd door imipramine (++) . Voor maprotiline en nortriptyline waren geen relevante gegevens bekend.

In een review van Williams werd geconcludeerd dat amitriptyline, doxepine en imipramine in dezelfde mate orthostatische hypotensie geven (+++).<sup>8</sup> Maprotiline en nortriptyline geven volgens de auteur in vergelijking met de drie eerder genoemde middelen in mindere mate orthostatische hypotensie(++).

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

Doxepine kan accommodatiestoornissen, sufheid, orthostatische hypotensie en soms (0,1-1%) duizeligheid veroorzaken.<sup>9</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

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

Doxepine kan tachycardie, soms (0,1-1%) hypertensie, cardiovasculaire sinustachycardie en andere aritmieën veroorzaken.<sup>9</sup>

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

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

Niet bekend

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

Doxepine kan soms (0,1-1%) verwarring en delier veroorzaken.<sup>9</sup>

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

Doxepine kan een droge mond, gewichtstoename en een verminderde maag-darmpiliteit veroorzaken.<sup>9</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 multidisciplinaire richtlijn depressie worden amitriptyline, nortriptyline, clomipramine en imipramine 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?**

Doxepine is sinds 1964 internationaal in de handel. Met doxepine is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 2 maal per dag

### **Toedieningsvorm**

Capsule, openen: ja

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

### **Referenties**

- [1] Gerner RH. Present Status of Drug Therapy of Depression in Late Life. *J Aff Dis* 1985; Suppl 1: S23-S32.
- [2] Small GW, Tricyclic Antidepressants for Medically Ill Geriatric Patients. *J Clin Psychiatry* 1989;50(7):27-33.
- [3] Dewan MJ, Huszonek J, Koss M, et al. The Use of Antidepressants in the Elderly: 1986 and 1989. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992;5:40-44.
- [4] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [5] von Moltke LL, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical Pharmacokinetics of Antidepressants in the Elderly: Therapeutic Implications. *Clin Pharmacokinet* 1993;24(2):141-160.
- [6] Jenike MA. Treatment of Affective Illness in the Elderly with Drugs and Electroconvulsive Therapy. *J geriatr Psychiatry* 1989;22(1):77-112.
- [7] Wille SMR, Cooreman SG, Neels HM, Lambert WEE. Relevant Issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008;45(1):25-89.
- [8] Williams GO. Management of Depression in the Elderly. *Primary Care* 1989;16(2):451-474.
- [9] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.

## **Imipramine [‘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 review van Petrovic et al.<sup>1</sup> (36 RCT's, leeftijd > 60 jaar) werden twee placebo gecontroleerde studies gevonden waarin de effectiviteit van clomipramine<sup>2</sup> en imipramine<sup>3</sup> bij depressieve Alzheimer patiënten werd onderzocht. Clomipramine, maar niet imipramine was superieur aan placebo. De auteurs concludeerden dat meer studies nodig zijn om de effectiviteit van antidepressiva bij kwetsbare ouderen, met name boven de 80 jaar, vast te stellen.

In een review van McCue (1992) werd geconcludeerd dat slechts een paar TCA's systematisch zijn bestudeerd in de oude patiëntenpopulatie.<sup>4</sup> Een aantal studies hebben volgens de auteur laten zien dat amitriptyline, imipramine en nortriptyline effectief zijn bij de behandeling van depressieve ouderen. In een review van Gerner werd geconcludeerd dat, vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij kwetsbare ouderen, geen voorkeur voor een specifieke TCA uitgesproken kan worden.<sup>5</sup>

#### **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 bekend

#### **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 de anticholinerge effecten (zoals droge mond, verminderde maag-darmpmotiliteit, accommodatiestoornissen, urineretentie en tachycardie), gewichtsverandering, orthostatische hypotensie en sufheid voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn cardiovasculaire afwijkingen, duizeligheid, verwarring en delier het belangrijkste.

In een review van Dewan et al.<sup>6</sup> werd het bijwerkingenprofiel van amitriptyline, doxepine, imipramine en nortriptyline met elkaar vergeleken. Volgens de auteurs behoort imipramine tot de TCA's met milde

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

bijwerkingen, waaronder matige sedatie, milde anticholinerge bijwerkingen en slechts in beperkte mate hypotensie.

In een review van Petrovic et al.<sup>1</sup> werd geconcludeerd dat imipramine en clomipramine milde effecten hadden op de cognitie van Alzheimer patiënten met een depressie.

In een review van Knegtering et al.<sup>7</sup> werd echter geconcludeerd dat geen eenduidige effecten van imipramine op de cognitieve functies bij ouderen gevonden kon worden.

In een RCT van Hayes et al.<sup>8</sup> (n = 60, leeftijd 60-90 jaar) werd het ECG van depressieve geriatrische patiënten, behandeld met imipramine (gemiddelde dagelijkse dosering van 145 mg), placebo of trazodon, wekelijks geëvalueerd. Imipramine werd geassocieerd met ECG veranderingen, waaronder met name een significant verhoogde hartfrequentie. De verhoogde hartfrequentie is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van de anticholinerge effecten van imipramine. Diverse reviews suggereren echter dat de verhoogde hartfrequentie van voorbijgaande aard en niet klinisch relevant is.<sup>9,10</sup>

### **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
- Ami/imi/nortriptyline/doxepine + cimetidine
- Ami/imi/nortriptyline + terbinafine/ kinidine
- Imipramine + darifenacine

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

De contra-indicaties leverfunctiestoornissen en prostaathyperplasie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De plasmahalfwaardetijden van imipramine en desipramine variëren van 8 tot 20 uur respectievelijk 12 tot 76 uur.<sup>11</sup>

In een review van von Moltke et al.<sup>12</sup> werd geconcludeerd dat langdurige behandeling met imipramine kan leiden tot een verminderde klaring en toename van de steady-state concentratie bij ouderen. Er wordt hierbij een grote interindividuele variatie gezien.

In een review van Gareri et al.<sup>13</sup> werd geconcludeerd dat oude patiënten een verminderde hepatische klaring van imipramine laten zien, met als gevolg een hogere steady-state plasmaconcentratie.

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

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

Imipramine wordt tijdens de eerste passage door de lever voor een belangrijk deel gedemethyleerd tot het farmacologisch actieve desmethylimipramine (desipramine). Imipramine en desipramine worden voornamelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd tot inactieve hydroxymetabolieten. Ongeveer 80% van de dosis wordt met de urine uitgescheiden en ongeveer 20% met de feces, grotendeels in de vorm van inactieve metabolieten.<sup>11</sup>

In een review van Furlanut et al.<sup>14</sup> werd geconcludeerd dat bevindingen voor een veranderd hepatisch metabolisme van de TCA's tegenstrijdig zijn. In een aantal geïncludeerde studies werd geen verandering van de biologische beschikbaarheid van imipramine bij oude patiënten gevonden.

In een studie van Bjerre et al.<sup>15</sup> werd de klinische significantie van nauwkeurige monitoring van de plasmaconcentratie van imipramine en nortriptyline bij oude depressieve patiënten (n = 12) onderzocht. In de imipraminegroep resulteerde een dosisverhoging bij alle patiënten in een onvoorspelbare verandering van de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet desipramine.

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

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

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

In een review van Jenike et al.<sup>16</sup> werd geconcludeerd dat imipramine, nortriptyline, doxepine en maprotiline minder anticholinerge effecten hebben (score = 2) in vergelijking met amitriptyline (score = 8).

In een review van Wille et al.<sup>17</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en clomipramine de meeste affiniteit met de muscarinereceptor hebben (+++), gevolgd door imipramine, doxepine (++) en maprotiline (+). Van de overige TCA's waren geen gegevens bekend.

In een review van Williams werd geconcludeerd dat imipramine (++) in vergelijking met amitriptyline en doxepine (+++) minder anticholinerge effecten heeft.<sup>18</sup> De anticholinerge effecten van imipramine, nortriptyline en maprotiline zijn volgens Williams et al. gelijk.

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

In een review van Jenike et al.<sup>16</sup> werd geconcludeerd dat imipramine, nortriptyline en maprotiline matig sedatief zijn. Amitriptyline en doxepine hebben volgens Jenike et al. grote sedatieve effecten.

In een review van Wille et al.<sup>17</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine de meeste affiniteit met de histaminereceptor hebben (+++++) gevolgd door imipramine (+++++) en clomipramine (+++).

Van de overige TCA's waren geen gegevens bekend.

In een review van Williams werd geconcludeerd dat amitriptyline, doxepine en maprotiline de meeste sedatieve effecten veroorzaken (+++), gevolgd door imipramine (++) en nortriptyline (+).<sup>18</sup> Van de overige TCA's waren geen gegevens bekend.



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

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

In een review van Jenike et al.<sup>16</sup> werd geconcludeerd dat doxepine, imipramine, nortriptyline en maprotiline minder anticholinerge effecten hebben (score = 2) in vergelijking met amitriptyline (score = 8).

In een review van Wille et al.<sup>17</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline, clomipramine en doxepine de meeste affiniteit met de alfa1-receptor hebben (+++), gevolgd door imipramine (++) . Voor maprotiline en nortriptyline waren geen relevante gegevens bekend.

In een review van Williams werd geconcludeerd dat amitriptyline, doxepine en imipramine in dezelfde mate orthostatische hypotensie geven (+++).<sup>18</sup> Maprotiline en nortriptyline geven volgens Williams in vergelijking met de drie eerder genoemde middelen in mindere mate orthostatische hypotensie (++) .

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

Imipramine kan accommodatiestoornissen, sufheid, orthostatische hypotensie en soms (1-10%) duizeligheid veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

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

Imipramine kan tachycardie, orthostatische hypotensie en soms (1-10%) hypertensie, cardiovasculaire afwijkingen zoals sinustachycardie en andere aritmieën veroorzaken.<sup>19</sup>

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

Niet bekend

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

Imipramine kan soms (1-10%) verwarring en delier veroorzaken.<sup>19</sup>

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

Imipramine kan een droge mond, gewichtsverandering en verminderde maag-darmmotiliteit veroorzaken.<sup>19</sup> Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

# **Imipramine** [‘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 multidisciplinaire richtlijn depressie worden amitriptyline, nortriptyline, clomipramine en imipramine 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?**

Imipramine is sinds 1958 internationaal in de handel. Met imipramine is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

Oraal: 1 maal per dag

**Toedieningsvorm**

Dragee, fijnmalen: ja

## **Referenties**

- [1] Petrovic M, De Paepe P, Van Bortel L. Pharmacotherapy of depression in old age. *Acta Clinica Belgica* 2005;60(3):150-156.
- [2] Petracca G, Teson A, Chemerinski E, et al. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer’s disease. *Br J Psychiatry* 1993; 162:175-182.
- [3] Reifler BV, Teri L, Raskind M, et al. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer’s disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989;146:45-49.
- [4] McCue, RE. Using tricyclic antidepressants in the elderly. *Clin Ger Med* 1992;8(2):323-334.
- [5] Gerner RH. Present Status of Drug Therapy of Depression in Late Life. *J Aff Dis* 1985; Suppl 1: S23-S32.
- [6] Dewan MJ, Huszonek J, Koss M, et al. The Use of Antidepressants in the Elderly: 1986 and 1989. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992;5:40-44.

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

- [7] Knegtering H, Eijck M, Huijsman A. Effects of Antidepressants on Cognitive Functioning of Elderly Patients. *Drugs & Aging* 1994;5(3):192-199.
- [8] Hayes RL, Gerner RH, Fairbanks L, et al. ECG findings in geriatric depressives given trazodone, placebo, or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1983; 44(5): 180-183.
- [9] Smit RC, Chojnacki M, Hu R, et al. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants: Importance of blood level monitoring. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 57-63.
- [10] Glassman AH, Bigger JT. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 815-820.
- [11] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [12] von Moltke LL, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical Pharmacokinetics of Antidepressants in the Elderly: Therapeutic Implications. *Clin Pharmacokinet* 1993;24(2):141-160.
- [13] Gareri P, Falconi U, De Fazio P et al. Conventional and new antidepressant drugs in the elderly. *Progress in Neurobiology* 2000;61:353-396.
- [14] Furlanut M, Benetello P. The pharmacokinetics of tricyclic antidepressant drugs in the elderly. *Pharmacological Research* 1990;22(1):15-25.
- [15] Bjerre M, Gram LF, Kragh-Sorensen, et al. Dose-Dependent Kinetics of Imipramine in Elderly Patients. *Psychopharmacology* 1981;75:354-357.
- [16] Jenike MA. Treatment of Affective Illness in the Elderly with Drugs and Electroconvulsive Therapy. *J geriatr Psychiatry* 1989;22(1):77-112.
- [17] Wille SMR, Cooreman SG, Neels HM, Lambert WEE. Relevant Issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008;45(1):25-89.
- [18] Williams GO. Management of Depression in the Elderly. *Primary Care* 1989;16(2):451-474.
- [19] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.

## **Maprotiline [‘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 review van Gerner werd geconcludeerd dat, vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij kwetsbare ouderen, geen voorkeur voor een specifieke TCA uitgesproken kan worden.<sup>1</sup>

#### **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 gegevens bekend

#### **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 de anticholinerge effecten, vermoeidheid, sedatie overdag en duizeligheid voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang. Van de minder frequent voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmstoornissen, extrapiramidale stoornissen, orthostatische hypotensie, tachycardie, verwardheid, delier en hallucinaties het belangrijkste.

In een review van Knegtering et al.<sup>2</sup> (leeftijd > 60 jaar) werden 18 studies besproken waarin het effect van antidepressiva op de cognitieve functie bij ouderen werd geëvalueerd. De auteurs concludeerden dat amitriptyline door sedatieve eigenschappen de prestatie bij concentratietesten verminderd, wat mogelijk van klinische betekenis kan zijn. Volgens Knegtering et al. is er enig bewijs, met name voor nortriptyline, dat geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen zoals nortriptyline, amitriptyline en maprotiline bepaalde aspecten van het geheugen en met name het terughalen van informatie uit het secundaire geheugen, verminderen.

## **Maprotiline [‘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
- Antidepressiva tricyclisch + SSRI’s/ Duloxetine

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

De contra-indicaties leverfunctiestoornissen en prostaathyperplasie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

## **Farmacokinetische beoordeling**

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

De plasmahalfwaardetijd van maprotiline varieert van 27 tot 58 uur (gemiddeld 43 tot 45 uur).<sup>3</sup>

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

Maprotiline wordt langzaam in de lever gemetaboliseerd door CYP2D6 tot onder andere het farmacologisch actieve desmethylmaprotiline en tot maprotiline-N-oxide.<sup>3</sup>

Ongeveer 60% van de dosering wordt, hoofdzakelijk in de vorm van vrije of geconjugeerde metabolieten, met de urine uitgescheiden. Ongeveer 30% wordt met de feces uitgescheiden.<sup>3</sup>

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

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

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

In een review van Jenike et al.<sup>4</sup> werd geconcludeerd dat maprotiline, nortriptyline, doxepine en imipramine minder anticholinerge effecten hebben (score = 2) in vergelijking met amitriptyline (score = 8).

In een review van Wille et al.<sup>5</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en clomipramine de meeste affiniteit met de muscarinereceptor hebben (+++), gevolgd door imipramine, doxepine (++) en maprotiline (+). Van de overige TCA’s waren geen gegevens bekend.

In een review van Williams werd geconcludeerd dat imipramine, nortriptyline en maprotiline (++) in vergelijking met amitriptyline en doxepine (+++) minder anticholinerge effecten hebben.<sup>6</sup>

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

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

In een review van Jenike et al.<sup>4</sup> werd geconcludeerd dat maprotiline, imipramine en nortriptyline matig sedatief zijn. Amitriptyline en doxepine hebben volgens de auteurs grote sedatieve effecten. In een review van Williams werd geconcludeerd dat amitriptyline, doxepine en maprotiline de meeste sedatieve effecten veroorzaken (+++), gevolgd door imipramine (++) en nortriptyline (+).<sup>6</sup> Van de overige TCA's waren geen gegevens bekend.

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

In een review van Williams werd geconcludeerd dat nortriptyline en maprotiline (++) minder orthostatische hypotensie geven dan amitriptyline, doxepine en imipramine (+++).<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)**

Maprotiline veroorzaakt frequent vermoeidheid, sedatie, duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, myoclonus en zelden accommodatiestoornissen.<sup>7</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

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

Maprotiline kan orthostatische hypotensie, tachycardie en cardiale aritmieën veroorzaken.<sup>7</sup>

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

Niet bekend

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

Maprotiline kan verwardheid, delier en hallucinaties veroorzaken.<sup>7</sup>

Volgens Knegtering et al.<sup>3</sup> is er enig bewijs, met name voor nortriptyline, dat geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen zoals nortriptyline, amitriptyline en maprotiline bepaalde aspecten van het geheugen en met name het terughalen van informatie uit het secundaire geheugen, verminderen.

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

Maprotiline veroorzaakt frequent een droge mond en minder frequent gewichtstoename en maag-darmklachten.<sup>7</sup>

# **Maprotiline [‘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 multidisciplinaire richtlijn depressie worden amitriptyline, nortriptyline, clomipramine en imipramine 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?**

Maprotiline is sinds 1972 internationaal in de handel. Met maprotiline is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

Oraal: 1 - 3 maal per dag

**Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen: ja

## **Referenties**

- [1] Gerner RH. Present Status of Drug Therapy of Depression in Late Life. *J Aff Dis* 1985; Suppl 1: S23-S32.
- [2] Knegtering H, Eijck M, Huijsman A. Effects of Antidepressants on Cognitive Functioning of Elderly Patients. *Drugs & Aging* 1994;5(3):192-199.
- [3] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [4] Jenike MA. Treatment of Affective Illness in the Elderly with Drugs and Electroconvulsive Therapy. *J geriatr Psychiatry* 1989;22(1):77-112.
- [5] Wille SMR, Cooreman SG, Neels HM, Lambert WEE. Relevant Issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008;45(1):25-89.
- [6] Williams GO. Management of Depression in the Elderly. *Primary Care* 1989;16(2):451-474.
- [7] 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?**

In een review van Petrovic et al.<sup>1</sup> (36 RCT's, leeftijd > 60 jaar), werden zeven studies gevonden waarin het effect van amitriptyline, nortriptyline en imipramine is onderzocht bij de behandeling van depressieve ouderen. Deze studies lieten zien dat TCA's effectief zijn bij ouderen. Twee studies, bij oude patiënten met een hoog risico op een recidief, lieten zien dat dosulepine en nortriptyline ook op de lange termijn effectief zijn.<sup>2,3</sup> De auteurs concludeerden echter dat meer studies nodig zijn om de effectiviteit van antidepressiva bij kwetsbare ouderen, met name boven de 80 jaar, vast te stellen.

In een studie van Georgotas et al.<sup>4</sup> (leeftijd 55-75 jaar) werd nortriptyline 25 mg (n = 25), gedurende zeven weken, vergeleken met placebo (n = 28). De patiënten uit de nortriptylinegroep kregen gedurende de eerste drie dagen 25 mg nortriptyline, gevolgd door 50 mg op dag 4 t/m 7. Na één week werd de dosering verhoogd naar 75 mg nortriptyline per dag. Indien na week 2 de plasmaconcentratie beneden de therapeutische spiegel (5-180 ng/ml) lag, werd de dosering verhoogd tot 100 mg per dag. Na week 3 werd indien nodig, op basis van de plasmaconcentratie de dosering nogmaals verhoogd tot 125 mg per dag. Nortriptyline bleek in vergelijking met placebo veilig en effectief voor de behandeling van depressieve oude patiënten.

In een placebo gecontroleerde dubbelblinde studie van Katz et al.<sup>5</sup> (n = 23, gemiddelde leeftijd = 84 jaar) werd de effectiviteit van nortriptyline bij kwetsbare ouderen onderzocht. De startdosering van patiënten in de nortriptylinegroep was 25 mg in de eerste week. Afhankelijk van de plasmaconcentratie werd de dosering per week met 25 mg verhoogd. In week 1,2,4,6 en 7 werd de effectiviteit aan de hand van drie verschillende meetmethoden, te weten de Clinical Global Improvement, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) en Geriatric Depression Scale (GDS), bepaald. Nortriptyline was significant effectiever dan placebo bij het gebruik van de Clinical Global Improvement en de HDRS, maar niet de GDS meetmethode.

In een review van McCue werd geconcludeerd dat slechts een paar TCA's systematisch zijn bestudeerd bij ouderen.<sup>6</sup> Een aantal studies hebben volgens de auteur laten zien dat amitriptyline, imipramine en nortriptyline effectief zijn bij de behandeling van depressieve oude patiënten. Verschillende geïncludeerde studies lieten zien dat nortriptyline effectief is voor zowel de acute als langdurige behandeling depressieve ouderen. Volgens McCue is nortriptyline het meest bestudeerd in de oude patiëntenpopulatie.

### **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.



## **Nortriptyline [‘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.**

Van de meest voorkomende bijwerkingen zijn de anticholinerge effecten (zoals droge mond, verminderde maag-darmmotiliteit, accommodatiestoornissen, urineretentie en tachycardie) cardiovasculaire afwijkingen, duizeligheid, smaakstoornissen, vermoeidheid, verwarring en orthostatische hypotensie voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

In een review van McCue werd geconcludeerd dat nortriptyline in vergelijking met amitriptyline en imipramine een gunstig bijwerkingenprofiel heeft.<sup>6</sup> Volgens de auteur heeft nortriptyline minder anticholinerge activiteit en geeft relatief weinig cardiale bijwerkingen en minder orthostatische hypotensie.

In een review van Dewan et al.<sup>7</sup> werd het bijwerkingenprofiel van amitriptyline, doxepine, imipramine en nortriptyline met elkaar vergeleken. Volgens de auteurs behoort nortriptyline tot de TCA's met milde bijwerkingen, waaronder in matige vorm sedatie, in milde vorm anticholinerge bijwerkingen en slechts in beperkte mate hypotensie. Qua bijwerkingenprofiel is nortriptyline volgens Dewan et al. in vergelijking met de overige TCA's een goede keuze voor de kwetsbare oude patiënt.

Volgens Knegtering et al.<sup>8</sup> is er enig bewijs, met name voor nortriptyline, dat geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen zoals nortriptyline, amitriptyline en maprotiline bepaalde aspecten van het geheugen en met name het terughalen van informatie uit het secundaire geheugen, verminderen. De auteurs vonden bewijs dat hogere plasmaconcentraties van nortriptyline correleren aan een vermindering van de cognitieve functies.

In een review van Jenike werd geconcludeerd dat nortriptyline minder hypotensie veroorzaakt dan amitriptyline en imipramine.<sup>9</sup>

**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
- Ami/imi/nortriptyline/doxepine + cimetidine
- Ami/imi/nortriptyline + terbinafine/ kinidine

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

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

De contra-indicaties leverfunctiestoornissen en prostaathyperplasie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

### **Farmacokinetische beoordeling**

In een review van Cutler et al.<sup>10</sup> werd geconcludeerd dat farmacokinetische studies van nortriptyline weinig tot geen leeftijdsafhankelijke veranderingen laten zien. Volgens de auteurs is de dosering benodigd voor respons bij ouderen significant lager, wat mogelijk een toegenomen gevoeligheid suggereert.

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

De eliminatiehalfwaardetijd van nortriptyline varieert van 16 tot 38 uur en is gemiddeld 26 uur. Bij oude patiënten zijn langere halfwaardetijden aangetoond.<sup>11</sup>

In een review van von Moltke et al.<sup>12</sup> werd, ondanks dat nortriptyline van alle TCA's het meest is bestudeerd bij kwetsbare oude patiënten, tegenstrijdige informatie gevonden. Het is onduidelijk of de steady-state plasmaconcentratie van nortriptyline bij oude patiënten is verhoogd.

In een studie van Bjerre et al.<sup>13</sup> werd de klinische significantie van nauwkeurige monitoring van de plasmaconcentratie van imipramine en nortriptyline bij oude depressieve patiënten (n = 12) onderzocht. In de nortriptylinegroep werd bij een dosisverhoging geen disproportionele verhoging van de plasmaconcentratie gezien.

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

Nortriptyline wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6 tot de actieve metaboliet 10-hydroxynortriptyline. Ook wordt N-demethylnortriptyline gevormd. De omzetting van nortriptyline door het enzym CYP2D6 is onderhevig aan genetisch polymorfisme.<sup>11</sup>

Binnen 24 uur wordt ongeveer 33% van de dosis in de vorm van metabolieten met de urine uitgescheiden. Ongeveer 2% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Een klein gedeelte wordt via de gal met de feces uitgescheiden.<sup>11</sup>

In een review van Furlanut et al.<sup>14</sup> werd geconcludeerd dat bevindingen voor een veranderd hepatisch metabolisme van de TCA's tegenstrijdig zijn. In één van de geïnccludeerde studies werd geen relatie gevonden tussen leeftijd van de patiënt en plasmaconcentraties van amitriptyline en nortriptyline.

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

Nee

## Farmacodynamische beoordeling

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

In een review van Jenike et al.<sup>9</sup> werd geconcludeerd dat nortriptyline, imipramine, doxepine en maprotiline minder anticholinerge effecten hebben (score = 2) in vergelijking met amitriptyline (score = 8).

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

In een review van Jenike et al.<sup>9</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine grote sedatieve effecten hebben, gevolgd door de matig sedatieve TCA's imipramine, nortriptyline en maprotiline. In een review van Williams werd geconcludeerd dat amitriptyline, doxepine en maprotiline de meeste sedatieve effecten veroorzaken (+++), gevolgd door imipramine (++) en nortriptyline (+).<sup>15</sup> Van de overige TCA's waren geen gegevens bekend.

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

In een review van Jenike et al.<sup>9</sup> werd geconcludeerd dat amitriptyline en imipramine meer ernstige hypotensieve effecten veroorzaken dan nortriptyline.

In een review van Williams werd geconcludeerd dat nortriptyline en maprotiline (++) minder orthostatische hypotensie geven dan amitriptyline, doxepine en imipramine (+++).<sup>15</sup>

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

Nortriptyline kan accommodatiestoornissen, orthostatische hypotensie, (zeer) vaak vermoeidheid, duizeligheid en ataxie veroorzaken.<sup>16</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

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

Nortriptyline kan tachycardie, orthostatische hypotensie, (zeer) vaak (1-10%) een abnormaal ECG, verlengd QT of QRS-complex, AV-blok en soms (0,1-1%) hypertensie veroorzaken.<sup>16</sup>

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

Niet bekend

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

Nortriptyline kan (zeer) vaak (1-10%) concentratiestoornissen en verwarring veroorzaken.<sup>16</sup> In een review van Knegtering et al.<sup>8</sup> werd geconcludeerd dat er enig bewijs is, met name voor nortriptyline, dat geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen zoals nortriptyline, amitriptyline en maprotiline bepaalde aspecten van het geheugen en met name het terughalen van informatie uit het secundaire geheugen, verminderen.

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

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

Nortriptyline kan de bijwerkingen droge mond, verminderde maag-darmpmotiliteit, (zeer) vaak (1-10%) smaakstoornissen en soms (1-10%) diarree en braken veroorzaken.<sup>16</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 multidisciplinaire richtlijn depressie worden amitriptyline, nortriptyline, clomipramine en imipramine 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?**

Nortriptyline is sinds 1963 internationaal in de handel. Met nortriptyline is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Oraal: 2-3 maal per dag of 1 maal per dag

### **Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen: ja

## **Referenties**

- [1] Petrovic M, De Paepe P, Van Bortel L. Pharmacotherapy of depression in old age. *Acta Clinica Belgica* 2005;60(3):150-156.
- [2] Old Age Depression Interest Group. How long should the elderly take antidepressants? A double-blind, placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. *Br J Psychiatry* 1993;162:175-182.

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

- [3] Reynolds CF, Frank E, Perel JM, et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression. *JAMA*1999;281:39-45
- [4] Georgotas A, McCue RE, Hapworth W, et al. Comparative Efficacy and Safety of MAOIs versus TCAs in Treating Depression in the Elderly. *Biol Psychiatry* 1986;21:1155-1166.
- [5] Katz IR, Simpson GM, Curlik SM, et al. Pharmacologic treatment of major depression for elderly patients in residential care settings. *J Clin Psychiatry*. 1990;51 Suppl:41-47.
- [6] McCue, RE. Using tricyclic antidepressants in the elderly. *Clin Ger Med* 1992;8(2):323-334.
- [7] Dewan MJ, Huszonek J, Koss M, et al. The Use of Antidepressants in the Elderly: 1986 and 1989. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992;5:40-44.
- [8] Knegtering H, Eijck M, Huijsman A. Effects of Antidepressants on Cognitive Functioning of Elderly Patients. *Drugs & Aging* 1994;5(3):192-199.
- [9] Jenike MA. Treatment of Affective Illness in the Elderly with Drugs and Electroconvulsive Therapy. *J geriatr Psychiatry* 1989;22(1):77-112.
- [10] Cutler, NR, Narang PK. Implications of Dosing Tricyclic Antidepressants and Benzodiazepines in Geriatrics. *Psychiatr Clin North Am* 1984;7(2):845-861.
- [11] Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [12] von Moltke LL, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical Pharmacokinetics of Antidepressants in the Elderly: Therapeutic Implications. *Clin Pharmacokinet* 1993;24(2):141-160.
- [13] Bjerre M, Gram LF, Kragh-Sorensen, et al. Dose-Dependent Kinetics of Imipramine in Elderly Patients. *Psychopharmacology* 1981;75:354-357.
- [14] Furlanut M, Benetello P. The pharmacokinetics of tricyclic antidepressant drugs in the elderly. *Pharmacological Research* 1990;22(1):15-25.
- [15] Williams GO. Management of Depression in the Elderly. *Primary Care* 1989;16(2):451-474.
- [16] Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.