

Tricyclische antidepressiva bij kwetsbare ouderen

Koos Brouwers, Paul Jansen

- Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Expertise Centrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor) UMC Utrecht; afdeling Pharmacotherapie en farmaceutische patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen
- Dr. P.A.F. Jansen, klinisch geriater-klinisch farmacoloog, Expertise Centrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor) UMC Utrecht

Wat wisten we?

Tricyclische antidepressiva (TCA's) hebben een plaats in de behandeling van matige tot ernstige depressies. Bij ouderen zijn er beperkingen, vanwege de anticholinerge bijwerkingen van TCA's. Anticholinerge bijwerkingen kunnen heel vervelend voor ouderen uitpakken zoals het optreden van verwardheid, delier, visusstoornissen, mictieproblemen, droge mond met als gevolg een loszittende gebitsprothese, en obstipatie.

Wat is er nieuw?

Bij kwetsbare ouderen moet men terughoudend zijn met de toediening van TCA's. Start met een SSRI (bijv. citalopram of sertraline) en start pas een TCA indien er onvoldoende effect of te veel bijwerkingen zijn. Nortriptyline is het middel van eerste keus. Indien ook sedatie gewenst is, kan maprotiline (een tetracyclisch middel) worden overwogen. Het combineren van SSRI's en TCA's is niet evidence-based en dient dan ook vermeden te worden.

Wat betekent dat voor mijn dagelijkse praktijk?

Bij het voorschrijven en de eerste uitgifte van nortriptyline moet de kwetsbare patiënt, en indien van toepassing diens begeleider, goed worden geïnformeerd over te verwachten bijwerkingen en het feit dat het enige weken duurt voordat het effect merkbaar wordt. Bij twijfel over het effect, therapietrouw of bijwerkingen kan een bloedspiegelbepaling worden aangevraagd.

Samenvatting

Tricyclische antidepressiva (TCA's) zijn geen eerstekeus middelen bij de oude patiënt, vanwege de anticholinerge eigenschappen van de meeste TCA's.

Indien de effectiviteit van SSRI's onvoldoende is of de bijwerkingen een beperking voor toepassing zijn, kan bij de oude patiënt een TCA worden toegepast als stap twee in de medicamenteuze behandelopties. Dit omdat medicatie niet (altijd) de eerste behandeloptie is.

Uit de gestructureerde literatuurstudie blijkt dat nortriptyline dan het middel van eerste keus is, vanwege het relatief geringere anticholinerge potentieel, de geringere kans op sedatie en geringere kans op orthostatische hypotensie dan bij de andere TCA's.

Bij onvoldoende effect, een vermoeden van therapieontrouw of optreden van bijwerkingen is een bloedspiegelbepaling van nortriptyline geïndiceerd. Soms kan aanvullend farmacogenetisch onderzoek van cytochroom P450 (CYP)2D6 iso-enzymen inzicht verschaffen in onverwachte relaties in de balans effect/bijwerkingen bij de individuele patiënt.

Inleiding

In de wetenschappelijke literatuur is er twijfel over de effectiviteit van antidepressiva bij lichte vormen van depressie. Om die reden worden antidepressiva in de Standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) alleen aanbevolen voor matige tot ernstige vormen van depressie. Door de huisarts en de specialist ouderengeneeskunde worden vooral de selectieve serotonine reuptake inhibitors (SSRI's) voor de indicatie depressie voorgeschreven, terwijl in de praktijk van de ouderenspsychiater en klinisch geriater ook de tricyclische antidepressiva (TCA's) een prominente plaats hebben.¹ In een recent onderzoek in verpleeghuizen in België bleek maar liefst 40% van de bewoners een antidepressivum voorgeschreven te krijgen, waarvan in circa 80% voor de hoofdindicatie depressie en een kleiner deel voor de indicaties slapeloosheid (13%), angst (6%) of neuropathische pijn (2%). De

literatuurgegevens over effectiviteit en veiligheid van TCA's bij oude, en met name de kwetsbare oude patiënten zijn schaars.

De farmacokinetiek en farmacodynamiek van veel geneesmiddelen kunnen bij oude patiënten anders zijn dan bij jongere patiënten.² Dit komt onder andere door een andere vet-waterverhouding, vermindering van de nierfunctie met het stijgen van de leeftijd en vermindering van het levermetabolisme (o.a. cytochroom P450 (CYP-) enzymstelsel) op hoge leeftijd.

Door Ephor (Expertise Centrum Pharmacotherapie bij Ouderen) is een beoordelingsmodel ontwikkeld voor de selectie van (relatief) veilige geneesmiddelen bij kwetsbare ouderen.³ In dit overzicht wordt ingegaan op de keuze van TCA's bij kwetsbare oude patiënten, vastgesteld met dit beoordelingsmodel. De besproken keuzes zijn gebaseerd op een uitgebreid rapport van Ephor (zie geneesmiddelenrapporten op www.ephor.nl), aangevuld met gegevens van de American Geriatrics Society.^{3,4,5} Ook de in Nederland gebruikte lijst met ongewenste medicatie bij ouderen (Beers-lijst) en de lijst met STOPP-START-criteria (STOPP staat voor 'Screening Tool of Older Person's Prescriptions' en START voor 'Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment') voor ouderen zijn in het Ephor-rapport aangegeven.^{6,7}

Studies met antidepressiva bij ouderen – analyse Ephor

In het Ephor-rapport zijn de meest voorgeschreven TCA's beoordeeld op werkzaamheid en veiligheid: amitriptyline, clomipramine, dosulepine, doxepine, imipramine en nortriptyline, het tetracyclisch middel maprotiline is eveneens beoordeeld.⁵

Een al wat oudere meta-analyse en twee latere Cochrane reviews, waarin TCA's worden vergeleken met SSRI's en monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), laten zien dat TCA's effectief zijn bij de behandeling van depressieve ouderen.^{8,9,10} Een recente meta-analyse van Kok et al. laat zien dat de verschillende klassen antidepressiva bij ouderen matig effectief zijn met een Number Needed to Treat (NNT) van 6,7 voor response en 14,4 voor remissie ten opzichte van placebo.¹¹

In een Cochrane review naar de effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van depressieve dementiepatiënten zijn zeven studies geïncludeerd (n = 1140).¹² In totaal voldeden uit de zeven studies 769 patiënten aan de inclusiecriteria. Vier studies (n = 137) voldeden aan de inclusiecriteria 'oude patiënten' 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. (n = 330, gemiddelde leeftijd 70-89 jaar) werden zeven studies gevonden waarin het effect van antidepressiva bij demente patiënten met een depressie werd onderzocht.¹³ De duur van de geïncludeerde studies varieerde van zes tot twaalf weken. Vijf van de zeven studies lieten geen significant effect van antidepressiva zien bij depressieve, demente ouderen in vergelijking met placebo. De auteurs concludeerden dat, vanwege gebrek aan evidence, effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van depressieve en demente ouderen niet kan worden aangetoond.

In beide reviews zijn twee RCT's opgenomen waarin TCA's werden onderzocht bij alzheimerpatiënten met een depressie, waaruit bleek dat clomipramine superieur was aan placebo maar imipramine niet.^{14,15}

In Nederlands onderzoek, een meta-analyse van Kok et al. (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, werden onderzocht.¹⁶ 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 respectievelijk 2,9 en 4,2. Er werd geen significant verschil in effectiviteit en verdraagbaarheid tussen de TCA's en SSRI's aangetoond.

De twee RCT's in deze meta-analyse met TCA's lieten zien dat het gebruik van dosulepine en nortriptyline bij oude patiënten met een hoog risico op een recidief, ook op de lange termijn effectief is.^{17,18}

Het combineren van een SSRI en TCA wordt in de praktijk uitgevoerd op basis van observationeel onderzoek. Het combineren van deze middelen bij ouderen is vooralsnog niet goed onderbouwd, er is weinig gecontroleerd onderzoek en de richtlijnen adviseren deze combinatie om die reden ook niet.

Veiligheid

In een studie van Coupland et al. (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.¹⁹ De mediane duur van de behandeling bedroeg 364 dagen. De vooraf gespecificeerde uitkomstmaten waren mortaliteit door alle oorzaken, tentamen suïcidi/zelfbeschadiging, myocardinfarct, beroerte/TIA, vallen, fracturen, hoge gastro-intestinale bloedingen, epilepsie/convulsies, verkeersongelukken, bijwerkingen en hyponatriëmie. SSRI's werden het meest voorgeschreven, gevolgd door de TCA's, overige antidepressiva.

siva en MAO-remmers (respectievelijk 54,7%, 31,6%, 13,5% en 0,2%). Vanwege het lage aantal werden patiënten behandeld met MAO-remmers uitgesloten van verdere analyse. De TCA's werden in vergelijking met de overige klassen antidepressiva in lagere doseringen dan de door de WHO voorgestelde *daily defined dose* (DDD) voorgeschreven. Zeventig procent van de TCA-gebruikers werd behandeld met $\leq 50\%$ van de DDD voor volwassenen, 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 suïcidi/zelfbeschadiging, beroerte/TIA, fracturen en epilepsie/convulsies. Coupland et al. concludeerden dat bij het voorschrijven van antidepressiva de risico's en voordelen van de verschillende geneesmiddelen zorgvuldig dienen te worden geëvalueerd.

Er zijn in deze studie 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. Dat geldt dan wellicht alleen voor lage dosis TCA's. De bewering staat in algemene zin dan ook op gespannen voet met de aanbevelingen in de eerdergenoemde Beers-criteria en de STOPP/START-criteria.

Relevante bijwerkingen

De TCA's hebben als geneesmiddelgroep een aantal bijwerkingen gemeen. De meest belangrijke potentiële bijwerkingen bij kwetsbare oude patiënten zijn het gevolg van de anticholinerge eigenschappen van de TCA's en de effecten op het cardiovasculaire systeem.

De belangrijkste anticholinerge bijwerkingen van TCA's zijn: droge mond, urineretentie, tachycardie, exacerbatie van nauwekamerhoekglaucoom, obstipatie, visusstoornissen en delier. Daarnaast hebben de TCA's antihistaminerge en alfa-adrenerge blokkerende eigenschappen. Deze eigenschappen kunnen respectievelijk sedatie, orthostatische hypotensie en geleidingsstoornissen veroorzaken.

Anticholinerge effecten

De verschillen in anticholinerge effecten van de individuele TCA's zijn in tabel 1 aangegeven en zijn ontleend aan Wille et al.²¹

Sedatieve effecten

De verschillen in sedatieve effecten van de individuele TCA's zijn in tabel 1 aangegeven en ontleend aan meerdere bronnen.^{21,22,23}

Tabel 1 Ephor-adviezen voor gebruik van individuele TCA's bij ouderen.

geneesmiddel	advies	verantwoording/opmerkingen
amitriptyline	■	anticholinerg (+++), sedatie (+++), orthostatische hypotensie (++) dosereren op geleide bloedspiegel
clomipramine	■	anticholinerg (++) sedatie (++) orthostatische hypotensie (++) serotonineheropnameremmer, waardoor risico op maag-darmbloedingen is verhoogd dosereren op geleide bloedspiegel
dolusepine	■	anticholinerg (+++), sedatie (+++), orthostatische hypotensie (+)
doxepine	■	anticholinerg (++) sedatie (+++) orthostatische hypotensie (++)
imipramine	■	anticholinerg (++) sedatie (++) orthostatische hypotensie (++) dosereren op geleide bloedspiegel
maprotiline	□	relatief gunstig bijwerkingenprofiel anticholinerg (+/-) sedatie (++) orthostatische hypotensie (+) geen evidence voor effectiviteit bij ouderen
nortriptyline	□	relatief gunstig bijwerkingenprofiel anticholinerg (+) sedatie (+) orthostatische hypotensie (+/-)

■ = vermijden; (+++) zeer sterk effect; (++) sterk effect; (+) matig effect; (+/-) zwak effect

□ = eventueel toepasbaar bij kwetsbare ouderen

Orthostatische effecten

De verschillen in optreden van orthostatische hypotensie bij de individuele TCA's zijn in tabel 1 vermeld en ontleend aan meerdere bronnen.^{21,22,24} Volgens de gegevens in de literatuur veroorzaakt nortriptyline in vergelijking met amitriptyline en imipramine minder hypotensie.

Invloed op cognitieve functies

In een review van Knegtering et al. (n = 18 studies, leeftijd > 60 jaar) werd geconcludeerd dat amitriptyline door sterk sedatieve eigenschappen de prestatie bij concentratiestoornissen vermindert, wat mogelijk van klinische betekenis is.²⁵ Voor imipramine werden door de auteurs geen eenduidige effecten op de cognitieve functies bij ouderen gevonden.

In een dubbelblinde studie van Petracca et al. werden patiënten met de ziekte van Alzheimer gedurende zes weken behandeld met clomipramine of placebo.¹⁵ 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 Examination (MMSE-)scores zien in vergelijking met placebo.

Invloed op endocriene functies

De toepassing van antidepressiva leidt tot een iets verhoogd risico op het ontstaan van diabetes mellitus type 2 (Odds ratio 1.50). De direct klinische betekenis hiervan lijkt echter beperkt.²⁶

Keuze TCA's in Beers-lijst en STOPP/START-criteria.

De Beers-lijst is een in de Verenigde Staten gebruikte lijst met middelen die als ongewenst bij ouderen worden beschouwd.⁴ In de Nederlandse bewerking van de Beers-lijst wordt de toepassing van de TCA's amitriptyline en doxepine bij ouderen expliciet als contra-indicatie aangemerkt.⁶ De Beers-lijst geeft een negatief advies over toepassing van de volgende TCA's bij ouderen: amitriptyline, doxepine, imipramine, maprotiline, trimipramine. In de lijst met STOPP-START-criteria wordt de volgende comorbiditeit als contra-indicatie voor alle TCA's aangegeven: dementie, glaucoom, cardiale geleidingsstoornissen, obstipatie, urineretentie/plasproblemen en gebruik van opioïden en/of calciumantagonisten.⁷

Bloedspiegels en farmacogenetica

Nortriptyline wordt hoofdzakelijk omgezet via het CYP2D6-systeem. Polymorfe genetische varianten van het CYP2D6 kunnen het effect-bijwerkingenprofiel bij individuele oude patiënten beïnvloeden. Trage metabolisateurs kunnen bij lage dosis nortriptyline al ernstige bijwerkingen ondervinden. Terwijl snelle metabolisateurs het nortriptyline te snel omzetten, waardoor er geen klinisch effect optreedt.

Het therapeutisch bloedspiegelbereik van 50-150 mg/l wordt bij een groot deel van de oude patiënten overschreden bij toepassing van standaarddoseringen.²⁷ Kennelijk wordt het advies om bloedspiegelbepalingen uit te voeren niet voldoende nageleefd. Het advies is dan ook zoals voor veel geneesmiddelen bij ouderen: start low, go slow.

Conclusie

Over kwetsbare ouderen zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen nortriptyline en de overige TCA's. Diverse reviews laten zien dat TCA's effectief zijn in 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 hoogbejaarde kwetsbare ouderen vast te stellen. Vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij kwetsbare ouderen kan in deze groep geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen de TCA's onderling worden aangetoond.

Op basis van het bijwerkingenprofiel kan een voorkeur worden uitgesproken voor 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 minder anticholinerge effecten, matige sedatie en minder orthostatische hypotensie. Om deze redenen heeft nortriptyline het meest gunstige bijwerkingenprofiel van de in Nederland verkrijgbare TCA's. Maprotiline lijkt verdedigbaar als middel van tweede keus, alhoewel het meer sederend is dan nortriptyline, er geen therapeutische bloedspiegels bekend zijn en de evidence bij ouderen ontbreekt.

Voorschrijvers dienen zich te realiseren dat gelijktijdige toepassing van andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen, antihistaminerge eigenschappen en alfa-adrenerge eigenschappen het bijwerkingenprofiel van TCA's kan versterken.

Dankwoord

De auteurs danken prof. dr. E.N. van Roon en drs. A.L. van Ojik voor hun bijdrage aan de in *Psyfar* verschenen eerdere versie van dit artikel.

De redactie van *Psyfar* heeft ingestemd met de publicatie van deze bewerkte versie in *MFM*.

Literatuur

- 3 Huisman-Baron M, Veen L van der, Jansen PAF, et al. Criteria for drug selection in frail elderly persons. *Drugs Aging* 2011;28(5):391-402.
- 5 Ephor 2012 webpagina (<http://ephor.nl>) zie 2013 rapport: pdf Tricyclische antidepressiva.
- 11 Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy and treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord.* 2012;14:105-15.
- 12 Bains J, Birks J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.:CD003944.
- 16 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) 249-55.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.mfm-online.nl.

Financiële banden: de auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.