

Indicatie

Depressie.

Standpunt Ephor

Amitriptyline wordt niet door Ephor geadviseerd voor de behandeling van symptomen van depressie wegens sterke anticholinerge bijwerkingen, (orthostatische) hypotensie, sedatie en duizeligheid. De voorkeur bij ouderen gaat uit naar nortriptyline.(1)

Amitriptyline is geregistreerd voor symptomen van depressie bij volwassenen. Het is sinds 1961 internationaal in de handel.(2)

Amitriptyline is een tricyclisch antidepressivum (TCA) met sterk sedatieve en sterk anticholinerge en antihistaminerge werking. Het remt de synaptische heropname van noradrenaline en serotonine in de hersenen.(3)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten is in de studies niet altijd goed weergegeven, maar is in ieder geval met meer dan 200 middel groot.

Effectiviteit:

Depressie: amitriptyline en paroxetine (hoeveelheden niet bekend) gaven bij 91 ouderen (gemiddelde leeftijd 71 jaar) een 50% of meer reductie op de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) na 6 weken bij respectievelijk 58% en 64% (significantie niet beschikbaar).(4)

Het gebruik van 50-100 mg amitriptyline gaf bij 86% van de ouderen (gemiddelde leeftijd 72 jaar) een significante ($p < 0,01$) reductie (50% of meer) van de HAM-D scale en bij 20-30 mg paroxetine 76%. Een significante verbetering in de Clinical Global Impression score (CGI) was er bij 52% met amitriptyline en 57% met paroxetine.(5)

Het antidepressieve effect amitriptyline 50-100 mg ($n=186$, gemiddelde leeftijd 74 jaar, spreiding 65-89 jaar) was in een gecontroleerde studie vergelijkbaar met citalopram 20-40 mg ($n=174$, gemiddelde leeftijd 73 jaar, spreiding 65-90 jaar). Meer dan 67% van de patiënten was, op basis van de CGI, na acht weken sterk of zeer sterk verbeterd met amitriptyline en 68% met citalopram.(6) Ook in een andere studie bij 221 patiënten (58 tot 97 jaar oud) met depressie zijn amitriptyline (50-100 mg) en citalopram (20-40 mg) vergelijkbaar effectief.(7)

Bijwerkingen: zeer vaak (>10%) anticholinerge bijwerkingen, zoals een droge mond, en zeer vaak (orthostatische) hypotensie, duizeligheid, sedatie en misselijkheid.

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: bij ouderen zijn langere halfwaardetijden en een verminderde klaring aangetoond als gevolg van een verminderd metabolisme.(2,8)

Dosering: bij ouderen moet met een lage dosis (2-3 dd 10 mg) worden gestart. Stapsgevijs ophogen tot maximaal 300 mg.

Gebruiksgemak: De tabletten moeten 3x daags en de capsules met vertraagde afgifte 1x daags worden ingenomen en mogen fijngemalen of geopend worden.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: niet altijd in de studies weergegeven, maar in ieder geval meer dan 200.

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 12.997 mannen en 26.406 vrouwen

75+ jaar: 9.987 mannen en 27.406 vrouwen

Effectiviteit

Met gebruik van amitriptyline en paroxetine (hoeveelheden niet bekend) door 91 ouderen met depressie (gemiddelde leeftijd 71 jaar) was de 50% reductie op de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) met amitriptyline bij 58% van de patiënten en met paroxetine bij 64% (significantie niet bekend).(4)

Bij 101 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar) met depressie werd 50 mg amitriptyline vergeleken met 20 mg paroxetine. De dosering werd na 1 week verhoogd tot respectievelijk 100 mg/dag en 30 mg/dag. Een significante reductie ($p < 0,01$) (van baseline tot het einde van de behandeling) van 50% of meer op de score van de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), werd bij 86% van de amitriptyline gebruikers en bij 76% van de paroxetine gebruikers bereikt. Een significante verbetering in de Clinal Global Impression score (CGI) werd aangetoond voor zowel bij amitriptyline (52%) als bij paroxetine (57%).(5)

Het antidepressieve effect amitriptyline 50-100 mg ($n=186$, gemiddelde leeftijd 74 jaar, spreiding 65-89 jaar) was in een gecontroleerde studie vergelijkbaar met citalopram 20-40 mg ($n=174$, gemiddelde leeftijd 73 jaar, spreiding 65-90 jaar). Meer dan 67% van de patiënten was, op basis van de CGI, na acht weken sterk of zeer sterk verbeterd met amitriptyline en 68% met citalopram.(6)

In een dubbelblind onderzoek was bij 221 patiënten (58 tot 97 jaar oud) met depressie het gebruik van amitriptyline (50-100 mg) vergelijkbaar effectief met citalopram (20-40 mg) gedurende 12 weken op basis van verbetering van de Hamilton Depressie Ration Score (HAM-D) voor de verandering van baseline tot het eindpunt totaal (-0,84 tot 1,23).(7)

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

Niet bekend.

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

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

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

Bij 91 patiënten (gemiddelde leeftijd 71 jaar) met depressie werd het gebruik van amitriptyline vergeleken met paroxetine (hoeveelheid niet bekend). Bijwerkingen waren vergelijkbaar voor beide groepen, maar bij amitriptyline waren er meer anticholinerge bijwerkingen en bij paroxetine, vaker angst en agitatie.(4)

Bij 101 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar) met depressie werd het gebruik van amitriptyline (50-100 mg) vergeleken met paroxetine (20-30 mg). Bijwerkingen werden vaker ($p=0,02$) gerapporteerd bij amitriptyline (63%) en dan bij paroxetine (34%).(5)

In een dubbelblind onderzoek werd bij 221 patiënten (58-97 jaar oud) met depressie het gebruik van amitriptyline (50-100 mg) vergeleken met citalopram (20-40 mg) gedurende 12 weken. Significant ($p=0,001$) meer patiënten die amitriptyline (69%) gebruikten hadden (eerder) last van bijwerkingen in vergelijking met de gebruikers van citalopram (50%).(7)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend. Oudere patiënten zijn in het algemeen gevoeliger voor anticholinerge, neurologische, psychiatrische of cardiovasculaire effecten in vergelijking met patiënten van middelbare leeftijd. Ook komt orthostatische hypotensie vaker voor.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Ja, EUPAS19188. Studie naar antidepressiva (waaronder amitriptyline) en de associatie met het risico op een beroerte, frequentie van ziekenhuisopname en sterfte in de oudere populatie: een beschrijvende en analytische cohortstudie.

Anticholinerge effecten

Ja, zeer vaak (>10%) komen anticholinerge bijwerkingen zoals een droge mond.

Delier

Zelden (0,1-0,01%) is er sprake van delier.

Duizeligheid

Ja, zeer vaak (>10%) komt duizeligheid voor.

Valneiging en/of motorische functie

Zeer vaak (>10%) kunnen (orthostatische) hypotensie, sedatie of duizeligheid optreden. Vaak (1-10%) is er sprake van een visusstoornis. Door deze bijwerkingen kan het valrisico worden vergroot. Bij gebruik van tricyclische antidepressiva neemt, vooral bij een leeftijd > 50 jaar, de kans op botfracturen toe.

Sedatieve effecten

Zeer vaak (>10%) sedatie.

Orthostatische effecten.

Ja, zeer vaak (>10%) kan orthostatische hypotensie optreden.

Invloed op voedselinname

Ja, zeer vaak (>10%) kunnen maag- en darmklachten zoals misselijkheid of een droge mond optreden. Soms (0,1-1%) is er sprake van braken en zelden (0,1-0,01%) van een verminderde eetlust.

Hemostase

Zelden (0,1-0,01%) is er sprake van beenmergdepressie, agranulocytose, trombocytopenie, leukopenie of eosinofilie.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Vaak (1-10%) kunnen cardiovasculaire afwijkingen, zoals een geleidingsstoornis, ventriculaire disfunctie, atrioventriculair blok, abnormaal ECG, verlengd QT- en QRS-complex optreden. Gemeld is: myocardinfarct. (met frequentie onbekend).

Cognitie

Beroerte (met frequentie onbekend) is gemeld.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Amitriptyline kan zeer vaak anticholinerge bijwerkingen geven, zoals een droge mond, en zeer vaak (orthostatische) hypotensie, duizeligheid, sedatie en misselijkheid. Bij gebruik van antidepressiva neemt, vooral bij een leeftijd > 50 jaar, de kans op botfracturen toe.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

De bijwerkingen kunnen worden versterkt met gelijktijdig gebruik van alcohol en andere centraal dempende stoffen, anti-aritmica, β -blokkers, calciumantagonisten (diltiazem, verapamil), anticholinergica, parasymphatholytica en sympathicomimetica zoals adrenaline en noradrenaline.

Enzyminducerende stoffen als rifampicine en carbamazepine kunnen de plasmaspiegels verlagen. Fluconazol verhoogt de plasmaspiegel.

In combinatie met CYP2D6-remmers kan het nodig zijn de amitriptyline-dosering te verlagen. In combinatie met middelen met een serotonerge werking kan het 'serotonine syndroom' optreden. In combinatie met CYP3A4-remmers zijn klinisch relevante interacties te verwachten.

De resorptie van verschillende geneesmiddelen wordt verminderd door vertraagde maaglediging en versterkte afbraak. Schildklierhormonen versterken de werking. Bij gelijktijdig gebruik met disulfiram is delier gemeld. Bij gelijktijdig gebruik met tramadol is er meer kans op convulsies.

De kans op QTc-verlenging en ventriculaire aritmieën neemt toe bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen.(3)

Het interactiepotentieel is groot: klinisch relevante interacties met 10-20 geneesmiddelen (groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Bij een reeds bestaande hartaandoening kunnen hartritmestoornissen en ernstige hypotensie optreden. Verlenging van het QT-interval kan optreden bij significante bradycardie, ongecompenseerd hartfalen of wanneer gelijktijdig QT-verlengende

geneesmiddelen worden ingenomen. Bij hyperthyreoïdie of patiënten die worden behandeld met schildkliermedicatie, kunnen hartritmestoornissen zich ontwikkelen. De insuline- en glucoserespons kan worden beïnvloed, waardoor aanpassing van de antidiabetische medicatie bij diabetische patiënten nodig kan zijn; ook de depressie zelf kan de glucosebalans van een patiënt beïnvloeden. Het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.(2)

Farmacokinetiek

Amitriptyline wordt gemetaboliseerd tot actief nortriptyline in de lever via CYP2C19-, CYP3A4- en CYP1A2-demethylering. Zowel amitriptyline als nortriptyline worden via CYP2D6 gemetaboliseerd tot E-10-hydroxymetabolieten, die een zwakke antidepressieve werking hebben. De eliminatie is voornamelijk via de urine. De eliminatiehalfwaardetijd van amitriptyline varieert van 10 tot 40 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet nortriptyline varieert van 15 tot 93 uur.(3) Bij ouderen zijn langere halfwaardetijden en een verminderde klaring aangetoond als gevolg van een verminderd metabolisme.(2,8)

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

Nee.

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

Nee.

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

Niet bekend.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee. De gemiddelde biologische beschikbaarheid is 53%. Hepatische aandoeningen kunnen de hepatische extractie verminderen wat kan leiden tot hogere plasmaniveaus. Voorzichtigheid is geboden bij de dosering van deze patiënten.(2)

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

Plasmaconcentratie bepalingen zijn beschikbaar.

Dosis

Startdosis bij ouderen 2-3x 10 mg per dag een tablet of 1x 25 mg per dag een capsule met vertraagde afgifte. De dosis daarna geleidelijk ophogen. 50 mg/dag kan een adequate dosis zijn.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: niet nodig.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: het wordt aangeraden om voorzichtig te doseren ende plasmaspiegel te bepalen.(2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

2-3x daagse dosering van de tablet of 1x per dag een capsule met vertraagde afgifte. De dosis kan 's avonds voor het slapen gaan in zijn geheel of over de dag verdeeld gegeven worden.

Tablet fijnmalen: ja. Capsule met gereguleerde afgifte: openen: ja

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Langere halfwaardetijden en een verminderde orale klaring (Cl_o) ten gevolge van een verminderd metabolisme zijn aangetoond bij ouderen.

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

De bijwerking delirium, (bij oudere patiënten), komt zelden voor.(2)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten:

Bij het stoppen van amitriptyline is er een risico op verergering van de aandoening. De anticholinerge bijwerkingen zijn het sterkst bij amitriptyline en het minst sterk bij nortriptyline. Bij tricyclische antidepressiva als eerstelijns behandeling van depressie is er een hoger risico op bijwerkingen.(9)

Staken van de behandeling: Bij het stoppen van de behandeling dient het geneesmiddel geleidelijk te worden afgebouwd over een periode van enkele weken.

Abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening kan onttrekkingsverschijnselen veroorzaken, zoals hoofdpijn, malaise, slapeloosheid en prikkelbaarheid. Bij een manisch-depressieve patiënt kan een verschuiving naar een manische fase optreden. Mocht de patiënt in een manische fase komen, dan dient de behandeling met amitriptyline te worden stopgezet.

Er zijn gevallen van suïcidegedachten en suïcidaal gedrag gemeld tijdens behandeling met amitriptyline of vlak na het stoppen van de behandeling.(2)

Referenties

1. Ephor rapport – tricyclische antidepressiva (2013)
<http://www.ephor.nl/media/1074/tricyclische-antidepressive-rapport-2013.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) amitriptyline https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:3:0:ATC:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,52186
3. Farmacotherapeutisch Kompas: amitriptyline
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/amitriptyline>
4. Geretsegger C, Stuppaeck CH, Mair M, Platz T, Fartacek R, Heim M. Multicenter double blind study of paroxetine and amitriptyline in elderly depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Jun;119(3):277-81.

5. Hutchinson DR, Tong S, Moon CA, Vince M, Clarke A. Paroxetine in the treatment of elderly depressed patients in general practice: a double-blind comparison with amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol.* 1992 Jun;6 Suppl 4:43-51.
6. Kyle CJ, Petersen HE, Overo KF. Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depress Anxiety* 1998; 8(4): 147-153.
7. Rosenberg C, Lauritzen L, Brix J, Jørgensen JB, Kofod P, Bayer LB. Citalopram versus amitriptyline in elderly depressed patients with or without mild cognitive dysfunction: a danish multicentre trial in general practice. *Psychopharmacol Bull.* 2007;40(1):63-73.
8. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of antidepressants in the elderly. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet.* 1993 Feb;24(2):141-60.
9. STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/2015-07-07_start-en_stopp-criteria_zakboekje_2015.pdf (bezoekt: april 2018)