

Indicatie

Depressie

Standpunt Ephor

Clomipramine wordt niet door Ephor geadviseerd voor de behandeling van symptomen van depressie, wegens weinig bewijs van effectiviteit bij ouderen, sterke anticholinerge bijwerkingen en zeer vaak optredende duizeligheid, tremor, slaperigheid en misselijkheid. De voorkeur bij ouderen gaat uit naar nortriptyline.(1)

Clomipramine is geregistreerd voor symptomen van depressie, vooral die met vitale kenmerken bij volwassenen. Clomipramine is ook geregistreerd voor paniekstoornis, al dan niet met agorafobie bij volwassenen. Deze indicatie wordt hier niet besproken. Dit middel is sinds 1970 internationaal in de handel.(2)

Clomipramine is een tricyclisch antidepressivum (TCA), het remt de heropname van serotonine en noradrenaline. Clomipramine heeft alfa1-adrenolytische, anticholinerge en antihistaminerge eigenschappen.(3)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten is zeer klein.

Effectiviteit:

Depressie: 25-100 mg clomipramine gaf bij 21 patiënten met Alzheimer (gemiddelde leeftijd 72 jaar) significant lagere Hamilton Rating Scale for Depressie (Ham-D) scores in week 2 ($p < 0,01$) en week 4 ($p < 0,05$) in vergelijking met placebo. Volledige remissie (Ham-D score ≤ 7 punten) bij clomipramine trad op bij 9/11 patiënten (98%) vergeleken met 3/10 patiënten (30%) uit de placebogroep ($p < 0,02$). (4)

Bijwerkingen: zeer vaak ($>10\%$) sterke anticholinerge bijwerkingen, zoals droge mond of obstipatie, (orthostatische) hypotensie, duizeligheid, tremor en misselijkheid.

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

Farmacokinetiek: geen studie bij ouderen bekend.

Dosering: tabletten 1-3x daags 25 mg of tabletten met gereguleerde afgifte 1x daags 25 mg, stapsgewijs ophogen in circa 10 dagen tot optimale dosis van 50-150 mg/dag. De klaring bij ouderen is lager dan bij jong volwassenen.

Gebruiksgemak: 3x daagse dosering van de tablet, 1x daags van de tablet met gereguleerde afgifte. De tablet mag worden fijngemalen, de tablet met gereguleerde afgifte niet.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥ 65 jaar: 43 patiënten.(4)

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 1.544 mannen en 3.877 vrouwen.

75+ jaar: 678 mannen en 2.328 vrouwen.

Effectiviteit

In een dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek werd het gebruik van clomipramine (25-100 mg) onderzocht bij 21 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar) met Alzheimer gedurende 6 weken. 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. Patiënten die clomipramine gebruikten hadden significant lagere Hamilton Rating Scale for Depressie (Ham-D) scores in week 2 ($p < 0,01$) en week 4 ($p < 0,05$), vergeleken met placebo. Van de 11 patiënten die clomipramine kregen waren er 9 patiënten (98%) met een volledige remissie (Ham-D score ≤ 7 punten), vergeleken met 3 patiënten van de 10 (30%) uit de placebogroep ($p < 0,02$).⁽⁴⁾

In een open fase onderzoek werden 307 patiënten geïncludeerd, hiervan waren 174 patiënten die de 6 maanden behandeling ondergingen. Van deze patiënten konden er 59 gerandomiseerd worden. Bij deze patiënten (18-70 jaar, 47% > 50 jaar) werd het gebruik van clomipramine ($n=22$, 50-150 mg) vergeleken met citalopram ($n=19$, 20-40 mg) en placebo ($n=18$). Van deze 59 gerandomiseerde patiënten, trad binnen 6 maanden behandeling een terugkeer van de depressie op bij 27 (46%) patiënten. De vergelijking tussen de groepen is niet eenduidig door het lage aantal gerandomiseerde patiënten. De onderzoekers concluderen dat de post-randomisatie resultaten de uitkomsten ondersteunen: in alle drie de onderzoeksgroepen bereikten ongeveer de helft van de patiënten de criteria voor terugkeer van de depressie, waarbij voor de meeste patiënten deze terugkeer van depressie optrad in de eerste 6 maanden na randomisatie.⁽⁵⁾ Andere data over het gebruik van clomipramine bij ouderen is beschikbaar, maar van een lage kwaliteit. ^(6,7)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt? Kan niet worden bepaald.

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

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit? Op basis van drie interactiestudies werd er onder andere naar het effect van leeftijd gekeken op de klinische response. Zowel oudere als jongere patiënten lieten een significante (p -waarde niet beschikbaar) klinische verbetering zien, al waren er indicaties dat deze response bij oudere patiënten wat langzamer was.⁽⁸⁾

Bijwerkingen en veiligheid

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

In een dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek werd het gebruik van clomipramine (25-100 mg) onderzocht bij 21 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar) met Alzheimer gedurende 6 weken. Een variatieanalyse (met herhaalde metingen) voor Mini-Mental State (MMSE) scores liet een significant geneesmiddel effect zien ($F=6,65$,

df=1,19, p<0,01), waarbij patiënten die clomipramine gebruikten significant totaal lagere MMSE scores hadden dan patiënten uit de placebogroep.(4)
Bij gebruik van SSRI's en TCA's neemt, vooral bij een leeftijd > 50 jaar, de kans op botfracturen toe.(3)

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.(2)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Ja, EUPAS19188. Dit betreft een studie naar het gebruik van antidepressiva (waaronder clomipramine) en de associatie met het risico op een beroerte, frequentie van ziekenhuisopname en sterftcijfers in de oudere populatie: een beschrijvende en analytische cohortstudie.

Anticholinerge effecten

Zeer vaak (>10%) komen anticholinerge bijwerkingen voor zoals droge mond, obstipatie.

Delier

Vaak (1-10%) komen verwardheid, met desoriëntatie en hallucinaties (met name bij ouderen) en delirium voor.

Duizeligheid

Zeer vaak (>10%) komt duizeligheid voor.

Valneiging en/of motorische functie

Zeer vaak (>10%) komt duizeligheid, tremor en vaak (1-10%) spierzwakte voor, dat het valrisico kan verhogen. Soms (0,1-1%) komt ataxie voor. Bij gebruik van tricyclische antidepressiva neemt, vooral bij een leeftijd > 50 jaar, de kans op botfracturen toe.

Sedatieve effecten

Zeer vaak (1-10%) slaperigheid.

Orthostatische effecten.

Soms (0,1-1%) komt hypotensie voor.

Invloed op voedselinname

Zeer vaak (>10%) komen misselijkheid, grotere eetlust en vaak (1-10%) anorexie voor.

Hemostase

Zeer zelden (<0,01%) komen trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie voor.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Soms (0,1-1%) treden aritmieën op. Zeer zelden (<0,01%) komen verergering van hartfalen, prikkelgeleidingsstoornissen (zoals verlengd QT-interval en 'torsade de pointes') voor.

Cognitie

Patiënten met Alzheimer die clomipramine gebruikten hadden significant ($p < 0,01$) lagere MMSE scores hadden dan patiënten met Alzheimer uit de placebogroep.(4)

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Clomipramine kan zeer vaak anticholinerge bijwerkingen geven, zoals een droge mond of obstipatie, duizeligheid, tremor en misselijkheid.

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), parasymphaticolytica en sympathicomimetica zoals adrenaline en noradrenaline.

Geleidingsstoornissen kunnen optreden in combinatie. CYP3A-en CYP2C-inductoren als rifampicine, fenytoïne en carbamazepine en CYP1A2-inductoren (nicotine) kunnen de plasmaspiegels van clomipramine verlagen. De plasmaspiegels van fenytoïne en carbamazepine kunnen worden verhoogd. Cimetidine, antipsychotica, fluvoxamine en fluoxetine kunnen de plasmaconcentratie van tricyclische antidepressiva doen stijgen. De resorptie van verschillende geneesmiddelen wordt verminderd door vertraagde maaglediging en versterkte afbraak.

Combinatie met een irreversibele MAO-remmer en ook met een reversibele MAO-A-remmer (moclobemide) is gecontra-indiceerd en kan een potentieel fataal serotoninesyndroom (hypertensieve crises, hyperpyrexie, ernstige convulsies, agitatie, delirium, coma) veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik met terbinafine, een sterke CYP2D6-remmer met een lange halfwaardetijd, verhoogt de blootstelling aan clomipramine en esmethyloclopramine; dosisverlaging van clomipramine op geleide van de plasmaspiegel is aangewezen.

Gelijktijdig gebruik met valproaat kan via remming van CYP2C en/of UGT-iso-enzymen de spiegel van clomipramine verhogen.

Grapefruitsap verhoogt de spiegel van clomipramine en sint-janskruid verlaagt deze. Schildklierhormonen versterken de werking.

Bij gelijktijdig gebruik met andere serotonerge stoffen (als SSRI's) dient men bedacht te zijn op het serotoninesyndroom.

Bij gebruik van middelen die de bloedstolling verminderen, dient men rekening te houden met een mogelijk verlengde bloedingstijd door serotonerge antidepressiva.

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Clomipramine dient met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt in patiënten met hartaandoeningen.. Er bestaat een verhoogd risico op QT-verlenging en torsade de pointes bij hoog therapeutische doseringen of hoog therapeutische plasmaconcentraties. Van tricyclische antidepressiva is bekend dat zij de convulsie-drempel verlagen en Clomipramine moet daardoor met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met epilepsie en andere predisponerende factoren, zoals hersenbeschadiging.

Er moet rekening gehouden worden met een mogelijke verergering van psychotische symptomen wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met een schizofrenie of andere psychotische stoornissen.

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide. Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Clomipramine kan bij bijniermergtumoren (bijvoorbeeld feochromocytoom, neuroblastoom) hypertensieve crises veroorzaken.

Clomipramine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in verband met anticholinerge eigenschappen bij patiënten met een anamnese van: mictiestoornissen, hyperthyreoïdie, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, verhoogde intra-oculaire druk.

Farmacokinetiek

Clomipramine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever door CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2 tot actief desmethylclomipramine en hydroxylering via CYP2D6 van clomipramine en desmethylclomipramine. De eliminatie is via de urine (66%) als oplosbare conjugaten, en via de feces (34%). De plasmahalfwaardetijd is gemiddeld 21 uur en gemiddeld 36 uur (desmethylclomipramine).(3)

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

Niet bekend.

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

Niet bekend.

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

Onbekend.

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

Nee. De systemische biologische beschikbaarheid van het onveranderde clomipramine wordt met 50% gereduceerd door het first-pass metabolisme in de lever tot de actieve metaboliet N-desmethylclomipramine.(2)

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

Plasmaconcentratie bepalingen zijn beschikbaar.

Dosis

Startdosis 1-3x per dag een tablet of 1x per dag een deelbare tablet met gereguleerde afgifte. De dosis in circa 10 dagen titreren tot optimale dosis van 50-150 mg/dag.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Bij oudere patiënten ondervindt clomipramine een relatief lagere klaring in vergelijking met jongere volwassen patiënten. Clomipramine dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij oudere patiënten.(2)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: lager doseren dan gewoonlijk, voorzichtig gebruiken. Bij ernstige nierinsufficiëntie wordt periodieke controle aanbevolen.(2,3)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: lager doseren dan gewoonlijk, voorzichtig gebruiken. Bij ernstige leverinsufficiëntie wordt een periodieke controle aanbevolen.(2,3)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tablet 1-3x daags, tablet met gereguleerde afgifte 1x daags.(3)

Omhulde tablet: fijnmalen: ja. Tablet met gereguleerde afgifte: fijnmalen: nee.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Oudere patiënten zijn in het algemeen gevoeliger voor anticholinerge, neurologische, psychiatrische of cardiovasculaire effecten in vergelijking met patiënten van middelbare leeftijd. Dit middel dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij oudere patiënten en de dosering dient voorzichtig te worden getitreerd.

Begin de behandeling met 10 mg (één omhulde tablet van 10 mg) per dag. Laat de dosis geleidelijk stijgen tot een optimale dosis van 30 tot 50 mg (driemaal per dag één omhulde tablet van 10 mg tot tweemaal per dag één omhulde tablet van 25 mg) per dag, die na ongeveer 10 dagen bereikt zou moeten worden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met chronische obstipatie. Tricyclische antidepressiva kunnen een paralytische ileus veroorzaken, in het bijzonder bij oudere en bedlegerige patiënten.

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva; in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor.

Controle van de cardiovasculaire functie en ECG is aangewezen bij oudere patiënten.

Bij oudere patiënten kunnen tricyclische antidepressiva vooral 's nachts farmacogene delirante psychosen veroorzaken.

Klasse-effecten: Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRIs en TCAs krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

Bij oudere patiënten kan het vermogen om geneesmiddelen te metaboliseren en te elimineren verminderd zijn, wat leidt tot een risico op verhoogde plasmaspiegels bij therapeutische doses.

Bij oudere patiënten ondervindt clomipramine een relatief lagere klaring in vergelijking met jongere volwassen patiënten. Gemeld is dat een therapeutische steady-state bereikt wordt bij lagere doses dan bij patiënten van middelbare leeftijd. Clomipramine dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij oudere patiënten.(2)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

De behandeling moet bij voorkeur worden voortgezet totdat de patiënt 4 tot 6 maanden volledig symptomvrij is. Daarna kan de behandeling geleidelijk worden verminderd en gestopt.

Staken van de behandeling: Het **abrupt** afbreken van de behandeling na langdurige toediening van clomipramine kan bepaalde symptomen teweeg brengen. Wanneer de beslissing is genomen om de behandeling stop te zetten, dient de medicatie zo snel mogelijk verminderd te worden. De volgende symptomen komen af en toe voor na abrupt staken of na reduceren van de dosis: misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, slapeloosheid, hoofdpijn, nervositeit en angst.(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) Clomipramine
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,05781
3. Farmacotherapeutisch Kompas: Clomipramine
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/clomipramine>
4. Petracca G, Tesón A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996 Summer;8(3):270-5.
5. Licht RW; Danish University Antidepressant Group. Is it possible to evaluate true prophylactic efficacy of antidepressants in severely ill patients with recurrent depression? Lessons from a placebo-controlled trial. The fifth trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-5). *J Affect Disord*. 2013 Jun;148(2-3):286-90.
6. Sommer BR. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) in an 80-year-old woman given clomipramine. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997 Summer;5(3):268-9.
7. Kunik ME, Pollock BG, Perel JM, Altieri L. Clomipramine in the elderly: tolerance and plasma levels. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994 Jul-Sep;7(3):139-43
8. John VA, Luscombe DK, Kemp H. Effects of age, cigarette smoking and the oral contraceptive on the pharmacokinetics of clomipramine and its desmethyl metabolite during chronic dosing. *Int Med Res*. 1980;8 Suppl 3:88-95.