

Indicatie

Depressie.

Standpunt Ephor

Duloxetine wordt door Ephor als middel geadviseerd binnen de groep van de selectieve serotonine reuptake inhibitors (SSRI's) voor de behandeling van depressie wegens een aangetoond effect bij ouderen en voldoende ervaring. Dit is gewijzigd ten opzichte van het Ephorrapport uit 2012.(1) De voorkeursmiddelen binnen deze groep zijn citalopram en sertraline wegens een kleiner interactiepotentieel en een beter gebruiksgemak. De capsule duloxetine is met 1,93 cm groot en kan daardoor moeilijk door te slikken zijn. Kauwen of fijnmalen is niet toegestaan.

Duloxetine is geregistreerd voor behandeling van depressieve stoornis, gegeneraliseerde angststoornis, diabetische perifere neuropathische pijn en bij vrouwen voor de behandeling van matige tot ernstige stress-urine-incontinentie.(2,3) De laatste drie indicaties worden hier nog niet besproken.

Duloxetine is een gecombineerde serotonine (5-HT)- en noradrenaline (NA)-heropnameremmer (SNRI).

Ervaring: er zijn een middel groot aantal ouderen (ruim 200) in RCTs bestudeerd.

Effectiviteit:

Depressie

Duloxetine geeft een significante vermindering van depressieve symptomen in vergelijking met placebo bij ouderen.(4) De gemiddelde daling op de Hamilton Depression rating scale (HAM-D, 17 items, range 0-50) score was -6,49 met duloxetine en -3,72 punten met placebo ($p < 0.001$) en op de Geriatric Depression Scale -4.07 met duloxetine en -1.34 met placebo ($p < 0.001$). Het percentage responders was 37,3% respectievelijk 18,6% en het aantal patiënten in remissie was 27,4% respectievelijk 14,7%. Het effect is ook aanwezig bij artritis, diabetes en vasculaire aandoeningen als comorbiditeit.(5,6)

Bijwerkingen: Bij duloxetine traden significant vaker droge mond (14.5% versus 1.9%, $p < 0.001$), misselijkheid (12.6% versus 3.8%, $p < 0.02$) en diarree (8.2% versus 1.9%, $p < 0.05$) op in vergelijking met placebo.(4,8)

Duloxetine kan vaak tot zeer vaak anticholinerge bijwerkingen geven, duizeligheid en misselijkheid. Het valrisico is verhoogd. Gewichtsafname en zwakte komen vaak voor. Bij ouderen boven de 75 jaar komen relatief vaker voor: hyponatriëmie, SIADH, val, verwardheid en urineweginfectie.

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(2)

Farmacokinetiek: er was een statistisch significant langzamere eliminatiesnelheidsconstante bij oude vrouwen. De eliminatiehalfwaardetijd bij jonge vrouwen was 9.7 uur en bij oude vrouwen 14.0 uur. Er was geen statisch verschil in klaring of verdelingsvolume. Op grond hiervan is geen aanpassing van de dosis nodig.(12)

Dosering: er is geen dosisaanpassing op basis van oude leeftijd nodig. De startdosis en onderhoudsdosis bij depressieve stoornis is 1x daags 60 mg.

Gebruiksgemak: 1x daagse dosering, kauwen of fijnmalen is niet toegestaan. De capsules is met 1,93 cm groot en kan daardoor moeilijk door te slikken zijn.(1)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

65-89 jaar: 207.

Praktijkervaring

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

65-70 jaar: 1895 mannen en 3302 vrouwen

≥75 jaar: 1328 mannen en 3004 vrouwen

Duloxetine is sinds 2004 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Placebo gecontroleerde studies

In een placebo gecontroleerde studie bij 207 ouderen (leeftijd 65-90 jaar, 60% vrouw) werd gedurende acht weken het effect van duloxetine 60 mg per dag op cognitie, depressie en pijn in vergelijking met placebo (n=104) onderzocht.(4) Het effect werd gemeten aan de hand van een samengestelde score van vier cognitieve testen (Verbal Learning and Recall Test, Symbol Digit Substitution Test, Two-Digit Cancellation Test, en Letter-Number Sequencing Test), en daarnaast de Clinical Global Impression (CGI), de Geriatric Depression Scale (GDS), de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17 items, range 0-50) en de Visual Analogic Scale (VAS) score voor pijn. De verbetering in het samengestelde cognitieve score was met duloxetine 1.95 en met placebo 0.76 ($p < 0.02$ least-squares mean change from baseline tot eindpunt), vooral door verbetering van verbaal leren en geheugen. De gemiddelde HAM-D score was bij aanvang van de studie 18,8 respectievelijk 18,9 in de duloxetine en placebo-groep. De gemiddelde daling op de HAM-D score aan het einde van de studieperiode was -6,49 met duloxetine en -3,72 punten met placebo ($p < 0.001$). De gemiddelde daling op de Geriatric Depression Scale bedroeg -4.07 met duloxetine en -1.34 met placebo ($p < 0.001$). Het percentage responders was 37,3% respectievelijk 18,6% en het percentage patiënten in remissie was 27,4% respectievelijk 14,7%. Deze verschillen waren statistisch significant in het voordeel van duloxetine. Duloxetine gaf een significante verbetering op de VAS voor rugpijn ($p < 0.01$) en duur van de pijn ($p < 0.05$) ten opzichte van placebo.

In een subgroep analyse van bovenstaande studie werd de invloed van de comorbiditeit artritis (55,3% van de patiënten), diabetes (14,8%) en vasculaire aandoeningen (36%) op de effectiviteit van duloxetine 60 mg bij de behandeling van ouderen met een 'major depression' onderzocht.(5) De uitkomstmaten werden niet significant beïnvloed door de aan- of afwezigheid van de comorbiditeit.

In een andere subgroep analyse van bovengenoemde studie werd de effectiviteit van duloxetine 60 mg (n=117) per dag in vergelijking met placebo (n=55) voor de

behandeling van depressieve patiënten met artritis onderzocht.(6) De behandeling met duloxetine 60 mg verbeterde de score op de HAM-D met gemiddeld 6,38 punten en met placebo met gemiddeld 3,47 punten. Deze verbetering werd niet significant beïnvloed door de aan- of afwezigheid van artritis.

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

NNT: 6 voor respons ($\geq 50\%$ verbetering van de HAM-D)

NNT: 8 voor remissie (HAM-D score ≤ 7)

NNT: 6 voor CGI score (post-baseline waarde van 1 of 2).(7)

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

Nee, het effect wordt binnen 8 weken bereikt.

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.

De veiligheid van duloxetine 60 mg per dag werd bij ouderen van 65-90 jaar ($n = 207$) gedurende acht weken vergeleken met placebo ($n = 104$). (4,8) Vanwege bijwerkingen, beëindigde in totaal 9,7% respectievelijk 8,7% van de patiënten de behandeling met duloxetine- en placebo vroegtijdig. Dit verschil was niet statistisch significant ($p=0.84$). Bij duloxetine traden significant vaker droge mond (14.5% versus 1.9%, $p<0.001$), misselijkheid (12.6% versus 3.8%, $p<0.02$), en diarree (8.2% versus 1.9%, $p<0.05$) op in vergelijking met placebo.

Verskillende vergelijkende database studies (uit Denemarken, Canada en Frankrijk) laten zien dat er voor duloxetine, net als voor andere SSRI's in de oudere populatie een verhoogd risico bestaat op hyponatriëmie. (9-11) Volgens de Franse studie ligt de incidentie voor duloxetine hoger dan voor andere SSRI's/NSRI's: 2.79/100000 patiënt jaren tegen 1.64 per 100,000 patiënt jaren ($p>0.03$). (11) Hyponatriëmie treedt vooral op gedurende de eerste 30 dagen van de behandeling en is geassocieerd met een groter risico op ziekenhuisopname. (10)

Andere bijwerkingen:

zeer vaak ($>10\%$): slaperigheid

vaak (1-10%): gewichtsafname, angstgevoelens, slapeloosheid, agitatie, zwakte, wazig zien, braken, obstipatie, dyspepsie, spierstijfheid, -pijn, vallen en vermoeidheid.

Verder zijn voor (kwetsbare) ouderen belangrijke bijwerkingen extrapiramidale symptomen, hypertensie en maag-darmbloedingen.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Bijwerkingen die relatief vaker voorkomen dan in andere leeftijdscategorieën zijn: hyponatriëmie, SIADH, val, verwardheid, urineweginfectie en hyperkaliëmie. Deze bijwerkingen komen bij ouderen 20-60% vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën (bron Vigilyze database).

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: zeer vaak (>10%) droge mond, vaak (1-10%) wazig zien, obstipatie, agitatie, soms (0,1-1%) desoriëntatie, visusstoornissen, mydriasis, urineretentie en zelden (0,01-0,1%) hallucinaties.

Delier: soms (0,1-1%) verwardheid, zelden (0,01-0,1%) hallucinaties.

Duizeligheid: zeer vaak (>10%).

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) spierstijfheid en vallen.

Sedatieve effecten: zeer vaak (>10%) slaperigheid.

Orthostatische effecten: soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie.

Invloed op voedselinname: misselijkheid komt zeer vaak voor (>10%) en kan tot een vermindering van de voedselinname leiden. Gewichtsafname en zwakte komen vaak voor (1-10%).

Hemostase: bloedingsneiging kan toenemen. Zie interacties.

Cardiovasculaire bijwerkingen: soms (0,1-1%) tachycardie, supraventriculaire aritmie en bloeddrukverhoging.

Cognitie: door behandeling van de depressie met duloxetine verbeterde het verbaal leren en het geheugen.(4)

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Bij duloxetine traden significant vaker droge mond (14.5% versus 1.9%, $p < 0.001$), misselijkheid (12.6% versus 3.8%, $p < 0.02$), en diarree (8.2% versus 1.9%, $p < 0.05$) op in vergelijking met placebo.(4,8)

Duloxetine kan vaak tot zeer vaak anticholinerge bijwerkingen geven, duizeligheid en misselijkheid. Het valrisico is verhoogd. Gewichtsafname en zwakte komen vaak voor. Bij ouderen boven de 75 jaar komen relatief vaker voor: hyponatriëmie, SIADH, val, verwardheid en urineweginfectie.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Duloxetine wordt door CYP1A2 gemetaboliseerd en is zelf een matige remmer van CYP2D6.

Gelijktijdig gebruik van een sterke CYP1A2-remmer (zoals fluvoxamine, ciprofloxacine) is gecontra-indiceerd aangezien de combinatie leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van duloxetine.

CYP2D6 remming

Duloxetine verhoogt de AUC van desipramine 3 maal. Van tolterodine verhoogt duloxetine de AUC met 71%, maar het heeft geen invloed op de actieve 5-hydroxymetaboliet en er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van risperidon, tricyclische antidepressiva (nortriptyline, amitriptyline en imipramine) en flecainide, propafenon en metoprolol.

Overige interacties

Gelijktijdig gebruik van een irreversibele, niet-selectieve MAO-remmer, is gecontra-indiceerd vanwege het risico van het optreden van het serotonine-syndroom; duloxetine pas starten ≥ 14 dagen na staken van de MAO-remmer en de MAO-remmer pas starten ≥ 5 dagen na staken van duloxetine.

Gelijktijdig gebruik met selectieve, reversibele MAO-remmers (moclobemide) en reversibele, niet-selectieve MAO-remmers (linezolid) wordt afgeraden.

Wees voorzichtig bij combinatie met serotonerge geneesmiddelen zoals de SSRI's, tricyclische antidepressiva, sint-janskruid, venlafaxine, triptanen, tramadol, pethidine en tryptofaan.

Bij gebruik van duloxetine kan de bloedingsneiging toenemen, hierdoor kan het effect van een cumarinederivaat en plaatjesaggregatieremmers worden versterkt.

Bij combinatie met een thiazide-diureticum kan hyponatriëmie optreden.

Wees voorzichtig met gelijktijdig gebruik met andere middelen die leverbeschadiging geven en met combinatie met centraal werkende stoffen zoals alcohol.

Rokers hebben een bijna 50 % lagere plasmaspiegels van duloxetine dan niet-rokers.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelgroepen.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Gecontra-indiceerd bij ongecontroleerde hypertensie en leverfunctiestoornis.

Door verlaging van de prikkelrempel kunnen convulsies en insulten optreden.

Een manie kan worden geprovoceerd.

Bij verhoogde oogdruk is er risico op acuut nauwe kamerhoek glaucoom omdat mydriasis kan optreden.

Bij een verhoogde bloedingsneiging kan verlenging van de bloedingstijd optreden.

Farmacokinetiek

Duloxetine wordt uitgebreid in de lever door CYP2D6 en CYP1A2 gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten die voornamelijk met de urine worden uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd van duloxetine is 8 tot 17 uur, met een gemiddelde van 12 uur.

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

Bij 12 gezonde vrouwen ouder dan 65 jaar werd het effect op de farmacokinetiek van 40 mg duloxetine vergeleken met 12 vrouwen van 32-50 jaar.(12) Er was een statistisch significant langzamere eliminatiesnelheidsconstante bij de oude vrouwen. De eliminatiehalfwaardetijd bij jonge vrouwen was 9.7 (spreiding: 6.9–14.7) uur en bij oude

vrouwen 14.0 (spreiding: 9.8–26.7) uur. Er was geen statisch verschil in klaring of verdelingsvolume. Op grond hiervan is geen aanpassing van de dosis nodig.

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

Nee.

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

Nee.

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

Nee. De biologische beschikbaarheid is 32–80% (gem. 50%).

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

Nee.

Dosis

De startdosis en onderhoudsdosis bij depressieve stoornis is 1x daags 60 mg. Er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen voor oudere patiënten uitsluitend op basis van leeftijd. Echter, voorzichtigheid is geboden bij 120 mg. Therapeutische respons wordt gewoonlijk na 2-4 weken behandeling waargenomen.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Onbekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: er is geen dosisaanpassing nodig bij lichte tot matig-ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring tussen 30 en 80 ml/min). Duloxetine mag niet worden gebruikt bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min).(2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: niet gebruiken bij leverinsufficiëntie.(2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1x daags één capsule met of zonder voedsel. In zijn geheel doorslikken, niet kauwen, delen of fijnmalen. De capsule is met 1,93 cm groot en kan daardoor moeilijk door te slikken zijn.(1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Als u tot de ouderen behoort loopt u gevaar op een laag natriumgehalte (bijvoorbeeld als u diuretica (plasmiddelen) gebruikt. Een veelvoorkomende bijwerking is vallen meestal bij oudere mensen).(2)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Wanneer gestopt wordt met duloxetine (met name bij abrupt stoppen) leidt dit vaak tot onthoudingsverschijnselen. In het algemeen geldt voor SSRI's en SNRI's dat deze symptomen mild tot matig zijn. Daarom wordt geadviseerd om, wanneer duloxetine behandeling niet langer nodig is, geleidelijk aan te stoppen door de dosering langzaam af te bouwen, bijvoorbeeld door om de dag te doseren.

Referenties

1. Geneesmiddelenrapport van Ephor SSRI's www.ephor.nl/media/1073/sris-rapport-2012.pdf
2. Samenvatting van de productkenmerken van duloxetine: <https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0 DOMAIN,P0 LANG,P2 RESPPG,P2 SORT,P2 AS ATC:H,NL,10,PRODA,N06AX21>
3. Farmacotherapeutisch Kompas <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/duloxetine>
4. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, et al. Efficacy of Duloxetine on Cognition, Depression, and Pain in Elderly Patients With Major Depressive Disorder: An 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164:900-909.
5. Wise TN, Wiltse CG, Losifescu DV, et al. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. *Int J Clin Pract* 2007; 61(8): 1283-1293.
6. Wohlreich MM, Sullivan MD, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine for the Treatment of Recurrent Major Depressive Disorder in Elderly Patients: Treatment Outcomes in Patients With Comorbid Arthritis. *Psychosomatics* 2009; 50(4): 402-412.
7. Cookson J, Gilaberte I, Desai D, et al. Treatment benefits of duloxetine in major depressive disorder as assessed by number needed to treat. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 267-273.
8. Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ, et al. Safety and Tolerability of Duloxetine at 60 mg Once Daily in Elderly Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(1):32-38.
9. Leth-Møller KB, Hansen AH, Torstensson , Andersen SE, Odum L, Gisslasson G, torp-Peersen C and Holm EA Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. *BMJ Open* 2016 18: 6(5):e011200.
10. Gandhi S Shariff SZ, Al-Jaishi A et al. Second-generation antidepressants and hyponatremia risk: a population-based cohort study of older adults. *American Journal Kidney disease* 2017; 69(1): 87-96.
11. Revol R, Rault C, Polard E, Bellet F and Gay C. Hyponatremia associated with SSRI/NRSI: descriptive and comparative epidemiological study of the incidence rates of the notified cases from the data of the French National Pharmacovigilance database and the French National Health insurance. *J Encephale* 2017.09.003
12. Skinner MH, Kuan HY, Skerjanec A, Seger ME, Heathman M, O'Brien L, Reddy S, Knadler MP. Effect of age on the pharmacokinetics of duloxetine in women. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jan;57(1):54-61.