

Indicatie

Depressie.

Standpunt Ephor

Nortriptyline wordt door Ephor geadviseerd voor de behandeling van symptomen van depressie wegens bewijs van effectiviteit en relatief milde bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen ten opzichte van andere tricyclische antidepressiva.

Nortriptyline is geregistreerd voor depressie, vooral die met vitale kenmerken.(2)

Nortriptyline is een tricyclisch antidepressivum (TCA) met centraal stimulerende werking. Het heeft sterk antihistaminerge en relatief geringe anticholinerge eigenschappen.(3)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten is in de studies niet goed weergegeven en is in ieder geval >85.

Effectiviteit:

Depressie

Nortriptyline (startdosering: 25 mg en verhoging van 25 mg/week) is bij kwetsbare ouderen (gemiddelde leeftijd: 84 jaar) opgenomen in een verpleeghuis of instelling, significant effectiever dan placebo bij het gebruik van de Clinical Global Improvement en de Hamilton Depression Rating Scale HAM-D, maar niet bij de GDS Geriatric Depression Scale.(4)

Nortriptyline (25-125 mg) en de monoamine-oxidase remmer fenelzine (15 mg) zijn bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 65) significant ($p < 0,001$) effectiever in vergelijking met placebo, gemeten met de afname in gemiddelde HAM-D scores ten opzichte van baseline: nortriptyline (-13,46), fenelzine (-12,57) en placebo (-2,75). Er was geen significant verschil in effectiviteit voor nortriptyline vergeleken met fenelzine.(5)

Nortriptyline (hoeveelheid niet bekend) gaf bij ouderen (leeftijd niet bekend) vaker een terugkeer van de depressie (54%) in vergelijking met fenelzine (13%). Bij placebo was dit 65%. Patiënten met hoge HAM-D scores en een jonge leeftijd bij het optreden van de eerste depressie hebben significant de grootste kans op terugkeer van de depressie.(6)

In een vervolgstudie bij 41 ouderen (gemiddelde leeftijd: 65 jaar) was de terugkeer van de depressie onder antidepressiva (14%) vergelijkbaar met de terugkeer onder placebo (16%).(7)

Nortriptyline (43% BI 25-61%), nortriptyline gecombineerd met maandelijkse psychotherapie (20% BI 4%-36%) of alleen psychotherapie (64% BI 45%-83%) zijn bij ouderen (gemiddelde leeftijd 67 jaar) effectiever in voorkomen van terugkeer van de depressie in vergelijking met placebo (90% BI 79-100%).(8)

In een review werd geconcludeerd dat slechts een paar TCA's systematisch zijn bestudeerd bij ouderen. Amitriptyline, imipramine en nortriptyline zijn effectief bij de behandeling van depressieve oude patiënten. Nortriptyline is effectief voor zowel de

acute als langdurige behandeling depressieve ouderen. Nortriptyline is het meest bestudeerd in de oude patiëntenpopulatie.(9)

Bijwerkingen: nortriptyline (25-125 mg) gaf bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 65 jaar) vaker een droge mond (bij 56%; $p < 0,05$) vergeleken met placebo (bij 36%).

Orthostatische hypotensie kwam significant ($p = 0,001$) vaker voor bij nortriptyline (bij 60%) dan bij placebo (21%).(5)

Zeer vaak ($>10\%$) treden anticholinerge effecten op, een droge mond, orthostatische hypotensie, duizeligheid. Zeer vaak is ook sprake van tachycardie en vaak (1-10%) van verwardheid, abnormaal ECG, verlengd QT- of QRS-complex.

In vergelijking met andere TCA's heeft nortriptyline milde bijwerkingen, waaronder matige sedatie, milde anticholinerge bijwerkingen en in beperkte mate hypotensie.(11-13)

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

Farmacokinetiek: voor nortriptyline zijn bij ouderen een langere halfwaardetijd en verminderde klaring aangetoond.(2,10)

Dosering: startdosering bij ouderen >60 jaar: 10 mg 2-3x daags of 25 mg 1x daags, zo nodig om de andere dag geleidelijk verhogen met 10-20 mg tot maximaal 150 mg/dag. Startdosering bij ouderen >80 jaar, met ernstige somatische comorbiditeit en dementie: 10 mg en elke 3-4 dagen verhogen met 25 mg, bij 75 mg een plasmaconcentratie bepalen.

Gebruiksgemak: 1-3x daagse dosering; de filmomhulde tablet mag worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥ 65 jaar: >85 patiënten

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 3.342 mannen en 5.621 vrouwen

75+ jaar: 3.398 mannen en 9.106 vrouwen

Nortriptyline is sinds 1964 internationaal in de handel.

Effectiviteit

In een placebo gecontroleerde dubbelblinde studie is bij 23 patiënten (gemiddelde leeftijd: 84 jaar) die waren opgenomen in een verpleeghuis of instelling, de effectiviteit van nortriptyline onderzocht. De startdosering was 25 mg nortriptyline in de eerste week en afhankelijk van de plasmaconcentratie werd de dosering per week met 25 mg verhoogd. De effectiviteit werd met verschillende meetmethoden bepaald: de Clinical Global Improvement (CGI), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) en Geriatric Depression Scale (GDS). Nortriptyline was significant effectiever dan placebo op de CGI en HAM-D, maar niet de GDS.(4)

In een dubbelblinde studie is bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 65 jaar) gedurende 7 weken het gebruik van nortriptyline (25-125 mg, n=25) vergeleken met de monoamine-oxidase remmer fenelzine (15 mg) of placebo (n=28). Nortriptyline en fenelzine waren significant ($p < 0,001$) effectiever in vergelijking met placebo, gemeten met de afname in gemiddelde HAM-D scores ten opzichte van baseline: nortriptyline (-13,46), fenelzine (-12,57) en placebo (-2,75). Er was geen significant verschil in effectiviteit voor nortriptyline vergeleken met fenelzine.(5)

In een placebo gecontroleerd onderzoek is het gebruik van nortriptyline door 51 ouderen (leeftijd: niet bekend) gedurende een jaar onderzocht. 23 patiënten switchten naar placebo, 13 patiënten naar nortriptyline en 15 patiënten naar fenelzine. Bij het gebruik van nortriptyline was er vaker sprake van een terugkeer van de depressie (54%) in vergelijking met fenelzine (13%). Bij het gebruik van placebo trad er een terugval op bij 65% van de patiënten. Bij patiënten met hoge HAM-D scores en een jonge leeftijd bij het optreden van de eerste depressie was significant de grootste kans op terugkeer van de depressie.(6)

Bij 41 patiënten (gemiddelde leeftijd: 65 jaar) die goed reageerden op nortriptyline of fenelzine, werd een vervolgbehandeling van ongeveer 4 maanden gegeven, waarbij 19 patiënten onder dubbelblinde condities overgingen naar placebo. Na 8 weken waren er in de placebogroep 3 patiënten (16%) waarbij de depressie was teruggekeerd. In de groep patiënten die antidepressiva kregen, kwam de depressie ook bij 3 patiënten (14%) terug. Patiënten die na eerdere behandeling een terugkeer van de depressie krijgen lopen een groter risico op nogmaals een terugkeer van de depressie.(7)

In een gerandomiseerde placebogecontroleerde trial is bij 180 patiënten (gemiddelde leeftijd: 67 jaar) gedurende 3 jaar onderzoek gedaan naar terugkeer van depressie na het gebruik van nortriptyline, samen met interpersoonlijke psychotherapie. Patiënten die hersteld waren van de depressie door behandeling met nortriptyline en psychotherapie, werden verdeeld over vier groepen: 24 patiënten kregen nortriptyline (80-120 ng/mL steady state levels), 22 patiënten kregen nortriptyline gecombineerd met maandelijkse psychotherapie, 21 patiënten kregen maandelijks alleen psychotherapie en 29 patiënten kregen placebo. De tijd tot terugkeer van de depressie was voor alle actieve therapieën beter dan met placebo. Na 3 jaar was de terugkeer van de depressie bij het gebruik van nortriptyline 43% (BI 25-61%), nortriptyline en therapie 20% (BI 4%-36%), alleen psychotherapie 64% (BI 45%-83%) en met placebo 90% (BI 79-100%).(8)

In een review werd geconcludeerd dat slechts een paar TCA's systematisch zijn bestudeerd bij ouderen. Amitriptyline, imipramine en nortriptyline zijn effectief bij de behandeling van depressieve oude patiënten. Nortriptyline is effectief voor zowel de acute als langdurige behandeling depressieve ouderen. Nortriptyline is het meest bestudeerd in de oude patiëntenpopulatie.(9)

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?

Een hogere leeftijd (≥ 70 jaar) werd geassocieerd met een snellere terugkeer van de depressie.(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 dubbelblinde studie is bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 65 jaar) gedurende 7 weken het gebruik van nortriptyline (25-125 mg, n=25) vergeleken met fenelzine (15 mg) of placebo (n=28). Een droge mond kwam vaker voor ($p < 0,05$) bij het gebruik van nortriptyline (79 maal, 56% van de patiënten) vergeleken met placebo (14 maal, 36% van de patiënten). Orthostatische hypotensie kwam significant vaker voor bij nortriptyline (60%, $p = 0,001$), en bij fenelzine (45%, $p < 0,05$) dan bij placebo (21%).(5)

In 21 oudere patiënten (gemiddelde leeftijd: niet bekend) die nortriptyline gebruikten (hoeveelheid: niet bekend) zijn de veranderingen op het electrocardiogram vergeleken. Bij 3 patiënten trad een atrioventriculair block op.(10)

In een review werd het bijwerkingenprofiel van amitriptyline, doxepine, imipramine en nortriptyline met elkaar vergeleken. Hierin 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.(11)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

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.(2)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Zeer vaak ($>10\%$) anticholinerge effecten. In een review werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine (+++) in vergelijking met imipramine, nortriptyline en maprotiline (++) meer anticholinerge effecten hebben.(12) Dewan et al. concludeerden dat amitriptyline en doxepine in belangrijke mate, imipramine in matige vorm en nortriptyline in milde vorm anticholinerge bijwerkingen veroorzaken.(11)

Delier

Vaak (1-10%) verwardheid, zelden (0,01-1%) delier.

Duizeligheid

Zeer vaak ($>10\%$) duizeligheid.

Valneiging en/of motorische functie

Vaak (1-10%) ataxie (verstoring in evenwicht en bewegingscoördinatie)

Sedatieve effecten

Vaak (1-10%) verwardheid. Amitriptyline, doxepine en maprotiline hebben de meeste sedatieve effecten (+++) veroorzaken, gevolgd door imipramine (++) en nortriptyline (+).(11-13)

Orthostatische effecten.

Zeer vaak (>10%) orthostatische hypotensie. Amitriptyline, doxepine en imipramine veroorzaken in belangrijke mate en nortriptyline slechts in beperkte mate orthostatische hypotensie.(11)

Invloed op voedselinname

Zeer vaak (>10%) een droge mond, misselijkheid. Vaak (1-10%) smaakstoornis. Soms (0,1-1%) braken, tongoedeem. Zelden (0,01-1%) vergroting speekselklieren.

Hemostase

Zelden (0,01-1%) verhoogde alkalinefosfatase in het bloed, verhoogde transaminasewaarden, trombocytopenie, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Zeer vaak (>10%) tachycardie. Vaak (1-10%) abnormaal ECG, verlengd QT- of QRS-complex, AV-blok.

Cognitie

Vaak (1-10%) verwardheid. Soms (0,1-1%) convulsies. Soms (0,1-1%) hypomanie, angst. Zelden (0,01-1%) hallucinaties.

Voor nortriptyline zijn hogere plasmaconcentraties bij ouderen gecorreleerd aan vermindering in cognitie.(14)

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Nortriptyline (25-125 mg) gaf bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 65 jaar) vaker een droge mond (bij 56%; $p < 0,05$) vergeleken met placebo (bij 36%). Orthostatische hypotensie kwam significant ($p = 0,001$) vaker voor bij nortriptyline (bij 60%) dan bij placebo (21%).(5)

Zeer vaak (>10%) treden anticholinerge effecten op, een droge mond, orthostatische hypotensie, duizeligheid. Zeer vaak is ook sprake van tachycardie en vaak (1-10%) van verwardheid, abnormaal ECG, verlengd QT- of QRS-complex.

In vergelijking met andere TCA's heeft nortriptyline milde bijwerkingen, waaronder matige sedatie, milde anticholinerge bijwerkingen en in beperkte mate hypotensie.(11-13)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Nortriptyline wordt gemetaboliseerd via CYP2D6; middelen die CYP2D6 remmen, zoals antipsychotica en SSRI's (fluoxetine), β -blokkers en nieuwe anti-aritmica kunnen de plasmaconcentratie doen stijgen.

Alcohol en andere centraal dempende stoffen versterken de werking, evenals kinidine en andere membraanstabilerende anti-aritmica, parasymphathicolitica en sympathicomimetica zoals adrenaline (epinefrine) en noradrenaline.

Cimetidine, methylfenidaat, fluconazol, terbinafine en calciumantagonisten kunnen de plasmaconcentratie van nortriptyline doen stijgen.

De resorptie van verschillende geneesmiddelen wordt verminderd door vertraagde maaglediging en versterkte afbraak. Schildklierhormonen versterken de werking en andersom.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen (groepen).(2)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ja, nortriptyline dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met convulsies, mictiestoornissen/urineretentie, prostaathypertrofie, hyperthyroïdie, paranoïde symptomen en een gevorderde lever of cardiovasculaire aandoening, een lage bloeddruk, hyperthyroïdie of het gebruik van schildkliermedicatie.

Voorzichtigheid met doseren en regelmatige strenge controle is nodig bij patiënten met acuut nauwe kamerhoek glaucoom en een verhoogde intra-oculaire druk.

Farmacokinetiek

Nortriptyline is een metaboliet van amitriptyline. Nortriptyline wordt gehydroxyleerd via CYP2D6 tot de actieve metaboliet 10-hydroxynortriptyline. De eliminatie is hoofdzakelijk via de urine en een klein deel wordt met de feces uitgescheiden. De halfwaardetijd is gemiddelde 26 uur, met grote interindividuele variabiliteit.

In oudere patiënten zijn langere halfwaardetijden en afgenomen klaring door een verminderd metabolismesnelheid aangetoond.(2)

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

De eliminatiehalfwaardetijd van nortriptyline varieert van 16 tot 38 uur en is gemiddeld 26 uur. Bij oude patiënten zijn langere halfwaardetijden aangetoond.(15)

De beschikbare data suggereert dat bij nortriptyline de klaring alleen verminderd is bij oudere patiënten, die tegelijkertijd een onderliggende ziekte hebben.(16)

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

Niet bekend.

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 ongeveer 51%.

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, waarbij waarden tussen 80-120 umol/L als therapeutisch worden beschouwd.

Dosis

Patiënten >60 jaar: begin dosering 10 mg 2-3x daags of 25 mg 1x daags. Zo nodig geleidelijk de dosis verhogen met 10-20 mg om de andere dag, tot een dosis van 150 mg per dag.

Patiënten >80 jaar, met ernstige somatische comorbiditeit en bij dementie: starten met 10 mg en elke 3-4 dagen verhogen met 25 mg, bij 75 mg een plasmaspiegel bepalen.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: bij verminderde nierfunctie voorzichtig titreren.(2,3)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: bij verminderde leverfunctie wordt een plasmaspiegelbepaling aanbevolen.(2,3)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1-3x daagse dosering. De filmomhulde tablet mag worden fijngemalen.

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 vaak gevoeliger voor antidepressiva, in het bijzonder komen orthostatische hypotensie en anticholinerge bijwerkingen voor. Nortriptyline veroorzaakt echter minder snel orthostatische hypotensie dan andere tricyclische antidepressiva.(2)

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die TCAs krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.(2)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Tricyclische antidepressiva moeten geleidelijk worden gestaakt, bijvoorbeeld de dosis met 25% elke vier weken verlagen.(2,17)

STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten:

STOPP D1 criteria: De anticholinerge bijwerkingen zijn het sterkst bij amitriptyline en het minst sterk bij nortriptyline.(18)

Referenties

1. Ephor rapport – tricyclische antidepressiva (2013)
<http://www.ephor.nl/media/1074/tricyclische-antidepressive-rapport-2013.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) nortriptyline: https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:3::ATC:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,03285
3. Farmacotherapeutisch Kompas nortriptyline:
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/n/nortriptyline>

4. Katz IR, Simpson GM, Curlik SM, Parmelee PA, Muhly C. Pharmacologic treatment of major depression for elderly patients in residential care settings. *J Clin Psychiatry*. 1990 Jul;51 Suppl:41-7; discussion 48.
5. Georgotas A, McCue RE, Hapworth W, Friedman E, Kim OM, Welkowitz J, Chang I, Cooper TB. Comparative efficacy and safety of MAOIs versus TCAs in treating depression in the elderly. *Biol Psychiatry*. 1986 Oct;21(12):1155-66.
6. Georgotas A, McCue RE, Cooper TB. A placebo-controlled comparison of nortriptyline and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Sep;46(9):783-6.
7. Georgotas A, McCue RE. Relapse of depressed patients after effective continuation therapy. *J Affect Disord*. 1989 Sep-Oct;17(2):159-64.
8. Reynolds CF 3rd, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, Mazumdar S, Houck PR, Dew MA, Stack JA, Pollock BG, Kupfer DJ. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA*. 1999 Jan 6;281(1):39-45.
9. McCue, RE. Using tricyclic antidepressants in the elderly. *Clin Ger Med* 1992;8(2):323-334.
10. Schneider LS, Cooper TB, Severson JA, Zemlenyi T, Sloane RB. Electrocardiographic changes with nortriptyline and 10-hydroxynortriptyline in elderly depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol*. 1988 Dec;8(6):402-8.
11. 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.
12. Williams GO. Management of Depression in the Elderly. *Primary Care* 1989,16(2); 451-474.
13. Jenike MA. Treatment of Affective Illness in the Elderly with Drugs and Electroconvulsive Therapy. *J Geriatr Psychiatry* 1989;22(1):77-112.
14. Knegtering H, Eijck M, Huijsman A. Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients. A review. *Drugs Aging*. 1994 Sep;5(3):192-9.
15. *Informatorium Medicamentorum*, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
16. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of antidepressants in the elderly. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet*. 1993 Feb;24(2):141-60.
17. <http://www.ephor.nl/media/1281/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf> (bezoekt: juni 2018).
18. STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten: <http://www.ephor.nl/media/1287/stoppcriteria-versie-2-2015.pdf> (bezoekt: juni 2018)