

Serotonine heropnameremmers en andere tweede generatie antidepressiva

Geneesmiddelbeoordeling voor de (kwetsbare) oude patiënt

Update maart 2019

- Duloxetine advies aangepast: kleurcodering van oranje naar wit.
- Escitalopram: advies aangepast: kleurcodering van wit naar oranje.
- Update alle geneesmiddelen met recente artikelen (search:2018).

Projectgroep

Dr. H.M.A. Kuin en MSc. D.M. Noppe-Hamerpagt - beoordelaars
ouderen

Drs. A.L. van Ojik - projectapotheker

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker - klinisch
farmacoloog

Dr. W. Knol, klinisch geriater - klinisch farmacoloog

Prof. dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker - klinisch
farmacoloog

Dr. P.A.F. Jansen, klinisch geriater - klinisch farmacoloog

Ephor is het Expertisecentrum PHarmacotherapie bij OudeRen.

De missie van Ephor is er voor te zorgen dat de oude patiënt beter
farmacotherapeutisch wordt behandeld.



Inhoudsopgave

1. Prescriptie-advies van Ephor voor kwetsbare oude patiënten	3
2. Algemene inleiding	5
3. Inleiding serotonine heropnameremmers en andere tweede generatie antidepressiva	11
4. Uitgangspunten beoordeling	13
5. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep	14
Bijlage I – Beoordelingsmodel	399
Bijlage II – Schematische weergave geneesmiddelen eigenschappen	4040
Bijlage III – Beoordelingsmodellen	422

Colofon

Rapport nr.	Ephor/5.1
Verschenen	maart 2019
Titel	Serotonine heropnameremmers en andere tweede generatie antidepressiva Geneesmiddelbeoordeling voor de (kwetsbare) oude patiënt
Opdrachtgever	Ephor www.ephor.nl
Disclaimer	Het is niet toegestaan (gedeelten van) deze uitgave te vermenigvuldigen door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook. Overname van gedeelten van de tekst, mits met bronvermelding, is wel toegestaan. Toezending van een bewijsexemplaar wordt zeer op prijs gesteld.

1. Prescriptie-advies van Ephor voor kwetsbare oude patiënten

Aanwijzingen bij het gebruik van tweede generatie antidepressiva (kwetsbare) ouderen

Indien voor de behandeling van een depressie bij kwetsbare ouderen wordt gekozen voor een tweede

generatie antidepressivum gaat de voorkeur uit naar citalopram of sertraline.

Tweede generatie antidepressiva zijn waarschijnlijk niet effectief bij behandeling van depressie bij dementerende ouderen.

Geadviseerd wordt om bij ouderen de dosering van citalopram, escitalopram, fluoxetine en paroxetine aan te passen.

Selectieve serotonine reuptake inhibitors bij oude patiënten - indicatie depressie

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/ opmerking
Citalopram	Groen	Voorkeursmiddel binnen de groep wegens aangetoond effect bij (kwetsbare) ouderen en geen relevante CYP450 interacties. Pas op voor QT-verlenging. Maximale dosis 20 mg.
Duloxetine	Wit	Mogelijk middel van voorkeur binnen de groep wegens een aangetoond effect bij ouderen. Er is inmiddels voldoende ervaring mee opgedaan.
Escitalopram	Oranje	Geen voorkeursmiddel wegens ontbreken van effect bij ouderen in drie gecontroleerde studies. Pas op voor QT-verlenging. Maximale dosis 10 mg.
Fluoxetine	Oranje	Wisselende bevindingen voor effectiviteit bij (kwetsbare) ouderen (>65 jaar), veel bijwerkingen, een groot interactiepotentieel en een lange halfwaardetijd met risico op accumulatie.
Fluvoxamine	Wit	Mogelijk middel van voorkeur binnen de groep wegens vergelijkbaar effect met mirtazepine, paroxetine en venlafaxine. Het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is klein. Het interactiepotentieel is groot. De tabletten mogen niet worden fijngemalen. Er is geen significant effect ten opzichte van placebo bij patiënten met depressie en dementie als comorbiditeit.
Mirtazapine	Wit	Mogelijk middel van voorkeur binnen de groep wegens vergelijkbaar effect met fluvoxamine, paroxetine en venlafaxine. Het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is klein. Sedatie is een veel voorkomende bijwerking.
Paroxetine (referentiemiddel)	Wit	Mogelijk middel van voorkeur binnen de groep wegens vergelijkbaar effect met fluvoxamine, mirtazapine en venlafaxine. Het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is klein. Het interactiepotentieel is groot. De tabletten mogen niet worden fijngemalen. Er is geen significant effect ten opzichte van placebo bij kwetsbare ouderen (gemiddelde leeftijd 88 jaar) en bij patiënten met depressie en dementie als comorbiditeit. Maximale dosis 40 mg.
Sertraline	Groen	Voorkeursmiddel binnen de groep wegens aangetoond effect bij (kwetsbare) ouderen, een middel groot interactiepotentieel en een goed gebruiksgemak.
Trazodon	Oranje	Geen middel van voorkeur wegens gebrek aan bewijs voor effectiviteit bij ouderen, ernstige bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen, een middel groot interactiepotentieel en matig gebruiksgemak: 2-3 daagse dosering. Gecontra-indiceerd bij prostaathyperplasie. Wordt geassocieerd met hogere risico's op mortaliteit door alle oorzaken en het aantal andere potentieel levensbedreigende gebeurtenissen.
Venlafaxine	Wit	Mogelijk middel van voorkeur binnen de groep wegens vergelijkbaar effect met fluvoxamine, mirtazapine en paroxetine. Het interactiepotentieel is groot. Er is geen effect ten opzichte van placebo bij de behandeling van een depressie bij patiënten met een dementie.

Keuze referentiemiddel

In dit geneesmiddelenrapport is als referentiemiddel paroxetine gebruikt. Voor toelichting wordt verwezen naar paragraaf 4.2 – keuze referentiemiddel.

Betekenis kleurcoderingen

Groen: Positieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel bij de (kwetsbare) oude patiënt.

Wit: Geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van het referentiemiddel bij de (kwetsbare).

Oranje: Negatieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel en/of ontbreken van onderzoek over de effectiviteit en veiligheid bij ouderen, waardoor het niet wordt geadviseerd en alleen bij uitzondering met goede controle kan worden toegepast bij de (kwetsbare) ouderen.

2. Algemene inleiding

2.1 Doel van de analyse

Het doel van dit geneesmiddelenrapport is het beoordelen of geneesmiddelen geschikt zijn voor toepassing

bij de kwetsbare oude patiënt. Per geneesmiddel wordt een rapport opgesteld met een beschrijving van

de criteria van het beoordelingsmodel op basis van de gevonden literatuur. Op basis hiervan worden de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken.

Zo wordt beoordeeld of het geneesmiddel:

- ✓ Positieve overwegingen heeft ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Negatieve overwegingen heeft ten opzichte van het referentiemiddel en/of ontbreken van onderzoek over de effectiviteit en veiligheid bij ouderen, waardoor het niet wordt geadviseerd en alleen bij uitzondering met grote voorzichtigheid kan worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.

In de algemene inleidende tekst van de gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch

Kompas wordt een paragraaf 'Ouderen' toegevoegd. Hierin worden korte onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een middel uit de groep voor de kwetsbare oude patiënt. Een voorstel hiervoor wordt gegeven in hoofdstuk 1.

2.2 Definitie patiëntencategorie

In de literatuur worden verschillende definities van kwetsbaarheid (frailty) onderscheiden. Het gaat hierbij altijd om oude patiënten, met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van somatische, psychische en sociale problematiek. Hierbij wordt geen absoluut leeftijdscriterium gehanteerd. Bij literatuuronderzoek wordt specifiek gezocht naar studies bij kwetsbare ouderen. Dit wordt onder andere geoperationaliseerd door te kiezen voor: patiënten in verpleeg- en verzorgingshuizen of opgenomen op afdelingen geriatrie en een hoge leeftijd (in principe > 75 jaar). Niet alle patiënten in deze leeftijd behoren tot de groep van kwetsbare oudere patiënten, maar deze leeftijdsgrens is gekozen vanwege de beperkte hoeveelheid beschikbare data.

Voor dit rapport is gekozen voor de benaming van de volgende categorieën:

- Ouderen: Patiënten in de leeftijd van 65-75 jaar, of 75 jaar en ouder.
- Kwetsbare ouderen: Patiënten boven de 75 jaar, soms opgenomen in een verpleeg- of verzorgingstehuis of op de afdeling geriatrie. Kwetsbaarheid (frailty) heeft te maken met het verlies van vitaliteit, zowel lichamelijk als geestelijk. Het betreft een oudere die te maken krijgt met gelijktijdige afname op meer gebieden van het vermogen om weerstand te bieden aan fysieke belasting en bedreigingen door omgevingsinvloeden. Kwetsbare ouderen hebben een verhoogde kans op het oplopen van een handicap, vermindering in cognitie, risico op vallen, opname in een ziekenhuis of (verpleeg)instelling of verhoogde kans op overlijden. Kwetsbare ouderen zijn ook meer vatbaar voor klinisch significante bijwerkingen op medicijnen.

2.3 Zoekstrategie

De therapeutische waarde bij kwetsbare oude patiënten van de verschillende geneesmiddelen wordt beoordeeld op basis van door de projectgroep vastgestelde beoordelingscriteria (bijlage I). De items werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en ervaring gelden als hoofdcriteria. Om op gestructureerde wijze gegevens uit de literatuur te verzamelen wordt van tevoren een zoekstrategie opgesteld.

Geraadpleegde bronnen:

- Pubmed / Embase (gepubliceerd tussen 1966 en 2018)

Per geneesmiddel zullen eerst met behulp van de SPC-tekst, het Farmacotherapeutisch Kompas en het Informatorium Medicamentorum (KNMP Geneesmiddelenbank) waar mogelijk de items uit het beoordelingsmodel worden ingevuld. Voor overige items zal literatuuronderzoek worden verricht. In het literatuuronderzoek worden een aantal vaste onderdelen onderscheiden, namelijk effectiviteit, veiligheid, farmacodynamiek en -kinetiek. Deze onderwerpen vereisen een specifieke zoekstrategie, die hieronder nader wordt uitgewerkt.

Effectiviteit

De effectiviteit van een geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten wordt bepaald aan de hand van een specifieke indicatie die bij ouderen belangrijk wordt geacht (hoofdstuk 4.1).

Voor een heldere beschrijving van domein, determinant en uitkomst wordt een PICO opgesteld. Aan de hand hiervan wordt de vraagstelling geformuleerd.
Patiënten: (Kwetsbare) ouderen
Interventie: Naam geneesmiddel
Comparison: Referentiegeneesmiddel: paroxetine
Outcome: Depressieve stoornis, depressie, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Vraagstelling:

Wat is het verschil in effectiviteit tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel op het gekozen eindpunt bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Filters: *controlled* clinical trial; meta-analysis; randomized controlled trial; review; systematic review; *article*. (schuingedrukt: geldt alleen voor Embase; onderstreept: geldt alleen voor PubMed; Mesh is in Embase bekend als Emtree)

Zoekstrategie

(citalopram [Mesh] OR citalopram [tiab] OR duloxetine [Mesh] OR duloxetine [tiab] OR escitalopram [Mesh] OR escitalopram [tiab] OR fluoxetine [Mesh] OR fluoxetine [tiab] OR fluvoxamine [Mesh] OR fluvoxamine [tiab] OR mirtazapine [Mesh] OR mirtazapine [tiab] OR

paroxetine [Mesh] OR paroxetine [tiab] OR sertraline [Mesh] OR sertraline [tiab] OR trazodone [Mesh] OR trazodone [tiab]) AND (Frail elderly [Mesh] OR Frail elderly [tiab] OR mild cognitive impairment [Mesh] OR mild cognitive impairment [tiab] OR accidental falls [Mesh] OR accidental falls [tiab] OR hospitalization [Mesh] OR hospitalization [tiab] OR institutionalization [Mesh] OR institutionalization [tiab] OR vulnerable populations [Mesh] OR vulnerable populations [tiab] OR geriatric assessment [Mesh] OR geriatric assessment [tiab] OR geriatrics [Mesh] OR geriatrics [tiab] OR malnutrition [Mesh] OR malnutrition [tiab] OR comorbidity [Mesh] OR comorbidity [tiab] OR housing for the elderly [Mesh] OR housing for the elderly [tiab] OR aged [Mesh] OR aged [tiab] OR nursing homes [Mesh] OR nursing homes [tiab] OR home(s) for the aged [Mesh] OR homes for the aged [tiab] OR elderly [tiab] OR older [tiab] OR old people [tiab] OR aged [tiab] OR community-dwelling [tiab] OR geriatric(s) [tiab] OR caregivers [tiab] OR frailty [tiab] OR ageing [tiab] OR vulnerable populations [Mesh] OR elders [tiab] OR frail [tiab] OR comorbidities [tiab] OR gait speed [Mesh] OR short physical performance battery [tiab]) AND (depression [Mesh] OR depression [tiab] OR depressive disorder [Mesh] OR depressive disorder [tiab], antidepressive agents, second-generation [Mesh] OR antidepressive agents, second-generation [tiab] OR serotonin uptake inhibitors [Mesh] OR serotonin uptake inhibitors [tiab])

Veiligheid

Voor het beantwoorden van de vraag of een geneesmiddel veilig toe te passen is bij kwetsbare ouderen, wordt het literatuuronderzoek niet beperkt tot een specifieke indicatie. De invloed van een geneesmiddel op cognitieve prestaties en vallen wordt hierbij expliciet vermeld.

Vraagstelling:

Is er verschil in de frequentie en ernst van het optreden van bijwerkingen of interacties tussen geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep bij kwetsbare oude patiënten? Zijn er aanwijzingen dat specifieke bijwerkingen bij een bepaald geneesmiddel vaker optreden bij kwetsbare oude patiënten dan bij jonge patiënten?

Filters: *controlled* clinical trial; meta-analysis; randomized controlled trial; review; systematic review; *article*. (schuingedrukt: geldt alleen voor Embase; onderstreept: geldt alleen voor PubMed; Mesh is in Embase bekend als Emtree)

Zoekstrategie

(citalopram [Mesh] OR citalopram [tiab] OR duloxetine [Mesh] OR duloxetine [tiab] OR escitalopram [Mesh] OR escitalopram [tiab] OR fluoxetine [Mesh] OR fluoxetine [tiab] OR fluvoxamine [Mesh] OR fluvoxamine [tiab] OR mirtazapine [Mesh] OR mirtazapine [tiab] OR paroxetine [Mesh] OR paroxetine [tiab] OR sertraline [Mesh] OR sertraline [tiab] OR trazodone [Mesh] OR trazodone [tiab]) AND (Frail elderly [Mesh] OR Frail elderly [tiab] OR mild cognitive impairment [Mesh] OR mild cognitive impairment [tiab] OR accidental falls [Mesh] OR accidental falls [tiab] OR hospitalization [Mesh] OR hospitalization [tiab] OR institutionalization [Mesh] OR institutionalization [tiab] OR vulnerable populations [Mesh] OR vulnerable populations [tiab] OR geriatric assessment [Mesh] OR geriatric assessment [tiab] OR geriatrics [Mesh] OR geriatrics [tiab] OR malnutrition [Mesh] OR malnutrition [tiab] OR comorbidity [Mesh] OR comorbidity [tiab] OR housing for the elderly [Mesh] OR housing for the elderly [tiab] OR aged [Mesh] OR aged [tiab] OR nursing homes [Mesh] OR nursing homes [tiab] OR home(s) for the aged [Mesh] OR homes for the aged [tiab] OR elderly [tiab] OR older

[tiab] OR old people [tiab] OR aged [tiab] OR community-dwelling [tiab] OR geriatric(s) [tiab] OR caregivers [tiab] OR frailty [tiab] OR ageing [tiab] OR vulnerable populations [Mesh] OR elders [tiab] OR frail [tiab] OR comorbidities [tiab] OR gait speed [Mesh] OR short physical performance battery [tiab]) AND (adverse drug reaction [tiab] OR adverse drug event [tiab] OR adverse event[tiab] OR *drug safety* [tiab])

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor het beantwoorden van de vraag of de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij ouderen anders is

dan bij jongeren, wordt de volgende zoekstrategie toegepast:

Filters: *controlled* clinical trial; meta-analysis; randomized controlled trial; review; systematic review; *article*. (schuingedrukt: geldt alleen voor Embase; onderstreept: geldt alleen voor PubMed; Mesh is in Embase bekend als Emtree)

Zoekstrategie

(citalopram [Mesh] OR citalopram [tiab] OR duloxetine [Mesh] OR duloxetine [tiab] OR escitalopram [Mesh] OR escitalopram [tiab] OR fluoxetine [Mesh] OR fluoxetine [tiab] OR fluvoxamine [Mesh] OR fluvoxamine [tiab] OR mirtazapine [Mesh] OR mirtazapine [tiab] OR paroxetine [Mesh] OR paroxetine [tiab] OR sertraline [Mesh] OR sertraline [tiab] OR trazodone [Mesh] OR trazodone [tiab]) AND (Frail elderly [Mesh] OR Frail elderly [tiab] OR mild cognitive impairment [Mesh] OR mild cognitive impairment [tiab] OR accidental falls [Mesh] OR accidental falls [tiab] OR hospitalization [Mesh] OR hospitalization [tiab] OR institutionalization [Mesh] OR institutionalization [tiab] OR vulnerable populations [Mesh] OR vulnerable populations [tiab] OR geriatric assessment [Mesh] OR geriatric assessment [tiab] OR geriatrics [Mesh] OR geriatrics [tiab] OR malnutrition [Mesh] OR malnutrition [tiab] OR comorbidity [Mesh] OR comorbidity [tiab] OR housing for the elderly [Mesh] OR housing for the elderly [tiab] OR aged [Mesh] OR aged [tiab] OR nursing homes [Mesh] OR nursing homes [tiab] OR home(s) for the aged [Mesh] OR homes for the aged [tiab] OR elderly [tiab] OR older [tiab] OR old people [tiab] OR aged [tiab] OR community-dwelling [tiab] OR geriatric(s) [tiab] OR caregivers [tiab] OR frailty [tiab] OR ageing [tiab] OR vulnerable populations [Mesh] OR elders [tiab] OR frail [tiab] OR comorbidities [tiab] OR gait speed [Mesh] OR short physical performance battery [tiab]) AND (pharmacokinetics [Mesh] OR pharmacokinetics [All Fields])

Om aanvullende relevante publicaties te vinden, worden van de belangrijke artikelen de referenties beoordeeld.

Selectie van artikelen vindt plaats op basis van de volgende in- en exclusiecriteria:

- Inclusiecriteria
 - Artikel in Nederlands, Engels of Duits
 - Bij gering aantal (≤ 3) studies (met lage aantallen patiënten) tevens: artikel in andere taal, maar met abstract in het Engels
 - Bestudeert het geneesmiddel voor de juiste indicatie in de juiste patiëntenpopulatie en maakt vergelijking met referentiegeneesmiddel

- Bij gering aantal studies tevens: artikelen waarbij de veiligheid wordt bestudeerd bij een andere indicatie; artikelen waarbij het geneesmiddel niet rechtstreeks met het referentiegeneesmiddel wordt vergeleken (bijv. vergelijking met placebo, vergelijking met een ander geneesmiddel binnen de geneesmiddelgroep)
- Artikelen waarin harde, klinische eindpunten worden meegenomen
 - Bij gering aantal studies tevens: artikelen waarin surrogaateindpunten worden beschreven
- Exclusiecriteria
 - Wanneer geen ouderen in de studies zijn betrokken
 - Artikelen waarin het vergelijkende geneesmiddel(en) niet in Nederland wordt voorgeschreven

2.4 Methode van beoordeling en rapportage

Bij de beoordeling wordt in principe gekozen voor in ‘peer reviewed’ tijdschriften gepubliceerde studies.

Zoals in hoofdstuk 1 is beschreven zal per geneesmiddel uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd ten opzichte van het referentiemiddel. Om de conclusie visueel te verduidelijken wordt per geneesmiddel een kleur toegekend, met de volgende betekenis:

- Groen: Positieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- Wit: Geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- Oranje: Negatieve overwegingen ten opzichte van het referentiemiddel en/of ontbreken van onderzoek over de effectiviteit en veiligheid bij ouderen, waardoor het niet wordt geadviseerd en alleen bij uitzondering met goede controle kan worden toegepast bij de (kwetsbare) ouderen

2.5 Definities en afkortingen

Definitie	Omschrijving
Effectiviteit	Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van een finale parameter, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Klinische relevantie	Een statistisch significant verschil is pas betekenisvol indien het verschil voor de klinische praktijk van wezenlijk belang is ofwel klinische relevantie heeft.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van

	leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Kwetsbare ouderen	Kwetsbaarheid wordt beoordeeld op basis van patiëntkenmerken. Er wordt geen expliciete leeftijdsgrens gehanteerd. Onder kwetsbare ouderen worden patiënten verstaan met een verhoogd risico op vallen/fracturen en bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, multimorbiditeit en polyfarmacie.
Projectgroep	Bestaat uit 4 personen, 1 internist-geriater – klinisch farmacoloog, 2 ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog en 1 projectapotheker.
Referentie geneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaard behandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle voor de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandelmogelijkheden.
Werkzaamheid	Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst, resulteert in een therapeutisch effect.

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CBG	College ter Beoordeling van geneesmiddelen
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project / College voor
zorgverzekeringen	
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NVKG	Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatief Risico
SSRI	Selectieve serotonine heropnameremmers
Verenso	Vereniging van Specialisten in Ouderengeneeskunde

3. Inleiding serotonine heropnameremmers en andere tweede generatie antidepressiva

3.1 Geneesmiddelengroep

Binnen de geneesmiddelengroep tweede generatie antidepressiva wordt onderscheid gemaakt tussen de selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's) citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, venlafaxine (in lage dosering), de noradrenaline-serotonine heropnameremmers (NSRI's) duloxetine, venlafaxine (in hoge dosering) en de overige antidepressiva trazodon en mirtazapine. Trazodon is een niet-selectieve serotonine heropnameremmer omdat het ook een antagonist van noradrenerge receptoren en een sterke serotonine (5-HT₂) antagonist is. Mirtazapine is een tetracyclisch antidepressivum en wordt vanwege zijn eigenschappen tot de overige niet-tricyclische antidepressiva gerekend. Tot de eerste generatie antidepressiva worden de tricyclische antidepressiva en MAO-remmers gerekend.

3.2 Werkingsmechanisme

Het exacte werkingsmechanisme van de antidepressiva is onbekend. SSRI's remmen de heropname van serotonine en in sommige gevallen ook noradrenaline en zorgen op korte termijn voor een toename van de hoeveelheid serotonine en noradrenaline in de synapsspleet. In vooral lage doseringen, blokkeert trazodon tevens postsynaptisch de serotonine (5-HT₂) receptor. Het antidepressieve effect van de SSRI's is meestal pas na twee tot vier weken merkbaar, terwijl bijwerkingen al een paar uur na inname kunnen optreden. Antidepressiva met een serotonerge werking hebben naast het antidepressieve effect ook een paniek- en angstreducerende werking. Evenals de antidepressieve werking treedt de angstreducerende werking pas na vier weken in. Mirtazapine blokkeert postsynaptische de serotonine-2-receptoren. Naast de serotonineblokkerende werking heeft mirtazapine tevens een presynaptische alfa₂-adrenoreceptorblokkerende werking. Via alfa₂-blokkade zorgt mirtazapine voor een grotere beschikbaarheid van norepinefrine en serotonine in de synapsspleet.

3.3 Selectie geneesmiddelen

Om ervoor te zorgen dat alleen relevante geneesmiddelen worden beoordeeld, wordt van tevoren een selectie gemaakt (tabel 1). Hierbij worden de volgende criteria gehanteerd:

- Maximaal 10 in Nederland verkrijgbare geneesmiddelen
 - Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen op basis van prescriptiecijfers (GIPeilingen)
 - Expert opinion (er wordt voor gezorgd dat alle geneesmiddelklassen/-karakteristieken vertegenwoordigd zijn in de selectie; er is ruimte voor veelbelovende geneesmiddelen die nieuw op de markt zijn en daardoor nog geen hoog prescriptiecijfer hebben)
- De lijst van te beoordelen preparaten wordt door de projectgroep vastgesteld.

GIPeilingen

Via het Zorginstituut Nederland zijn de GIPeilingen beschikbaar van het aantal gebruikers van SSRI's in Nederland in 2017. Deze zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Gebruikers van SSRI's in Nederland – 2017

2017 gebruikers (mannen en vrouwen) (raming totale populatie zorgverzekeringswet -verzekerden)	65-74 jaar	65-74 jaar	≥ 75 jaar	≥ 75 jaar
Werkzame stof	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
Paroxetine	9.201	21.479	4.809	15.622
Citalopram	7.903	13.863	8.235	19.282
Mirtazapine	7.399	11.324	7.860	18.879
Venlafaxine	5.734	10.719	2.789	7.292
Sertraline	2.963	5.477	1.756	4.014
Duloxetine	2.019	3.385	1.398	2.910
Fluoxetine	1.942	4.322	718	2.007
Escitalopram	2.338	3.913	1.311	2.786
Fluvoxamine	1.049	2.337	452	1.289
Trazodon	607	900	648	947

3.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie

Door de projectgroep is besloten om alle tweede generatie antidepressiva (SSRI's, NSRI's en overige antidepressiva) in de beoordeling mee te nemen.

4. Uitgangspunten beoordeling

4.1 Vaststellen indicatie

De belangrijkste indicaties voor het gebruik van tweede generatie antidepressiva zijn depressieve stoornis met vitale kenmerken, angst en neuropatische pijn. Tweede generatie antidepressiva zijn voor de indicaties angst en neuropatische pijn echter geen eerste keus geneesmiddelen en tevens zijn de meeste tweede generatie antidepressiva voor deze indicaties niet geregistreerd. In dit rapport worden de tweede generatie antidepressiva uitsluitend voor de indicatie depressieve stoornis beoordeeld.

4.2 Keuze referentiegeneesmiddel

In de NHG standaard ‘depressieve stoornis’ wordt de voorkeur gegeven aan fluvoxamine, paroxetine en sertraline omdat met deze middelen de meeste ervaring is opgedaan. Paroxetine wordt in Nederland bij patiënten ouder dan 65 jaar het meest frequent voorgeschreven (Tabel 1). Om laatstgenoemde redenen wordt paroxetine als referentiegeneesmiddel gekozen.

4.3 Vaststellen klinisch relevante eindpunten

Effectiviteit

Definitie van het klinisch relevante voordeel is:

Depressie: een afname in de depressieve klachten.

Responder: >50% daling op de depressie schaal.

Als eindpunten voor depressie is in dit rapport gekozen voor:

- Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D score)
- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)
- Clinical Global Impression Scale (CGI- score)
- Cornell Scale for Depression (CS)

Bijwerkingen

Naast de gewenste werking, kunnen bij het gebruik van SSRI's ook bijwerkingen ontstaan.

Volgens de projectgroep zijn de volgende bijwerkingen het meest relevant:

- Stoppen met de studie vanwege bijwerkingen
- Gastro-intestinale bijwerkingen
- Anticholinerge bijwerkingen
- Cardiovasculaire bijwerkingen

In de onderzoeksartikelen worden de risico's op diverse manieren aangeduid:

(de uitkomst 1=geen effect en dit is in grote lijnen voor OR, RR en HR hetzelfde)

- Odds Ratio (OR): de maat voor een associatie tussen een blootstelling en een uitkomst. De OR staat voor de kans dat een uitkomst voorkomt als resultaat aan een bepaalde blootstelling, vergeleken met de kans dat de uitkomst voorkomt bij de afwezigheid aan deze blootstelling.
- Risk Ratio (RR): de verhouding van de risico's op ziekte of andere toestand in twee verschillende populaties of bij twee verschillende behandelingen.
- Hazard Ratio (HR): de relatieve kans op een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van een Coxregressiemodel.

5. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep

5.1 Effectiviteit

5.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de oude patiënt

Het merendeel van de onderzoeken betreft niet de oudere, kwetsbare patiënt. Op basis van leeftijd (> 65 jaar) wordt in dit rapport gesproken van een oude patiënt. Hieronder valt een samenvatting van de gevonden onderzoeken naar de effectiviteit bij depressie, specifiek bij de oudere patiënt. Sommige middelen zijn ook geregistreerd voor andere toepassingen, zoals slaapstoornissen of angst- en paniekstoornissen, deze toepassingen zijn niet meegenomen in de vergelijking. Active-gecontroleerde studies zijn alleen meegenomen indien sprake is van vergelijking binnen de onderzoeksgroep.

Reviews antidepressiva

In een Cochrane review van Bains (2009) werden zeven studies gevonden (n = 1140) waarin de effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van depressieve, demente patiënten werd onderzocht.

In totaal voldeden 769 patiënten aan de inclusiecriteria voor de review.¹ Vier studies (n = 137) voldeden aan de inclusiecriteria 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 (2011) (n = 330, gemiddelde leeftijd 70 - 89 jaar) werden zeven studies gevonden waarin het effect van antidepressiva bij demente patiënten met een depressie werd onderzocht.² De duur van de geïncludeerde studies varieerden van 6 tot 12 weken. Vijf van de zeven studies lieten geen significant effect van antidepressiva bij depressieve ouderen met een dementie in vergelijking met placebo zien. De auteurs concludeerden dat, vanwege gebrek aan evidence, effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van depressieve en demente ouderen niet kan worden aangetoond.

In een meta-analyse van Kok (2011) (n = 925, gemiddelde leeftijd 64 - 77 jaar) werden acht studies gevonden waarin de effectiviteit en verdraagbaarheid van een onderhoudsbehandeling met antidepressiva werd onderzocht bij ouderen.³ 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 depressie (NNT = 3,6). De NNT na follow-up (24 weken tot 3 jaar na remissie) voor TCA's en SSRI's waren 2,9 respectievelijk 4,2. Er werd geen significant verschil in effectiviteit en verdraagbaarheid tussen de TCA's en SSRI's aangetoond.

Twee Cochrane reviews en een meta-analyse waarin SSRI's werden vergeleken met TCA's en monoamine oxidase remmers (MAOI's) lieten geen significant verschil in effectiviteit tussen SSRI's en TCA's zien.^{4,5,6}

Reviews tweede generatie antidepressiva

In een review van Solai et al. (2001) werden slechts twee studies gevonden waarin twee SSRI's met elkaar werden vergeleken. De auteurs concludeerden dat vanwege een tekort aan effectiviteitsstudies bij ouderen geen onderscheid tussen de verschillende SSRI's gemaakt kan worden.⁷

In een review van Wilde et al. (1993) werden twee studies gevonden waarin het effect van fluvoxamine werd onderzocht bij de behandeling van depressieve ouderen in vergelijking met

depressieve patiënten < 60 jaar.⁸ In de eerste studie werd bij 5600 depressieve patiënten het effect van fluvoxamine onderzocht.⁹ De groep ouderen (n = 1096, leeftijd > 60 jaar) liet een 61% verlaging van zowel de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) als de Psychosomatic Symptom Scale (PSS) zien. De groep patiënten < 60 jaar liet een 68% verlaging van de MADRS en een 66% verbetering van de PSS zien. Deze verschillen waren niet statistisch significant. In de tweede studie werd een vergelijkbare effectiviteit van fluvoxamine voor de behandeling van depressieve ouderen en jongere patiënten gevonden.¹⁰ 73% van de depressieve patiënten (n = 1660, leeftijd < 60 jaar) beoordeelden de effectiviteit van fluvoxamine als "goed" of "zeer goed" in vergelijking met 69% van de depressieve ouderen (n = 636, leeftijd > 60 jaar).

Actief gecontroleerde studies

In een studie van Allard et al. (2004) werd de effectiviteit en verdraagbaarheid van venlafaxine (75-150 mg per dag) in vergelijking met citalopram (10-20 mg per dag) onderzocht bij ouderen met een 'major depression' (n = 151, leeftijd 64-89 jaar).¹¹ De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de MADRS, Clinical Global Impression (CGI) en Geriatric Depression Scale (GDS). Aan het einde van de studieperiode bereikte 19% van de patiënten in de venlafaxinegroep en 23% van de patiënten in de citalopramgroep, op basis van de MADRS schaal, remissie. Dit verschil was niet statistisch significant. Gedurende de studieperiode werden geen klinisch relevante veranderingen van de bloeddruk of onverwachte bijwerkingen geobserveerd en beide behandelingen werden goed verdragen.

In een dubbelblinde studie van Schöne et al. (1993) (n = 106, gemiddelde leeftijd 74 jaar), werd paroxetine (20-40 mg per dag) gedurende zes weken vergeleken met fluoxetine (20-60 mg per dag).¹² De effectiviteit werd in week 1, 3 en 6 gemeten aan de hand van de 21-item Hamilton Rating Depression Scale (HDRS21), de MADRS en CGI score. Paroxetine en fluoxetine lieten beiden een bescheiden reductie van de HDRS21- en MADRS score zien. De HDRS21 eindscores voor paroxetine en fluoxetine waren hoog, namelijk 20 respectievelijk 23. Op basis van de HDRS21 eindscore was paroxetine, aan het einde van week drie, significant effectiever dan fluoxetine. Op basis van de MADRS score werd geen significant verschil in effectiviteit tussen beide middelen aangetoond. Aan het einde van de studieperiode, was het aantal responders ($\geq 50\%$ reductie van de initiële HDRS- of MADRS score) in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep. De effectiviteit van fluoxetine en paroxetine was niet significant verschillend wanneer als uitkomstmaat het aantal patiënten met een uiteindelijke HDRS21 score ≤ 11 of een CGI score ≤ 2 werd gebruikt.

In een RCT van Newhouse et al. (2000) (n = 236, leeftijd ≥ 60 jaar) werd sertraline (50-100 mg per dag) gedurende 12 weken vergeleken met fluoxetine (20-40 mg per dag).¹³ De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de 24-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS24) en de CGI score. Sertraline en fluoxetine gaven een significante verbetering op beide schalen. Het percentage responders was 73% in de sertralinegroep in vergelijking met 71% in de fluoxetinegroep en niet significant verschillend.

Een subgroep analyse van de hierboven beschreven studie werd het gebruik van sertraline (50 mg/dag gedurende 4 weken, daarna getitreerd tot 100 mg) bij 42 patiënten (gemiddelde leeftijd 4 ± 4 jaar, 57% vrouw) is vergeleken met fluoxetine (20 mg/dag gedurende 4 weken, daarna getitreerd tot 40 mg) bij 33 ouderen (gemiddelde leeftijd 75 ± 5 jaar, 48% vrouw). Een daling van 50% op de Ham-D score van baseline tot eindpunt werd vanaf week 6 tot en met het eindpunt bij een significant ($p < 0.05$) groter aantal patiënten bereikt bij het gebruik van sertraline (58,5%) vergeleken met fluoxetine (42,4%). Het percentage patiënten in remissie (HAM-D score < 7) bedroeg voor sertraline 32% en voor fluoxetine 18% (NS, $p = 0,27$). Statistisch significante

verschillen in het voordeel van sertraline werd aangetoond met een kwaliteit van leven test (Q-LES-Q test) voor de onderwerpen: fysieke gezondheid ($p=0,03$) en psychologische gezondheid ($p=0,03$).¹⁴

In een open-label studie van Trappier et al. (1998) werd, gedurende 12 weken, de effectiviteit van drie verschillende SSRI's bij de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd 80-98 jaar) met elkaar vergeleken.¹⁵ De patiënten werden behandeld met fluoxetine 10-30 mg ($n = 23$), paroxetine 10-30 mg ($n=16$) of sertraline 50-150 mg ($n = 11$). In de gehele groep ($n = 50$) was het percentage responders 42%.

Gemiddeld werd de HDRS21 score met 36% verminderd. Wanneer fluoxetine, paroxetine en sertraline onderling werden vergeleken werd geen significant verschil in effectiviteit gevonden. Wanneer verschillende subgroepen onderling werden vergeleken waren fluoxetine, paroxetine en sertraline significant effectiever bij depressieve patiënten zonder aandoening van het centrale zenuwstelsel (Alzheimer of vasculaire dementie) in vergelijking met patiënten met een depressie secundair aan Alzheimer of vasculaire dementie. Het percentage responders en de gemiddelde verlaging van de initiële HDRS21 was bij depressieve patiënten zonder Alzheimer of vasculaire dementie 93% respectievelijk 63% en bij depressieve patiënten met Alzheimer of vasculaire dementie 20% respectievelijk 19%.

In de groep depressieve patiënten met een aandoening van het centrale zenuwstelsel liet 8% van de Alzheimer patiënten ($n = 12$) en 6% van de patiënten met vasculaire dementie ($n = 17$) een $\geq 50\%$ reductie van de HDRS21 score zien in vergelijking met 83% van de patiënten met een depressie secundair aan een medische aandoening. Deze resultaten bevestigen volgens de auteurs eerdere verklaringen dat antidepressiva mogelijk minder effectief zijn bij ouderen met een depressie secundair aan dementie.

Bij 26 patiënten ouder dan 62 jaar werd trazodon (50-400 mg) vergeleken met fluoxetine (20-60 mg). De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de Hamilton Depressie Rating Score (21 items) en de Clinical Global Impression (CGI) score. Het uitvalpercentage in de trazodon- en paroxetinegroep was 75% respectievelijk 23% en hoofdzakelijk te wijten aan milde bijwerkingen of onvoldoende effectiviteit. Er waren slechts drie patiënten in de trazodongroep en tien patiënten in de fluoxetinegroep, die de behandeling van zes weken voltooiden. Uit deze studie kunnen geen conclusies worden getrokken.¹⁶ In een studie van Schatzberg et al. (2006) ($n = 300$) werd de effectiviteit en veiligheid van venlafaxine (37,5-200 mg), fluoxetine (20-60 mg) en placebo gedurende acht weken vergeleken voor de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd > 65 jaar).¹⁷ De effectiviteit werd onder andere bepaald aan de hand van de HDRS21, de MADRS en de CGI score. In zowel de venlafaxine-, sertraline- als placebogroep werd aan het einde van de studieperiode een significante reductie van de baseline HDRS21 score geobserveerd.

Het percentage patiënten in remissie was aan het einde van de studieperiode tussen de drie groepen niet significant verschillend (27% respectievelijk 20% en 24%; $p=0,549$).

In een studie van Rossini et al. (2005) werd de effectiviteit van sertraline 150 mg ($n = 39$, gemiddelde leeftijd 68 jaar; 62% vrouw) gedurende zeven weken vergeleken met fluvoxamine 200 mg ($n = 45$, gemiddelde leeftijd 68 jaar; 82% vrouw).¹⁸ De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS21. Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de sertraline- en fluvoxaminegroep 56% respectievelijk 72%, maar niet significant verschillend ($p=0,12$). Aan het einde van de studieperiode was de gemiddelde verandering in HAM-D score voor fluvoxamine (daling van $23,6\pm 7,2$) en sertraline (daling van $17,9\pm 7,8$), niet significant verschillend. De auteurs concludeerden dat sertraline en fluvoxamine beiden effectief waren voor de behandeling van depressieve ouderen.

In een enkelblinde studie van Mazeh et al. (2007) ($n = 30$, gemiddelde leeftijd 75,9 jaar) werd gedurende acht weken de effectiviteit en de verdraagbaarheid van venlafaxine in vergelijking met paroxetine onderzocht voor de behandeling van ouderen die niet adequaat reageerden op tenminste twee eerdere behandelingen met antidepressiva.¹⁹ De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de CGI score, de HDRS21 en de GDS. De gemiddelde dagdoseringen van venlafaxine en paroxetine waren 165 mg (75- 300 mg) respectievelijk 26 mg (10-60 mg). Beide middelen lieten een significante verbetering van de HDRS21 score zien. Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de venlafaxinegroep significant groter (60% vs. 33%). In totaal liet 26,7% van de patiënten in de venlafaxinegroep in vergelijking met 53,3% in de paroxetinegroep geen respons op de behandeling zien.

Op basis van de CGI- en HDRS21 score was venlafaxine significant effectiever dan paroxetine. Bij beide behandelingen werden gedurende de studieperiode geen ernstige bijwerkingen geobserveerd.

In een studie van Hwang et al. (2004) ($n = 99$, gemiddelde leeftijd 75,4 jaar) werd gedurende vier weken de effectiviteit van venlafaxine (75-150 mg per dag) voor de behandeling van depressieve Chinese ouderen vergeleken met paroxetine (20-40 mg per dag).²⁰ Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de venlafaxinegroep vergelijkbaar met het percentage responders in de paroxetinegroep (87,8% respectievelijk 96%).

In een studie van Schatzberg et al. (2002) werd gedurende acht weken de effectiviteit en veiligheid van mirtazapine ($n = 126$, gemiddelde leeftijd 71,7 jaar) in vergelijking met paroxetine ($n = 120$, gemiddelde leeftijd 72,0 jaar) onderzocht voor de behandeling van depressieve ouderen.²¹ De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS17 en de CGI score. De gemiddelde dagdoseringen van mirtazapine en paroxetine waren aan het einde van de studieperiode 25,7 mg respectievelijk 26,5 mg. Op dag 14 was het percentage responders in de mirtazapinegroep significant groter in vergelijking met de paroxetinegroep (27,8% vs. 13,3%). In totaal was 31,0% van de patiënten in de mirtazapinegroep en

19,2% in de paroxetinegroep op dag 42 in remissie. De mediane tijd tot respons was 26 respectievelijk 40 dagen in de mirtazapine- en paroxetinegroep. De auteurs concludeerden dat gedurende de eerste weken van de behandeling de antidepressieve effecten van mirtazapine duidelijker aanwezig waren in vergelijking met paroxetine.

Bij 107 patiënten (gemiddelde leeftijd: 80 ± 8 jaar, 68% vrouw) met depressie en dementie is het gebruik van sertraline (70 mg) vergeleken met 108 patiënten met mirtazapine (24 mg, gemiddelde leeftijd: 79 ± 8 jaar, 71% vrouw) en 111 met placebo (gemiddelde leeftijd: 79 ± 9 jaar, 64% vrouw).²² Afname in depressie op de Cornell Schaal voor Depressie bij Dementie (CSDD score) was vergelijkbaar voor sertraline (gemiddeld verschil ten opzichte van placebo: 1,17 95% BI 0,23-2,58, $p=0,10$), tussen placebo en mirtazapine (0,01 95% BI -1,37-1,38, $p=0,99$) en tussen de mirtazapine en sertraline groep (1,16 95% BI -0,25-2,57, $p=0,11$). De auteurs concludeerden dat sertraline en mirtazapine, in vergelijking met placebo, geen significante effectiviteit bij depressieve ouderen met dementie lieten zien.

Venlafaxine (150 mg) is bij 27 kwetsbare, ouderen met matig ernstige dementie (gemiddelde leeftijd 81 ± 11 jaar, 33% vrouw) die waren opgenomen in een verpleeghuis, vergeleken met 100 mg sertraline ($n=25$, gemiddelde leeftijd 84 ± 10 jaar, 56% vrouw).²³ In deze gerandomiseerde klinische trial (RCT) was de gemiddelde verandering in HAM-D score voor sertraline: $8 \pm 1,7$ en voor venlafaxine $4,6 \pm 2,5$ ($F=3,45$; $p=0,069$). De klinische globale verbetering (CGI) was voor venlafaxine: heel veel verbeterd: 20%, veel verbeterd: 60%, onveranderd: 20%. Bij het gebruik van sertraline waren de uitkomsten: heel veel verbeterd: 50%, veel verbeterd: 25%, licht verbeterd: 20% en 5% was heel veel slechter geworden.

Venlafaxine (75 mg) is bij ouderen met een depressie en dementie (n=14, gemiddelde leeftijd: 78±6 jaar, 86% vrouw) gedurende 6 weken vergeleken met placebo (n=17 gemiddelde leeftijd: 78±6 jaar, 65% vrouw).²⁴ Het percentage responders op de Montgomery en Asberg Depressie Rating Scale (MADRS) was 57% (venlafaxine) en 65% (placebo, p=0,667). Er was geen significant verschil (p=0,19) voor venlafaxine vergeleken met placebo op de klinische globale impressie schaal (CGI).

In een Nederlandse studie is venlafaxine (75-375 mg) bij 40 oudere ernstig depressieve patiënten (gemiddelde leeftijd 72±7 jaar, 68% vrouw) in een dubbelblinde RCT vergeleken met nortriptyline (25-200 mg) bij 41 ouderen (gemiddelde leeftijd 73±8 jaar, 78% vrouw).²⁵ Er was geen statisch significant verschil tussen de middelen op de MADRS, HAM-D of GDS. Remissie op de MADRS was met venlafaxine bij 11 van de 40 patiënten en met nortriptyline bij 15 van de 41 patiënten (p=0,381).

Placebo en actief gecontroleerde studies

Er zijn 3 RCTs waarin geen effect van escitalopram ten opzichte van placebo is gevonden bij oudere patiënten met een depressie, zonder en met dementie of hartfalen als comorbiditeit.^{26,27,28}

In een RCT bij ouderen (gemiddelde leeftijd 75±7 jaar, spreiding 65-93 jaar, Kaukasisch ras) werd gedurende 8 weken de effectiviteit van escitalopram 10 mg (n=173, 75% vrouw) vergeleken met fluoxetine 20 mg (n=164, 77% vrouw) en placebo (n=180, 76% vrouw) voor de behandeling van een 'major depression'.²⁶ De effectiviteit werd gemeten aan de hand Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Escitalopram en fluoxetine waren niet effectiever dan placebo. Respons op de MADRS was gedefinieerd als een ≥50% daling van baseline in de MADRS totale score. Bij de laatste beoordeling (LOCF) had 46% van de patiënten met escitalopram een respons, vergeleken met 47% met placebo (NS) en 37% met fluoxetine (NS). Remissie was gedefinieerd als een MADRS totale score ≤12. Bij de laatste beoordeling (LOCF) was 40% in remissie met escitalopram vergeleken met 42% met placebo en 30% met fluoxetine. In een 12 weken durende gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde cohort studie werd de effectiviteit van escitalopram 5 mg/dag (n=42) vergeleken met placebo (n=42) bij oudere patiënten met Alzheimer (gemiddelde leeftijd 75 jaar, Korea).²⁷ De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD). Er werden na 12 weken geen significante verschillen gemeten in depressie en cognitie.

In een dubbel-blind, placebo gecontroleerde, gerandomiseerde, multi-center klinische studie onder oude patiënten (60% > 70jaar, 24% vrouw) met hartfalen, werd de effectiviteit van 10-20 mg escitalopram (n=185) gedurende 24 maanden bestudeerd ten opzichte van placebo (n=187).²⁸ De gemiddelde MADRS som score daalde van 20,2 op baseline naar 11,2 op 12 weken met escitalopram en van 21,4 naar 12,5 met placebo (verschil tussen de groepen -0,9 [95% CI, -2,6 tot 0,7]; p=0,26) De studie werd eerder afgebroken.

In een onderzoek bij 60 oude patiënten (gemiddelde leeftijd 68 jaar) werd in een dubbelblinde studie trazodon (100-400 mg, n=19) vergeleken met imipramine (50-200 mg, n=21) of placebo (n=20).²⁹ Gedurende 4 weken verbeterde de depressie bij patiënten die trazodon of imipramine kregen significant (p-waarde onbekend) in vergelijking met placebo.

Placebo gecontroleerde studies

In een review van Solai et al. (2001) werden twee placebo gecontroleerde studies gevonden waarin citalopram in vergelijking met placebo effectief was voor de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd > 65 jaar).⁷

Een review van Hale et al. (1993) liet diverse placebo gecontroleerde studies zien waarin fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline voor de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd > 65 jaar) superieur waren aan placebo.³⁰

Nelson et al. (2008) concludeerden dat tweede generatie antidepressiva, bij de behandeling van ouderen (leeftijd > 60 jaar) met een 'major depression', effectiever zijn dan placebo. De effectiviteit van tweede generatie antidepressiva was echter matig en variabel.³¹

In een placebo gecontroleerde studie van Raskin et al. (2007) (leeftijd 65-90 jaar) werd gedurende acht weken het effect van duloxetine 60 mg per dag (n = 207) op cognitie, depressie en pijn in vergelijking met placebo (n = 104) onderzocht.³² Het effect op cognitie, depressie en pijn werd gemeten aan de hand van verschillende cognitieve testen, de CGI, de GDS, de 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS17) en de VAS (Visueel Analoge Schaal) score. De gemiddelde HDRS17 score was bij aanvang van de studie 18,8 respectievelijk 18,9 in de duloxetine- en placebogroep. De gemiddelde verbetering van de HDRS17 score aan het einde van de studieperiode was 6,49 respectievelijk 3,72 punten. 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.

Ondanks de lage respons- en remissie percentages concludeerden de auteurs dat duloxetine 60 mg per dag effectief was voor de behandeling van patiënten ouder dan 65 jaar met een 'major depression'.

In een subgroep analyse van Wohlreich et al. (2009) werd de effectiviteit van duloxetine 60 mg (n = 114) per dag in vergelijking met placebo (n = 55) voor de behandeling van depressieve patiënten met artritis onderzocht.³³ De gemiddelde HDRS17 score aan het begin van de studie was 18,8. De auteurs concludeerden dat behandeling met duloxetine 60 mg in vergelijking met placebo de ernst van depressieve symptomen significant meer verminderd (verbetering met gemiddeld 6,38 punten in vergelijking met 3,47 punten). Deze verbetering werd niet significant beïnvloedt door de aan- of afwezigheid van de comorbiditeit artritis.

In een subgroep analyse van Wise et al. (2007) werd de impact van de comorbiditeiten artritis (55,3% van de patiënten), diabetes (14,8%) en vasculaire aandoeningen (36%) op de effectiviteit en verdraagbaarheid van duloxetine 60 mg voor de behandeling van ouderen met een 'major depression' onderzocht.³⁴ 74,9% van alle patiënten had tenminste één van de genoemde comorbiditeiten. De uitkomstmaten werden niet significant beïnvloedt door de aan- of afwezigheid van de comorbiditeiten. Ondanks de lage respons- en remissie percentages, concludeerden de auteurs dat duloxetine 60 mg effectief was bij de behandeling van depressieve ouderen met en zonder comorbiditeiten.

In studies van Tollefson et al. (1993) en Tollefson et al. (1995) (n = 671, gemiddelde leeftijd 67,7 jaar) werd de effectiviteit van fluoxetine 20 mg (n=335) gedurende zes weken vergeleken met placebo (n=336).^{35,36} Op basis van de HDRS21 score gaf fluoxetine 20 mg, aan het einde van de studieperiode, een bescheiden maar significant betere respons in vergelijking met placebo. Het percentage responders was 44% in de fluoxetinesgroep in vergelijking met 32% in de placebogroep. In beide groepen waren de remissiepercentages laag, maar wel significant verschillend in het voordeel van fluoxetine (32% vs. 19%; p<0,001).

Een cohort studie van Wakelin et al. (1986) liet zien dat fluvoxamine in verschillende studies met placebo en imipramine werd vergeleken (n = 636).³⁷ Van de geïncludeerde patiënten waren 76 patiënten tussen de 60 en 71 jaar oud. De depressieve patiënten werden gedurende vier weken behandeld met fluvoxamine (n = 33), imipramine (n = 29) en placebo (n = 14). Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders, gedefinieerd als de som van een CGI score van 1

(very much improved) en 2 (much improved), 79% voor fluvoxamine, 65% voor imipramine en 25% voor placebo. De auteurs concludeerden dat op basis van de HDRS17 en CGI schaal fluvoxamine en imipramine in week vier superieur waren aan placebo.

In een RCT van Burrows et al. (2002) ($n = 24$) werd, gedurende acht weken, de effectiviteit van paroxetine 10-30 mg vergeleken met placebo voor de behandeling van oude patiënten (gemiddelde leeftijd 88 jaar) met een lichte tot matige depressie.³⁸ De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HDRS17, CGI en Cornell Scale for Depression (CS). In de paroxetinegroep werd 56% van de patiënten als “very much improved” of “much improved” geclassificeerd (een CGI-C score van 1 of 2) in vergelijking met 36% in de placebogroep. Dit verschil was niet statistisch significant. De auteurs concludeerden dat paroxetine voor de behandeling van lichte tot matige depressie bij oude patiënten niet significant effectiever is dan placebo.

In een RCT werd, gedurende 12 weken, de effectiviteit van controlled-release (CR) paroxetine (tot 50 mg/dag, $n=104$, gemiddelde leeftijd 70 ± 6 , 48% vrouw), immediate-release (IR) paroxetine (tot 40 mg/dag, $n=106$, gemiddelde leeftijd 70 ± 7 , 57% vrouw) en vergeleken met placebo ($n=109$, gemiddelde leeftijd 69 ± 5 , 63% vrouw) voor de behandeling van ouderen met een late-life depressie.³⁹ De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HAMD-17 en CGI score. Respons (CGI score van 1 of 2), werd in 72% in de paroxetine-CR, ($p<0.02$ ten opzichte van placebo), 65% in de paroxetine-IR ($p=0.06$ ten opzichte van placebo) en 52% in de placebogroep behaald. 43%, 44% en 26% van de patiënten in de paroxetine-CR, paroxetine-IR en placebogroep bereikte remissie (HADM17 totale score ≤ 7 , $p<0.01$). De auteurs concludeerden dat paroxetine-CR en -IR significant effectiever zijn voor de behandeling van ouderen met een latelife depressie dan placebo.

Sertraline 50-100mg per dag werd bij 360 depressieve ouderen (leeftijd 70 ± 7 jaar, 54% vrouw) gedurende acht weken vergeleken met placebo ($n=368$, leeftijd 70 ± 7 jaar, 58% vrouw).⁴⁰ De daling van baseline tot het eind van de studie na 8 weken bedroeg in de intention-to-treat analyse op de HDRS17 -7,4 bij sertraline en -6,6 bij placebo ($p=0.01$), op de CGI severity score -1,0 met sertraline en -0,8 bij placebo ($p=0.009$). Het verschil in respons, gedefinieerd als een daling op de HAM-D van 50% of groter, was bij sertraline 35% en bij placebo 26% van de patiënten.

Een placebo gecontroleerde studie bij depressieve ouderen met en zonder dementie ($n= 149$, leeftijd > 65 jaar) toonde dat citalopram effectief was voor de behandeling van depressie in vergelijking met placebo, zowel op de Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD), de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) en de Clinical Global Impression (CGI).⁴¹

Een placebo gecontroleerde studie ($n=66$, gemiddelde leeftijd 67 jaar, range 25-80 jaar) liet zien dat patiënten met een depressie na een beroerte significant ($p<0.05$) beter herstelden op de HAMD en de Melancholia Scale (MES) na behandeling met citalopram 10-40 mg dan met placebo.⁴²

Citalopram (20-60 mg) met placebo, methylfenidaat met placebo (5-40 mg) of de combinatie van citalopram met methylfenidaat werd bij depressieve patiënten met gemiddelde leeftijd van 69,7 jaar ($\pm 7,3$) vergeleken.⁴³ Alle groepen verbeterden significant op de ernst van de depressie op de HAMD en in cognitief functioneren. De verbetering trad sneller op bij de combinatie van citalopram en methylphenidaat dan in de citalopram en placebo groep of de methylfenidaat en placebogroep in de eerste 4 weken.

Fluoxetine (hoeveelheid niet bekend, $n=21$, % vrouw niet bekend) is vergeleken met placebo ($n=21$) bij ouderen (leeftijd niet bekend) gedurende 8 weken in een dubbelblinde trial.⁴⁴ De response rates op de HAMD-17 waren niet significant beter voor fluoxetine (67%) vergeleken met placebo (38%, $p=0,12$).

In een secundaire analyse bij patiënten die meer dan 5 weken aan het onderzoek deelnamen (n=37), werd een significante verbetering in de stemming aangetoond bij het gebruik van fluoxetine (p=0,02).

Fluvoxamine (150 mg) werd bij dementerende ouderen (n=22, leeftijd ≥ 65 jaar) vergeleken met placebo (n=24) op effectiviteit in cognitief functioneren en gedragsverandering.⁴⁵ In deze dubbelblinde studie waren na 6 weken behandeling respectievelijk 14 en 15 patiënten bestudeerd die de behandeling voltooiden. Voor fluvoxamine werd geen significante verbetering aangetoond voor cognitief functioneren of veranderingen in gedrag.

Number needed to treat

De number needed to treat (NNT) geeft het aantal patiënten aan dat behandeld moet worden met het onderzochte middel ten opzichte placebo, om 1 event meer te voorkomen gedurende de studieperiode.

De NNT is voor citalopram: NNT=3 ($\geq 50\%$ verbetering op MADRS), NNT=4 (CGI verbetering).⁴⁶ Voor duloxetine is de NNT: 6 voor respons ($\geq 50\%$ verbetering van de HAM-D), NNT: 8 voor remissie (HAM-D score ≤ 7) en NNT: 6 voor CGI score (post-baseline waarde van 1= normaal, niet ziek) of 2= licht ziek).⁴⁷ De number needed to treat voor fluvoxamine (n=33, 60-71 jaar) voor ouderen werd berekend voor CGI (goed verbeterd): NNT=2.^{37,46}

Paroxetine: De NNT voor bereiken van remissie ten opzichte van placebo is 6.³⁹ Het verschil in respons, gedefinieerd als een daling op de HAM-D van 50% of groter was bij sertraline 35% en bij placebo 26%. De NNT bedraagt bij ouderen 11 over een periode van 8 weken.⁴⁰ Voor de andere tweede generatie antidepressiva was de NNT niet te bepalen voor ouderen.

Time to benefit

Voor alle tweede generatie antidepressiva geldt dat het 4 weken tot 3 maanden kan duren tot het effect is bereikt.

Conclusie

Bij kwetsbare ouderen zijn slechts een beperkt aantal studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende tweede generatie antidepressiva onderling is vergeleken.

Voor alle tweede generatie antidepressiva, behalve mirtazapine, zijn placebo gecontroleerde studies beschikbaar die laten zien dat tweede generatie antidepressiva superieur zijn aan placebo voor de behandeling van depressieve ouderen. Voor de antidepressiva escitalopram, fluoxetine, venlafaxine en paroxetine zijn echter ook placebo gecontroleerde studies beschikbaar waarin effectiviteit niet wordt aangetoond.

Vier reviews laten zien dat tweede generatie antidepressiva effectief zijn voor de behandeling van ouderen met een 'major depression'. In de meeste geïnccludeerde studies was de studieperiode echter van korte duur (vier tot zes weken) en waren weinig ouderen boven de 75 jaar geïnccludeerd. Twee reviews laten zien dat tweede generatie antidepressiva niet effectief zijn voor de behandeling van demente ouderen met een depressie.

Geconcludeerd kan worden dat de evidence voor effectiviteit van tweede generatie antidepressiva bij de behandeling van ouderen met een depressie beperkt is. Op basis van de beschikbare studies kan geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen de tweede generatie antidepressiva worden aangetoond. De effectiviteit van tweede generatie antidepressiva bij depressieve ouderen met dementie is niet aangetoond. Met name voor escitalopram geldt dat er aantoonbaar geen effectiviteit is bij ouderen met een depressie, hierdoor wordt escitalopram niet aangeraden door Ephor voor ouderen met een depressie en is de kleurcodering aangepast van wit naar oranje.

5.2 Veiligheid

In een population based cohort studie van Coupland et al. (2011) ($n = 60.746$, gemiddelde leeftijd $75 \pm 7,6$ jaar) werd de relatie tussen de behandeling met verschillende klassen antidepressiva en het risico op potentieel levensbedreigende aandoeningen bij depressieve ouderen onderzocht.⁴⁸ De mediane duur van de behandeling bedroeg 364 dagen. De vooraf gespecificeerde uitkomstmaten waren mortaliteit door alle oorzaken, tentamen suïcide/zelfbeschadiging, myocard infarct, beroerte/ TIA, vallen, fracturen, hoge gastrointestinale bloedingen, epilepsie/ convulsies, verkeersongelukken, bijwerkingen en hyponatriëmie. SSRI's werden het meest voorgeschreven, gevolgd door de TCA's, overige antidepressiva en MAO-remmers (54,7% respectievelijk 31,6%, 13,5% en 0,2%). Vanwege de lage prescriptiecijfers werden patiënten behandeld met MAO-remmers uitgesloten voor verdere analyse. De TCA's werden in vergelijking met de overige klassen antidepressiva in lage doseringen voorgeschreven. 70% van de TCA gebruikers werd behandeld met $\leq 50\%$ van de standaarddagdosering 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 suïcide/zelfbeschadiging, beroerte/ TIA, fracturen en epilepsie/ convulsies.

Trazodon is geassocieerd met het hoogste risico (adjusted Hazard Ratio (HR): 1,8; 1,6-2,1) van alle antidepressiva op alle soorten sterfte en een hoog risico (adjusted HR: 4,8; 2,5-8,8) op zelfmoord vergeleken met geen gebruik van antidepressiva. Trazodon werd geassocieerd met een significant verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen (adjusted HR: 1,7; 1,1-2,8).

Venlafaxine werd geassocieerd met het hoogste risico voor beroerte/TIA, fracturen en epilepsie/convulsies en één van de hoogste risico's op mortaliteit door alle oorzaken en tentamen suïcide/zelfbeschadiging in vergelijking met de overige antidepressiva. Mirtazapine werd geassocieerd met het hoogste aangepaste hazard ratio voor tentamen suïcide/ zelfbeschadiging en één van de hoogste hazard ratio's voor mortaliteit door alle oorzaken en beroerte/ TIA. De auteurs concludeerden dat bij het voorschrijven van antidepressiva de risico's en voordelen van de verschillende geneesmiddelen zorgvuldig dienen te worden geëvalueerd. Er zijn 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.

De veiligheid van duloxetine 60 mg per dag werd bij ouderen van 65-90 jaar ($n = 207$) gedurende acht weken vergeleken met placebo ($n = 104$). 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 ($p=0,84$).^{32,49}

In een studie van Schatzberg et al. (2002) werd gedurende acht weken de effectiviteit en verdraagbaarheid van mirtazapine ($n = 126$, 25,7 mg) in vergelijking met paroxetine ($n = 120$, 26,5 mg) onderzocht voor de behandeling van depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd 72 jaar).¹⁷ De verdraagbaarheid werd gemeten aan de hand van ongewenste voorvallen. Gedurende de studieperiode rapporteerde in totaal 79,7% respectievelijk 82,5% van de patiënten in de mirtazapine- en paroxetinegroep een, aan de behandeling gerelateerde, ongewenste gebeurtenis. In totaal beëindigden gedurende de eerste acht weken 22,7% respectievelijk 31% van de patiënten in de mirtazapine- en paroxetinegroep de behandeling vanwege bijwerkingen.

In een RCT van Oslin et al. (1996) ($n = 52$) werd gedurende tien weken de effectiviteit en veiligheid van venlafaxine (< 150 mg per dag) vergeleken met sertraline (< 100 mg per dag) voor

de behandeling van depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd 82,5 jaar).²³ In de venlafaxinegroep beëindigden meer patiënten de behandeling vroegtijdig in vergelijking met de sertralinegroep (17/27 vs. 5/25). De effectiviteit van beide behandelingen was niet significant verschillend. De auteurs concludeerden dat venlafaxine in vergelijking met sertraline minder goed werd verdragen en hierdoor mogelijk minder veilig is dan sertraline.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie van Kasper et al. (2005) is escitalopram (10 mg, n=173) gedurende 8 weken vergeleken met fluoxetine (20 mg, n=164) en placebo (n=180) bij ouderen (gemiddelde leeftijd 75 jaar).²⁶ Het percentage dat moest stoppen vanwege bijwerkingen was hoger bij escitalopram (10%) en fluoxetine (12%) in vergelijking met placebo (3%).

In een RCT van Newhouse et al. (2000) is fluoxetine (20-40 mg, n=119, 67±6 jaar) gedurende 12 weken vergeleken met sertraline (50-100 mg, n=117, 68±5 jaar).¹³ Het percentage patiënten dat niet meer mee kon doen aan het onderzoek vanwege bijwerkingen was hoger voor fluoxetine (21%) dan voor sertraline (17%, p=0,51)). In een subanalyse van de hierboven beschreven studie werd fluoxetine (20-40 mg, n=33, 74±4 jaar) vergeleken met sertraline (50-100 mg, n=42, 75±5 jaar) bij patiënten tussen de 70-93 jaar oud. Het percentage patiënten dat moest stoppen vanwege bijwerkingen was hoger voor fluoxetine (30%) dan voor sertraline (19%, p=0,29).¹⁴

Fluoxetine (20 mg, n=39) is in een dubbelblinde klinische trial gedurende 6 weken vergeleken met placebo (n=29) bij relatief jonge ouderen (>60 jaar). Er was geen significant verschil in het stoppen met het onderzoek vanwege bijwerkingen voor fluoxetine (12%) vergeleken met placebo (9%).^{35,36}

In een dubbelblind gerandomiseerde trial is fluvoxamine (50-200 mg, n=33) gedurende 6 weken vergeleken met dosulepine (50-200 mg, n=52) bij ouderen (> 64 jaar). Vanwege bijwerkingen stopten in elke groep 2 personen met de studie.⁵⁰

Fluvoxamine (200 mg, n=39, leeftijd 68±4 jaar) is ook in een dubbelblinde gerandomiseerde studie gedurende 7 weken vergeleken met sertraline (150 mg, n=45, leeftijd: 68±6 jaar). Er was nauwelijks verschil in het percentage patiënten met fluvoxamine (3%) en sertraline (7%) dat stopte vanwege bijwerkingen.¹⁸

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie van Banjaree et al. (2011) is mirtazapine (24 mg, n=108, leeftijd: 79±8 jaar) gedurende 39 weken vergeleken met sertraline (70 mg, n=107, leeftijd: 80±8 jaar) en placebo (n=111, leeftijd: 79±9 jaar).²² In de placebogroep waren er minder bijwerkingen (26%) vergeleken met het gebruik van mirtazapine (41%, p=0,031) of sertraline (43%, p=0,01). Het percentage patiënten dat stopte met de studie door bijwerkingen is niet vermeld.

In een dubbelblinde studie is sertraline (50-100 mg, n=360) bij ouderen (leeftijd 70±6,8 jaar) gedurende acht weken vergeleken met placebo (n=368, leeftijd 70±6,6 jaar). Vanwege bijwerkingen stopte 8% van de patiënten in de sertralinegroep in vergelijking met 2% in de placebogroep vroegtijdig met de behandeling.⁴⁰

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie is venlafaxine (37,5-131,25 mg, n=14, 78±7 jaar) gedurende 6 weken vergeleken met placebo (n=17, 78±6 jaar). Er was geen statistische significant verschil in het aantal bijwerkingen dat optrad bij het gebruik van venlafaxine (15%) of placebo (8% p=0,10).²⁴

In een gerandomiseerde singel-blinde studie is venlafaxine (165 mg, range 75-300 mg, n=15) gedurende 8 weken met paroxetine (26 mg, range 10-60 mg, n=15) bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 76 jaar) die niet adequaat reageerden op tenminste twee eerdere behandelingen met antidepressiva vergeleken. Er waren geen patiënten die moesten stoppen vanwege bijwerkingen.¹⁹

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie is venlafaxine (75-150 mg) gedurende 6 maanden, vergeleken met citalopram (10-20 mg) bij 118 oudere patiënten (64-89 jaar). Bijwerkingen kwamen vergelijkbaar voor bij beide middelen.¹¹

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie is venlafaxine (75-375 mg, n=40, leeftijd 72±7 jaar) gedurende 12 weken bij ouderen vergeleken met nortriptyline (25-200 mg, n=41, leeftijd 73±8 jaar). Het aantal en de ernst van de bijwerkingen waren niet statistisch verschillend.²⁵

5.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen

De tweede generatie antidepressiva hebben als geneesmiddelgroep een aantal bijwerkingen gemeen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maagdarmklachten zoals misselijkheid, diarree en obstipatie, hoofdpijn, anorexie, agitatie, slapeloosheid en bloedingen. Deze bijwerkingen zijn veelal het gevolg van stimulatie van de serotonine receptoren. Overige bijwerkingen van tweede generatie antidepressiva zijn slaperigheid, tremoren, autonome effecten (droge mond, zweten), seksuele stoornissen, gewichtstoename en gewichtsafname. Deze bijwerkingen, met uitzondering van gewichtstoename en seksuele stoornissen, zijn in het begin van de behandeling het hevigst en verdwijnen meestal binnen een week.

Hyponatriëmie

Alle tweede generatie antidepressiva kunnen hyponatriëmie veroorzaken.⁵¹ Drie reviews laten zien dat in verscheidene retrospectieve chart reviews en case-control studies de bijwerking hyponatriëmie bij alle SSRI's en venlafaxine is gerapporteerd.^{52,53,54} De incidentie van SSRI geassocieerde hyponatriëmie varieerde tussen de 0,5% en 32% en werd het meest frequent geobserveerd bij ouderen.

Volgens Jacob et al. (2006) werd de bijwerking hyponatriëmie veelal binnen 30 dagen, maar soms ook pas na drie maanden, na start van de behandeling geobserveerd.⁵³ Volgens de auteurs werd echter in de meeste clinical trials met SSRI's de bijwerking hyponatriëmie niet gemeld. Ondanks deze observatie werd op basis van de case-reports en observationele studies geconcludeerd dat genoeg bewijs is gevonden om SSRI's te associëren met de bijwerking hyponatriëmie. Volgens de auteurs was het niet mogelijk om op basis van de huidige studies onderscheid te maken tussen de verschillende SSRI's.

Liu et al. (1996) concludeerden dat tussen januari 1980 en mei 1995 in totaal 736 case reports over de bijwerking hyponatriëmie bij gebruik van SSRI's zijn gepubliceerd.⁵⁵ Tenminste 83% van deze gepubliceerde case reports betrof patiënten ouder dan 65 jaar. De mediane tijd tot het optreden van hyponatriëmie was volgens de auteurs 13 dagen.

In de studie van Coupland et al. (2011) (n = 60.746, gemiddelde leeftijd 75 jaar) werden citalopram, escitalopram en fluoxetine geassocieerd met een significant toegenomen risico op hyponatriëmie. De auteurs vonden voor paroxetine en sertraline geen significant toegenomen risico op hyponatriëmie.⁴⁸

In een retrospectieve cohortstudie uit 9 databases in Canada (n=138.246 in SSRI en controlegroep) over de periode 2003-2012 bij ouderen boven de 65 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) was het gebruik van tweede generatie SSRI's geassocieerd met een 5x hoger risico voor ziekenhuisopname met hyponatriëmie in de eerste 30 dagen na aanvang van de medicatie (RR 5,46; 95% CI, 4,32-6,91). Voor escitalopram was dit 62/15584 [0,40%] versus 13/15584 [0,08%] voor niet-gebruikers; relatief risico 4,77; 95% CI, 2,62-8,67.⁵⁶ Congestief hartfalen en gebruik van diuretica zijn geassocieerd met een absolute toename van hyponatriëmie bij SSRI gebruik. Ook een database analyse in Zweden liet een sterke associatie zien tussen de aanvang van behandeling met escitalopram en ziekenhuisopname met hyponatriëmie (OR 2,51 [1,63-3,88]).⁵⁷

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.^{56,58,59} Volgens de Franse studie ligt de incidentie voor duloxetine hoger dan voor andere SSRI's/NSRI's: 2.79/100.000 patiënt jaren tegen 1.64 per 100.000 patiënt jaren ($p < 0.03$). Hyponatriëmie treedt vooral op gedurende de eerste 30 dagen van de behandeling en is geassocieerd met een groter risico op ziekenhuisopname.⁵⁸

Invloed op cognitieve functies

In een dubbelblinde studie van Cassano et al. (2002) ($n = 242$, gemiddelde leeftijd 75,4 jaar) werd, gedurende één jaar, het effect van paroxetine (20-40 mg per dag) en fluoxetine (20-60 mg per dag) op de cognitieve functies van depressieve ouderen onderzocht.⁶⁰ De cognitie werd onderzocht aan de hand van de Buschke Selective Reminding Test, de Blessed Information and Memory Test (BIMT), de Clifton Assessment Schedule (CLAS), de Cancellation Task Test, de Wechsler Paired Word (WPW) Test en de Mini-Mental State Examination (MMSE). Aan het eind van de studieperiode werd een significante verbetering van een aantal cognitieve functies, namelijk aandacht, geheugen en leervermogen geobserveerd. De auteurs concludeerden dat fluoxetine en paroxetine geen nadelig effect op de cognitieve functies van depressieve ouderen lieten zien.

In een studie van Finkel et al. (1999) ($n=75$, leeftijd 70-94 jaar) werd gedurende 12 weken de effectiviteit en veiligheid van fluoxetine (20-40 mg per dag) vergeleken met sertraline (50-100 mg per dag) voor de behandeling van depressieve ouderen.¹⁴ Gedurende de studieperiode gaf sertraline in vergelijking met fluoxetine een grotere verbetering van sommige cognitieve functies. De patiënten in de fluoxetinegroep hadden meer gewichtsverlies dan de patiënten in de sertralinegroep. De bijwerking trillen kwam in de sertralinegroep significant vaker voor in vergelijking met de fluoxetinegroep.

In een dubbelblinde studie van Schöne et al. (1993) ($n = 106$, gemiddelde leeftijd 74 jaar), werd paroxetine (20-40 mg per dag) gedurende zes weken vergeleken met fluoxetine (20-60 mg per dag).¹² De cognitieve functie van de patiënten werd in week 1, 3 en 6 onderzocht aan de hand van de Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG) en MMSE. In week 2, 3, 4 en 6 werd, door middel van een symptomen checklist en de rapportage van bijwerkingen, de verdraagbaarheid van beide middelen bepaald. Op basis van de SCAG score lieten paroxetine en fluoxetine een verbetering van de cognitieve functies zien. In week drie was dit effect in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep. Er werd geen significant verschil in de incidentie van bijwerkingen tussen paroxetine en fluoxetine gevonden.

Anticholinerge bijwerkingen en misselijkheid

In een studie van Schatzberg et al. (2002) werd gedurende acht weken de effectiviteit en verdraagbaarheid van mirtazapine ($n = 126$, 25,7 mg) in vergelijking met paroxetine ($n = 120$, 26,5 mg) onderzocht voor de behandeling van depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd 72 jaar).²¹ Significant meer patiënten in de mirtazapinegroep rapporteerde de bijwerkingen gewichtstoename (10,9% vs. 0%) en droge mond (26,6% vs. 10,3%). In de paroxetinegroep rapporteerden significant meer patiënten de bijwerkingen misselijkheid (19,0% vs. 6,3%), tremor (11,1% vs. 3,9%) en flatulentie (11,9% vs. 3,1%).

De veiligheid van duloxetine 60 mg per dag werd bij ouderen van 65-90 jaar ($n = 207$) gedurende acht weken vergeleken met placebo ($n = 104$). 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.^{32,49}

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie van Kasper et al. (2005) is escitalopram (10 mg, $n=173$) gedurende 8 weken vergeleken met fluoxetine (20 mg, $n=164$) en placebo ($n=180$) bij ouderen (gemiddelde leeftijd 75 jaar).²⁶ Hoofdpijn kwam vaker voor bij placebo (8%) dan bij escitalopram (5%) of fluoxetine (4%). Misselijkheid was een van de meest voorkomende bijwerking (p<0,01) bij zowel escitalopram (7%) als fluoxetine (7%) in vergelijking met placebo (2%). Diarree kwam minder voor bij escitalopram (2%) dan bij fluoxetine (5%) en placebo (5%). in een RCT is fluoxetine (20-40 mg, $n=119$, 67 ± 6 jaar) gedurende 12 weken vergeleken met sertraline (50-100 mg, $n=117$, 68 ± 5 jaar). Hoofdpijn trad op bij zowel fluoxetine (32%) als sertraline (34%). Misselijkheid trad op bij fluoxetine (19%) en sertraline (15%). Diarree trad minder op bij fluoxetine (16%) vergeleken met sertraline (22%).¹³ In een subanalyse van de hierboven beschreven studie werd fluoxetine (20-40 mg, $n=33$, 74 ± 4 jaar) vergeleken met sertraline (50-100 mg, $n=42$, 75 ± 5 jaar) bij patiënten tussen de 70-93 jaar oud. Hoofdpijn kwam hier iets vaker voor bij fluoxetine (33%) dan bij sertraline (24%). Misselijkheid kwam iets minder vaak voor bij fluoxetine (15%) vergeleken met sertraline (17%).¹⁴

In een dubbelblind gerandomiseerde trial van Rahman et al. (1991) is fluvoxamine (50-200 mg, $n=33$) is trial gedurende 6 weken vergeleken met dosulepine (50-200 mg, $n=52$) bij ouderen (> 64 jaar). Hoofdpijn kwam voor bij beide middelen (percentages niet beschikbaar).⁵⁰ Een droge mond kwam alleen voor bij het gebruik van dosulepine. Constipatie kwam voor bij beide middelen (percentages niet beschikbaar). Fluvoxamine (hoeveelheid niet bekend, $n=33$) is in een dubbelblinde studie gedurende 4 weken vergeleken met imipramine (hoeveelheid niet bekend, $n=29$) en placebo ($n=14$) bij ouderen tussen de 60 en 71 jaar. Misselijkheid was de meest voorkomende bijwerking bij fluvoxamine (percentage niet beschikbaar).³⁷

In een dubbelblinde studie is sertraline (50-100 mg, $n=360$) bij ouderen (leeftijd $70 \pm 6,8$ jaar) gedurende acht weken vergeleken met placebo ($n=368$, leeftijd $70 \pm 6,6$ jaar). Hoofdpijn kwam vaker voor bij sertraline (17%) in vergelijking met placebo (13%, $p \leq 0,05$). Een droge mond kwam vergelijkbaar voor bij sertraline (8%) en placebo (6%). Misselijkheid kwam vaker voor bij sertraline (16%) in vergelijking met placebo (5%, $p \leq 0,05$). Diarree kwam vaker voor bij sertraline (19%) in vergelijking met placebo (7%, $p \leq 0,05$).⁴⁰

in een gerandomiseerde singel-blinde studie is venlafaxine (165 mg, range 75-300 mg, $n=15$) gedurende 8 weken met paroxetine (26 mg, range 10-60 mg, $n=15$) bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 76 jaar) die niet adequaat reageerden op tenminste twee eerdere behandelingen met antidepressiva vergeleken. Een droge mond kwam vergelijkbaar voor bij venlafaxine (20%) en paroxetine (33%). Misselijkheid kwam vergelijkbaar voor bij venlafaxine (26%) en paroxetine (33%). Constipatie kwam vergelijkbaar voor bij venlafaxine (20%) en paroxetine (20%).¹⁹

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie is venlafaxine (37,5-131,25 mg, $n=14$, 78 ± 7 jaar) gedurende 6 weken vergeleken met placebo ($n=17$, 78 ± 6 jaar).²⁴ Misselijkheid kwam eenmaal voor bij venlafaxine en ook eenmaal bij placebo. Diarree kwam eenmaal voor bij venlafaxine en niet bij placebo.

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie is venlafaxine (75-150 mg) gedurende 6 maanden, vergeleken met citalopram (10-20 mg) bij 118 oudere patiënten (64-89 jaar). Misselijkheid trad vaker op bij het gebruik van venlafaxine (percentage niet beschikbaar).¹¹

In een dubbelblinde parallelgroep studie is fluoxetine (20-60 mg, $n=52$) gedurende 6 weken vergeleken met paroxetine (20-40 mg, $n=54$), bij ouderen (≥ 65 jaar). Bijwerkingen die optraden waren voornamelijk gastro-intestinaal van aard en verschilden niet significant tussen fluoxetine en paroxetine.¹²

Cardiale bijwerkingen

In een studie in de praktijk liet het gebruik van fluvoxamine (100 mg, n=11) gedurende 6 weken door ouderen (leeftijd niet bekend) geen cardiale bijwerkingen zien.⁶²

Number needed to harm

De number needed to harm (NNH) geeft het aantal patiënten aan dat moet worden behandeld om 1 schadelijk event (een bijwerking) te veroorzaken. Voor citalopram is de NNH berekend, bij patiënten >65 jaar is NNH = 8.⁴⁶

Conclusie

Van de in dit rapport besproken middelen zijn voor kwetsbare ouderen bij het gebruik van trazodon de bijwerkingen het ernstigste. Trazodon is geassocieerd met het hoogste risico van alle antidepressiva op alle soorten sterfte en een hoog risico op zelfmoord vergeleken met geen gebruik van antidepressiva. Daarnaast werd trazodon geassocieerd met een significant verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen en vallen. Venlafaxine werd geassocieerd met het hoogste risico voor beroerte/TIA, fractures en epilepsie/ convulsies en één van de hoogste risico's op mortaliteit door alle oorzaken en tentamen suicide/ zelfbeschadiging in vergelijking met de overige antidepressiva. Mirtazapine werd geassocieerd met het hoogste aangepaste hazard ratio voor tentamen suicide/ zelfbeschadiging en één van de hoogste hazard ratio's voor mortaliteit door alle oorzaken en beroerte/ TIA.

In de oudere populatie bestaat er verder bij het gebruik van alle SRI's een verhoogd risico op de bijwerking hyponatriëmie. Hyponatriëmie treedt vooral op gedurende de eerste 30 dagen van de behandeling en is geassocieerd met een groter risico op ziekenhuisopname. In vergelijking met placebo treden bij SRIs significant vaker anticholinerge bijwerkingen op, zoals een droge mond, misselijkheid en diarree. Bij citalopram en escitalopram moet er opgepast worden voor QT-verlenging.

Studies naar het effect van tweede generatie antidepressiva op de cognitie laten geen negatief effect zien, in enkele gevallen lijkt een verbetering van de cognitie op te treden. Voor het effect op het hart zijn er zeer weinig studies beschikbaar, bij een studie in de praktijk bij ouderen traden geen cardiale bijwerkingen op.

5.2.2 Interactie-potentieel

Voor de bepaling van de relevantie van een geneesmiddelinteractie, is de KNMP Kennisbank geraadpleegd.⁶³ Wanneer een geneesmiddelinteractie in de kennisbank is opgenomen met ja, er is een interactie, en ja er moet een actie volgen, is de interactie als klinisch relevant beschouwd. In tabel 2 zijn de KNMP-kennisbank geneesmiddelinteracties "Ja/Ja" vermeld:

Tabel 2 - Overzicht van de interacties bij SRIs

	Interacties	Ci	Du	Es	Flu	Flu v	Mi	Pa	Se	Tr	Ve
1.	Antidepressiva tricyclisch + SSRI's/ duloxetine	X	X	X	X	X		X	X	X	
2.	MAO-remmers + antidepressiva serotonergwerkend	X	X	X	X	X		X	X		X
3.	Moclobemide + antidepressiva serotonergwerkend	X	X	X	X	X		X	X		X

4.	Sumatriptan + SSRI's	X		X	X	X		X	X		
5.	SSRI's/ venlafaxine + tramadol	X		X	X	X		X	X		X
6.	SSRI's/ venlafaxine + linezolid	X		X	X	X		X	X		X
7.	SSRI's/ venlafaxine + pethidine	X		X	X	X		X	X		X
8.	SSRI's + oxycodon	X		X	X	X		X	X		
9.	SSRI's + fentanyl	X		X	X	X		X	X		
10.	Paroxetine/ fluoxetine + dextromethorfan				X			X			
11.	Ritonavir + antidepressiva		X		X			X	X	X	X
12.	Saquinavir + 'let op' middelen									X	X
13.	Nelfinavir + 'let op' middelen/ gecontraïndiceerde middelen									X	X
14.	Indinavir + 'let op' middelen									X	X
15.	Lopinavir + 'let op' middelen/ gecontraïndiceerde middelen									X	X
16.	Atazanavir + 'let op' middelen/ gecontraïndiceerde middelen									X	X
17.	Tipranavir + 'let op' middelen									X	X
18.	Efavirenz + venlafaxine										X
19.	Cyproheptadine + SSRI's	X		X	X	X		X	X		
20.	Nevaripine + 'let op effectiviteit' middelen				X	X					
21.	Darunavir/ fosamprenavir 'let op effectiviteit' middelen							X	X	X	X
22.	Carbamazepine + enzymremmers				X	X					
23.	Dihydropyridines + CYP3A4 remmers/ cimetidine/ fluoxetine				X						
24.	Midazolam/ alprazolam + CYP3A4 remmers				X	X					
25.	Metoprolol + CYP2D6 remmers				X			X			
26.	Perfenazine + CYP2D6 remmers				X			X			
27.	Tamoxifen + SSRI's (excl. fluvoxamine)	X		X	X			X	X		
28.	Theofylline + CYP1A2 remmers					X					
29.	Agomelatine + fluvoxamine					X					
30.	Olanzapine + fluvoxamine					X					
31.	Mirtazapine + fluvoxamine					X	X				
32.	Tizanidine + CYP1A2 remmers					X					
33.	Fenytoïne + enzyminhibitoren				X						
34.	Clozapine + fluvoxamine/ fluoxetine/ sertraline				X	X			X		
35.	Pimozide + SSRI's	X		X	X	X		X	X		
36.	Cumarines + serotonine- heropnameremmers	X		X	X	X		X	X		
37.	NSAID's (excl. Coxib's) + SSRI's/ trazodon	X		X	X	X		X	X	X	
38.	SSRI's/ venlafaxine + thiazides	X		X	X	X		X	X		X
39.	QT-verlengers + QT-verlengers	X									

- TCA's, MAO-remmers, moclobemide, sumatriptan, tramadol, linezolid, pethidine, oxycodon en

fentanyl (interactie 1 t/m 10) kunnen in combinatie met een aantal tweede generatie antidepressiva het serotoninesyndroom/ serotonerge toxiciteit veroorzaken. Combinatie van deze geneesmiddelen wordt in de meeste gevallen ontraden.

- Antiretrovirale middelen (interactie 11 t/m 18) kunnen het metabolisme van bepaalde tweede generatie antidepressiva verlagen, waardoor toxiciteit kan toenemen. Nelfinavir, atazanavir en lopinavir zijn gecontraïndiceerd bij gebruik van trazodon. Gezien de indicatie van antiretrovirale middelen worden deze interacties bij de kwetsbare oude patiënt in de praktijk niet als groot beschouwd.
- Cyproheptadine, nevaripine, darunavir en fosamprenavir kunnen de effectiviteit van sommige tweede generatie antidepressiva verminderen.
- Door de CYP3A4 remmende antidepressiva fluoxetine en fluvoxamine kunnen de carbamazepine-, dihydropyridine-, alprazolam- en midazolamspiegels stijgen. De CYP2D6 remmende antidepressiva fluoxetine en paroxetine kunnen de metoprolol- en perfenazinespiegels laten stijgen. SSRI's (uitgezonderd fluvoxamine) kunnen, door remming van CYP2D6, de vorming van de actieve endoxifenmetabooliet van tamoxifen verlagen. Combinatie van deze geneesmiddelen wordt vooralsnog ontraden. Fluvoxamine remt CYP1A2 waardoor de theofylline-, agomelatine-, olanzapine-, mirtazapine- en tizanidinespiegels kunnen stijgen. Tweede generatie antidepressiva (uitgezonderd mirtazapine en venlafaxine) remmen het metabolisme van TCA's en trazodon, waarschijnlijk door remming van CYP2D6 of CYP1A2. Geadviseerd wordt om de therapeutische respons te controleren. Door remming van het enzym CYP2C9 en CYP2C19 kan fluoxetine de fenytoïnespiegel laten stijgen. Door combinatie van fluoxetine, fluvoxamine en sertraline met clozapine kan de clozapinespiegel stijgen, mogelijk door remming van CYP1A2 en CYP2C19. De interactie is echter niet te verklaren op basis van remming van deze enzymen alleen. De pimozidespiegel kan stijgen door combinatie met bepaalde tweede generatie antidepressiva, waarschijnlijk door CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2 remming. Hierdoor kunnen mogelijk ernstige hartritmestoornissen optreden.
- De effectiviteit van cumarines kan toenemen door combinatie met bepaalde tweede generatie antidepressiva. Hierdoor neemt de stollingstijd toe.
- Bij gebruik van SSRI's neemt het risico op maagdarmbloedingen toe als gelijktijdig een NSAID wordt gebruikt. Overweeg in dit geval maagprotectie volgens de vigerende richtlijnen.
- Tweede generatie antidepressiva (uitgezonderd duloxetine, mirtazapine en trazodon) en thiazide diuretica kunnen beiden hyponatriëmie veroorzaken. Bij gelijktijdig gebruik is het risico op hyponatriëmie verhoogd.
- Citalopram is geassocieerd met een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval. Het gebruik van citalopram met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen is gecontraïndiceerd.

Conclusie van Ephor

Mirtazapine heeft in vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva het laagste interactiepotentieel, gevolgd door duloxetine en trazodon. Fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine hebben voornamelijk vanwege remming van enzymen van het cytochroom P450 systeem het grootste interactiepotentieel. (zie ook paragraaf 5.2.4)

5.2.3 Belangrijke contra-indicaties

Voor de bepaling van de relevantie van een contra-indicatie, is de KNMP Kennisbank geraadpleegd.⁶³ Wanneer een contra-indicatie in de kennisbank is opgenomen met ja, er is een contra-indicatie, en ja er moet een actie volgen, is de contra-indicatie als klinisch relevant beschouwd.

- Alle tweede generatie antidepressiva kunnen bij epilepsiepatiënten de convulsiedrempel verlagen en zijn daarom gecontra-indiceerd bij epilepsie. Geadviseerd wordt om bij de eerste uitgifte van een tweede generatie antidepressivum met een zo laag mogelijke dosis te starten en om een zo laag mogelijke onderhoudsdosering aan te houden.
- Alle serotonerge antidepressiva kunnen een verstoring van de bloedstolling geven waardoor gastro-intestinale bloedingen langer kunnen aanhouden. Het bleedingsrisico is extra verhoogd bij patiënten > 60 jaar. Alle tweede generatie antidepressiva (met uitzondering van duloxetine en mirtazapine) zijn daarom gecontra-indiceerd bij ulcus pepticum. Geadviseerd wordt om maagprotectie voor te schrijven of een alternatief te overwegen.
- Citalopram, escitalopram en venlafaxine kunnen verlenging van het QT-interval veroorzaken, waardoor het risico op het optreden van ernstige hartritmestoornissen is verhoogd. Bij patiënten met lang-QT-intervalsyndroom zijn citalopram, escitalopram en venlafaxine gecontra-indiceerd.
- Fluoxetine, paroxetine, sertraline en trazodon kunnen bij patiënten met aangeboren lang QT-intervalsyndroom (LQTS) hartritmestoornissen veroorzaken. Deze geneesmiddelen zijn bij patiënten met aangeboren LQTS gecontra-indiceerd. Bij verworven LQTS mogen deze geneesmiddelen wel afgeleverd worden.
- Fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine kunnen bij patiënten met het Brugada-syndroom een afwijkend ECG veroorzaken. Deze geneesmiddelen worden daarom bij voorkeur vermeden bij patiënten met het Brugada-syndroom.
- De SSRI's citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline kunnen hypoglykemie veroorzaken en zijn daarom gecontra-indiceerd bij diabetes mellitus. Geadviseerd wordt om in het begin van de behandeling de bloedglucoseconcentratie extra te controleren en alert te zijn op de symptomen van een hypoglykemie.
- Trazodon kan een acute aanval van porfyrie uitlokken. Of dit gebeurt hangt mede af van de gevoeligheid van de patiënt en de ernst van de ziekte. Trazodon is daarom gecontra-indiceerd bij patiënten met porfyrie.
- Trazodon en mirtazapine kunnen, vanwege een zwakke anticholinerge werking, urineretentie veroorzaken. Om die reden zijn trazodon en mirtazapine gecontra-indiceerd bij prostaathyperplasie.

Conclusie van Ephor

Van alle genoemde contra-indicaties is prostaathyperplasie voor specifiek de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Deze contra-indicatie geldt alleen voor trazodon en mirtazapine. Duloxetine heeft in vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva de minste contra-indicaties.

5.2.4 Farmacokinetiek

- In vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva heeft fluoxetine een zeer lange eliminatiehalfwaardetijd (twee tot vier dagen). De actieve metaboliet van fluoxetine,

norfluoxetine, heeft dezelfde farmacologische eigenschappen als fluoxetine en een eliminatiehalfwaardetijd van 4 tot 16 dagen. De lange eliminatiehalfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine zijn van belang wanneer een patiënt naar een ander antidepressivum wordt omgezet waardoor mogelijk een wash-out periode is vereist. Trazodon en venlafaxine hebben in vergelijking met de overige tweede generatie antidepressiva de kortste eliminatie-halfwaardetijden (5 tot 9 uur respectievelijk 5 uur). Deze korte eliminatiehalfwaardetijden hebben invloed op de doseringsfrequentie van beide geneesmiddelen.

- Vanwege remming van diverse enzymen van het cytochroom P450 systeem kunnen bepaalde tweede generatie antidepressiva relevante interacties veroorzaken (zie paragraaf 5.2.2).
 - CYP1A2: Fluvoxamine is een inhibitor en substraat van dit enzym.
 - CYP2C9: Fluvoxamine en sertraline zijn inhibitors en fluoxetine is substraat van dit enzym.
 - CYP2C19: Fluoxetine en fluvoxamine zijn inhibitors en citalopram is substraat van dit enzym.
 - CYP2D6: Tweede generatie antidepressiva (uitgezonderd mirtazapine, trazodon en venlafaxine) inhiberen dit enzym in verschillende mate. Fluoxetine en paroxetine zijn de meest potente inhibitors en citalopram, escitalopram en sertraline remmen dit enzym enigszins. Duloxetine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en venlafaxine zijn substraat van dit enzym.
 - CYP3A4: Fluvoxamine en de metaboliet van fluoxetine, norfluoxetine, zijn inhibitors en trazodon is substraat van dit enzym.
- Verminderde nierfunctie: Volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP neemt bij een verminderde nierfunctie de klaring van venlafaxine en de O-desmethylnmetaboliet af en is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd. Hierdoor is het risico op bijwerkingen verhoogd. Geadviseerd wordt om bij een creatinineklaring tussen de 10 en 30 ml/min de dosering met 50% te verlagen.⁶⁴ Volgens het wetenschappelijk instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring > 10 ml/min aanpassing van de dosis of het doseerinterval van citalopram, duloxetine, fluvoxamine, paroxetine en mirtazapine niet noodzakelijk. Voor de antidepressiva escitalopram, fluoxetine, sertraline en trazodon is geen advies van het wetenschappelijk instituut van de KNMP beschikbaar.
- Ouderen: Het wetenschappelijk instituut van de KNMP adviseert om bij ouderen de dosering van citalopram, escitalopram, fluoxetine en paroxetine aan te passen.⁶⁵
 - Citalopram: maximaal 20 mg per dag
 - Escitalopram: maximaal 10 mg per dag
 - Fluoxetine: maximaal 60 mg per dag
 - Paroxetine: maximaal 40 mg per dag

Diverse reviews laten zien dat de farmacokinetiek van citalopram leeftijdsafhankelijk is, waardoor bij ouderen de eliminatiehalfwaardetijd verlengd en de plasmaconcentratie verhoogd kan zijn.^{66,67,68}

Conclusie van Ephor

De halfwaardetijden zijn gemiddeld, met uitzondering van (nor-)fluoxetine. Bij nierfalen wordt een doseringsvermindering geadviseerd voor venlafaxine. Voor ouderen is een doseringsadvies vastgesteld voor citalopram, escitalopram, fluoxetine en paroxetine.

5.2.5 Farmacodynamiek

Anticholinerge bijwerkingen

Alle tweede generatie antidepressiva hebben een zwak anticholinerge werking en kunnen bijwerkingen als droge mond, obstipatie, slaperigheid, accommodatiestoornissen, verwardheid en urineretentie veroorzaken.⁴⁰ In een studie van Chew et al. (2008) werd van 107, vaak aan ouderen voorgeschreven, geneesmiddelen de anticholinerge activiteit bepaald.⁶⁹ De anticholinerge activiteit werd in vitro bepaald aan de hand van een radioreceptor assay. De auteurs classificeerden de antidepressiva sertraline, trazodon en venlafaxine (in therapeutische dosering) als geneesmiddelen zonder anticholinerge activiteit. Duloxetine werd geclassificeerd als geneesmiddel met geen of minimale anticholinerge activiteit bij therapeutische doseringen. Citalopram, escitalopram, fluoxetine en mirtazapine werden als geneesmiddelen met een lage anticholinerge activiteit bij therapeutische doseringen geclassificeerd. Paroxetine werd geclassificeerd als geneesmiddel met matige anticholinerge activiteit.

Invloed op de valneiging en motorische functies

Alle tweede generatie antidepressiva kunnen slaperigheid, duizeligheid, orthostatische hypotensie, spierzwakte en accommodatie stoornissen veroorzaken.⁴⁰ Daarnaast kunnen SSRI's na enkele dagen tot maanden na start van de behandeling verscheidene bewegingsstoornissen, zoals tremor, akathisie, dyskinesie, dystonie, parkinsonisme en tardieve dyskinesie veroorzaken.⁷⁰ Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Een retrospectieve studie van Caley et al. (1992) liet zien dat fluoxetine (10-40 mg) de symptomen van Parkinson in 20 van de 23 (87%) van de behandelde patiënten (gemiddelde leeftijd 69 jaar) niet verergerd.⁷¹ Drie patiënten ervoeren wel een lichte tot matige verergering van akinesie, tremor, rigiditeit en/of looppatroon. Bij het gebruik van SSRI's, vooral boven de leeftijd van 50 jaar, is het risico op botfracturen tweemaal verhoogd.^{51,72} Thapa et al. (1998) onderzochten retrospectief het verband tussen het gebruik van verschillende antidepressiva en het risico op vallen (gemiddelde leeftijd 82 jaar).⁷³ De auteurs concludeerden dat alle verpleeghuispatiënten met antidepressiva een verhoogd risico op valpartijen hadden.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Alle tweede generatie antidepressiva kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken. Naast orthostatische hypotensie kunnen tweede generatie antidepressiva (uitgezonderd mirtazapine) verschillende cardiovasculaire bijwerkingen zoals tachycardie, bradycardie, hypertensie en palpitaties veroorzaken.⁵¹ Daarnaast kunnen tweede generatie antidepressiva, met uitzondering van duloxetine, fluvoxamine en mirtazapine, verlenging van het QT-interval veroorzaken en zijn daarom gecontraïndiceerd bij patiënten met een lang-QT-intervalsyndroom.^{51,65} In een studie van Martinez et al. (2010) werd onderzocht of het gebruik van venlafaxine geassocieerd kan worden met een plotselinge dood of bijna overlijden door een cardiale oorzaak in vergelijking met de antidepressiva fluoxetine, citalopram en dosulepine.⁷⁴ 207384 patiënten (leeftijd 18-89 jaar, gemiddelde leeftijd 73 jaar) werden gedurende gemiddeld 3,3 jaar vervolgd. De auteurs concludeerden dat in deze studie venlafaxine niet werd geassocieerd met een hoger risico op plotselinge dood of bijna overlijden door een cardiale oorzaak in vergelijking met fluoxetine, citalopram en dosulepine.

Invloed op hemostase

Alle serotonine heropnameremmers kunnen bloedingen, in onder andere het maagdarmkanaal,

veroorzaken. Serotonine heropnameremmers remmen de heropname van serotonine door trombocyten, waardoor het bloedingsrisico wordt verhoogd.^{51,65,75}

Invloed op cognitie

Tweede generatie antidepressiva kunnen soms verwardheid, concentratiestoornissen en hallucinaties veroorzaken.⁵¹ Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt. Zie paragraaf 5.2.1.

Invloed op de voedselinname

Tweede generatie antidepressiva kunnen vaak de bijwerkingen misselijkheid, droge mond, gewichtsafname, maagdarmklachten, smaakveranderingen, obstipatie, diarree, dyspepsie en braken veroorzaken.⁵¹ Vanwege deze bijwerkingen hebben tweede generatie antidepressiva mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

Conclusie Ephor

Alle tweede generatie antidepressiva hebben een zwak anticholinerge werking. Ze kunnen het valrisico verhogen bij ouderen door een bijwerkingen zoals orthostatische hypotensie. Bij alle middelen die in dit rapport worden besproken, met uitzondering van mirtazapine, kunnen verschillende cardiovasculaire bijwerkingen optreden. Met uitzondering van duloxetine, fluvoxamine en mirtazapine, kan verlenging van het QT-interval optreden. Bij alle in dit rapport besproken middelen kunnen vaak bijwerkingen optreden met een negatieve invloed op de voedselinname. Daarnaast kunnen bij alle middelen bloedingen optreden en soms komen bijwerkingen voor die invloed kunnen hebben op de cognitie.

5.3 Ervaring

Tweede generatie antidepressiva zijn sinds de jaren 70 van de vorige eeuw op de markt. Van de geselecteerde geneesmiddelen is trazodon het langst op de markt, namelijk sinds 1972. Het referentiegeneesmiddel paroxetine kwam later, in 1991, op de markt. Duloxetine en escitalopram zijn sinds 2004 internationaal op de markt.

Conclusie van Ephor

Met alle tweede generatie antidepressiva is voldoende ervaring opgedaan.

5.4 Gebruiksgemak

Alle tweede generatie antidepressiva (met uitzondering van trazodon) kunnen eenmaal daags gedoseerd worden. Trazodon wordt, vanwege een korte eliminatiehalfwaardetijd, twee- tot driemaal daags gedoseerd.

Conclusie van Ephor

Bij de medicamenteuze behandeling van een depressieve stoornis gaat vanwege het gebruiksgemak de voorkeur uit naar een orale toedieningsvorm die eenmaal daags gedoseerd kan worden.

5.5 Stopinformatie

Voor alle SSRIs en NSRIs geldt: onttrekkingsverschijnselen bij het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral wanneer de behandeling abrupt wordt gestopt. De meest waargenomen

ontwenningssverschijnselen zijn duizeligheid, agitatie, angst, hoofdpijn en misselijkheid. Aangeraden wordt daarom om de dosering stapsgewijs te verlagen met 25-34% per 4-6 weken. Het hervatten van de meest recent voorgeschreven dosering kan worden overwogen indien er zich onverdraagbare symptomen voordoen na het verlagen van de dosis of het stoppen van de behandeling. Daarna kan de behandelend arts doorgaan met het afbouwen van de dosis, echter in een geleidelijker tempo.⁷⁶ Alleen voor fluoxetine geldt: in lage doseringen hoeft vanwege de lange halfwaardetijd niet stapsgewijs te worden verminderd. Door de zeer lange eliminatiehalfwaardetijd daalt de plasmaconcentratie geleidelijk in de loop van de weken tot maanden.⁷⁷

Referenties

- 1 Bains J, Birks J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.:CD003944.
- 2 Nelson JC, Devanand DP. A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Antidepressant Studies In People with Depression and Dementia. JAGS 2011; 59:577-585.
- 3 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): 249-255.
- 4 Mottram PG, Wilson K, Strobl JJ. Antidepressants for depressed elderly (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.:CD003491.
- 5 Wilson K, Mottram PG, Sivananthan A, et al. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No. CD000561.
- 6 Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. J Affect Disord 1997; 46: 191-217.
- 7 Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Late-Life Depression. Drugs & Aging 2001; 18(5): 355-368.
- 8 Wilde MI, Plosker GL, Benfield P. Fluvoxamine An Updated Review of its Pharmacology, and Therapeutic Use in Depressive Illness. Drugs 1993; 46(5): 895-924.
- 9 Martin AJ, Tebbs VM, Ashford JJ. Affective disorders in general practice. Treatment of 6000 patients with fluvoxamine. Pharmatherapeutica 1987;5:40-49.
- 10 Stollmaier W, Cimander KF, Wagner W. Efficacy and tolerance of fluvoxamine (Fevarin®) in depressive syndromes in the practice. The results of a multicentred study on 2296 patients. Nervenheilkunde 1989; 8:247-252.
- 11 Allard P, Gram L, Timdahl K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19:1123-1130.
- 12 Schöne W, Ludwig M. A Double-Blind Study of Paroxetine Compared With Fluoxetine in Geriatric Patients With Major Depression. J Clin Psychopharmacol 1993;13(6, suppl 2): 34S-39S.
- 13 Newhouse PA, Krishnan RR, Doraiswamy PM, et al. A Double-Blind Comparison of Sertraline and Fluoxetine in Depressed Elderly Outpatients. J Clin Psychiatry 2000;61:559-568.

- 14 Finkel SI, Richter EM, Clary CM, et al. Comparative Efficacy of Sertraline vs. Fluoxetine in Patients Age 70 or Over With Major Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:221-227.
- 15 Trappler B, Cohen CI. Use of SSRIs in “Very Old” Depressed Nursing Home Residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6:83-89.
- 16 Falk WE, Rosenbaum JF, Otto MW. Fluoxetine Versus Trazodone in Depressed Geriatric Patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1989; 2:208-214.
- 17 Schatzberg A, Roose S. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Venlafaxine and Fluoxetine in Geriatric Outpatients With Major Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(4): 361-370.
- 18 Rossini D, Serretti A, Franchini L, et al. Sertraline Versus Fluvoxamine in the Treatment of Elderly Patients With Major Depression. *J Clin Psychopharm* 2005; 25(5): 471-475.
- 19 Mazeh D, Shahal B, Aviv A, et al. A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine in elderly patients suffering from resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6): 371-375.
- 20 Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ. Comparison study of venlafaxine and paroxetine for the treatment of depression in elderly Chinese inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 189-190.
- 21 Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Double-Blind Randomized Comparison of Mirtazapine and Paroxetine in Elderly Depressed Patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(5): 541-550.
- 22 Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTASADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 403-411.
- 23 Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, Datto CJ, Weintraub D, DiFilippo S, Katz IR. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry*. 2003 Aug;64(8):875-82.
- 24 de Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, et al.. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):36-41. Epub 2007 May 10.
- 25 Kok R. M., Nolen W.A. en Heeren T.J. Venlafaxine versus nortriptyline in the treatment of elderly depressed inpatients: a randomised, double-blind, controlled trial. *Int J Ger Psychiatry* 2007;22:1247-54.
- 26 Kasper S, de Swart H, Andersen HF. Escitalopram in the Treatment of Depressed Elderly Patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(10):884-891.
- 27 Hoyoung A, Booyeol C, Kun-Woo P, Do-Hoon K, Dong-Won Y, Chang HH, Seong YK, Seol-Heui H. The effect of escitalopram on mood and cognition in depressive Alzheimer’s disease subjects. *J of Alzheimer’s Disease* 2017; 55, issue 2:727-735.
- 28 Angermann CE, Gelbrich G, Störk, S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Böhm M, Faller H, Deckert J, Ertl G. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression. *JAMA* 2016; 315(24): 2683-2693.
- 29 Gerner R, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: a double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 1980 Jun;41(6):216-20.

- 30 Hale AS. New Antidepressants: Use in High-Risk Patients. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(8 suppl): 61-70.
- 31 Nelson JC, Dlugi K, Schneider LS. Efficacy of Second Generation Antidepressants in Late-Life Depression: A Meta-Analysis of the Evidence. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 558-567.
- 32 Raskin J, Wiltse CG, Siegel 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.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 Tollefson GD, Holman SL. Analysis of the Hamilton Depression Rating Scale factors from a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine in geriatric major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993 Winter;8(4):253-9.
- 36 Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, et al. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression: the Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr* 1995; 7(1): 89-104.
- 37 Wakelin JS. Fluvoxamine in the Treatment of the Older Depressed Patient; Double-blind, Placebo-controlled Data. *Int Clin Psychopharmacol* 1986; 1: 221-230.
- 38 Burrows AB, Salzman C, Satlin A, et al. A randomized placebo-controlled trial of paroxetine in nursing home residents with non-major depression. *Depression and Anxiety* 2002; 15: 102-110.
- 39 Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, et al. Efficacy of Controlled-Release Paroxetine in the Treatment of Late-Life Depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1065-1074.
- 40 Schneider LS, Nelson JG, Clary CM, et al. An 8-Week Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sertraline in Elderly Outpatients With Major Depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1277-1285.
- 41 Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86(2):138-145.
- 42 Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; 25 (6): 1099-1104.
- 43 Lavretsky H, Reinlieb M, St. Cyr N et al. Citalopram, methylphenidate, or their combination in geriatric depression: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 561-569
- 44 Evans M, Hammond M, Wilson K, Lye M, Copeland J. Placebo-controlled treatment trial of depression in elderly physically ill patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997 Aug;12(8):817-24.
- 45 Olafsson K, Jørgensen S, Jensen HV, Bille A, Arup P, Andersen J. Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 1992 Jun;85(6):453-6.
- 46 Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J Affect Disord* 2002; 69: 47-52.

- 47 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.
- 48 Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011;343:d4551.
- 49 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.
- 50 Rahman MK, Akhtar MJ, Savla NC, Sharma RR, Kellett JM, Ashford JJ. A double-blind, randomised comparison of fluvoxamine with dothiepin in the treatment of depression in elderly patients. *Br J Clin Pract.* 1991 Winter;45(4):255-8.
- 51 Farmacotherapeutisch Kompas, 2010 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010.
- 52 Kirby D, Ames D. Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. *Int J geriatr Psychiatry* 2001; 16:484-493.
- 53 Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia Associated with Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Older Adults. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1618-1622.
- 54 Chemali Z, Chahine LM, Fricchione G. The Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Elderly Patients. *Harv Rev Psychiatry* 2009; 17: 242-253.
- 55 Liu BA, Mittmann N, Knowles N, et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ* 1996; 155(5):519-527.
- 56 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.
- 57 Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J et al. Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia. *American Journal of Medicine* 2018; 131(1): 56-63.
- 58 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
- 59 Leth-Møller KB, Hansen AH, Torstensson , Andersen SE, Odum L, Gislason 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.
- 60 Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, et al. Paroxetine and Fluoxetine Effects On Mood and Cognitive Functions in Depressed Nondemented Elderly Patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:396- 402.
- 61 Schöne W, Ludwig M. A double-blind study of paroxetine compared with fluoxetine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1993 Dec;13(6 Suppl 2):34S-39S.
- 62 Strik JJ, Honig A, Lousberg R, et al. Cardiac side-effects of two selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and elderly depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1998 Nov; 13 (6): 263-7
- 63 Website: [KNMP Kennisbank](#)
- 64 Verminderde Nierfunctie: doseringsadviezen voor geneesmiddelen, 2009 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2009.

- 65 Informatorium Medicamentorum, 2011 ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- 66 Baumann P. Care of depression in the elderly: comparative pharmacokinetics of SSRI's. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl 5): S35-S43.
- 67 Preskorn SH. Clinically Relevant Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. An Overview with Emphasis on Pharmacokinetics and Effects on Oxidative Drug Metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32 (suppl 1): 1-21.
- 68 Wille SMR, Cooreman SG, Neels HM, et al. Relevant Issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008; 45(1): 25-89.
- 69 Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. *JAGS* 2008; 56: 1333-1341.
- 70 Kirby D, Ames D. Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. *Int J geriatr Psychiatry* 2001; 16:484-493.
- 71 Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's Disease? *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 278-282.
- 72 Richards JB, Papaioannou AP, Adachi JD, et al. Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on the Risk of Fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167: 188-194.
- 73 Thapa PB, Gideon P, Cost TW, et al. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* 1998; 339: 875-882.
- 74 Martinez C, Assimes TL, Mines D, et al. Use of Venlafaxine compared with other antidepressants and the risk of sudden cardiac death or near death: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: 249-258.
- 75 de Abajo FJ. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Platelet Function. Mechanisms, Clinical Outcomes and Implications for Use in Elderly Patients. *Drugs Aging* 2011;28(5):345-367.
- 76 [A practical guide to stopping medicines in older people](#). *Best Practice Journal* 2010: Issue 27
- 77 Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) [Fluoxetine](#)

Bijlage I – Beoordelingsmodel

Beoordelingsmodel - Belangrijke criteria voor de kwetsbare oude patiënt

Werkzaamheid/ effectiviteit

- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?
- Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt? (alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

Veiligheid

- Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
- Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren? (o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymssystemen)
- Zijn er belangrijke contra-indicaties?

Farmacokinetische beoordeling

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?
- Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Farmacodynamische beoordeling

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)
- Heeft het geneesmiddel orthostatistische effecten? (o.a. binding aan α -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan D2- receptor; achteruitgang mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

Ervaring

- Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?
- Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?
- Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

Gebruiksgemak

- Doseringsfrequentie
- Toedieningsvorm

Bijlage II – Schematische weergave geneesmiddelen eigenschappen

geneesmiddel	Citalopram	Duloxetine	Es-citalopram	Fluoxetine	Fluvoxamine	Mirtazapine	Paroxetine	Sertraline	Trazodon	Venlafaxine
Evidence effectiviteit in geriatrische populatie	+	0	-	-	0	0	0	+	-	0
Evidence effectiviteit in algemene populatie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NNT/NNH	NNT = 3 (≥ 50% MADRS) NNT = 4 (CGI verbetering) NNT = 3 (CGI 1 of 2) NNH = 8 (bijwerkingen)	NNT = 6 (respons) NNT = 8 (remissie) NNT = 6 (CGI verbetering)	NB	NNT = 8 (respons) NNT = 8 (remissie) NNH = 32 (vroegtijdige beëindiging)	NNT = 2 (CGI 'much improved')	NB	NNT = 6 (remissie)	NNT = 11 (verbetering van 50% op HAMD)	NB	NB
Veiligheid, bijwerkingen	0	0	0	0	0	-	0	0	-	-
Interactiepotentieel	0	0	0	-	-	0	-	0	+	0
Contra-indicaties	0	+	0	0	0	-	0	0	-	0
Halfwaardetijd (uren)	Ouderen 36-90	8-17	40	96-144	21±6 Bij multiple doses: 25 +/- 9	Oude mannen: 32±16 en oude vrouwen 41±13	30	36	8	oude mannen 5 Oude vrouwen 4
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja (aanpassen dosering noodzakelijk)
Smalle therapeutische breedte	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Anticholinerge effecten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Sedatieve effecten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Orthostatische effecten	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Valneiging / storing in de motoriek	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Bloedingsrisico	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	NB	Ja	Ja	Ja	Ja
Effecten op cognitie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Effecten op voedselinname	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Registratie op hoofdindicatie aanwezig	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Advies binnen professionele behandelrichtlijnen	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Ervaring	Voldoende 1995	Voldoende, 2004	Voldoende 2004	Voldoende 1986	Voldoende 1985	Voldoende 1994	Voldoende 1991	Voldoende 1990	Voldoende 1972	Voldoende 1993

Toedieningsvorm	Druppels T, fijnmalen: Ja	C (MSR), openen: ja	T, fijnmalen: nee	T, fijnmalen: nee T (disp), C, openen: ja	T, fijnmalen: ja	T, fijnmalen: ja Smelttablet Drank	T, fijnmalen: nee Suspensie	T, fijnmalen: ja CvD	T, fijnmalen: ja	T, T (MGA), C (MGA), openen: nee
Doseringsfrequentie	1dd	1dd	1dd	≥ 1dd	dd > 150 mg: 2-3 dd	1-2 dd	1dd	1dd	2-3 dd	2-3 dd MGA: 1dd

= geen verschil

- negatieve overweging binnen groep

0 Neutraal binnen groep

+ Positieve overweging binnen groep

NB Niet bekend/bepaald

T Tablet

C Capsule

CvD Concentraat voor drank

Disp Dispergeerbaar

MGA Met gereguleerde afgifte

NNT Number needed to treat

NNH Number needed to harm

Bijlage III – Beoordelingsmodellen

Citalopram N06AB04

Indicatie

Behandeling van depressieve episodes.

Dosis

Begindosering 10 mg (of 4 druppels = 8 mg) per dag, afhankelijk van de individuele respons
max. 20 mg (of 8 druppels = 16 mg) per dag.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: maximaal 20 mg.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: maximaal 20 mg.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Oraal: 1x per dag. De omhuld tablet, mag worden fijngemalen.
Er zijn ook druppels voor oraal gebruik.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Onttrekkingsverschijnselen bij het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral wanneer de behandeling abrupt wordt gestopt. Het hervatten van de meest recent voorgeschreven dosering kan worden overwogen indien er zich onverdraagbare symptomen voordoen na het verlagen van de dosis of het stoppen van de behandeling. Daarna kan de behandelend arts doorgaan met het afbouwen van de dosis, echter in een geleidelijker tempo.(4)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: het aantal bestudeerde oude patiënten is middel groot (>500).

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2017)?

65-70 jaar: 7.903 mannen en 13.863 vrouwen

≥75 jaar: 8.235 mannen en 19.282 vrouwen

Citalopram is sinds 1995 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Citalopram is bestudeerd in verschillende RCT's bij depressieve ouderen.

Een placebo gecontroleerde studie bij depressieve ouderen met en zonder dementie (n= 149, leeftijd > 65 jaar) toonde dat citalopram effectief was voor de behandeling van depressie in vergelijking met placebo, zowel op de Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD), de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) en de Clinical Global Impression (CGI). De score op de Gottfries-Bråne-Steen Dementia Rating Scale toonde dat zowel de cognitie als het emotionele functioneren significant verbeterde bij patiënten met dementie in vergelijking met placebo.(5)

Een placebo gecontroleerde studie (n=66, gemiddelde leeftijd 67 jaar, range 25-80 jaar) liet zien dat patiënten met een depressie na een beroerte significant ($p<0.05$) beter herstelden op de HAMD en de Melancholia Scale (MES) na behandeling met citalopram 10-40 mg dan met placebo.(6)

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

De behandeling met citalopram (10-20 mg per dag) bereikte in vergelijking met venlafaxine (75-150 mg per dag) bij ouderen met een major depressie (n = 151, leeftijd 64- 89 jaar) een respons (50% daling op de MADRS) bij 93% van de patiënten in beide groepen na 22 weken.(8)

Citalopram (20-60 mg) met placebo, methylfenidaat met placebo(5-40 mg) of de combinatie van citalopram met methylfenidaat werd bij depressieve patiënten met gemiddelde leeftijd van 69,7 jaar ($\pm 7,3$) vergeleken. Alle groepen verbeterden significant op de ernst van de depressie op de HAMD en in cognitief functioneren. De verbetering trad in de eerste 4 weken sneller op bij de combinatie van citalopram met methylphenidaat dan met citalopram of methylfenidaat alleen.(9)

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

NNT=3 ($\geq 50\%$ verbetering op MADRS), NNT=4 (CGI verbetering).(12)

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

Nee, het effect Het effect kan binnen 4-6 weken worden bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Het effect van citalopram op de kwaliteit van leven, functionaliteit en depressieve symptomen bij ouderen met een ernstige depressie boven de 65 jaar (n=106) is vergelijkbaar met depressieve patiënten onder de 65 jaar (n=2.174).(13)

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 verdraagbaarheid van citalopram (10-20 mg per dag) was vergelijkbaar met venlafaxine (75-150 mg per dag) bij ouderen (n = 151, leeftijd 64- 89 jaar) met een 'major depression'.

Gedurende de studieperiode werden geen klinisch relevante veranderingen van de bloeddruk of onverwachte bijwerkingen geobserveerd en beide behandelingen waren goed verdraagbaar.(8)

In een retrospectieve cohort studie uit 9 databases in Canada (n=138246 in SSRI en controle groep) over de periode 2003-2012 bij ouderen boven de 65 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) was het gebruik van tweede generatie SSRI's geassocieerd met een 5x hoger risico voor ziekenhuisopname met hyponatriëmie, in de eerste 30 dagen na aanvang van de medicatie (RR 5,46; 95% CI, 4,32-6,91). Voor citalopram was dit 231/62352 [0,37%] versus 41/63352 [0,06%]; relatief risico 5,75; 95% CI, 4,11-8,04.(10)

Congestief hartfalen en gebruik van diuretica zijn geassocieerd met een absolute toename van hyponatriëmie bij SSRI gebruik. Ook een database analyse in Zweden liet een sterke associatie zien tussen de aanvang van behandeling met citalopram en ziekenhuisopname met hyponatriëmie (OR 5,50 [4,71-6,44]).(11)

Van de zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, droge mond, obstipatie, slaperigheid en asthenie voor de oude patiënt het belangrijkste.

De number-needed to harm (NNH) voor >65 jaar is NNH = 8.(12)

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

De belangrijkste bijwerkingen bij ouderen boven de 75 jaar: hyponatriëmie, verwardheid, misselijkheid, val, SIADH, verlengd QT interval (3x meer bij vrouwen dan bij mannen) en hallucinaties. Deze bijwerkingen komen bij ouderen 40-60% 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, obstipatie

Vaak (1-10 %): urineretentie, verwardheid, agitatie, accommodatiestoornissen, concentratieproblemen. Soms (0,1-1%): hallucinaties.

Delier

Vaak (1-10 %): verwardheid. Soms (0,1-1%): hallucinaties.

Duizeligheid

Vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie

Vallen is bij ouderen boven de 75 jaar een relatief veel voorkomende bijwerking. De frequentie is niet bekend.

Sedatieve effecten

Zeer vaak (>10 %).

Orthostatische effecten.

Orthostatische hypotensie is gemeld, de frequentie is onbekend.

Invloed op voedselinname:

Misselijkheid, obstipatie, asthenie en droge mond (zeer vaak >10%).

Maag-darmklachten, gewichtsafname en anorexie (vaak 1-10%).

Hemostase:

Bloedingen komen zelden (0,01-0,1%) voor.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Met name bij vrouwen: verlengd QT-interval, ventriculaire aritmie inclusief ‘torsade de pointes’.

Cognitie

Verbetering van de cognitie gemeld bij ouderen met depressie en dementie.(5,9)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Citalopram geeft klinisch relevante interacties met andere antidepressiva, NSAIDs, sumatriptan, thiaziden, coumarinen, tamoxifen, opioïden en pimozide. Kruidenpreparaten die Sint-Janskruid bevatten niet gelijktijdig te worden gebruikt.

Het interactiepotentieel is middel groot met ongeveer 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Citalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met significante bradycardie, evenals bij patiënten met een recent acuut myocardinfarct of niet-gecompenseerd hartfalen.

SSRI's, inclusief citalopram, kunnen een effect hebben op de pupilgrootte, resulterend in mydriasis. Citalopram moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwe kamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Farmacokinetiek

Citalopram heeft een sterke en selectief remmende werking op de opname van 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonine).(1) Citalopram wordt na orale toediening snel geabsorbeerd: de maximale plasmaconcentratie wordt gemiddeld bereikt 3 uur na inname van een tablet. De absorptie is onafhankelijk van eventuele voedselinname. De biotransformatie tot desmethylcitalopram vindt plaats via CYP2C19 (38%), CYP3A4 (31%) en CYP2D6 (31%). De plasmahalfwaardetijd van citalopram is ongeveer 36 uur. Bij ouderen is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd tot circa 90 uur.(1,2)

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

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

Diverse reviews laten zien dat de farmacokinetiek van citalopram leeftijdsafhankelijk is, waardoor bij ouderen de eliminatiehalfwaardetijd verlengd en de plasmaconcentratie verhoogd kan zijn.(1)

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

De eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen is verlengd. Dit kan accumulatie geven.

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

Nee. De biologische beschikbaarheid is 80%.

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

Geen smalle therapeutische breedte. Advies is om het natrium te controleren binnen 30 dagen na start van citalopram.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Er moet begonnen worden met een halve startdosis, dat wil zeggen 10-20 mg per dag. Oudere patiënten mogen doorgaans niet meer dan 20 mg per dag krijgen.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [citalopram](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [citalopram](#).
3. Ephor rapport SRI's [serotonine heropname remmers](#).
4. Muzina DJ. Discontinuing antidepressants? Tapering tips to ease distressing symptoms. Curr Psych 2010;9(3):51-61.
5. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. Acta Psychiatr Scand 1992; 86(2):138-145.
6. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke 1994; 25 (6): 1099-1104.
7. 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.
8. Allard P, Gram L, Timdahl K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19: 1123-1130.
9. Lavretsky H, Reinlieb M, St. Cyr N et al. Citalopram, methylphenidate, or their combination in geriatric depression: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2015; 172: 561-569.
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. Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J et al. Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia. *American Journal of Medicine* 2018; 131(1): 56-63.
12. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J Affect Disord* 2002; 69: 47-5.
13. Steiner AJ, Recacho J, Vanle B et al. Quality of life, functioning, and depressive symptom severity in older adults with major depressive disorder treated with citalopram in the STAR*D study. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(7): 897-903.

Duloxetine N06AX21

Indicatie

Behandeling van depressieve stoornis.

Dosis

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

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

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)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen? Nee.

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.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: het aantal bestudeerde oude patiënten is middel groot (ruim 200).

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2017)?

65-70 jaar: 2019 mannen en 3385 vrouwen

≥75 jaar: 1398 mannen en 2910 vrouwen

Duloxetine is sinds 2004 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Depressie: 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) 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 placebogroep. 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 ($p<0.001$). 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. De daling op de GDS bedroeg -4.07 met duloxetine en -1.34 met placebo ($p\leq 0.001$). 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).(10)

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). 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.(4,7)

Verschillende 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.(8,11-12)

Volgens de Franse studie ligt de incidentie voor duloxetine hoger dan voor andere SSRI's/NSRI's: 2.79/100.000 patiënt jaren tegen 1.64 per 100.000 patiënt jaren ($p < 0.03$). Hyponatriëmie treedt vooral op gedurende de eerste 30 dagen van de behandeling en is geassocieerd met een groter risico op ziekenhuisopname.(8)

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: duizeligheid komt zeer vaak voor (>10%). Spierstijfheid en vallen komen vaak voor (1-10%).

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

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

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: tachycardie, supraventriculaire aritmie en bloeddrukverhoging komen soms voor (0,1-1%).

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

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 of enoxacine) 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 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 prikkel drempel kunnen convulsies en insulpen 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.(9) Er was een statistisch significant langzamere eliminatiesnelheidsconstante bij de oude vrouwen. 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 therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

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.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [duloxetine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [duloxetine](#).
3. Ephor rapport SRI's [serotonine heropname remmers](#).
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. 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.
8. 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
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.

Escitalopram N06AB10

Indicatie

Behandeling van ernstige depressieve episoden.

Dosis

Startdosering voor ouderen >65 jaar: 5 mg per dag. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosering verhoogd worden naar 10 mg per dag.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Doseringsaanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte of matige vorm van nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CLCR minder dan 30 ml/min).(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Een startdosis van 5 mg per dag wordt aanbevolen gedurende de eerste twee behandelweken bij patiënten met een lichte of matige vorm van leverinsufficiëntie. Afhankelijk van de individuele uitwerking op de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag. Voorzichtigheid en extra zorgvuldige dosistitratie wordt geadviseerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Oraal 1 maal per dag tablet van 5 of 10 mg, met of zonder voedsel.

Filmomhulde tabletten van 5 mg hebben een diameter van ongeveer 5,5 mm.

Filmomhulde tabletten van 10 mg zijn ongeveer 8 mm lang en 5,6 mm breed en bevatten een breukstreep.

Tablet mag niet verpulverd worden.

Er zijn ook druppels, deze hebben een bittere smaak en kunnen gemengd worden met water, sinaasappelsap of appelsap.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Onttrekkingsverschijnselen bij het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral wanneer de behandeling abrupt wordt gestopt. Het hervatten van de meest recent voorgeschreven dosering kan worden overwogen indien er zich onverdraagbare symptomen voordoen na het verlagen van de dosis of het stoppen van de behandeling. Daarna kan de behandelend arts doorgaan met het afbouwen van de dosis, echter in een geleidelijker tempo.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: het aantal bestudeerde oude patiënten is middel groot (>300).

Praktijkervaring

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

65-70 jaar: 2.338 mannen en 3.913 vrouwen

≥75 jaar: 1.311 mannen en 2.786 vrouwen

Escitalopram is sinds 2004 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Placebo en actief gecontroleerde studie

Er zijn 3 RCTs waarin geen effect van escitalopram ten opzichte van placebo is gevonden bij oudere patiënten met een depressie, zonder en met dementie of hartfalen als comorbiditeit.(4-6)

In een RCT bij ouderen (gemiddelde leeftijd 75 ± 7 jaar, spreiding 65-93 jaar, Kaukasisch ras) werd gedurende 8 weken de effectiviteit van escitalopram 10 mg (n=173, 75% vrouw) vergeleken met fluoxetine 20 mg (n=164, 77% vrouw) en placebo (n=180, 76% vrouw) voor de behandeling van een 'major depression'. De effectiviteit werd gemeten aan de hand Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Escitalopram en fluoxetine waren niet effectiever dan placebo. Respons op de MADRS was gedefinieerd als een $\geq 50\%$ daling van baseline in de MADRS totale score. Bij de laatste beoordeling (last observation carried forward (LOCF)) had 46% van de patiënten met escitalopram een respons, vergeleken met 47% met placebo (NS) en 37% met fluoxetine (NS). Remissie was gedefinieerd als een MADRS totale score ≤ 12 . Bij de laatste beoordeling (LOCF) was 40% in remissie met escitalopram vergeleken met 42% met placebo en 30% met fluoxetine.(4)

In een 12 weken durende gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde cohort studie werd de effectiviteit van escitalopram 5 mg/dag (n=42) vergeleken met placebo (n=42) bij oudere patiënten met Alzheimer (gemiddelde leeftijd 75 jaar, Korea). De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD). Er werden na 12 weken geen significante verschillen gemeten in depressie en cognitie.(5)

In een dubbelblind, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, multi-center klinische studie onder oude patiënten (60% > 70 jaar, 24% vrouw) met hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (<45%), werd de effectiviteit van 10-20 mg escitalopram (n=185) gedurende 24 maanden bestudeerd ten opzichte van placebo (n=187). De primaire uitkomstmaat was dood of ziekenhuisopname. De studie werd na ruim 18 maanden afgebroken omdat het primaire eindpunt geen verschil liet zien: dood of ziekenhuisopname kwam voor bij 116 (63%) patiënten die escitalopram kregen en bij 119 (64%) patiënten met placebo (hazard ratio 0,99 [95% BI 0,76-1,27]; p=0,92). De gemiddelde MADRS som score daalde van 20,2 op baseline naar 11,2 op 12 weken met escitalopram en van 21,4 naar 12,5 met placebo (verschil tussen de groepen -0.9 [95% BI -2,6-0,7]; p=0,26).(6)

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

Niet te bepalen.

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

Niet van belang.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Uit de 3 RCT studies blijkt dat escitalopram bij ouderen niet effectief is ten opzichte van placebo, dit in tegenstelling tot de gehele populatie waarbij de NNT=7 is vastgesteld.(7)

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 RCT bij ouderen (gemiddelde leeftijd 75 jaar, Kaukasisch ras) werd gedurende 8 weken escitalopram 10 mg (n=173) vergeleken met fluoxetine 20 mg (n=164) en placebo (n=180) voor de behandeling van een 'major depression'. Volgens de auteurs werden escitalopram en fluoxetine goed verdragen bij de behandeling van depressieve ouderen.(4)

In een open-label extensie studie (n=225, gemiddelde leeftijd 74 jaar) werd de veiligheid en verdraagbaarheid van escitalopram 10 of 20 mg per dag onderzocht bij depressieve ouderen, gedurende 52 weken. Volgens de auteurs heeft escitalopram ook op de lange termijn een gunstig tolerantieprofiel bij de behandeling van ouderen met een 'major depression'.(8)

In een 12 weken durende gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde cohort studie werd escitalopram 5 mg/dag (n=42) vergeleken met placebo (n=42) bij oudere patiënten met Alzheimer (gemiddelde leeftijd 75 jaar, Korea). Escitalopram werd goed verdragen.(5)

In een retrospectieve cohortstudie uit 9 databases in Canada (n=138.246 in SSRI en controlegroep) over de periode 2003-2012 bij ouderen boven de 65 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) was het gebruik van tweede generatie SSRI's geassocieerd met een 5x hoger risico voor ziekenhuisopname met hyponatriëmie in de eerste 30 dagen na aanvang van de medicatie (RR 5,46; 95% CI, 4,32-6,91). Voor escitalopram was dit 62/15584 [0,40%] versus 13/15584 [0,08%] voor niet-gebruikers; relatief risico 4,77; 95% CI, 2,62-8,67.(9)

Congestief hartfalen en gebruik van diuretica zijn geassocieerd met een absolute toename van hyponatriëmie bij SSRI gebruik.

Ook een database analyse in Zweden liet een sterke associatie zien tussen de aanvang van behandeling met escitalopram en ziekenhuisopname met hyponatriëmie (OR 2,51 [1,63-3,88]).(10)

Van de zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen is misselijkheid, en van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen droge mond, diarree, obstipatie, braken, vermoeidheid, slaperigheid en duizeligheid voor de oude patiënt het belangrijkste.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

De belangrijkste bijwerkingen bij ouderen boven de 75 jaar: hyponatriëmie, verwardheid, misselijkheid, val, SIADH, verlengd QT interval (3x meer bij vrouwen dan bij mannen) en hallucinaties. Deze bijwerkingen komen bij ouderen vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën. (bron Vigilyze database)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) obstipatie, droge mond, slaperigheid en soms (<1%) visusstoornissen en (zeer) zelden hallucinaties en urineretentie.

Delier:

soms (<1%) verwardheid en (zeer) zelden hallucinaties.

Duizeligheid:

vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie:

vaak (1-10%) slaperigheid, duizeligheid, vermoeidheid en soms (< 1%) visusstoornissen veroorzaken. Bij kwetsbare ouderen is het valrisico en het risico op botfracturen vergroot.

Sedatieve effecten:

vaak (1-10%) slaperigheid en vermoeidheid.

Orthostatische effecten:

Frequentie niet bekend: orthostatische hypotensie

Invloed op voedselinname:

vaak (1-10%) een veranderde eetlust, diarree, obstipatie, braken, droge mond en soms (< 1%) een verstoorde smaak. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Hemostase:

soms (< 1%) neusbloedingen, gastro-intestinale bloedingen en trombocytopenie. SSRI's remmen de heropname van serotonine door trombocyten, waardoor het bloedingsrisico wordt verhoogd.

Cardiovasculaire bijwerkingen:

soms (< 1%) tachycardie en frequentie niet bekend: bradycardie, orthostatische hypotensie en QT-verlenging.

Cognitie:

soms (< 1%) verwardheid en zelden hallucinaties. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Interactiepotentieel

Escitalopram is een remmer van CYP2D6; voorzichtigheid is geboden met middelen die door dit enzym worden omgezet en een smalle therapeutische breedte hebben zoals flecaïnide, propafenon, metoprolol, clomipramine, nortriptyline, risperidon en haloperidol. Voorzichtigheid is geboden met CYP2C19-remmers als cimetidine en omeprazol; cimetidine kan de plasmaspiegel van escitalopram matig (tot 70%) verhogen en omeprazol met 50%.

Gelijktijdig gebruik met middelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse Ia en III anti-aritmica, antipsychotica (fenothiazinen, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antibiotica (moxifloxacin, erytromycine iv, pentamidine) en antihistaminica (mizolastine) is gecontra-indiceerd.

Gelijktijdig gebruik met MAO-remmers is gecontra-indiceerd om het risico van het 'serotoninesyndroom' met ernstige verschijnselen als agitatie, hyperthermie, tremor, convulsies en delirium te vermijden. Niet binnen zeven dagen na staken van escitalopram starten met een niet-selectieve MAO-remmer (incl. selegiline, moclobemide en methyleenblauw). Niet gebruiken binnen twee weken na behandeling met een irreversibele MAO-remmer (incl. selegiline); na gebruik van een reversibele MAO-remmer kan men een kortere onttrekkingsperiode dan 14 dagen aanhouden. Gelijktijdig gebruik met de zwakke reversibele MAO-remmer linezolid vermijden.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen zoals tramadol, sumatriptan en andere triptanen, omdat de serotonerge werking mogelijk wordt versterkt door SSRI's.

Gelijktijdig gebruik van SSRI's met lithium of tryptofaan kan leiden tot een hogere incidentie van bijwerkingen.

Voorzichtigheid is geboden met middelen die hypokaliëmie of hypomagnesiëmie induceren en middelen die de convulsiedrempel verlagen (antipsychotica, antidepressiva, mefloquine, bupropion, tramadol).

Bij gebruik van bloedverdünnende middelen dient men rekening te houden met een mogelijke langere bloedingstijd door SSRI's. Gelijktijdig gebruik met non-steroïdale ontstekingsremmers (NSAIDs) kan de neiging tot bloeden verhogen.

Bij gelijktijdig gebruik van een preparaat met sint-janskruid is er meer kans op bijwerkingen.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van hypokaliëmie/hypomagnesiëmie inducerende geneesmiddelen omdat deze aandoeningen het risico op maligne aritmieën verhogen.

Het interactiepotentieel is groot met 15-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Escitalopram blijkt een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval te veroorzaken.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met significante bradycardie, evenals bij patiënten met een recent acuut myocardinfarct of niet-gecompenseerd hartfalen.

SSRI's, inclusief escitalopram, kunnen een effect hebben op de pupilgrootte, resulterend in mydriasis. Escitalopram moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwe kamerhoekglaucoom of een voorgeschiedenis van glaucoom.

Escitalopram is gecontra-indiceerd bij diabetes mellitus, epilepsie, lang QT-interval syndroom en ulcus pepticum.

Farmacokinetiek

Escitalopram is een specifieke serotonineheropnameremmer (SSRI). Het remt selectief de heropname van serotonine in het neuron. Het is de actieve, links draaiende isomeer van het racemaat citalopram.(1,2) Het metabolisme van escitalopram vindt hoofdzakelijk plaats via CYP2C19. CYP3A4 en CYP2D6.

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

Een single-dose studie met 20 mg escitalopram liet gedurende de meetperiode van 48 uur een vergelijkbaar farmacokinetisch profiel zien bij 12 gezonde ouderen (65-72 jaar, 50% vrouw) en 33 jongere volwassenen (20-38 jaar, 36% vrouw). Echter de BMI-aangepaste schijnbare klaring toonde een lagere klaring bij ouderen $[0,88 \text{ (l/u)/(kg/m}^2\text{)}]$ dan bij jongeren $(1,15 \text{ (l/u)/(kg/m}^2\text{)})$; $p = 0,0426$. De halfwaardetijd bedroeg bij ouderen $39,6 \pm 7$ uur en bij jongeren $32,2 \pm 10$ uur ($p < 0,05$). (11)

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?

De biologische beschikbaarheid is hoog (80%), wat duidt op een klein first-pass effect.(1,2)

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

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

De startdoserings is eenmaal daags 5 mg. Afhankelijk van de uitwerking op de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [escitalopram](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [escitalopram](#).
3. Ephor rapport_SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).

4. Kasper S, de Swart H, Andersen HF. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(10):884-891.
5. Hoyoung A, Booyeol C, Kun-Woo P, Do-Hoon K, Dong-Won Y, Chang HH, Seong YK, Seol-Heui H. The effect of escitalopram on mood and cognition in depressive Alzheimer's disease subjects. *J of Alzheimer's Disease* 2017; 55, issue 2:727-735.
6. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Böhm M, Faller H, Deckert J, Ertl G. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression. *JAMA* 2016; 315(24): 2683-2693.
7. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: an indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J of Affective Disorders* 2016; 196: 225-233.
8. Kasper S, Lemming OM, De Swart H. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder in elderly patients. *Neuropsychobiology* 2006; 54:152-159.
9. 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.
10. Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J et al. Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia. *American Journal of Medicine* 2018; 131(1): 56-63.
11. Chung H, Kim A, Lim KS, Park S-I, Yu K-S, Yoon SH, Cho J-Y and Chung J-Y. Pharmacokinetics and effect on the corrected QT interval of single-dose escitalopram in healthy elderly compared with younger adults. *Int Clin Psychopharmacology* 2017; 32: 20-26.

Fluoxetine

N06AB03

Indicatie

Fluoxetine is geregistreerd voor depressie, vooral met vitale kenmerken.

Dosis

De aanbevolen dosering bij ouderen is 20 mg/dag, indien nodig na drie weken verhogen tot maximaal 60 mg/dag. Wees extra voorzichtig met dosisverhogingen, zorgvuldig op de individuele patiënt afstemmen.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: geen.

Bij eGFR<10 ml/min is na toediening van 20 mg fluoxetine geen verschil in plasmaniveaus waargenomen.(1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: lager óf minder frequent doseren.(1)**Gebruiksgemak****Doseringsfrequentie en toediening**

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

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen? Niet bekend.**Stoppen van de medicatie****Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Fluoxetine in lage doseringen hoeft vanwege de lange halfwaardetijd niet stapsgewijs te worden verminderd. Door de zeer lange eliminatiehalfwaardetijd daalt de plasmaconcentratie geleidelijk in de loop van de weken tot maanden.(1)

Ervaring**Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: het aantal bestudeerde oude patiënten is middel groot (435).(5,6,8,9)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)

65-74 jaar: 1.942 mannen en 4.322 vrouwen

≥75 jaar: 718 mannen en 2.007 vrouwen

Fluoxetine is sinds 1986 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Fluoxetine (20 mg, n=164, 77% vrouw) is met escitalopram (10 mg, n=173, 75% vrouw) en placebo (n=180, 76% vrouw) bij ouderen met een ernstige depressie (gemiddelde leeftijd 75 (range 65-93) jaar) vergeleken gedurende 8 weken in een randomized controlled trial (RCT). Geen van de middelen was superieur ten opzichte van placebo. Er was significant minder remissie (MADRS totale score ≤ 12) bij het gebruik van fluoxetine (30%) vergeleken met placebo (42%, $p < 0,05$). Bij de aangepaste CI-S scores was er een statistisch significant verschil tussen placebo (gemiddeld 2,7) en fluoxetine (gemiddeld 3,1), in het voordeel van placebo ($p < 0,05$). (5)

Fluoxetine (20-40 mg, n=119, 51% vrouw, 68 ± 5 jaar) is in een RCT vergeleken met sertraline (50-100 mg, n=117, 63% vrouw, 67 ± 6 jaar) gedurende 12 weken. Fluoxetine en sertraline gaven beide een significante ($p < 0,01$) verbetering op de HDRS-24 (gemiddelde verandering voor beide middelen: -11,3) en GCI-score ($p < 0,01$). Het percentage respondenten was niet significant verschillend: 71% voor fluoxetine en 73% voor sertraline. (6)

In een subanalyse van de hierboven beschreven RCT werd het gebruik van fluoxetine (20-40 mg, n=33, 24% vrouw, 74 ± 4 jaar) vergeleken met sertraline (50-100 mg, n=42, 16% vrouw, 75 ± 5 jaar) bij patiënten tussen de 70-93 jaar oud. Er werd geen significant verschil op de Ham-D of CGI-scores aangetoond. Vanaf week 6 was het percentage respondenten significant groter bij het gebruik van sertraline (59%) vergeleken met fluoxetine (42%). (7)

Fluoxetine (20-60 mg, n=52, % vrouw niet bekend) is vergeleken met paroxetine (20-40 mg, n=54, % vrouw niet bekend), bij ouderen (≥ 65 jaar) met een ernstige depressie gedurende 6 weken in een dubbelblinde studie. De HDRS-21eindscores waren voor fluoxetine: 23 en voor paroxetine: 20. Er werd op de MADRS score geen significant verschil in effectiviteit tussen fluoxetine of paroxetine aangetoond. Aan het einde van de studieperiode, was het aantal respondenten ($\geq 50\%$ reductie van de initiële HDRS- of MADRS score) in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep. De effectiviteit van fluoxetine en paroxetine was niet significant verschillend wanneer als uitkomstmaat het aantal patiënten met een uiteindelijke HDRS-21 score ≤ 11 of een CGI-score ≤ 2 werd gebruikt. (8)

Fluoxetine (20-60 mg) is bij 100 ouderen (45% vrouw) vergeleken met venlafaxine (37,5-200 mg, n=104, 56% vrouw) en placebo (n=96, 46% vrouw). Allen hadden een depressie met een initiële score op de HAMD-21 van 20 of hoger. De gemiddelde leeftijd in alle groepen was 71 jaar. In alle drie de groepen werd na 8 weken een significante reductie van de baseline HDRS-21 score geobserveerd. Het percentage patiënten in remissie was aan het einde van de studieperiode tussen de drie groepen niet significant verschillend (20%, respectievelijk 27% en 24%, $p = 0,549$). (9)

Fluoxetine (20 mg, n=335, % vrouw niet bekend) is vergeleken bij matig tot ernstige depressieve ouderen (>60 jaar) met placebo (n=336) gedurende 6 weken in een dubbelblinde trial. Fluoxetine was significant effectiever in totale respons (44% en 32%, $p = 0,002$) en remissie (32% en 19%, $p < 0,001$). (10)

Fluoxetine (20 mg, % vrouw niet bekend) is vergeleken met placebo bij in totaal 671 patiënten (>60 jaar) met een ernstige depressie in een dubbelblinde trial. De respons ($p = 0,014$) en remissie ($p = 0,008$) waren op de HAMD-21 beter voor fluoxetine in vergelijking met placebo (exacte getallen niet beschikbaar). (11)

In een open-label studie is de effectiviteit van drie verschillende SSRI's vergeleken bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 89 jaar, 79% vrouw): fluoxetine (10-30 mg, n=23), paroxetine (10-30mg, n=16) en sertraline (50-150 mg, n=11). Er waren geen significante verschillen in response voor een van de middelen. Gemiddeld nam de HAM-D score af met 36% en liet 42% een $\geq 50\%$ reductie in HAM-D score

zien. Bij een subgroep vergelijking bleek dat de middelen significant effectiever waren bij patiënten zonder een centrale zenuwstelselaandoening zoals Alzheimer of vasculaire dementie (respondenten: 93%, HDRS-21: 63%), dan bij patiënten met een depressie secundair aan Alzheimer of vasculaire dementie (respondenten: 20%, HDRS-21: 19%). Een $\geq 50\%$ van de HDRS-21 werd aangetoond bij 8% van de patiënten met Alzheimer en bij 6% van de patiënten met vasculaire dementie, in vergelijking met 83% van de patiënten met een depressie secundair aan een medische aandoening.(12)

Fluoxetine (hoeveelheid niet bekend, n=21, % vrouw niet bekend) is vergeleken met placebo (n=21) bij ouderen (leeftijd niet bekend) gedurende 8 weken in een dubbelblinde trial. De response rates op de HAM-D-17 waren niet significant beter voor fluoxetine (67%) vergeleken met placebo (38%, p=0,12). In een secundaire analyse bij patiënten die meer dan 5 weken aan het onderzoek deelnamen (n=37), werd een significante verbetering in de stemming aangetoond bij het gebruik van fluoxetine (p=0,02).(13)

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

Niet te bepalen. Het effect bij ouderen (>65 jaar) ten opzichte van placebo was significant minder goed.(5)

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

Nee, het effect wordt meestal binnen 2-3 maanden 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.

Fluoxetine (20 mg, n=164) is met escitalopram (10 mg, n=173) en placebo (n=180) bij ouderen met een ernstige depressie (gemiddelde leeftijd 75 jaar) vergeleken. Het percentage patiënten dat niet meer mee kon doen aan het onderzoek vanwege bijwerkingen voor fluoxetine (12%) en escitalopram (10%), voor placebo was dit: 3%. Misselijkheid en abdominale pijn waren de meest voorkomende bijwerking voor zowel fluoxetine als escitalopram.(5)

Fluoxetine (20-40 mg, n=119, 68±5 jaar) is in een RCT vergeleken met sertraline (50-100 mg, n=117, 67±6 jaar) gedurende 12 weken. Het percentage patiënten dat niet meer mee kon doen aan het onderzoek vanwege bijwerkingen was voor fluoxetine 21% en voor sertraline 17%. De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn (fluoxetine: 32%, sertraline: 34%), misselijkheid (fluoxetine: 19%, sertraline: 15%) en diarree (fluoxetine: 16% en sertraline: 22%).(6)

In een subanalyse van de hierboven beschreven studie werd het gebruik van fluoxetine (20-40 mg, n=33, 74±4 jaar) vergeleken met sertraline (50-100 mg, n=42, 75±5 jaar) bij patiënten tussen de 70-93 jaar oud. Het percentage patiënten dat moest stoppen vanwege bijwerkingen was 30% voor fluoxetine en 19% voor sertraline. De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn (fluoxetine: 33%, sertraline: 24%) en misselijkheid (fluoxetine: 15%, sertraline: 17%).(7)

Fluoxetine (20-60 mg, n=52) is vergeleken met paroxetine (20-40 mg, n=54), bij ouderen (≥ 65 jaar) gedurende 6 weken. Bijwerkingen die optraden waren voornamelijk gastro-intestinaal van aard en verschilden niet significant tussen fluoxetine en paroxetine.(8)

Fluoxetine (20-60 mg, n=100) is bij ouderen met een depressie vergeleken met venlafaxine (37,5-200 mg, n=104) en placebo (n=96). De gemiddelde leeftijd was 71 jaar in alle groepen. Bijwerkingen traden vaker op bij het gebruik van venlafaxine (27%) in vergelijking met fluoxetine (19%) of placebo (9%).(9)

Fluoxetine (20 mg, n=39) is vergeleken bij relatief jonge ouderen (>60 jaar) met placebo (n=29). Er was geen significant verschil in het stoppen met het onderzoek vanwege bijwerkingen voor fluoxetine (12%) vergeleken met placebo (9%).(10,11)

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) wazig zien.

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

Duizeligheid: vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie: zeer vaak (>10%) vermoeidheid (o.a. asthenie). Vaak (1-10%) tremor, wazig zien. Soms (0,1-1%) psychomotorische hyperactiviteit, spiertrekkingen.

Sedatieve effecten: vaak (1-10%) slaperigheid.

Orthostatische effecten: nee.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) verminderde eetlust, smaakveranderingen, braken. Soms (0,1-1%) slikstoornis.

Hemostase: zelden (0,1-0,01%) trombocytopenie, neutropenie, leukopenie. Hyponatriëmie (vooral bij ouderen en bij het gebruik van diuretica, dit kan samenhangen met SIADH). Zelden (0,1-0,01%) vasculitis, vasodilatatie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%) hartkloppingen, QT-intervalverlenging.

Cognitie: vaak (1-10%) angst, nervositeit. Soms (0,1-1%) geheugenstoornis. Zelden (0,1-0,01%) agitatie, agressie, (hypo) manische reactie, hallucinaties, paniekaanval, verwardheid, convulsie.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Cyp-middelen

Fluoxetine remt CYP2C19 en CYP2D6 en enigszins CYP3A4. Het is substraat voor CYP2D6 (hoofdroute), CYP2C9 en CYP2C19.

Afname

De plasmaconcentratie van fluoxetine kan dalen door nevirapine.

Toename

Fluoxetine kan toenemen door ritanovir, die het metabolisme remt.

Fluoxetine remt zelf het metabolisme van aripiprazol, atomoxetine, carbamazepine, clozapine, dihydropyridines, fenytoïne, metoprolol, perfenazine, pimozide, risperidon, tamoxifen (de vorming van de actieve endoxifenmetaboliet wordt geremd), tricyclische antidepressiva, venlafaxine en vortioxetine.

Overig effect

Fluoxetine gelijktijdig gebruiken met dextromethorfan kan leiden tot serotonerge toxiciteit. Een gelijktijdige behandeling moet worden vermeden, de aanbevolen wachttijd na het staken met dextromethorfan is een dag.

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Fluoxetine dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met congenitaal lang Qt-syndroom, een voorgeschiedenis van QT-verlenging in de familie of aandoeningen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, bradycardie, acuut myocardinfarct of niet gecompenseerd hartfalen. Ook bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) convulsies, diabetes, verhoogde intra-oculaire druk of risico van acute nauwe kamerhoek glaucoom.(1)

Farmacokinetiek

Fluoxetine is een specifieke serotonineheropnameremmer (SSRI), het remt de heropname van serotonine in het neuron.(1,2)

Fluoxetine wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. De metabolisering door CYP2D6 is deels tot even actief norfluoxetine. De eliminatie is voor 60% via de nieren.

De eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine is 4 tot 6 dagen en die van norfluoxetine bedraagt 4 tot 16 dagen.(1)

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

Leeftijd heeft geen invloed op de farmacokinetiek van fluoxetine.(14)

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

Fluoxetine (20 mg voor 6 weken, gevolgd door 40 mg voor 6 weken) onderzocht bij ouderen (n=16, ≥65 jaar, 0% vrouw) en jongeren (n=14, 18-40 jaar, 0% vrouw). Er was geen significant verschil in farmacokinetiek tussen ouderen en jongeren. Er was geen verschil in plasmalevels tussen de leeftijdsgroepen. De halfwaardetijd was langer bij ouderen (5 dagen) vergeleken met jongeren (3 dagen), maar dit verschil was niet statistisch significant (p=0,17).(15)

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

Fluoxetine heeft een lange halfwaardetijd en na meervoudige doseringen is er een grote mate van accumulatie.(1)

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

Nee. De biologische beschikbaarheid is 72%. Fluoxetine heeft een nonlineaire farmacokinetiek en kan daardoor een hogere biologische beschikbaarheid hebben bij verminderde leverfunctie.

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

Ja, er is een plasmaconcentratie bepaling beschikbaar om goed te doseren.(1)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Ouderen: Uw arts zal uw dosis met extra voorzichtigheid verhogen en de dagelijkse dosis zal over het algemeen de 2 tabletten (40 mg) per dag niet overschrijden. De maximale dosis is 3 tabletten (60 mg) per dag. Bijwerkingen: sommige patiënten hadden een gevoel van zwakte, sufheid of verwardheid voornamelijk bij ouderen en bij ouderen die diuretica (plastabletten) gebruiken.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [fluoxetine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [fluoxetine](#).
3. Ephor rapport SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
5. Kasper S, de Swart H, Friis Andersen H. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. Am J Geriatr Psychiatry. 2005 Oct;13(10):884-91.
6. Newhouse PA, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Richter EM, Batzar ED, Clary CM. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. J Clin Psychiatry. 2000 Aug;61(8):559-68.
7. Finkel SI, Richter EM, Clary CM, Batzar E. Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. Am J Geriatr Psychiatry. 1999 Summer;7(3):221-7.
8. Schöne W, Ludwig M. A double-blind study of paroxetine compared with fluoxetine in geriatric patients with major depression. J Clin Psychopharmacol. 1993 Dec;13(6 Suppl 2):34S-39S.
9. Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. Am J Geriatr Psychiatry. 2006 Apr;14(4):361-70.
10. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group. Int Psychogeriatr. 1995 Spring;7(1):89-104
11. Tollefson GD, Holman SL. Analysis of the Hamilton Depression Rating Scale factors from a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine in geriatric major depression. Int Clin Psychopharmacol. 1993 Winter;8(4):253-9.
12. Trappler B, Cohen CI. Use of SSRIs in "very old" depressed nursing home residents. Am J Geriatr Psychiatry. 1998 Winter;6(1):83-9.
13. Evans M, Hammond M, Wilson K, Lye M, Copeland J. Placebo-controlled treatment trial of depression in elderly physically ill patients. Int J Geriatr Psychiatry. 1997 Aug;12(8):817-24.

14. Altamura AC, Moro AR, Percudani M. Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. Clin Pharmacokinet. 1994 Mar;26(3):201-14.
15. Harvey AT, Preskorn SH. Fluoxetine pharmacokinetics and effect on CYP2C19 in young and elderly volunteers. J Clin Psychopharmacol. 2001 Apr;21(2):161-6.

Fluvoxamine N06AB08

Indicatie

Fluvoxamine is geregistreerd voor depressie, vooral met vitale kenmerken.

Dosis

Begindosering is bij ouderen: 1 x daags 50 mg. De aanbevolen onderhoudsdosering is 100 mg, indien nodig geleidelijk verhogen tot 300 mg. Een dosering > 150 mg in 2-3 doseringen over de dag verdelen.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: beginnen met een lagere dosering onder zorgvuldige begeleiding.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: beginnen met een lagere dosering onder zorgvuldige begeleiding.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1-3 x daagse dosering, bij voorkeur 's avonds. De (omhulde) tablet mag worden fijngemalen, maar dit kan voor een vieze smaak zorgen. Het is het beste om de tablet zonder kauwen door te slikken met een ruime hoeveelheid water.(1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Verminder de dosis met 25% per 4-6 weken. Milde ontrekkingsverschijnselen kunnen binnen enkele dagen optreden, vaak verdwijnen die weer.(4)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: 100-150 patiënten.(5-8)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2017)?

65-74 jaar: 1.049 mannen en 2.337 vrouwen

≥75 jaar: 452 mannen en 1.289 vrouwen

Fluvoxamine is sinds 1985 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Fluvoxamine (200 mg, n=40) werd gedurende zeven weken vergeleken bij depressieve ouderen (leeftijd 68 ± 4 jaar, 62% vrouw) met sertraline (150 mg, n=48, leeftijd 68 ± 6 jaar, 82% vrouw) in een dubbelblind gerandomiseerde trial. Het percentage responders was voor fluvoxamine (72%) en sertraline (56%) niet significant ($p=0,12$) verschillend. Aan het einde van de studieperiode was de gemiddelde verandering in HAM-D score voor fluvoxamine (daling van $23,6 \pm 7,2$) en sertraline (daling van $17,9 \pm 7,8$) niet significant verschillend.(5)

Fluvoxamine (hoeveelheid niet bekend, n=33) is vergeleken met imipramine (hoeveelheid niet bekend, n=29) en placebo (n=14) bij ouderen (60-71 jaar, % vrouw niet bekend) in een dubbelblinde studie. Fluvoxamine en imipramine waren na 4 weken superieur ten opzichte van placebo, het percentage responders (met GCI-score ≤ 2) was respectievelijk 79%, 65% en 25% ($p < 0,05$). (6)

Fluvoxamine (50-200 mg) is vergeleken met dosulepine (50-200 mg) bij ouderen (> 64 jaar, n=52, % vrouw niet bekend) in een dubbelblinde studie. De MADR-score (Montgomery Asberg Depression Rating) verbeterde met 64% voor fluvoxamine en 60% voor dosulepine (niet significant verschillend). (7)

Fluvoxamine (150 mg) werd bij dementerende ouderen (n=22, leeftijd ≥ 65 jaar, % vrouw niet bekend) vergeleken met placebo (n=24) op effectiviteit in cognitief functioneren en gedragsverandering. In deze dubbelblinde studie waren na 6 weken behandeling respectievelijk 14 en 15 patiënten die de behandeling voltooiden. Voor fluvoxamine werd geen significante verbetering aangetoond voor cognitief functioneren of veranderingen in gedrag, maar wel werd een trend waargenomen richting verbetering in verwarring, angst, angst/paniek, gemoedstoestand en rusteloosheid bij oudere dementerende patiënten. (8)

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

De number needed to treat voor fluvoxamine (n=33, 60-71 jaar) voor ouderen werd berekend voor CGI (goed verbeterd): NNT=2. (6,9)

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

Nee, het effect wordt binnen 2 maanden bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Fluvoxamine (50-300 mg) is gedurende 6 weken in een observationele studie gebruikt door 354 jongere patiënten (leeftijd 47 ± 10 jaar, 68% vrouw) en 174 ouderen (leeftijd 66 ± 4 jaar, 66% vrouw). De antidepressieve response bij de ouderen was lager vergeleken met de jongeren ($\chi^2=6,27$, $p=0,01$). De ouderen toonden ook een significant langzamere vermindering van depressieve symptomen ($p=0,0006$) ten opzichte van de jongeren. Dit verschil tussen de twee leeftijdsgroepen was na de tweede week al aanwezig en bleek onafhankelijk van andere klinische variabelen. (10)

Het gebruik van antidepressiva is bij ouderen (n= 93, leeftijd 67 ± 4 jaar, % vrouw niet bekend) in een observationele studie vergeleken met jongeren (n=186, leeftijd 47 ± 9 jaar, % vrouw niet bekend). Antidepressiva in dit onderzoek waren: fluvoxamine (n=231), paroxetine (n=30), venlafaxine (n=11) en sertraline (n=6). Gelijktijdig werd ook flurazepam of lithium gebruikt door 45 patiënten. Ouderen herstellen iets langzamer dan jongeren van een depressie. Oudere patiënten, die op latere leeftijd (> 60 jaar) voor het eerst depressieve symptomen krijgen, vertoonden vergelijkbare symptomen als ouderen

die eerder (<60 jaar) depressieve symptomen ontwikkelen, echter wel met een sneller herstel na behandeling.(11)

Fluvoxamine (50-300 mg) gaf bij 6258 patiënten (leeftijd 46 jaar, 73% vrouw) een verlaging in MADRS (68%) en Psychosomatic Symptom Scale (PSS) (66%) in een studie in de dagelijkse praktijk. In een subgroep analyse bij ouderen (n=1096, >60 jaar, % vrouw niet bekend) werd eveneens een verlaging (61%) in zowel MADRS als PSS aangetoond, de verschillen waren niet statistisch significant.(12)

De effectiviteit van fluoxetine is in een studie in de praktijk beoordeeld als ‘goed’ of ‘zeer goed’ door 69% van de ouderen (n=636, >60 jaar, % vrouw niet bekend), waar dit door 73% van de jongeren (n=1660, <60 jaar, % vrouw niet bekend) werd beoordeeld.(13)

Bijwerkingen en Veiligheid

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

Fluvoxamine (hoeveelheid niet bekend, n=33) is vergeleken met imipramine (hoeveelheid niet bekend, n=29) en placebo (n=14) bij ouderen tussen de 60 en 71 jaar. Misselijkheid was de meest voorkomende bijwerking bij fluvoxamine, bij imipramine kwam een droge mond het meeste voor.(6)

Fluvoxamine (50-200 mg) vergeleken met dosulepine (50-200 mg) bij ouderen (> 64 jaar, n=52) zorgde voor misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid en constipatie. Deze bijwerkingen kwamen frequent bij beide middelen voor, enkel voor dosulepine kwamen droge mond en asthenie voor.(7)

Fluvoxamine (100 mg) liet in een studie in de praktijk gedurende 6 weken bij ouderen met depressie (n=11, leeftijd niet bekend) geen cardiale bijwerkingen zien.(14)

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Nee. Ouderen (leeftijd 65-97 jaar, n=4843) geïnccludeerd in wereldwijde postmarketing studies verdroegen fluvoxamine vergelijkbaar met de algemene populatie. Van de patiënten rapporteerde 46% een bijwerking, waarvan 3% een ernstige bijwerking. Misselijkheid was de meest voorkomende bijwerking (15%).(15)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) een droge mond.

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

Duizeligheid: vaak (1-10%) duizeligheid.

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) tremor. Soms (0,1-1%) extrapiramidale symptomen, ataxie, myalgie.

Sedatieve effecten: vaak (1-10%) slaperigheid.

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

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) anorexie, misselijkheid (vooral de eerste 2 weken), braken. Smaakverstoring (frequentie niet bekend).

Hemostase: bloedingen (maagdarmbloedingen) zijn gemeld (frequentie niet bekend).

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%) palpitaties/tachycardie.

Cognitie: zelden (< 0,1%) convulsies, manie.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Cyp-middelen

Fluvoxamine remt het metabolisme van CYP1A2-remmers. Het is een sterke remmer van CYP1A2 en CYP2C19 en een matige remmer van CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4.

Afname

De concentratie fluvoxamine daalt door nevirapine.

Fluvoxamine versterkt het metabolisme van carbamazepine en fenytoïne..

In het geval waarbij pro-drugs worden geactiveerd door CYP-enzymen, zoals clopidogrel, kunnen de plasmaconcentraties van het werkzame bestanddeel of metaboliet lager zijn.

Toename

Fluvoxamine mag niet samen gegeven worden met terfenadine of astemizol omdat de plasmaconcentraties van deze middelen verhoogd kunnen worden, wat resulteert in een toegenomen risico op QT-prolongatie/Torsade de pointes.

Een verhoging van tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine, imipramine, amitriptyline) en neuroleptica (bijv. clozapine, olanzapine, quetiapine) die voornamelijk gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 1A2, is waargenomen.

Gecombineerd gebruik van fluvoxamine en geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index, (zoals tacrine, theophylline, methadon, mexiletine en ciclosporine), dient zorgvuldig bewaakt te worden.

De plasmaconcentraties van benzodiazepines, die oxidatief worden gemetaboliseerd (bijv. triazolam, midazolam, alprazolam en diazepam), zijn waarschijnlijk verhoogd.

De plasmaconcentratie van ropinirol en propranolol kunnen verhoogd zijn.

Overig effect

De serotonerge effecten van fluvoxamine kunnen versterkt worden bij gebruik in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (met inbegrip van tramadol, triptanen, SSRI's en preparaten die sint-janskruid bevatten). Lithium (en mogelijk ook tryptofaan) versterkt de serotonerge effecten van fluvoxamine. Fluvoxamine mag niet gebruikt worden in combinatie met MAO-remmers, inclusief linezolid, vanwege het risico op het serotoninesyndroom.

Bij patiënten die zowel met orale anticoagulantia als fluvoxamine behandeld worden, kan het risico op bloedingen verhoogd zijn.

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie, verhoogde intra-oculaire druk of risico op acute nauwe kamerhoek glaucoom of diabetes. Bij hartaandoeningen: wegens gebrek aan klinische ervaring wordt aanbevolen goed op te letten bij patiënten die een acuut myocard infarct hebben gehad.(1)

Farmacokinetiek

Fluvoxamine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever, onder andere via CYP2D6 tot tenminste negen (inactieve) metabolieten. De eliminatie is via de nieren als metaboliet, waarbij 4% onveranderd wordt uitgescheiden. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd is ongeveer 13-15 uur na een enkelvoudige dosis en iets langer (17-22 uur) na meervoudige dosering.(3)

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

Een single-dose fluvoxamine (50 mg) werd toegediend aan jongeren (n= 10, leeftijd 35±7 jaar, 0% vrouw), ouderen (n=10, leeftijd 73±7 jaar, 0% vrouw) en ouderen met chronisch hartfalen (n=10, leeftijd 79±6 jaar, 0% vrouw), de concentratie werd gemeten in bloedplasma tot 96 uur. Hartfalen had geen significant effect op farmacokinetische parameters bij ouderen. Leeftijd had invloed op alle farmacokinetische hoofdparameters van fluvoxamine. Voor gezonde ouderen in vergelijking met gezonde jongeren was de piekconcentratie ongeveer verdubbeld (respectievelijk 31±19 en 15±9 ng/ml, 95% BI 16 (3; 29), p<0,05), de oppervlakte onder de concentratie-tijd curve ongeveer driemaal zo hoog (respectievelijk 885±560 en 304±84 ng/u, 95% BI 581 (205; 957) p<0,05). De halfwaardetijd was verlengd met 63% (respectievelijk 21±6 en 13±6 uur, 95% BI 8,2 (2; 14) p<0,01) en de klaring gehalveerd (respectievelijk 1,1±0,7 en 2,3±0,6 l/uur.kg, 95% BI -1,2 (-1,8; -0,5), p<0,001).(16)

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

Meervoudige doseringen van fluvoxamine (50 mg) is bij jongeren (n=6, leeftijd 25-30 jaar) vergeleken met ouderen (n=14, leeftijd 63-77 jaar). De eliminatie halfwaardetijd was bij jongeren gemiddeld 22 (range 15-29) uur en bij ouderen 25 (range 16-34) uur, dit verschil was niet statistisch significant.(17)

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

Nee. De plasmahalfwaardetijd van fluvoxamine is na een enkelvoudige dosis 13 tot 21 uur. Na meervoudige toediening is de plasmahalfwaardetijd verlengd tot 17-25 uur.(3,16,17)

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

Nee, de absolute biologische beschikbaarheid is 53%.(1,2)

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

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Niet beschikbaar.

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [fluvoxamine](#).
2. Preparattekst Farmacotherapeutisch Kompas [fluvoxamine](#).
3. Ephor rapport_SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
5. Rossini D, Serretti A, Franchini L, et al. Sertraline Versus Fluvoxamine in the Treatment of Elderly Patients With Major Depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 471-475.
6. Wakelin JS. Fluvoxamine in the treatment of the older depressed patient; double-blind, placebo-controlled data. *Int Clin Psychopharmacol*. 1986 Jul;1(3):221-30.
7. Rahman MK, Akhtar MJ, Savla NC, Sharma RR, Kellett JM, Ashford JJ. A double-blind, randomised comparison of fluvoxamine with dothiepin in the treatment of depression in elderly patients. *Br J Clin Pract*. 1991 Winter;45(4):255-8.
8. Olafsson K, Jørgensen S, Jensen HV, Bille A, Arup P, Andersen J. Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 1992 Jun;85(6):453-6.
9. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J Affect Disord*. 2002 May;69(1-3):47-52.
10. Zanardi R, Cusin C, Rossini D, De Ronchi D, Serretti A. Comparison of response to fluvoxamine in nondemented elderly compared to younger patients affected by major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Dec;23(6):535-9.
11. Mandelli L, Serretti A, Zanardi R, Rossini D, De Ronchi D, Tarricone I, Colombo C. Antidepressant response in the elderly. *Psychiatry Res*. 2007 Jul 30;152(1):37-44.
12. Martin AJ, Tebbs VM, Ashford JJ. Affective disorders in general practice. Treatment of 6000 patients with fluvoxamine. *Pharmatherapeutica*. 1987;5(1):40-9.
13. Stollmaier W, Cimander KF, Wagner W. Efficacy and tolerance of fluvoxamine (Fevarin®) in depressive syndromes in the practice. The results of a multicentred study on 2296 patients. *Nervenheilkunde* 1989; 8:247-252
14. Strik JJ, Honig A, Lousberg R, et al. Cardiac side-effects of two selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and elderly depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1998 Nov; 13 (6): 263-7
15. Wagner W, Houser V, Wong LF. The safety profile of fluvoxamine in elderly patients. *Hum Psychopharm* 1996 Jul-Aug; 11:267-72.
16. Orlando R, De Martin S, Andrighetto L, Floreani M, Palatini P. Fluvoxamine pharmacokinetics in healthy elderly subjects and elderly patients with chronic heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Mar;69(3):279-86.
17. de Vries MH, Raghoobar M, Mathlener IS, et al. Single and Multiple Oral Dose Fluvoxamine Kinetics in Young and Elderly Subjects. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 493-498.

Mirtazapine N06AX11

Indicatie

Episoden van ernstige depressie bij volwassenen.

Dosis

Begindosering 1x 15 mg 's avonds. Bij uitblijvende respons na 2–4 weken verhogen tot maximaal 45 mg. Bij ouderen is bij dosisverhoging nauwkeurige controle vereist. Therapeutische drug monitoring (TDM) is beschikbaar.(6) Bij optreden van respons de behandeling minstens 6 maanden voortzetten.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij een matige en ernstige nierfunctiestoornis (creatineklaring resp. <40 ml/min en <10 ml/min) kan de klaring van mirtazapine verlaagd zijn, waardoor de plasmaconcentratie van mirtazapine significant hoger kan uitvallen. Hiermee dient rekening gehouden te worden; dosis beperken tot lage uiteinde van het dosis bereik. TDM is beschikbaar.(1,2,6)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij een milde tot matige leverfunctiestoornis kan de plasmaconcentratie mirtazapine 55% verhoogd zijn: dosis beperken tot het lage uiteinde van het doseringsbereik. Mirtazapine wordt gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. TDM is beschikbaar.(10) Bij het optreden van geelzucht dient de behandeling te worden gestaakt.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tabletten in verschillende sterktes (15, 30 en 45 mg), fijnmalen is toegestaan.

Smelttablet, (15, 30 en 45 mg), valt in de mond uiteen, met of zonder water innemen.

Drank 15 mg/ml: fles 66 ml met doseerpomp (elke neerwaartse pompbeweging levert 1 ml oplossing die 15 mg mirtazapine bevat). De eerste 3 pompbewegingen dienen weggegooid te worden, omdat deze nog niet de juiste hoeveelheid doseren. De drank moet men in een glas water doen en dan innemen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Als na 8 weken geen respons optreedt het gebruik staken.

Ontwenningssverschijnselen bij het staken van de behandeling kunnen voorkomen, vooral wanneer de behandeling abrupt wordt gestopt. De meest waargenomen ontwenningssverschijnselen zijn duizeligheid, agitatie, angst, hoofdpijn en misselijkheid. Abrupt stoppen moet worden vermeden. Verminder de dosis met een derde per 4-6 weken.(7)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trial (RCT)

Hoeveel patiënten zijn er geïnccludeerd:

>65 jaar: >100 patiënten.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2017)?

65-74 jaar: 7.399 mannen en 11.324 vrouwen

≥75 jaar: 7.860 mannen en 18.879 vrouwen

Mirtazapine is sinds 2005 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Er zijn geen placebo gecontroleerde studies bij ouderen gevonden.

Actief gecontroleerde studies

De effectiviteit en verdraagbaarheid van mirtazapine (n=126, gemiddelde leeftijd 72 jaar) werd gedurende 8 weken vergeleken met paroxetine (n=120, gemiddelde leeftijd 72 jaar) voor de behandeling van ernstig depressieve ouderen.(4) De studieperiode was onderverdeeld in een fase van 8 weken en een verlengde behandelingsfase van 16 weken. De aanvangsdosis was 15 mg mirtazapine en 20 mg paroxetine. Na 14 dagen werd de dosis verhoogd naar 30 mg voor beide groepen. Op dag 28 en 42 was er nog een mogelijkheid om de dosis te verhogen, afhankelijk van of er vooruitgang was geboekt. De gemiddelde dagdosering waren aan het einde van de eerste fase 25,7 mg mirtazapine en 26,5 mg paroxetine. De primaire effectiviteit die werd gemeten was het percentage patiënten met een 50% afname van HAM-D-17 score. Daarnaast werd remissie bepaald als een HAM-D-17 score ≤7. Op ieder meetpunt had de mirtazapinegroep meer responders en meer patiënten in remissie dan de paroxetinegroep. Voor responders was het verschil op dag 14 significant ($35\pm 28\%$ versus $16\pm 13\%$, $p=0,005$) en voor patiënten in remissie was het verschil significant op dag 42 ($39\pm 31\%$ versus $23\pm 19\%$; $p=0,044$). De gemiddelde tijd tot respons was 26 dagen voor de mirtazapine-groep en 42 dagen voor de paroxetine-groep. In de verlengde behandelingsfase was er geen significant verschil in effectiviteit.(4)

Slaapstoornissen

Mirtazapine wordt off-label gebruikt bij slaapstoornissen vanwege de sedatieve effecten. Bij oudere patiënten is geen bewijs voor een gunstig effect. In een pilot studie bij 8 ambulante ouderen met de ziekte van Alzheimer (leeftijd 84 ± 9 jaar, 75% vrouw) gaf 15 mg mirtazapine geen beter effect dan placebo (n=16, leeftijd 80 ± 6 jaar, 75% vrouw) op totale nachtelijke slaaptijd, het aantal keer wakker worden of de tijd van s' nachts wakker zijn. Er was een toename bij mirtazapine van de slaaptijd overdag in vergelijking met placebo. Het aantal keer in slaap vallen overdag was significant ($p=0,046$) vaker dan met placebo.(5)

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

Niet te bepalen.

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

Nee, effect wordt doorgaans binnen 4-8 weken bereikt.(4)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Geen gegevens bekend.

Bijwerkingen en Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen?

De verdraagbaarheid van 15-45 mg mirtazapine (n=126, gemiddelde leeftijd 72 jaar) werd gedurende 20 weken vergeleken met 20-45 mg paroxetine (n=120, gemiddelde leeftijd 72 jaar) bij depressieve ouderen. In totaal had 80% in de mirtazapinegroep en 83% in de paroxetinegroep een bijwerking. Met mirtazapine rapporteerden significant minder patiënten misselijkheid (6% vs. 19%), tremor (4% vs. 11%) en flatulentie (3% vs. 12%) en meer gewichtstoename (11% vs. 0%) en droge mond (27% vs. 10%) dan met paroxetine. In totaal beëindigden gedurende de eerste acht weken 23% van de patiënten met mirtazapine de behandeling vanwege bijwerkingen en 31% met paroxetine.(4)

In een retrospectieve cohort studie uit 9 databases in Canada (n=138.246 in SSRI en controle groep) over de periode 2003-2012 bij ouderen boven de 65 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) was het gebruik van tweede generatie SSRI's geassocieerd met een 5x hoger risico voor ziekenhuisopname met hyponatriëmie in de eerste 30 dagen na aanvang van de medicatie (RR 5,46; 95% CI, 4,32-6,91) ten opzichte van niet-gebruikers. Voor mirtazapine was dit 19/11748 (0,16%) versus 6/11748 (0,05%) voor niet-gebruikers; relatief risico 3,17 (95% CI=1,27-7,93; p=008). Congestief hartfalen en gebruik van diuretica zijn geassocieerd met een absolute toename van hyponatriëmie bij SSRI gebruik.(8)

Ook een database analyse in Zweden liet een sterke associatie zien tussen de aanvang van behandeling met mirtazapine en ziekenhuisopname met hyponatriëmie (OR 2,54 [2,04-3,16]).(9)

De zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen slaperigheid, sedatie, toename van eetlust en gewicht en droge mond zijn het belangrijkste voor de kwetsbare oude patiënt.

Verder zijn suïcidale gedachten en -gedrag, convulsies en serotoninesyndroom gemeld.(1)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Boven 75 jaar komen hyponatriëmie, verwardheid en misselijkheid vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën. Vooral in de beginfase van het gebruik kan hyponatriëmie optreden met een 3x hoger risico voor ziekenhuisopname.(8,9)

Fatale afloop van beenmergdepressie komt zeer zelden voor, doch is vooral gemeld bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Er loopt een effectiviteits/veiligheidsstudie voor het gebruik van mirtazapine bij longkanker in combinatie met depressie. Oudere patiënten zijn geïncludeerd in deze studie. Het studienummer is NCT02650544.

Anticholinerge effecten: zeer vaak (>10%) droge mond, slaperigheid, sedatie, soms (<1%) verwardheid.

Delier: soms (<1%) hallucinaties.

Duizeligheid: vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) duizeligheid, en orthostatische hypotensie. Bij kwetsbare ouderen is het valrisico en het risico op botfracturen vergroot.

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

Orthostatische effecten: vaak (1-10%) orthostatische hypotensie.

Invloed op voedselinname: zeer vaak (>10%) toename van eetlust en gewicht, droge mond en vaak (1-10%) misselijkheid, braken en diarree.

Hemostase: beenmergdepressie (granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie trombocytopenie) komt zeer zelden voor, doch fatale afloop is vooral gemeld bij patiënten ouder dan 65 jaar. Alertheid is geboden bij symptomen zoals koorts, keelpijn en stomatitis en andere tekenen van infectie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%) orthostatische hypotensie.

Cognitie: soms (< 1%) verwardheid en hallucinaties. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Interactiepotentieel

Gelijktijdig gebruik met irreversibele MAO-remmers is gecontra-indiceerd; aanbevolen wordt tussen het gebruik van mirtazapine en een MAO-remmer tenminste een interval van twee weken aan te houden.

Serotoninesyndroom

Bij gelijktijdig gebruik met andere serotonerge stoffen (zoals SSRI's, andere serotonerge antidepressiva en tramadol) is er mogelijk meer kans op het serotoninesyndroom.

CYP remming

Mirtazapine is slechts een zeer zwakke remmer van CYP1A2, CYP2D6 en CYP3A4. Wees voorzichtig bij gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers, zoals HIV-proteaseremmers, azoolantimycotica en erytromycine; gelijktijdig gebruik met ketoconazol verhoogt de maximale plasmaspiegel en de AUC met resp. 40 en 50%.

Versterking effect mirtazapine

Fluvoxamine verhoogt de plasmaconcentratie van mirtazapine.
Cimetidine kan de beschikbaarheid met meer dan 50% verhogen.

Vermindering effect mirtazapine

Carbamazepine, rifampicine en fenytoïne verlagen de plasmaspiegel met 45–60%.

Overige interacties

In combinatie met clonidine kan een hypertensieve reactie optreden.

De kans op QTc-verlenging en ventriculaire aritmieën neemt toe bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals bepaalde antipsychotica en antibiotica.

Bij gebruik van bloedverdunnende middelen dient men rekening te houden met een verlengde bloedingstijd.

De werking van alcohol en andere centraal dempende stoffen kan worden versterkt

Het interactiepotentieel is groot met 15-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

De contra-indicatie prostaathyperplasie is voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang. Wees voorzichtig bij epilepsie, organisch hersensyndroom, diabetes mellitus, hypotensie, leverfunctiestoornis, matige tot ernstige nierfunctiestoornis, mictiestoornissen (zoals prostaathypertrofie), verhoogde intra-oculaire druk, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom en risico van hyponatriëmie.

Wees voorzichtig bij aanwezigheid van risicofactoren voor QT-verlenging zoals hypocalciëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, relevante hartziekte, bradycardie, comedatie met geneesmiddelen die QT-interval verlengen. Een onderliggende psychose of manie kan verergeren of manifest worden.(1)

Farmacokinetiek

Mirtazapine is een tetracyclisch antidepressivum met een sterk antihistaminerge (H_1), en gering anticholinerge werking. Het stimuleert door blokkade van presynaptische α_2 -adrenerge receptoren sterk de afgifte van noradrenaline. Hierdoor wordt de vuurfrequentie van de serotonerge neuronen verhoogd en neemt de serotonineafgifte toe. Omdat mirtazapine daarnaast de 5-HT₂- en 5-HT₃-receptoren blokkeert, worden de 5-HT₁-receptoren selectief geactiveerd.(1,2)

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

Er is een single-dose studie uitgevoerd met 20 mg mirtazapine, waarbij oude mannen (n=8; 65-74 jaar) en vrouwen (n=8; 65-74 jaar) zijn vergeleken met jongere mannen (n=9; 25-43 jaar) en vrouwen (n=8; 25-48 jaar). Er was een verschil in area under the curve (AUC) na een enkele toediening, waarbij oude mannen (647 ± 294), oude vrouwen (770 ± 270) en jongere vrouwen (673 ± 248) een ongeveer 2x hogere AUC hadden dan jongere mannen (355 ± 119). De plasmaconcentratie bij oude mannen, vrouwen en jongere vrouwen was ongeveer 2x hoger dan bij jongere mannen. De eliminatiehalfwaardetijd was significant langer voor oude mannen (32 ± 16 uur), oude vrouwen (41 ± 13 uur) en jongere vrouwen (38 ± 13) in vergelijking met jongere mannen (22 ± 4 uur).(10)

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

In dezelfde studie is het effect van meervoudige dosis bestudeerd. De AUC voor oude mannen (692 ± 357), oude vrouwen (860 ± 238) en jongere vrouwen (769 ± 234) was bijna 2x hoger dan voor

jongere mannen (387 ± 170). De eliminatiehalfwaardetijd was bij oude mannen (31 ± 15) langer dan bij jongere mannen (22 ± 4) en bij oude vrouwen (39 ± 10) langer dan bij jongere vrouwen (35 ± 14). Deze verschillen waren niet significant. Wel is er een gender effect te zien, waarbij de eliminatiehalfwaardetijd voor vrouwen significant hoger is dan die van mannen. (10)

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

Nee. (1)

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

Nee, de biologische beschikbaarheid is circa 50%. (1)

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

Er is TDM beschikbaar. (6)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Als u echter tot de groep ouderen behoort kan het zijn dat uw arts de dosis aanpast. Wanneer u tot de groep ouderen behoort kunt u gevoeliger zijn voor de bijwerkingen van antidepressiva. (1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [mirtazapine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [mirtazapine](#).
3. Ephor rapport_SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Double-Blind Randomized Comparison of Mirtazapine and Paroxetine in Elderly Depressed Patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(5): 541-550.
5. Scoralick FM, Louzada LL, Quintas JL, Naves JOS, Camargos EF, Nóbrega OT. Mirtazapine does not improve sleep disorders in Alzheimer's disease: results from a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychogeriatrics* 2017;17 (2): 89-96.
6. <http://tdm-monografie.org/monografie/mirtazapine>
7. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
8. 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.
9. Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J et al. Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia. *American Journal of Medicine* 2018; 131(1): 56-63.
10. Timmer CJ, Paanakker JE and Van Hal HJM. Pharmacokinetics of mirtazapine from orally administered tablets: influence of gender, age and treatment regimen. *Human Psychopharmacology* 1996; 11: 497-509.

Paroxetine N06AB10

Indicatie

Behandeling van depressie, paniekstoornis, obsessieve-compulsieve stoornis, sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis en posttraumatische stressstoornis.(1,2) Alleen de eerste twee indicaties worden hier besproken.

Dosis

Depressie: Starten met normale dosering voor volwassenen 20 mg per dag. Doseringsaanpassing voor ouderen: maximaal 40 mg per dag.

Paniekstoornis: Begindosering: 10 mg 1x/dag, vervolgens geleidelijk verhogen in stappen van 10 mg tot aanbevolen maximale dosering van 40 mg/dag. De behandeling voortzetten totdat de symptomen zijn verdwenen, enkele maanden of langer.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: dosis beperken tot het lage uiteinde van het doseringsbereik.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: dosis beperken tot het lage uiteinde van het doseringsbereik.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1x daagse dosering. De tablet mag niet worden fijngemalen; tevens in druppelvorm verkrijgbaar, deze hebben een bittere smaak.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Verminder de dosis met 25% per 4-6 weken. Onttrekkingsverschijnselen treden vaker op, mogelijk door de korte eliminatiehalfwaardetijd.(5)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65 jaar: meer dan 500 patiënten.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2017)

65-74 jaar: 9.201 mannen en 21.479 vrouwen

≥75 jaar: 4.809 mannen en 15.622 vrouwen

Paroxetine is sinds 1991 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Depressie

Placebo gecontroleerde studies

In een RCT bij patiënten >80 jaar, die in een verpleeghuis verbleven met een lichte tot matige depressie, werd gedurende acht weken de effectiviteit van paroxetine 10-30 mg (n=12, gemiddelde leeftijd 87 jaar, 50% vrouw) vergeleken met placebo (n=12, gemiddelde leeftijd 89 jaar, 80% vrouw). De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17-items), Clinical Global Impression Scale (CGI) en de Cornell Scale for Depression (CS). In de paroxetinegroep werd 56% van de patiënten als “very much improved” of “much improved” geclassificeerd (een CGI-C score van 1 of 2) in vergelijking met 36% in de placebogroep. Dit verschil was echter niet statistisch significant. De auteurs concludeerden dat paroxetine voor de behandeling van lichte tot matige depressie bij kwetsbare oude patiënten niet significant effectiever is dan placebo.(6)

In een RCT werd, gedurende 12 weken, de effectiviteit van controlled-release (CR) paroxetine (tot 50 mg/dag, n=104, gemiddelde leeftijd 70±6, 48% vrouw), immediate-release (IR) paroxetine (tot 40 mg/dag, n=106, gemiddelde leeftijd 70±7, 57% vrouw) en vergeleken met placebo (n=109, gemiddelde leeftijd 69±5, 63% vrouw) voor de behandeling van ouderen met een late-life depressie. De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de HAM-D-17 en CGI score. Respons (CGI score van 1 of 2), werd in 72% in de paroxetine-CR, (p<0.02 ten opzichte van placebo), 65% in de paroxetine-IR (p=0.06 ten opzichte van placebo) en 52% in de placebogroep behaald. 43%, 44% en 26% van de patiënten in de paroxetine-CR, paroxetine-IR en placebogroep bereikte remissie (HADM17 totale score ≤7, p≤0.01). De auteurs concludeerden dat paroxetine-CR en -IR significant effectiever zijn voor de behandeling van ouderen met een latelife depressie dan placebo.(7)

Actief gecontroleerde studies

In een dubbelblinde studie (n=106, gemiddelde leeftijd 74 jaar), werd paroxetine (20-40 mg) gedurende zes weken vergeleken met fluoxetine (20-60 mg). De effectiviteit werd in week 1, 3 en 6 gemeten aan de hand van de HDRS(21 items), de Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) en de CGI. Paroxetine en fluoxetine lieten beiden een bescheiden reductie van de HDRS en MADRS score zien. Op basis van de MADRS score werd geen significant verschil in effectiviteit tussen beide middelen aangetoond.

Aan het einde van de studieperiode, was het aantal responders in de paroxetinegroep significant groter in vergelijking met de fluoxetinegroep. De effectiviteit van paroxetine en fluoxetine was niet significant verschillend wanneer als uitkomstmaat het aantal patiënten met een uiteindelijke HDRS score ≤11 of een CGI score ≤2 werd gebruikt.(8)

In een open-label studie werd, gedurende 12 weken, de effectiviteit van drie verschillende SSRI's bij de behandeling van depressieve ouderen (leeftijd 80-98 jaar) met elkaar vergeleken. De patiënten werden behandeld met paroxetine 10-30 mg (n=16), fluoxetine 10-30 mg (n=23) of sertraline 50-150 mg (n=11). In de gehele groep (n=50) was het percentage responders 42%. Gemiddeld werd de HDRS-21 score met 36% verminderd. Wanneer paroxetine, fluoxetine en sertraline onderling werden vergeleken werd geen significant verschil in effectiviteit gevonden. Paroxetine, fluoxetine en sertraline waren niet effectief bij depressieve patiënten met Alzheimer of vasculaire dementie. In de groep depressieve patiënten met een aandoening van het centrale zenuwstelsel liet 8% van de Alzheimer patiënten (n= 2) en 6% van de patiënten met vasculaire

dementie (n= 7) een $\geq 50\%$ reductie van de HDRS-21 score zien in vergelijking met 83% van de patiënten met een depressie secundair aan een medische aandoening. Deze resultaten bevestigen volgens de auteurs eerdere verklaringen dat antidepressiva mogelijk minder effectief zijn bij ouderen met een depressie secundair aan dementie.(9)

Paroxetine (26 mg, range 10-60 mg) is bij 15 depressieve ouderen met gemiddelde leeftijd 78 ± 4 jaar (60% vrouw) vergeleken met venlafaxine (165 mg, range 75-300 mg) bij 15 depressieve ouderen met gemiddelde leeftijd 74 ± 4 jaar (53% vrouw), die niet adequaat reageerden op tenminste twee eerdere behandelingen met antidepressiva. Aan het einde van de studie was het aantal respondenten voor paroxetine (33%) kleiner vergeleken met venlafaxine (60%). In totaal liet 53% van de patiënten uit de paroxetinegroep en 27% van de patiënten uit de venlafaxinegroep geen response op de behandeling zien. Er was een significante verbetering in Hamilton Rating Scale voor Depressie (HAM-D) voor beide middelen, maar een kleiner percentage verbeterde met paroxetine (-12,5) dan met venlafaxine (-19,5; $p < 0,05$). De verbetering op de klinische globale (CGI) schaal was voor venlafaxine significant beter (-3,5) in vergelijking met paroxetine (-2,3; $p < 0,05$). De gemiddelde verandering op de geriatrie depressie schaal was -3,2 voor paroxetine en -6,0 voor venlafaxine ($p < 0,3$). (10)

Paroxetine (20-40 mg, bij 53 ouderen (gemiddelde leeftijd 75 ± 6 jaar, 57% vrouw) is in een Chinese studie vergeleken met venlafaxine (75-150 mg) bij 52 ouderen (gemiddelde leeftijd 75 ± 6 jaar, 60% vrouw). Het aantal responders was vergelijkbaar: paroxetine: 96%, venlafaxine: 88%. (11)

In een multicenter, dubbelblinde studie (n=91) werd paroxetine vergeleken met amitriptyline (hoeveelheden onbekend) bij oudere depressieve ziekenhuis patiënten (gemiddelde leeftijd 71 jaar). Na 6 weken werd een 50% of meer reductie op de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) bij respectievelijk 64% en 58% waargenomen (significantie niet beschikbaar). (12)

In een dubbel-blinde studie (n=101) werd de behandeling van oudere depressieve patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar) met 20 mg paroxetine vergeleken met 50 mg amitriptyline. De dosering werd na 1 week verhoogd tot respectievelijk 30 mg/dag en 100 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 76% van de paroxetine gebruikers en 86% van de amitriptyline gebruikers bereikt. Een significante verbetering in de Clinal Global Impression score (CGI) werd aangetoond voor zowel bij paroxetine (57%) als bij amitriptyline (52%). (13)

De effectiviteit van paroxetine (n=120, gemiddelde leeftijd 72 jaar) voor de behandeling van ernstig depressieve ouderen werd gedurende 8 weken vergeleken met mirtazapine (n=126, gemiddelde leeftijd 72 jaar). [14] De studieperiode was onderverdeeld in 2 fasen, een fase van 8 weken en een verlengde behandelingsfase van 16 weken. De startdosis was 20 mg paroxetine en 15 mg mirtazapine. Na 14 dagen werd de dosis verhoogd naar 30 mg voor beide groepen. De primaire effectiviteit die werd gemeten was het percentage patiënten met een 50% afname van HAM-D-17 score. Remissie werd gedefinieerd als een HAM-D-17 score ≤ 7 . Op ieder meetpunt waren er met paroxetine minder responders en minder patiënten in remissie dan met mirtazapine. Voor responders was het verschil op dag 14 significant ($16 \pm 13\%$ versus $35 \pm 28\%$; $p = 0,005$) en voor patiënten in remissie was het verschil significant op dag 42 ($23 \pm 19\%$ versus $39 \pm 31\%$; $p = 0,044$). De gemiddelde tijd tot respons was 42 dagen voor paroxetine en 26 dagen voor mirtazapine. In de verlengde behandelingsfase was er geen verschil in effectiviteit. (14)

Paniekstoornis

Ouderen met een paniekstoornis met agorafobie (n=49; gemiddelde leeftijd 69±5 jaar) werden willekeurig ingedeeld in 3 behandelgroepen: paroxetine (40 mg/dag; n=17), individuele cognitieve gedragstherapie (n=20) of een controle behandeling (n=12). De conditie aan het begin van het onderzoek en het resultaat na 14 weken behandeling werd beoordeeld aan de hand van de agorafobie gedachten vragenlijst en de mobility inventory avoidance scale (MI-A) (vermijdingsgedrag). Verschil wordt gemaakt tussen een bestaande paniekstoornis of een nieuwe paniekstoornis. Bij een nieuwe paniekstoornis blijkt dat cognitieve gedragstherapie een beter effect heeft dan behandeling met paroxetine voor wat betreft vermijdingsgedrag. Bij een bestaande paniekstoornis blijkt dat er geen verschil in effect is op het vermijdingsgedrag, maar dat paroxetine behandeling een beter effect te heeft op de agorafobie gedachten dan cognitieve gedragstherapie.(4)

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

De NNT voor bereiken van remissie ten opzichte van placebo is 6.(7)

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

Het kan enkele weken tot een drie maanden duren voordat het effect merkbaar is.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Geen gegevens bekend.

Bijwerkingen en Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen?

In een dubbelblinde studie (n = 106, gemiddelde leeftijd 74 jaar) werd geen significant verschil in incidentie van bijwerkingen tussen paroxetine en fluoxetine gevonden. Paroxetine en fluoxetine lieten een verbetering van de cognitieve functies zien.(8)

De verdraagbaarheid van 20-45 mg paroxetine (n=120, gemiddelde leeftijd 72 jaar) werd gedurende 20 weken vergeleken met 15-45 mg mirtazepine (n=126, gemiddelde leeftijd 72 jaar) bij depressieve ouderen. 83% van de patiënten met paroxetine en 80% met mirtazepine had een bijwerking. Met paroxetine hadden significant meer patiënten misselijkheid (19% vs. 6%), tremor (11% vs. 4%) en flatulentie (12% vs. 3%) en minder gewichtstoename (0% vs. 11%) en droge mond (10% vs. 27%) dan met mirtazepine. 31% van de patiënten stopte de behandeling met paroxetine en 23% met mirtazepine vanwege bijwerkingen.(14)

In een dubbelblinde studie (n=242, gemiddelde leeftijd 75,4 jaar) werd gedurende 1 jaar het effect van paroxetine (20-40 mg per dag) en fluoxetine (20-60 mg per dag) op de cognitieve functies van depressieve ouderen onderzocht. De cognitieve functie werd onderzocht aan de hand van de Buschke Selective Reminding Test, de Blessed Information and Memory Test (BIMT), de Clifton Assessment Schedule (CLAS), de Cancellation Task Test, de Wechsler Paired Word (WPW) Test en de MMSE. Aan het eind van de studieperiode was er een significante verbetering van aandacht, geheugen en leervermogen.(15)

In een retrospectieve cohort studie uit 9 databases in Canada (n=138.246 in SSRI en controle groep) over de periode 2003-2012 bij ouderen boven de 65 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) was

het gebruik van tweede generatie SSRI's geassocieerd met een 5x hoger risico voor ziekenhuisopname met hyponatriëmie in de eerste 30 dagen na aanvang van de medicatie (RR 5,46; 95% CI, 4,32-6,91) ten opzichte van niet-gebruikers. Voor paroxetine was dit 57/20886 (0,28%) versus 8/20866 (0,04%) voor niet-gebruikers; relatief risico 8,00 (95% CI=3,65-17,55; p=008). Congestief hartfalen en gebruik van diuretica zijn geassocieerd met een absolute toename van hyponatriëmie bij SSRI gebruik.(16)

De ontwikkeling van hyponatriëmie werd bestudeerd in oudere patiënten met depressie in de late levensfase, die meededen aan een behandelingsstudie (n=15; gemiddelde leeftijd 75,7±5) zonder onderliggende ziekte of andere medicatie waarvan bekend is dat deze hyponatriëmie kan veroorzaken of de antidiuretische hormoon (ADH) secretie kan veranderen. Na 2 weken behandeling met 10 mg paroxetine werd in 6 van de 15 patiënten hyponatriëmie (serum natriumgehalte <135 mmol/L) gemeten. Implicierend dat dit een veel voorkomende bijwerking is die van voorbijgaande aard kan zijn.(17)

Bij 91 patiënten (gemiddelde leeftijd 71 jaar) met depressie werd het gebruik van paroxetine vergeleken met amitriptyline (hoeveelheid niet bekend). Bijwerkingen waren vergelijkbaar voor beide groepen, maar bij paroxetine, waren er vaker angst en agitatie en bij amitriptyline waren er meer anticholinerge bijwerkingen.(12)

Bij 101 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar) met depressie werd het gebruik van paroxetine (20-30 mg) vergeleken met amitriptyline (50-100 mg). Bijwerkingen werden minder vaak gerapporteerd bij paroxetine (34%) dan bij amitriptyline (63%)(p=0,02).(13)

Van de zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerking is misselijkheid, en van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen slaperigheid, spierzwakte, duizeligheid, sensorische aandoeningen, visusstoornissen, obstipatie, diarree, droge mond, asthenie en verminderde eetlust voor de oude patiënt het meest belangrijk.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

De belangrijkste bijwerkingen bij ouderen boven de 75 jaar: hyponatriëmie, verwardheid en misselijkheid. Deze bijwerkingen komen bij ouderen vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën. Vooral in de beginfase van het gebruik kan hyponatriëmie optreden met een 5x hoger risico voor ziekenhuisopname.(bron Vigilyze database)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) obstipatie, agitatie, droge mond, slaperigheid, visusstoornissen en soms (0,1-1%) verwarring, hallucinaties, mydriasis en urineretentie.

Delier: soms (<1%) verwardheid en hallucinaties.

Duizeligheid: vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) asthenie, slaperigheid, spierzwakte, duizeligheid, sensorische aandoeningen en visusstoornissen en zelden (0,01-0,1%) acathisie. Bij kwetsbare ouderen is het valrisico en het risico op botfracturen vergroot.

Sedatieve effecten: vaak (1-10%) slaperigheid.

Orthostatische effecten: Zeer zelden orthostatische hypotensie, voorbijgaande stijging en daling van de bloeddruk en posturale hypotensie.

Invloed op voedselinname: zeer vaak (>10%) misselijkheid, vaak (1-10%) een verminderde eetlust, diarree, obstipatie, braken en droge mond. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Hemostase: soms (< 1%) abnormale bloedingen (voornamelijk van huid en slijmvliezen) en zeer zelden (< 0,01%) gastro-intestinale bloedingen. SSRI's remmen de heropname van serotonine door trombocyten, waardoor het bloedingsrisico wordt verhoogd.

Cardiovasculaire bijwerkingen: soms (< 1%) tachycardie en zelden (0,01-0,1%) bradycardie, hyponatriëmie (vooral in de eerste 30 dagen na start van de medicatie) en verlenging QT-interval.

Cognitie: soms (< 1%) verwardheid en hallucinaties. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Interactiepotentieel

Gelijktijdig gebruik met pimozide is gecontra-indiceerd, omdat via een onbekend mechanisme paroxetine de bloedspiegel van pimozide kan verhogen en dit middel een smalle therapeutische index heeft.

Serotoninesyndroom

Gelijktijdig gebruik – en gebruik binnen twee weken na behandeling – met niet selectieve, irreversibele MAO-remmers is gecontra-indiceerd vanwege de kans op het 'serotoninesyndroom' met ernstige en mogelijk fatale verschijnselen.(1) Niet binnen 24 uur na een reversibele MAO-remmer (moclobemide, linezolid) gebruiken. Niet binnen een week na staken van paroxetine starten met een MAO-remmer. Gelijktijdig gebruik met moclobemide en selegiline wordt sterk ontraden, vanwege de kans op het serotoninesyndroom en omdat beiden via CYP2D6 worden gemetaboliseerd.

Vermijd de combinatie met serotonineprecursors (L-tryptofaan), triptanen, tramadol, pethidine, andere SSRI's, dextromethorfan en preparaten die sint-janskruid bevatten. Linezolid alleen gelijktijdig gebruiken indien er controle is op symptomen van het serotoninesyndroom en de bloeddruk.

CYP2D6 remming

Vermijd gelijktijdig gebruik met tamoxifen; paroxetine kan door CYP2D6-remming een afname van de plasmaspiegel van 65-75% van de actieve metaboliet (endoxifen) veroorzaken.

Paroxetine kan de werking van middelen die via CYP2D6 worden gemetaboliseerd, zoals klasse IC-anti-aritmica, andere SSRI's, antipsychotica (perfenazine, risperidon), atomoxetine en tricyclische antidepressiva mogelijk versterken.

Overige interacties

Gelijktijdig gebruik van SSRI's met lithium kan leiden tot een hogere incidentie van bijwerkingen. Wees voorzichtig met fentanyl.

Middelen die het microsomale enzymstelsel van de lever remmen, zoals cimetidine, kunnen de biologische beschikbaarheid doen verhogen.

Gelijktijdig gebruik van fenytoïne en andere anticonvulsiva kan leiden tot stijging van de incidentie van bijwerkingen.

Fosamprenavir of ritonavir kan de plasmaconcentratie met 55% verlagen.

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

Pravastatine kan in combinatie met paroxetine de bloedglucosespiegel laten stijgen.

Bij de suspensie voorzichtig zijn met gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de pH van de maag verhogen.

Het interactiepotentieel is groot met 15-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Wees voorzichtig bij epilepsie, diabetes mellitus, hartaandoeningen, Brugada syndroom, risico van hyponatriëmie, ulcus pepticum en een vergroot bloedingsrisico. Een onderliggende manie kan verergeren of manifest worden.(1)

Farmacokinetiek

Paroxetine is een specifieke serotonineheropnameremmer (SSRI). Het remt selectief de heropname van serotonine in het neuron. Paroxetine wordt in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. 64% wordt als metaboliet met de urine uitgescheiden en 2% onveranderd. De eliminatiehalfwaardetijd is circa 24 uur.(1,2)

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

Een studie liet zien dat de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen (leeftijd 60-82 jaar) na enkel- en meervoudige doseringen van paroxetine 20 mg gemiddeld 18 respectievelijk 30 uur was. De eliminatiehalfwaardetijd na enkel- en meervoudige doseringen van paroxetine 30 mg was gemiddeld 18 respectievelijk 38 uur. De eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde vrijwilligers (leeftijd 21- 44 jaar) was na enkel- en meervoudige doseringen van paroxetine 30 mg gemiddeld 10,5 respectievelijk 20,9 uur. Alleen na meervoudige doseringen van paroxetine 30 mg was het verschil statistisch significant. De auteurs concludeerden dat de meerderheid van de depressieve ouderen een verlengde eliminatiehalfwaardetijd met een grote variabiliteit laat zien. Echter, de klinische relevantie van deze verlenging is nog onduidelijk.(18)

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

Een studie liet zien dat de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd na meervoudige doseringen van paroxetine 20 mg bij ouderen (n=16) gemiddeld 29,5 uur en bij jongeren gemiddeld 17,4 uur

(n=20) was. Beide groepen lieten een grote interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische eigenschappen zien.(19)

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

Nee.

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

Nee. Door het first-pass metabolisme is de hoeveelheid paroxetine die beschikbaar is voor de systemische circulatie lager dan die die geabsorbeerd wordt uit het maagdarmkanaal. Gedeeltelijke verzadiging van het first-pass effect en verminderde plasmaklaring treden op als de belasting op het lichaam toeneemt met hogere enkelvoudige of meervoudige dosering. Dit leidt tot disproportionele toename van de plasmaconcentraties paroxetine en daardoor zijn de farmacokinetische parameters niet constant, wat leidt tot non-lineaire kinetiek. De non-lineariteit is echter in het algemeen klein.(1)

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

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Verhoogde plasmaconcentraties paroxetine treden op bij oudere proefpersonen, maar het concentratie bereik overlapt die, welke wordt waargenomen bij jongere proefpersonen. De dosering moet beginnen met de volwassen startdosering. Verhoging van de dosering kan bij sommige patiënten nuttig zijn, maar de maximumdosering mag niet hoger zijn dan 40 mg per dag.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [paroxetine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [paroxetine](#).
3. Ephor rapport_SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. Hendriks G-J, Keijsers GPJ, Kampman M, Hoogduin CAL and Oude Voshaar RC. Predictors of outcome of pharmacological and psychological treatment of late-life panic disorder with agoraphobia. *Int. J. Geriatric Psychiatry* 2012; 27:146-150.
5. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
6. Burrows AB, Salzman C, Satlin A, et al. A randomized placebo-controlled trial of paroxetine in nursing home residents with non-major depression. *Depression and Anxiety* 2002; 15: 102- 110.
7. Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, et al. Efficacy of Controlled-Release Paroxetine in the Treatment of Late-Life Depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1065-1074.
8. Schöne W, Ludwig M. A Double-Blind Study of Paroxetine Compared With Fluoxetine in Geriatric Patients With Major Depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(6, suppl 2): 34S-39S.
9. Trappler B, Cohen CI. Use of SSRIs in "Very Old" Depressed Nursing Home Residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6:83-89.

10. Mazeh D, Shahal B, Aviv A, et al. A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine in elderly patients suffering from resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6): 371-375.
11. Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ. Comparison study of venlafaxine and paroxetine for the treatment of depression in elderly Chinese inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 189- 190.
12. 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.
13. 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.
14. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Double-Blind Randomized Comparison of Mirtazapine and Paroxetine in Elderly Depressed Patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(5): 541-550.
15. Cassano GB, Puco F, Scapicchio PL, et al. Paroxetine and Fluoxetine Effects On Mood and Cognitive Functions in Depressed Nondemented Elderly Patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(5): 396-402.
16. 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.
17. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, ulsant BH, Heynolds CF and Pollock BG. Paroxetine-induced hyponatremia in the elderly due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J. of geriatric psychiatry and neurology* 2003; 16(3): 160-164.
18. Lundmark J, Thomsen IS, Fjord-Larsen T, et al. Paroxetine: pharmacokinetic and antidepressant effect in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (suppl 350): 76-80.
19. Bayer AJ, Roberts NA, Allen EA, et al. The pharmacokinetics of paroxetine in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 (suppl 350): 85-86.

Sertraline

N06AB04

Indicatie

Behandeling van depressieve episodes en een (sociale) angststoornis.(1,2)

Sertraline is ook geregistreerd voor een paniekstoornis, met of zonder agorafobie, een obsessieve compulsieve stoornis en posttraumatische stressstoornis. Deze indicaties worden hier niet besproken.

Dosis

Depressie: geen dosisaanpassing bij ouderen. Startdosis 1 x daags een tablet (50 mg). De dosis kan 's ochtends of 's avonds worden ingenomen. Indien nodig verhogen met tussenpozen van minimaal 1 week met 50 mg 1x daags, maximaal 200 mg 1x daags.

Angst: geen dosisaanpassing bij ouderen. Startdosis 1 x daags 25 mg (een halve tablet van 50 mg). Indien nodig verhogen tot 1x daags een tablet van 50 mg, maximaal 200 mg 1x daags.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: lager of minder frequent doseren.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: lager of minder frequent doseren. Bij ernstige leverfunctiestoornissen dient sertraline niet gebruikt te worden.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Depressie: begindosering 1 x daags een tablet (50 mg). De dosis kan 's ochtends of 's avonds worden ingenomen.

Angst: begindosering 1 x daags een tablet (25 mg). Indien nodig verhogen tot 50 mg 1x daags, maximaal 200 mg 1x daags.

De tablet kan worden fijngemalen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Als de behandeling met sertraline wordt gestopt, dient de dosis geleidelijk te worden verlaagd over een periode van tenminste één tot twee weken om het risico op onttrekkingsverschijnselen te verminderen. Indien zich ondraaglijke symptomen voordoen na een dosisverlaging of na afbreken van de behandeling, kan worden overwogen om de eerder voorgeschreven dosis te hervatten. Vervolgens kan de arts doorgaan met het verlagen van de dosis, maar in een geleidelijker tempo.(1,5)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Meer dan 700 oudere patiënten (> 65 jaar) hebben deelgenomen aan gecontroleerde studies.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-database 2017)

65-70 jaar: 2.936 mannen en 5.477 vrouwen.

≥75 jaar: 1.756 mannen en 4.014 vrouwen.

Sertraline is sinds 1994 in de handel.

Effectiviteit

Depressie: sertraline (50-100 mg) werd bij 360 depressieve ouderen (leeftijd $70 \pm 6,8$ jaar, 54% vrouw) gedurende acht weken vergeleken met placebo (n=368, leeftijd $70 \pm 6,6$ jaar, 58% vrouw). De daling van baseline tot het eind van de studie na 8 weken bedroeg in de intention-to-treat analyse op de HDRS₁₇ voor sertraline -7,4 en -6,6 bij placebo (p=0,01) op de CGI severity score -1,0 met sertraline en -0,8 bij placebo (p=0,009). Het verschil in respons, gedefinieerd als een daling op de HAM-D van 50% of groter, was bij sertraline 35% en bij placebo 26% van de patiënten.(6)

Bij 107 patiënten (gemiddelde leeftijd: 80 ± 8 jaar, 68% vrouw) met depressie en dementie is het gebruik van sertraline (70 mg) vergeleken met 108 patiënten met mirtazapine (24 mg, gemiddelde leeftijd: 79 ± 8 jaar, 71% vrouw) en 111 met placebo (gemiddelde leeftijd: 79 ± 9 jaar, 64% vrouw). Afname in depressie op de Cornell Schaal voor Depressie bij Dementie (CSDD score) was vergelijkbaar voor sertraline (gemiddeld verschil ten opzichte van placebo: 1,17 95% BI 0,23-2,58, p=0,10), tussen placebo en mirtazapine (0,01 95% BI -1,37-1,38, p=0,99) en tussen de mirtazapine en sertraline groep (1,16 95% BI -0,25-2,57, p=0,11).(4)

Gedurende tien weken werd de effectiviteit van sertraline (<100 mg per dag) bij 25 depressieve kwetsbare ouderen, wonend in een verpleeghuis, (leeftijd 84 ± 10) vergeleken met venlafaxine (<150 mg per dag) bij 27 patiënten (leeftijd 81 ± 11 jaar). Van de met sertraline behandelde patiënten was 50% zeer sterk verbeterd, 25% veel verbeterd, 20% licht verbeterd en 5% verslechterd. Met venlafaxine was 20% zeer sterk verbeterd, 60% veel verbeterd en 20% onveranderd (p=0,04).(7) De aantallen zijn echter te klein om duidelijke conclusies te kunnen trekken.

Het gebruik van sertraline (50 mg/dag gedurende 4 weken, daarna getitreerd tot 100 mg) bij 42 patiënten (gemiddelde leeftijd 4 ± 4 jaar, 57% vrouw) is vergeleken met fluoxetine (20 mg/dag gedurende 4 weken, daarna getitreerd tot 40 mg) bij 33 ouderen (gemiddelde leeftijd 75 ± 5 jaar, 48% vrouw). Een daling van 50% op de Ham-D score van baseline tot eindpunt werd vanaf week 6 tot en met het eindpunt bij een significant (p<0,05) groter aantal patiënten bereikt bij het gebruik van sertraline (58,5%) vergeleken met fluoxetine (42,4%). Het percentage patiënten in remissie (HAM-D score <7) bedroeg voor sertraline 32% en voor fluoxetine 18% (NS, p=0,27). Statistisch significante verschillen in het voordeel van sertraline werd aangetoond met een kwaliteit van leven test (Q-LES-Q test) voor de onderwerpen: fysieke gezondheid (p=0,03) en psychologische gezondheid (p=0,03).(8)

Sertraline (50-100 mg, n=117 met gemiddelde leeftijd 68 ± 5 jaar, 63% vrouw) en fluoxetine (20-40 mg, n=119 met gemiddelde leeftijd 67 ± 6 jaar, 51% vrouw) gaven een significante (p<0,01) verbetering in gemiddelde daling van de totale Ham-D scores (-11,3) voor zowel sertraline als fluoxetine. Beide middelen zorgden voor een goede respons: sertraline (73%) en fluoxetine (71%). Na 12 weken had bij het gebruik van sertraline (45%) en fluoxetine (46%) een vergelijkbaar percentage patiënten verminderde ziekteverschijnselen (Ham-D score <10). Bij het gebruik van sertraline werd een statistisch significante

cognitieve verbetering aangetoond na 6 weken ($p=0,002$) vergeleken met fluoxetine en een trend richting een significant verschil ($p=0,061$) na 8 weken.(9)

Sertraline 150mg werd gedurende zeven weken vergeleken bij 45 depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd 68 ± 6 jaar, 82% vrouw) met fluvoxamine 200 mg ($n=39$, leeftijd 68 ± 4 , 62% vrouw). Aan het einde van de studieperiode was het percentage responders in de sertraline- en fluvoxaminegroep 55,6% respectievelijk 71,8% niet significant ($p=0.12$) verschillend.(10)

Bij 50 oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 89 jaar, range 80-98) met dementie is in een prospectieve open label studie het gebruik van sertraline (50-150 mg, $n=11$), fluoxetine (10-20 mg, $n=23$) en paroxetine (10-20 mg, $n=16$) bestudeerd. Er waren geen significante verschillen in respons voor een van de antidepressiva, 42% van de patiënten had een meer dan 50% reductie in Ham-D score na 12 weken. Van deze 50 patiënten waren er patiënten met ernstige dementie (93%), ziekte van Alzheimer (8%), vasculaire dementie (6%) of een andere centrale zenuwstelsel ziekten (83%).(11)

Angst: sertraline (50-100 mg) is gedurende 8 weken vergeleken met buspiron (10-15 mg) bij respectievelijk 21 patiënten (gemiddelde leeftijd 67 ± 4 jaar, 48% vrouw) en 25 patiënten (gemiddelde leeftijd 66 ± 4 jaar, 64% vrouw) met een gegeneraliseerde angststoornis. Zowel bij het gebruik van sertraline ($p<0,001$) als buspiron ($p<0,001$) was er een significante afname van de gemiddelde Hamilton Rating Scale for Anxiety (HRSA) score.(7) Het verschil in verbetering van de HRSA score over 8 weken was groter bij buspiron (van 15,7 naar 7,5) in vergelijking met sertraline (van 13,1 naar 7,5) maar het verschil was niet significant ($p=0,29$). (12)

Sertraline (75 mg/dag) plus deanxit, bestaande uit het antidepressivum melitracen (10 mg) en antipsychoticum flupentixol (0,5 mg) per dag, werd bij 39 patiënten (gemiddelde leeftijd: 63 ± 13 jaar, 66% vrouw) met depressie en angst vergeleken met het gebruik van sertraline (75 mg) plus placebo bij 39 patiënten (gemiddelde leeftijd: 62 ± 13 jaar, 60% vrouw). Aan het einde van de studie was er geen statisch significant verschil op de HAM-D of de HRSA score tussen de middelen. De HRSA score verbeterde in de sertraline plus deanxit groep tot $86,84\pm 2,12\%$ en in de sertraline plus placebo groep tot $78,38\pm 3,16\%$ op dag 29 aan het eind van de studie.(17)

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

Het verschil in respons, gedefinieerd als een daling op de HAM-D van 50% of groter was bij sertraline 35% en bij placebo 26%. De NNT bedraagt bij ouderen 11 over een periode van 8 weken.(6)

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

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Het gebruik van sertraline (200 mg/dag) is bij 26 ouderen (gemiddelde leeftijd: 72 jaar) met depressie en een cognitieve beperking gedurende 12 weken onderzocht. Er waren 17 patiënten die reageerden op de behandeling en 9 patiënten die niet reageerden op de behandeling. Patiënten die reageerden op de behandeling waren jonger (gemiddeld 67 jaar) vergeleken met patiënten die niet reageerden op de behandeling (gemiddeld 82 jaar).(18)

Bijwerkingen en Veiligheid

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

Depressie: Sertraline 50-100mg per dag werd bij 360 depressieve ouderen (leeftijd 70 ± 6.8 jaar) gedurende acht weken vergeleken met placebo (n=368, leeftijd $70 \pm 6,6$ jaar). Vanwege bijwerkingen is 8% van de patiënten in de sertralinegroep in vergelijking met 2% in de placebogroep vroegtijdig met de behandeling gestopt. Er waren bij sertraline significant ($p < 0,05$) meer patiënten met diarree, hoofdpijn, misselijkheid, sufheid, tremor en moeheid.(6)

Bij 107 patiënten (leeftijd: 80 ± 8 jaar) met depressie en dementie is het gebruik van sertraline (70 mg) vergeleken met 108 patiënten met mirtazapine (24 mg, leeftijd: 79 ± 8 jaar) en 111 met placebo (leeftijd: 79 ± 9 jaar). In de placebogroep waren er minder bijwerkingen (26%) vergeleken met het gebruik van sertraline (43%, $p = 0.01$) of mirtazapine (41%, $p = 0,031$). Misselijkheid was de meest voorkomende bijwerking bij sertraline.(4)

Gedurende tien weken werd de effectiviteit van sertraline (< 100 mg per dag) bij 25 depressieve kwetsbare ouderen, wonend in een verpleeghuis, (leeftijd 84 ± 10) vergeleken met venlafaxine (< 150 mg per dag) bij 27 patiënten (leeftijd 81 ± 11 jaar). In de venlafaxinegroep beëindigden significant ($p = 0,19$) meer patiënten de behandeling vroegtijdig vanwege bijwerkingen in vergelijking met de sertralinegroep (12/27 vs. 5/25).(7)

Het gebruik van sertraline (50-100mg/dag) is bij ouderen (leeftijd 68 ± 5 jaar) vergeleken met fluoxetine (20-40 mg/dag, leeftijd 67 ± 6 jaar). Hoofdpijn werd het meest gemeld bij sertraline (24%) en fluoxetine (33%), gevolgd door misselijkheid (respectievelijk 17% en 15%). Het aantal patiënten dat stopte met deelname aan het onderzoek vanwege bijwerkingen was kleiner bij het gebruik sertraline (19%) dan bij fluoxetine (30%).(9)

In een vergelijkende studie tussen sertraline 150mg (n=45, leeftijd 68 ± 6 jaar) en fluvoxamine 200 mg (n=39, leeftijd 68 ± 4) waren er geen verschillen in bijwerkingen.(10)

Angst: bijwerkingen die optraden bij het gebruik van sertraline (75 mg/dag) plus deanxit, bestaande uit het antidepressivum melitracen (10 mg) en antipsychoticum flupentixol (0.5 mg) per dag (n=39, leeftijd: 63 ± 13 jaar) of sertraline plus placebo door 75 patiënten (n=39, leeftijd: 62 ± 13 jaar) met depressie en angst, waren mild. Een droge mond en duizeligheid (8%) traden het meest op bij het gebruik van sertraline plus deanxit. Bij het gebruik van sertraline plus placebo trad duizeligheid (8%), droge mond (5%) en een slaapstoornis (5%) het meest op.(17)

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Het gebruik van sertraline (174-165 mg) en olanzapine (14-160 mg) door 259 patiënten (waarvan 142 patiënten: ouder dan 60 jaar) is vergeleken met placebo gedurende 12 weken. Voor ouderen (gemiddelde leeftijd: 72 jaar) is het valrisico significant verhoogd vergeleken met jongere patiënten (gemiddelde leeftijd: 41 jaar). Ouderen die sertraline en olanzapine gebruiken hebben een groter valrisico, vergeleken met het gebruik van placebo (OR 1,56 95% BI 0,63-3,83). Er was geen statistisch significant behandelingseffect of een significante interactie tussen leeftijd en behandeling, mogelijk door een laag statistische vermogen van de studie.(13)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: zeer vaak (> 10%): hoofdpijn, droge mond, misselijkheid.

Delier: nee.

Duizeligheid: zeer vaak (> 10%).

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%): tremor, hypertonie, visusstoornissen. Soms (0,1-1%): coördinatiestoornis, syncope. Zelden (0,01-0,1%): choreo-athetose.

Sedatieve effecten: nee.

Orthostatische effecten: soms (0,1-1%): benigne paroxismale positieduizeligheid.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%): faryngitis, afgenomen eetlust, toegenomen eetlust, braken, dysgeusie. Soms (0,1-1%): dysfagie, tongafwijking, speekselvloed, oprisping.

Hemostase: leukopenie, trombocytopenie (frequentie niet bekend).

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%): palpataties. Soms (0,1-1%): tachycardie, hypertensie. Zelden (0,01-0,1%): myocardinfarct, bradycardie. Frequentie niet bekend: verlengd QT-interval, 'torsade de pointes'.

Cognitie: soms (0,1-1%): amnesie.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Cyp-middelen

Sertraline is een licht-matige remmer van CYP2D6 waardoor interacties kunnen optreden met door CYP2D6 gemetaboliseerde geneesmiddelen (klasse 1c-antiarritmica, TCA's, antipsychotica). Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren als carbamazepine en fenytoïne kan de sertralineconcentratie verlagen.

Overige interacties

Sertraline mag niet gelijktijdig worden gebruikt met MAO-remmers.

Niet binnen 7 dagen na staken van sertraline starten met moclobemide.

Niet gebruiken binnen 2 weken na behandeling met een irreversibele MAO-remmer.

Gelijktijdig gebruik met pimozone is gecontra-indiceerd, omdat sertraline via een onbekend mechanisme de pimozoneconcentratie verhoogt.

Vanwege het alcoholgehalte gecontra-indiceerd tijdens gebruik van disulfiram of binnen 14 dagen na stoppen van disulfiram.

Bij gelijktijdig gebruik van SSRI's met lithium neemt de kans op tremoren toe.

Gelijktijdige toediening met middelen met een invloed op de bloedplaatjesfunctie (zoals anticoagulantia, NSAID's) geeft meer kans op bloedingen.

De kans op QTc-verlenging en/of ventriculaire aritmieën neemt toe bij gelijktijdig gebruik met andere middelen die QT-interval verlengen, zoals bepaalde antipsychotica en antibiotica. Gelijktijdig gebruik met grapefruitsap vermijden, omdat inname van 3 glazen per dag de plasmaconcentratie sertraline met 100% verhoogt.

Het interactiepotentieel is middel groot met circa 10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Oudere patiënten lopen mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyponatriëmie met het gebruik van sertraline.(1) Wees voorzichtig bij epilepsie, diabetes mellitus, leverinsufficiëntie, gesloten kamerhoek glaucoom en bij een voorgeschiedenis van (hypo)manie, bloedingsstoornissen of glaucoom.

Wees voorzichtig bij aanwezigheid van risicofactoren voor QT-verlenging zoals hypocalciëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, relevante hartziekte, bradycardie, comedatie met geneesmiddelen die QT-interval verlengen, en congenitaal of verworven QT-verlenging.

Farmacokinetiek

Sertraline is een specifieke serotonineheropnameremmer die de heropname van serotonine in het neuron remt.(1,2)

Sertraline ondergaat een uitgebreid first-pass levermetabolisme. Sertraline wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2C19 en CYP2B6. Bij poor metabolizers van CYP2C19 is de plasmaconcentratie van sertraline met circa 50% verhoogd ten opzichte van extensive metabolizers. Sertraline en zijn belangrijkste metaboliet desmethylsertraline zijn in-vitro ook substraat van P-glycoproteïne. De eliminatie is voornamelijk via de urine en feces. De eliminatiehalfwaardetijd is 26 (22-36) uur, deze is bij een verminderde leverfunctie verlengd.(1)

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

Ja, de klaring van sertraline (83 L/h) en de eliminatie snelheidsconstante (0,013 l/u) is bij ouderen lager in vergelijking met jongeren.(14)

Het farmacokinetische profiel is bij ouderen niet significant verschillend van dat bij volwassenen tussen 18 en 65 jaar.(1)

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

Een PK studie bij patiënten >65 jaar, behandeld met 1x daags 100 mg sertraline, toonde een 40% lagere klaring vergeleken met jongeren (25-32 jaar).(15)

Een studie over een periode van 21 dagen liet bij ouderen een 16-63% lagere eliminatie snelheidsconstante zien in vergelijking met jongeren.(16)

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 40%.

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

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Als u op hogere leeftijd (65 jaar of ouder) heeft u mogelijk een hoger risico op een laag natriumgehalte in uw bloed.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [sertraline](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [sertraline](#).
3. Ephor rapport_SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011 Jul 30;378(9789):403-11.
5. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
6. Schneider LS, Nelson JG, Clary CM, et al. An 8-Week Multicenter, Parallel-Group, Double- Blind, Placebo-Controlled Study of Sertraline in Elderly Outpatients With Major Depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1277-1285.
7. Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, et al. Probing the Safety of Medications in the Frail Elderly: Evidence From a Randomized Clinical Trial of Sertraline and Venlafaxine in Depressed Nursing Home Residents. *J Clin Psychiatry* 2003;64(8): 875-882.
8. Finkel SI, Richter EM, Clary CM, Batzar E. Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999 Summer;7(3):221-7.
9. Newhouse PA, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Richter EM, Batzar ED, Clary CM. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J Clin Psychiatry* 2000 Aug;61(8):559-68.
10. Rossini D, Serretti A, Franchini L, et al. Sertraline Versus Fluvoxamine in the Treatment of Elderly Patients With Major Depression. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 471-475.
11. Trappler B, Cohen CI. Use of SSRIs in "very old" depressed nursing home residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998 Winter;6(1):83-9.
12. Mokhber N, Azarpazhooh MR, Khajehdaluee M, Velayati A, Hopwood M. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010 Apr;64(2):128-33.
13. Flint AJ, Iaboni A, Mulsant BH, Rothschild AJ, Whyte EM, Meyers BS; STOP-PD Study Group. Effect of sertraline on risk of falling in older adults with psychotic depression on olanzapine: results of a randomized placebo-controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014 Apr;22(4):332-6.
14. Li CH, Pollock BG, Lyketsos CG, Vaidya V, Drye LT, Kirshner M, Sorisio D, Bies RR; DIADS-2 Research Group. Population pharmacokinetic modeling of sertraline treatment in patients with Alzheimer disease: the DIADS-2 study. *J Clin Pharmacol* 2013 Feb;53(2):234-9.
15. Warrington SJ. Clinical implication of the pharmacology of sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6(suppl2):11-21.
16. Ronfield RA, Tremaine LM, Wilner KD. Pharmacokinetics of sertraline and its N-demythyl metabolite in elderly and young male and female volunteers. *Clin Pharmacokinetic* 1997;32(suppl 1):22-30.

17. Wang L, Zhong Z, Hu J, Rong X, Liu J, Xiao S, Liu Z. Sertraline plus deanxit to treat patients with depression and anxiety in chronic somatic diseases: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2015 Apr 14;15:84.
18. Devanand DP, Pelton GH, Marston K, Camacho Y, Roose SP, Stern Y, Sackeim HA. Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003 Feb;18(2):123-30.

Trazodon N06AX05

Indicatie

Trazodon is geregistreerd voor een depressieve stoornis, met of zonder angst.(2) Trazodon wordt off-label ook gebruikt bij probleemgedrag bij dementie. Deze indicatie is slecht onderbouwd en wordt hier niet besproken.(1,2,3)

Dosis

De aanvangsdosis voor zeer oude of zwakke patiënten is 1-2 x daags een tablet (50-100 mg) per dag, verdeeld over een aantal doses of als enkele dosis voor het slapen gaan. De dosis kan stapsgewijs worden verhoogd tot 3 x daags een tablet (max. 100 mg) per dag.(2)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: aanpassing van de dosering is meestal niet nodig, maar voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie. Voorzichtig doseren en regelmatige controleren.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: voorzichtig doseren en regelmatige controleren.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Depressie: 1-3 x daagse dosering. Een aantal doseringen overdag of enkele dosis 's avonds. De tablet mag worden fijngemalen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Na de behandeling met trazodon bij ouderen, vooral gedurende langere periodes, wordt aangeraden om de dosering stapsgewijs te verlagen, om de kans op onttrekkingsverschijnselen zoals misselijkheid, hoofdpijn en malaise, te verkleinen.(1)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar: minder dan 50.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2017)?

65-74 jaar: 607 mannen en 900 vrouwen

≥75 jaar: 648 mannen en 947 vrouwen

Trazodon is sinds 1972 internationaal in de handel.

Effectiviteit

In een onderzoek bij 60 oude patiënten (gemiddelde leeftijd 68 jaar) werd in een dubbel blinde studie trazodon (100-400 mg, n=19) vergeleken met imipramine (50-200 mg, n=21) of placebo (n=20). Gedurende 4 weken verbeterde de depressie bij patiënten die trazodon of imipramine kregen significant (p-waarde onbekend) in vergelijking met placebo.(4)

Bij 26 patiënten ouder dan 62 jaar werd trazodon (50-400 mg) vergeleken met fluoxetine (20-60 mg). De effectiviteit werd gemeten aan de hand van de Hamilton Depressie Rating Score (21 items) en de Clinical Global Impression (CGI) score. Het uitvalpercentage in de trazodon- en paroxetinegroep was 75% respectievelijk 23% en hoofdzakelijk te wijten aan milde bijwerkingen of onvoldoende effectiviteit. Er waren slechts drie patiënten in de trazodongroep en tien patiënten in de fluoxetinegroep, die de behandeling van zes weken voltooiden. De auteurs concludeerden ondanks de kleine steekproefomvang en het hoge uitvalpercentage, dat de middelen een vergelijkbare effectiviteit bij depressieve ouderen hebben (exacte getallen niet beschikbaar).(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.

Trazodon gebruikt door ouderen (gemiddelde leeftijd 75 jaar) is geassocieerd met het hoogste risico (aangepaste Hazard Ratio: 1,8; 1,6-2,1) op alle soorten sterfte vergeleken met andere antidepressiva en een van de hogere risico's (aangepaste Hazard Ratio: 4,8; 2,5-8,8) op zelfmoord vergeleken met geen gebruik van antidepressiva. Ook is er een significant verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen (adjusted HR: 1,7; 1,1-2,8) en vallen (adjusted HR 1,5; 1,3-1,9). Dit werd aangetoond in een cohort studie waarin 60.746 depressieve ouderen (gemiddelde leeftijd 75±7,6 jaar, 67% vrouw, spreiding 65-100 jaar) met depressie geïnccludeerd zijn, die antidepressiva gebruikten uit diverse klassen (zoals tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine heropname remmers).(5)

Trazodon (100 mg) is onderzocht op de invloed op vaardigheden en prestaties van 15 patiënten (≥ 60 jaar) in vergelijking met amitriptyline (50 mg) en placebo. Na een eenmalige dosering zorgde het gebruik van trazodon voor een minder nadelige invloed op de prestaties in vergelijking met amitriptyline, gemeten binnen 90 minuten na toediening.(8) Uit deze studie kunnen geen conclusies worden getrokken.

Bij trazodon zeer zeldzame gevallen van priapisme gerapporteerd. Patiënten die denken dat zij deze bijwerking hebben, moeten direct stoppen met trazodon.

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Oudere patiënten kunnen vaker last hebben van orthostatische hypotensie, slaperigheid en andere anticholinergische effecten van trazodon.(2)

Anticholinerge effecten: zeer vaak ($\geq 10\%$) een droge mond.

Delier: vaak (1-10%) agitatie die soms overgaat in een delier.

Duizeligheid: zeer vaak ($\geq 10\%$) duizeligheid.

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) tremor, pijn in de ledematen, pijn in de rug, gewrichts- en spierpijn. Zelden (0,01-01%): myoclonus.

Sedatieve effecten: zeer vaak ($\geq 10\%$): slaperigheid, moeheid.

Orthostatische effecte: vaak (1-10%): orthostatische hypotensie.

Invloed op voedselinname: zeer vaak ($\geq 10\%$): droge mond. Vaak (1-10%): anorexie, verhoogde eetlust.

Hemostase: zelden (0,01-01%) bloeddyscrasie inclusief agranulocytose, eosinofilie, leukopenie, trombocytopenie en anemie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%): hartkloppingen, bradycardie, tachycardie.

Cognitie: trazodon (100 mg) zorgde voor een minder nadelige invloed op de cognitie bij patiënten (≥ 60 jaar) in vergelijking met amitriptyline (50 mg) gemeten binnen 90 minuten na toediening (8).

Interactiepotentieel**Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?***Cyp-middelen*

Sterke CYP3A4-remmers zoals erytromycine, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir en nefazodon kunnen tot een aanzienlijke verhoging van de plasmaconcentraties van trazodon leiden.

Afname trazodon

De plasmaconcentratie kan verlagen door gelijktijdige toediening met carbamazepine.

Toename trazodon

De plasmaconcentratie kan stijgen door cobicistat, HIV-proteaseremmers en Viekirax in combinatie met dasabuvir.

Overig effect

Bij gebruik van trazodon neemt het risico op een maagdarmbloeding toe, wanneer ook een NSAID wordt gebruikt. Bij gebruik van trazodon kan de bloedingsneiging toenemen, hierdoor kan het effect van een cumarinederivaat worden versterkt.

Gelijktijdig gebruik met trazodon kan leiden tot verhoging van de serumspiegels van digoxine en fenytoïne. Bij deze patiënten wordt controle van de serumspiegels aangeraden.

Bij combinatie met hypericum kunnen bijwerkingen vaker voorkomen.

De sedatieve werking van alcohol en andere centraal-depressieve stoffen kan worden versterkt.

Bij gelijktijdig gebruik met andere serotonerge geneesmiddelen, zoals andere antidepressiva (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva, SSRI's, SNRI's en MAO-remmers) en neuroleptica, zijn interacties beschreven in verband met het serotoninesyndroom en maligne neurolepticasyndroom.

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Voorzichtige dosering en regelmatige controle worden aanbevolen bij epilepsie, hartaandoeningen inclusief aandoeningen die gepaard gaan met verlenging van het QT-interval, hyperthyreoïdie, mictiestoornissen, acuut nauwe kamerhoekglaucoom.

Toediening van antidepressiva aan patiënten met schizofrenie of andere psychotische aandoeningen, kan leiden tot een mogelijke verergering van de psychotische symptomen.

Farmacokinetiek

Trazodon is een niet-tricyclisch antidepressivum dat de heropname van serotonine sterker remt dan de heropname van noradrenaline.(1,2)

Trazodon wordt in hoge mate door de lever gemetaboliseerd via CYP3A4 en CYP2D6 tot actief m-chloorfenylpiperazine. Eliminatie is via de urine (70%) en voor ongeveer 30% via de feces als metabolieten. De eliminatiehalfwaardetijd is bifasisch en respectievelijk 1 uur (eerste fase) en 8 uur (tweede fase).

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

Ja, trazodon is bij 43 patiënten intraveneus (25 mg) of oraal (50 mg) toegediend aan ouderen (60-76 jaar) en jongeren (18-40 jaar). Bij oude mannen is bij het gebruik van trazodon het distributie volume toegenomen (1,15 vs. 0,89 L/kg; $p < 0,05$) en de klaring verminderd (1,15 vs. 0,89 L/kg; $p < 0,05$) vergeleken met jongere mannen. De eliminatie halfwaardetijd bij oude mannen was toegenomen (8,2 vs. 4,7 uur; $p < 0,001$) vergeleken met jongere mannen. Bij oude vrouwen was het distributie volume toegenomen in vergelijking met jongere vrouwen (1,5 vs. 1,27 L/kg; $p < 0,02$), dat zorgde voor een toegenomen plasmahalfwaardetijd (7,6 vs. 5,9 uur; $p < 0,05$). De klaring is bij vrouwen echter niet significant veranderd.(6)

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 biologische beschikbaarheid van trazodon is circa 65%.

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

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Oudere patiënten kunnen vaker last hebben van orthostatische hypotensie, slaperigheid en andere anticholinergische effecten van trazodon.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [trazodon](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [trazodon](#).
3. Ephor rapport_SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. Gerner R, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: a double-blind study. J Clin Psychiatry. 1980 Jun;41(6):216-20.
5. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ 2011;343:d4551.
6. Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES, Scavone JM, Blyden GT, Ochs HR, Miller LG, Harmatz JS, Shader RI. Trazodone kinetics: effect of age, gender, and obesity. Clin Pharmacol Ther. 1987 Aug;42(2):193-200.
7. Falk WE, Rosenbaum JF, Otto MW, Zusky PM, Weilburg JB, Nixon RA. Fluoxetine versus trazodone in depressed geriatric patients. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1989 Oct-Dec;2(4):208-14.
8. Burns M, Moskowitz H, Jaffe J. A comparison of the effects of trazodone and amitriptyline on skills performance by geriatric subjects. J Clin Psychiatry. 1986 May;47(5):252-4.

Venlafaxine N06AX16

Indicatie

Venlafaxine is geregistreerd voor depressie, vooral met vitale kenmerken en voor een gegeneraliseerde angststoornis of sociale angststoornis. Daarnaast is het geregistreerd voor een paniekstoornis (met of zonder agorafobie). (1,2) Deze indicatie wordt hier verder niet besproken.

Dosis

Depressie: start bij ouderen met 37,5 mg; dosisverhoging per 2 weken tot 75-375 mg/dag, bij ernstige depressie dosisverhoging per 4 dagen. Dosering met 50% verlagen bij glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min.

Angst: start bij ouderen met 37,5 mg, dosisverhoging per 2 weken tot 75-225 mg/dag of sneller bij ernstige angst. Dosering met 50% verlagen bij glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: dosering met 50% verlagen bij glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min en hemodialyse.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: dosering met 50% verlagen bij mild tot matige leverfunctiestoornis. Overwegen om de dosering met meer dan 50% te verlagen bij ernstige leverfunctiestoornis.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1x daags, de dosis zoveel mogelijk op hetzelfde tijdstip innemen.
Capsules of tablet (225 mg) met gereguleerde afgifte: niet fijnmalen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Verminder de dosis met 25% per 4-6 weken. Milde ontrekkingsverschijnselen kunnen binnen enkele dagen optreden. Vaak verdwijnen die weer. Bij venlafaxine en paroxetine treden ontrekkingsverschijnselen vaker op, mogelijk door de korte eliminatiewaardetijd.(4)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:
≥65 jaar: >300 ouderen.(5-11)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2017)?

65-74 jaar: 5.734 mannen en 10.719 vrouwen

≥75 jaar: 2.789 mannen en 7.292 vrouwen

Venlafaxine is sinds 1993 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Depressie: venlafaxine (75 mg) is bij ouderen met een depressie en dementie (n=14, gemiddelde leeftijd: 78±6 jaar, 86% vrouw) gedurende 6 weken vergeleken met placebo (n=17 gemiddelde leeftijd: 78±6 jaar, 65% vrouw). Het percentage responders op de Montgomery en Asberg Depressie Rating Scale (MADRS) was 57% (venlafaxine) en 65% (placebo, p=0,667). Er was geen significant verschil (p=0,19) voor venlafaxine vergeleken met placebo op de klinische globale impressie schaal (CGI).(5)

Venlafaxine (150 mg) is bij 27 kwetsbare, gematigd dementerende ouderen (gemiddelde leeftijd 81±11 jaar, 33% vrouw) die waren opgenomen in een verpleeghuis, vergeleken met 100 mg sertraline (n=25, gemiddelde leeftijd 84±10 jaar, 56% vrouw). In deze gerandomiseerde klinische trial (RCT) was de gemiddelde verandering in HAM-D score voor sertraline: 8±1,7 en voor venlafaxine 4,6±2,5 (F=3,45; p=0,069). De klinische globale verbetering (CGI) was voor venlafaxine: heel veel verbeterd: 20%, veel verbeterd: 60%, onveranderd: 20%. Bij het gebruik van sertraline waren de uitkomsten: heel veel verbeterd: 50%, veel verbeterd: 25%, licht verbeterd: 20% en 5% was heel veel slechter geworden.(6)

Venlafaxine (37,5-200 mg) is bij 104 ouderen (56% vrouw) vergeleken met fluoxetine (20-60 mg) bij 100 ouderen (45% vrouw) en placebo bij 96 ouderen (46% vrouw). Allen hadden een depressie met een initiële score op de HAMD (21 items) van 20 of hoger. De gemiddelde leeftijd in alle groepen was 71 jaar. In alle drie de groepen werd na 8 weken een significante reductie van de baseline HDRS₂₁ score geobserveerd. Het percentage patiënten in remissie was aan het einde van de studieperiode tussen de drie groepen niet significant verschillend (27% respectievelijk 20% en 24%, p= 0,549).(7)

Venlafaxine (165 mg, range 75-300 mg) is bij 15 depressieve ouderen met gemiddelde leeftijd 74±4 jaar (53% vrouw) vergeleken met paroxetine (26 mg, range 10-60 mg) bij 15 depressieve ouderen met gemiddelde leeftijd 78±4 jaar (60% vrouw), die niet adequaat reageerden op tenminste twee eerdere behandelingen met antidepressiva. Aan het einde van de studie was het aantal respondenten voor venlafaxine groter (60%) vergeleken met paroxetine (33%). In totaal liet 27% van de patiënten uit de venlafaxinegroep en 53% van de patiënten uit de paroxetinegroep geen response op de behandeling zien. Er was een significante verbetering in Hamilton Rating Scale voor Depressie (HAM-D) voor beide middelen, maar een groter percentage verbeterde met venlafaxine (-19,5) dan met paroxetine (-12,5, p<0,05). De verbetering op de klinische globale (CGI) schaal was voor venlafaxine significant beter (-3,5) in vergelijking met paroxetine (-2,3; p<0,05). De gemiddelde verandering op de geriatrie depressie schaal was -6,0 voor venlafaxine en -3,2 voor paroxetine (p<0,3).(8)

Venlafaxine (75-150 mg) is in een Chinese studie bij 52 ouderen (gemiddelde leeftijd 75±6 jaar, 60% vrouw) vergeleken met paroxetine (20-40 mg, bij 53 ouderen (gemiddelde leeftijd 75±6 jaar, 57% vrouw). Het aantal responders was vergelijkbaar: venlafaxine: 88%, paroxetine: 96%.(9)

Venlafaxine (75-150 mg) is bij 73 ouderen met een ernstige depressie (gemiddelde leeftijd 74 ± 6 jaar, 79% vrouw) vergeleken met citalopram (10-20 mg) bij 75 ouderen met een ernstige depressie (gemiddelde leeftijd 73 ± 6 jaar (80% vrouw) gedurende 6 maanden. Het aantal responders (reductie van 50% of meer op de MADRS score) was 93% in beide groepen op week 22. Er was geen significant verschil in remissie op de MADRS (<10) aan het einde van de studie bij patiënten die venlafaxine (19%) of citalopram gebruikten (23%).(10)

In een Nederlandse studie is venlafaxine (75-375 mg) bij 40 oudere ernstig depressieve patiënten (gemiddelde leeftijd 72 ± 7 jaar, 68% vrouw) in een dubbelblinde RCT vergeleken met nortriptyline (25-200 mg) bij 41 ouderen (gemiddelde leeftijd 73 ± 8 jaar, 78% vrouw). Er was geen statisch significant verschil tussen de middelen op de MADRS, HAM-D of GDS. Remissie op de MADRS was met venlafaxine bij 11 van de 40 patiënten en met nortriptyline bij 15 van de 41 patiënten ($p=0,381$). (11)

Angst: geen studies voor ouderen bij deze indicatie gevonden.

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?

Nee.

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.

Depressie: het gebruik van venlafaxine (75 mg) bij 31 poliklinische oudere patiënten (gemiddelde leeftijd: 76 jaar) met dementie en depressie is gedurende 6 weken vergeleken met placebo. Er was geen statistische significant verschil in het aantal bijwerkingen dat optrad bij het gebruik van venlafaxine (15%) of placebo (8% $p=0,10$). Bijwerkingen die vaker bij venlafaxine optraden waren: agitatie, tremor en psychotische symptomen.(5)

Venlafaxine (150 mg) is bij 52 kwetsbare, dementerende ouderen (gemiddelde leeftijd 83 jaar) in een verpleeghuis vergeleken met sertraline (100 mg). Door ernstige bijwerkingen vielen 5 van de 25 patiënten uit bij het gebruik van sertraline en 12 van de 27 patiënten bij het gebruik van venlafaxine. Door minder ernstige bijwerkingen vielen 5 van de 25 patiënten uit in de sertralinegroep en 15 van de 27 patiënten bij het gebruik van venlafaxine. Venlafaxine wordt door kwetsbare ouderen minder goed verdragen dan sertraline.(6)

Venlafaxine (165 mg, range 75-300 mg) is vergeleken met paroxetine (26 mg, range 10-60 mg) bij 30 ouderen (gemiddelde leeftijd: 76 jaar) met depressie die niet adequaat reageerden op tenminste twee eerdere behandelingen met antidepressiva. Misselijkheid, duizeligheid of droge mond, traden in vergelijkbare mate op bij het gebruik van beide middelen.(8)

Venlafaxine (75-150 mg) is vergeleken met citalopram (10-20 mg) bij 118 oudere patiënten (64-89 jaar) met een depressie. Bijwerkingen kwamen vergelijkbaar voor bij beide middelen, maar misselijkheid en

braken traden vaker op bij het gebruik van venlafaxine, tremor trad vaker op bij het gebruik van citalopram.(10)

In een Nederlandse studie is venlafaxine (75-375 mg) bij 40 oudere ernstig depressieve patiënten (gemiddelde leeftijd 72 ± 7 jaar, 68% vrouw) in een dubbelblinde RCT vergeleken met nortriptyline (25-200 mg) bij 41 ouderen (gemiddelde leeftijd 73 ± 8 jaar, 78% vrouw). Het aantal en de ernst van de bijwerkingen waren niet statistisch verschillend.(11)

Angst: geen studies over bijwerkingen bij ouderen bij deze indicatie gevonden.

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Zeldzame gevallen van hyponatriëmie zijn gerapporteerd tijdens de behandeling met venlafaxine, doorgaans bij ouderen.(3)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: zeer vaak ($\geq 10\%$): droge mond en obstipatie.

Delier: is gemeld (frequentie niet bekend).

Duizeligheid: zeer vaak ($\geq 10\%$).

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%): motorische onrust (acathisie), tremor, visusstoornis, accommodatiestoornis. Soms (0,1-1%): coördinatiestoornis, myoclonus, dyskinesie. Zelden (0,01-0,1%): convulsies, dystonie.

Sedatieve effecten: zeer vaak ($\geq 10\%$): sedatie.

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

Invloed op voedselinname: zeer vaak ($\geq 10\%$): droge mond, misselijkheid, obstipatie. Vaak (1-10%): verminderde eetlust, veranderde smaak, braken, anorexie.

Hemostase: zelden (0,01-0,1%): agranulocytose, aplastische anemie, neutropenie, pancytopenie

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%): tachycardie, hartkloppingen. Zelden (0,01-0,1%): QT-verlenging, ventrikelfibrilleren, ventrikeltachycardie (inclusief 'torsade de pointes').

Cognitie: vaak (1-10%): depersonalisatie, verwardheid. Soms (0,1-1%): apathie, manie, hypomanie, hallucinaties, derealisatie.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Cyp-middelen

Venlafaxine is een zwakke remmer van CYP2D6.

Afname

Niet bekend.

Toename

De plasmaconcentratie van venlafaxine stijgt door cobistat, krachtige CYP2D6-remers, efavirenz en HIV-proteaseremmers.

Overig effect

Bij combinatie met een MAO-remmer (ook moclobemide, rasagiline of selegiline) kan het serotoninesyndroom optreden. Gelijktijdige behandeling wordt ontraden.

Bij combinatie met fentanyl, linezolid, methylthionine, oxycodon, pethidine of tramadol kan serotonerge toxiciteit optreden.

Bij gebruik van een NSAID naast venlafaxine neemt het risico op een maagdarmbloeding toe.

Bij gebruik van venlafaxine kan de bloedingsneiging toenemen, hierdoor kan het effect van een cumarinederivaat worden versterkt. Bij combinatie met een thiazide kan hyponatriëmie optreden.

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Voorzichtig doseren en regelmatige, strenge controle is noodzakelijk bij: mictiestoornissen, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, lage bloeddruk of hartaandoeningen.

Farmacokinetiek

Venlafaxine is een niet-tricyclisch antidepressivum dat de heropname van serotonine sterker remt dan de heropname van noradrenaline.(1)

Venlafaxine wordt gemetaboliseerd in de lever onder invloed van CYP2D6 tot onder andere actieve o-desmethylvenlafaxine en onder invloed van CYP3A4 tot het minder werkzame N-desmethylvenlafaxine. Venlafaxine en de actieve o-metaboliet remmen sterk de heropname van serotonine en noradrenaline. Venlafaxine remt ook zwak de heropname van dopamine.

Venlafaxine en de o-metaboliet verminderd de gevoeligheid van de noradrenerge β -receptoren (na chronische en acute toediening).

De eliminatie is voornamelijk via de nieren (87%). De plasmahalfwaardetijd is gemiddeld 5 uur, en 11 uur voor de o-metaboliet.(1,2)

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

Een single-dose van venlafaxine (50 mg) is bij ouderen (60-80 jaar, 50% vrouw) vergeleken met jongeren (21-44 jaar). Er was geen significant verschil tussen de verschillende leeftijdsgroepen, maar de steady-state halfwaardetijd was met 24% toegenomen bij de ouderen.(12)

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 van venlafaxine is 40-45%.(1,2)

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

Ja, er is een plasmaconcentratie bepaling beschikbaar om goed te doseren. Vooral bij gebruik van diuretica is het advies het natrium binnen 4 weken te meten.

Patiënten informatie in de bijsluiter**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Oudere patiënten en patiënten met lever- of nieraandoeningen dienen een lagere dosering te krijgen.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [venlafaxine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [venlafaxine](#).
3. Ephor rapport_SRI's [serotonine reuptake inhibitors](#).
4. <https://ephor.nl/wp-content/uploads/2018/12/practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people.pdf>
5. de Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, et al.. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):36-41. Epub 2007 May 10.
6. Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, Datto CJ, Weintraub D, DiFilippo S, Katz IR. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry*. 2003 Aug;64(8):875-82.
7. Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Apr;14(4):361-70.
8. Mazeh D, Shahal B, Aviv A, Zemishlani H, Barak Y. A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine in elderly patients suffering from resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Nov;22(6):371-5.
9. Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ. Comparison study of venlafaxine and paroxetine for the treatment of depression in elderly Chinese inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Feb;19(2):189-90.
10. Allard P, Gram L, Timdahl K, Behnke K, Hanson M, Sogaard J. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Dec;19(12):1123-30.
11. Rob M. Kok, Willem A. Nolen en Thea J. Heeren Venlafaxine versus nortriptyline in the treatment of elderly depressed inpatients: a randomised, double-blind, controlled trial. *Int J Ger Psychiatry* 2007;22:1247-54.
12. Klamerus KJ, Parker VD, Rudolph RL, Derivan AT, Chiang ST. Effects of age and gender on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*. 1996 Sep-Oct;16(5):915-23.