

## Indicatie

Behandeling van ernstige depressieve episoden, van sociale angststoornis (sociale fobie), van gegeneraliseerde angststoornis, van paniekstoornis met of zonder agorafobie en van obsessieve-compulsieve stoornis.(1,2) De laatste twee indicaties worden hier nog niet besproken.

## Standpunt Ephor en samenvatting

### Depressie

**Escitalopram** wordt door Ephor niet als middel van voorkeur geadviseerd voor de behandeling van depressie wegens ontbreken van effect bij ouderen in drie gecontroleerde studies.

De voorkeursmiddelen binnen deze groep zijn **citalopram** en **sertraline** wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen, een kleiner interactiepotentieel en een goed gebruiksgemak.(3)

### Angst

**Escitalopram** wordt door Ephor niet als middel van voorkeur geadviseerd voor de behandeling van een sociale of gegeneraliseerde angststoornis wegens ontbreken van gecontroleerde studies bij ouderen. Het voorkeursmiddel binnen deze groep is **sertraline** wegens aangetoonde effect bij ouderen, een kleiner interactiepotentieel en een goed gebruiksgemak.(3)

**Dosering:** doseringsaanpassing voor ouderen: 5-10 mg per dag.

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

**Stoppen van de medicatie:** onttrekkingsverschijnselen bij het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral wanneer de behandeling abrupt wordt gestopt.

**Ervaring:** er is een middel groot aantal oude patiënten (n>300) bestudeerd in randomized controlled trials (RCTs).

### Effectiviteit:

**Depressie:** escitalopram is in geen van de drie gecontroleerde studies effectief ten opzichte van placebo bij ouderen met depressie.(4-6)

**Angst:** er zijn geen gecontroleerde studies bij ouderen gevonden.

### Bijwerkingen:

Escitalopram geeft zeer vaak (>10%) misselijkheid en vaak (1-10%) anticholinerge bijwerkingen, zoals droge mond, obstipatie, slaperigheid en soms visusstoornissen en zeer zelden hallucinaties en urineretentie.

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.(8-10) Deze bijwerkingen komen bij ouderen vaker voor

dan bij andere leeftijdscategorieën.(bron Vigilyze database) Vooral in de beginfase van het gebruik kan hyponatriëmie optreden met een 2x hoger risico voor ziekenhuisopname.

**Interactiepotentieel:** groot met 15-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

**Farmacokinetiek:** gebaseerd op een single dose studie is de klaring bij ouderen verminderd ( $0.88 \text{ (l/h)/(kg/m}^2\text{)}$ ), bij jongeren  $1.15 \text{ (l/h)/(kg/m}^2\text{)}$ ;  $p < 0.05$ ) en de halfwaardetijd verlengd:  $39,6 \pm 7$  uur bij ouderen en  $32,2 \pm 10$  bij jongeren ( $p < 0.05$ ).(11)

## **Uitgebreide tekst**

### **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)**

>65 jaar: meer dan 300 patiënten.

### **Praktijkervaring**

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

65-70 jaar: 2.238 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 actiefgecontroleerde 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  $75 \pm 7$  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  $\leq 12$ . 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%CI,0.76-1.27]; P = .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% CI,-2.6 - 0.7]; P = .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:**

zeer zelden 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 (zeer) zelden 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 bloedverdunnende 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-adjusted schijnbare klaring toonde een lagere klaring bij ouderen [0.88 (l/h)/(kg/m<sup>2</sup>) dan bij jongeren (1.15 (l/h)/(kg/m<sup>2</sup>); p = 0.0426]. De halfwaardetijd bedroeg bij ouderen 39,6± 7 uur en bij jongeren 32,2± 10 (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 patiëntenbijsluiter?**

De startdosering 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.