

Indicatie

Depressie, vooral die met vitale kenmerken.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Maprotiline wordt niet door Ephor als voorkeursmiddel geadviseerd voor de behandeling van symptomen van depressie wegens weinig bewijs van effectiviteit bij ouderen, sedatie, duizeligheid en valneiging. De voorkeur bij ouderen gaat uit naar **nortriptyline**.(3)

Wanneer sedatie gewenst is kan maprotiline een tweede keus zijn gezien het relatief milde bijwerkingenprofiel in vergelijking met andere tricyclische antidepressiva, behalve nortriptyline.(4)

Dosering: startdosering bij ouderen: 10 mg 3 maal daags of 25 mg eenmaal daags in de avond. De dosering zo nodig geleidelijk verhogen tot 25 mg 3 maal daags of 75 mg eenmaal daags.

Gebruiksgemak: de dosering is 1-3x daags. De tablet mag worden fijngemalen.

Stopinformatie: tricyclische antidepressiva moeten geleidelijk worden gestaakt, bijvoorbeeld de dosis met 25% elke vier weken verlagen.(5)

STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten: tricyclische antidepressiva bij dementie, onbehandeld nauw kamerhoek glaucoom, cardiale geleidingsstoornissen, prostatisme, ziekte van Sjögren, of een voorgeschiedenis van urineretentie (risico op verergering van deze aandoeningen).(6)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten is in de studies niet goed weergegeven.

Effectiviteit:

Depressie:

Maprotiline (hoeveelheid niet bekend) gaf bij geriatrische patiënten significant betere uitkomsten op de Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) totale score en de Zung Self-rating Depression and Anxiety scales in vergelijking met doxepine.(7)

Maprotiline (hoeveelheid niet bekend) vergeleken met amitriptyline bij patiënten (11 patiënten 51-60 jaar en 5 patiënten 61-70 jaar) zorgde beide voor een lineaire afname in de HAM-D. Maprotiline zorgde voor een sneller begin in afname in HAM-D score vergeleken met amitriptyline. Vanwege het kleine aantal patiënten, kon dit niet statistisch worden onderbouwd.(8)

Bijwerkingen: maprotiline kan een antiaritmisch effect hebben, wat gunstig zou kunnen zijn in de behandeling van depressie voor patiënten met premature ventriculaire contracties.(7,9)

Maprotiline zorgde vaker voor een bijwerking (75%) vergeleken met amitriptyline (58%), maar vanwege het kleine aantal patiënten, is dit niet statistisch onderbouwd.(8)

Zeer vaak ($\geq 10\%$) treedt slaperigheid, droge mond, duizeligheid of valneiging op en vaak (1-10%): misselijkheid, sedatie, orthostatische hypotensie, sinustachycardie of hartkloppingen.

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

Farmacokinetiek: voor maprotiline kan bij ouderen (>60 jaar) de steady-state concentraties hoger en de eliminatiehalfwaardetijd langer zijn.(1)

Uitgebreide tekst

Dosis

Startdosering bij ouderen: 10 mg 3x daags of 25 mg 1x daags in de avond. De dosering zo nodig geleidelijk verhogen tot 25 mg 3x daags of 75 mg 1x daags.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: wees extra voorzichtig bij ernstige nierfunctiestoornissen. Regelmatige controle van de nierfunctie wordt geadviseerd tijdens langdurige behandeling.(1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: wees extra voorzichtig bij ernstige leverfunctiestoornissen. Regelmatige controle van de leverfunctie wordt geadviseerd tijdens langdurige behandeling.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1-3x daagse dosering. 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?

Tricyclische antidepressiva moeten geleidelijk worden gestaakt, bijvoorbeeld de dosis met 25% elke vier weken verlagen.(5)

STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten:

tricyclische antidepressiva bij dementie, onbehandeld nauw kamerhoek glaucoom, cardiale geleidingsstoornissen, prostatisme, ziekte van Sjögren, of een voorgeschiedenis van urineretentie (risico op verergering van deze aandoeningen).(6)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥ 65 jaar: niet bekend.

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 137 mannen en 322 vrouwen.

75+ jaar: 86 mannen en 401 vrouwen.

Maprotiline is sinds 1991 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Maprotiline (hoeveelheid niet bekend) gebruikt door 49 geriatrische patiënten zorgde significant voor betere uitkomsten op de Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) totale score en de Zung Self-rating Depression and Anxiety scales in vergelijking met doxepine.(7)

Maprotiline (hoeveelheid niet bekend) is in een dubbelblind gecontroleerde studie vergeleken met amitriptyline. Het onderzoek bevatte 25 patiënten (11 patiënten 51-60 jaar en 5 patiënten 61-70 jaar) en voor beide behandelingen was er een lineaire afname in HAM-D. Maprotiline zorgde voor een sneller begin in afname in HAM-D score vergeleken met amitriptyline. Vanwege het kleine aantal patiënten, kon dit niet statistisch worden onderbouwd.(8)

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?

De werking is na 1-2 weken merkbaar.(1,2)

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.

Maprotiline en doxepine (hoeveelheid niet bekend) is onderzocht bij 49 ouderen met of zonder een cardiovasculaire ziekte. Maprotiline werd geassocieerd met een afname in premature ventriculaire contracties (PVCs; een extra hartslag met zijn oorsprong in de ventrikels), bij patiënten met een hoge baseline hartslag. Doxepine werd geassocieerd met een toename van PVCs in deze groep. Maprotiline kan een antiaritmisch effect hebben, wat gunstig zou kunnen zijn in de behandeling van depressie voor patiënten met PVCs.(7,9)

Maprotiline is in een dubbelblind gecontroleerde studie vergeleken met amitriptyline. Het onderzoek bevatte 25 patiënten (11 patiënten 51-60 jaar en 5 patiënten 61-70 jaar). Maprotiline zorgde vaker voor een bijwerking (75%) vergeleken met amitriptyline (58%), maar vanwege het kleine aantal patiënten, is dit niet statistisch onderbouwd.(8)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Bij ouderen komen cardiale, neurologische en psychiatrische bijwerkingen vaker voor.(1,2)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Niet bekend.

Anticholinerge effecten

Zeer vaak ($\geq 10\%$): slaperigheid, droge mond. Vaak (1-10%): misselijkheid. In een review werd geconcludeerd dat amitriptyline en doxepine (+++) in vergelijking met imipramine, nortriptyline en maprotiline (++) meer anticholinerge effecten hebben.(10)

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

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

Valneiging en/of motorische functie: zeer vaak ($\geq 10\%$).

Sedatieve effecten: vaak (1-10%). Amitriptyline, doxepine en maprotiline hebben de meeste sedatieve effecten (+++) veroorzaken, gevolgd door imipramine (++) en nortriptyline (+).(10-12)

Orthostatische effecten: vaak (1-10%).

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

Hemostase: zeer zelden ($\geq 10\%$): leukopenie, agranulocytose, eosinofilie, trombocytopenie, purpura

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%): sinustachycardie, hartkloppingen, orthostatische hypotensie, ECG-afwijkingen (zoals ST-verandering, T-golfverandering). Zelden (0,01-0,1%): aritmie. Zeer zelden ($\geq 10\%$): Prikkelgeleidingsstoornis (zoals AV-blok, verwijding QRS-complex, PQ-verandering, QT-verlenging), ventrikeltachycardie, ventrikelfibrilleren, torsade-de-pointes.

Cognitie: vaak (1-10%): concentratiestoornis, geheugenverlies.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Versterking effect maprotiline

CYP2D6 remmers kunnen de plasmaspiegel van maprotiline doen stijgen.

Antiarritmica (kinidine en propafenon), sterke remmers van CYP2D6, dienen niet in combinatie met maprotiline gebruikt te worden.

Gelijktijdig gebruik van bètablokkers die CYP2D6 remmen, (propranolol) kan toename van de maprotiline plasmaconcentratie veroorzaken, controle is aanbevolen.

De combinatie met de CYP2D6 remmer thioridazine kan leiden tot ernstige hartaritmie.

Gelijktijdige toediening van maprotiline en antipsychotica (fenothiazines, risperidon) kan leiden tot verhoogde maprotiline plasmaconcentraties.

Andere interacties

Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met antiaritmica van de klasse IA (hydrokinidine, disopyramide, procaïnamide) en III (amiodaron, sotalol), bètareceptor blokkerende sympatholytica of calciumantagonisten (calciuminstroomblokkerende middelen, met name verapamil) vanwege een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en negatieve inotropie.

Het centraal sederende effect van reserpine of methyldopa kan worden versterkt.

Gelijktijdig gebruik van maprotiline met alcohol, barbituraten, benzodiazepinen en andere centraal zenuwstelsel dempende middelen kan deze middelen versterken.

Maprotiline mag niet eerder toegepast worden dan 14 dagen na het staken van het gebruik MAO-remmers om het risico te vermijden op ernstige bijwerkingen.

Maprotiline kan de cardiovasculaire effecten van sympathicomimetica (noradrenaline, adrenaline, isoprenaline, efedrine en fenylefrine) versterken.

Maprotiline kan de effecten van anticholinergica (fenothiazines, antiparkinsonmiddelen, atropine, biperideen, antihistaminica) op de pupillen, het centraal zenuwstelsel (met name delier), de darmen en de blaas versterken.

Gelijktijdige behandeling met fenothiazinederivaten en plotselinge dosisvermindering van benzodiazepines kunnen tot een verhoogd risico op convulsies leiden.

De bloeddrukverlagende werking van antiadrenergica (guanethidine) kan verminderen of opheffen.

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ja, strikte controle is nodig bij: patiënten met hartaandoeningen en ouderen (bij hoog gedoseerde langdurige behandeling), patiënten met de neiging tot orthostatische hypotensie en diabetespatiënten.

Farmacokinetiek

Maprotiline is een tetracyclisch antidepressivum en een krachtige en selectieve remmer van de heropname van noradrenaline.

Maprotiline wordt langzaam maar volledig geabsorbeerd, de halfwaardetijd is gemiddeld 43-45 uur. Maprotiline wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP2D6 en in mindere mate door CYP1A2, tot de actieve metaboliet desmethylmaprotiline. De eliminatie is voor 70% via de urine en voor 30% met de feces.(1)

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

Maprotiline in een single-dose van 175 mg bij ouderen (leeftijd: 75-86 jaar) heeft een halfwaardetijd van gemiddeld 31 uur (range:20-52 uur), een biologische

beschikbaarheid van gemiddeld 50% en schijnbare plasma klaring van gemiddeld 0,5 u/kg.(13)

Indien bij patiënten boven de leeftijd van 60 jaar dezelfde maprotiline doses worden toegepast als bij jongere patiënten, zijn de steady-state concentraties bij de oudere patiënten hoger en de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd is langer. Derhalve moet de dagelijkse dosis worden gehalveerd.(1)

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

Niet bekend.

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 is 66 tot 70%.

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

Plasmaconcentratie bepalingen zijn beschikbaar.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Oudere patiënten zijn in het bijzonder gevoelig voor anticholinerge, neurologische, psychiatrische of cardiovasculaire effecten.

Bij patiënten met hartaandoeningen en ouderen dient, vooral tijdens hoog gedoseerde, langdurige maprotiline behandeling, regelmatige controle van de hartfunctie en ECG te worden uitgevoerd.

Bij ontvankelijke en oudere patiënten kan maprotiline vooral 's nachts delier teweegbrengen.

Maprotiline kan vooral bij oudere en gehospitaliseerde patiënten een verergering geven van een paralytische ileus. Bij het optreden van obstipatie moet een geschikte behandeling toegepast worden.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [maprotiline](#).
2. Prepraattekst Farmacotherapeutisch Kompas [maprotiline](#).
3. Ephor rapport [tricyclische antidepressiva](#).
4. Brouwers JRB, Jansen PAF, Oldenkamp I, Roon van EN. Keuze van tricyclische antidepressiva bij ouderen. PSYFAR 2014, juni(2): 49-53.
5. [Practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people](#).
6. Stop criteria [D: centraal zenuwstelsel en psychofarmaca](#).
7. Gwirtsman HE, Ahles S, Halaris A, DeMet E, Hill MA. Therapeutic superiority of maprotiline versus doxepin in geriatric depression J Clin Psychiatry. 1983 Dec;44(12):449-53.
8. Marais GF. Clinical evaluation of the antidepressants: maprotiline and amitriptyline. A double-blind controlled trial. S Afr Med J. 1974 Jul 27;48(36):1530-2.

9. Ahles S, Gwirtsman H, Halaris A, Shah P, Schwarcz G, Hill MA. Comparative cardiac effects of maprotiline and doxepin in elderly depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1984 Nov;45(11):460-5.
10. Williams GO. Management of Depression in the Elderly. *Primary Care* 1989,16(2); 451-474.
11. Dewan MJ, Huszonek J, Koss M, et al. The Use of Antidepressants in the Elderly: 1986 and 1989. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992;5:40-44.
12. Jenike MA. Treatment of Affective Illness in the Elderly with Drugs and Electroconvulsive Therapy. *J Geriatr Psychiatry* 1989;22(1):77-112.
13. Hrdina PD, Rovei V, Henry JF, Hervy MP, Gomeni R, Forette F, Morselli PL. Comparison of single-dose pharmacokinetics of imipramine and maprotiline in the elderly. *Psychopharmacology (Berl)*. 1980;70(1):29-34.