

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 laatste indicatie wordt hier niet besproken

Standpunt Ephor en samenvatting

Depressie

Venlafaxine wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd, vergelijkbaar met onder meer paroxetine, binnen de groep van selectieve serotonine reuptake inhibitors voor de behandeling van depressieve episodes bij ouderen bij weinig bewijs voor effect bij (kwetsbare) ouderen en een groot interactiepotentieel. Er is geen effect ten opzichte van placebo bij de behandeling van een depressie bij patiënten met een dementie.

Citalopram en **sertraline** zijn middelen van voorkeur binnen deze groep, vanwege aangetoonde effectiviteit bij ouderen (behalve bij depressie bij dementie), een beter bijwerkingenprofiel en een kleiner interactiepotentieel.(3)

Angst

Venlafaxine wordt niet door Ephor geadviseerd binnen de groep van selectieve serotonine reuptake inhibitors voor de behandeling van angst bij ouderen vanwege gebrek aan bewijs voor effectiviteit bij ouderen. **Sertraline** is middel van voorkeur binnen deze groep, vanwege aangetoonde effectiviteit bij ouderen, een beter bijwerkingenprofiel en een kleiner interactiepotentieel.(3)

Dosering:

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.

Gebruiksgemak: capsule of tablet met gereguleerde afgifte: 1x daagse inname, niet fijnmalen. Inname zoveel mogelijk op hetzelfde tijdstip met wat vloeistof tijdens de maaltijd.

Stoppen van de medicatie: verminder de dosis met 25% per 4-6 weken. Bij venlafaxine en paroxetine treden onttrekkingsverschijnselen vaker op, mogelijk door de korte eliminatiehalfwaardetijd.(4)

Ervaring: middel groot met ruim 300 in RCTs bestudeerde oude patiënten.(5-10)

Effectiviteit:

Depressie: venlafaxine (75 mg, n=14) is bij ouderen (leeftijd: 78±6 jaar) met een depressie en dementie vergelijkbaar met placebo (n=17).(5)

Venlafaxine (150 mg, n=27) is bij dementerende ouderen (leeftijd 81±11 jaar), die waren opgenomen in een verpleeghuis, vergelijkbaar met sertraline (100 mg, n= 25, leeftijd 84±10 jaar). De gemiddelde verandering in HAM-D score was voor venlafaxine 4,6±2,5 en voor sertraline: 8±1,7 en (p=0,07).(6)

Venlafaxine (37,5-200 mg, n=104) is bij ouderen met een depressie vergeleken met fluoxetine (20-60 mg, n=100) en placebo (n=96). De gemiddelde leeftijd was 71 jaar in alle groepen. Het percentage patiënten in remissie was tussen de drie groepen niet significant verschillend.(7)

Venlafaxine is in twee RCTs vergeleken met paroxetine bij ouderen met een depressie. In één studie gaf venlafaxine (165 mg, n=15, leeftijd 74±4 jaar) een groter aantal responders (reductie van 50% of meer op de HAM-D score) van 60% vergeleken met paroxetine (26 mg, n=15, leeftijd 78±4 jaar): 33%.(8)

In de andere studie (n=52, leeftijd: 75±6 jaar) was het aantal responders (reductie van 50% of meer op de HAM-D score) vergelijkbaar: venlafaxine (75-150 mg): 88%, paroxetine (20-40 mg.): 96%.(9)

Venlafaxine (75-150mg) is bij 73 ouderen met een ernstige depressie (leeftijd 74± 6 jaar) vergeleken met citalopram (10-20 mg) bij 75 ouderen (leeftijd 73± 6 jaar). Het aantal responders (reductie van 50% of meer op de MADRS score) was 93% in beide groepen op week 22.(10)

Er was geen statistisch significant verschil tussen venlafaxine (75-375 mg) bij 40 oudere ernstig depressieve patiënten (leeftijd 72±7 jaar) en nortriptyline (25-200 mg) bij 41 ouderen (leeftijd 73±8 jaar) op de MADRS, HAM-D of GDS.(11)

Angst: er zijn geen studies bij ouderen voor deze indicatie gevonden.

Bijwerkingen: venlafaxine (150 mg) wordt door kwetsbare ouderen minder goed verdragen dan sertraline (100 mg), er vielen meer patiënten uit door ernstige bijwerkingen.(6) Venlafaxine (75-150 mg) zorgt vaker voor misselijkheid en braken, citalopram (10-20 mg) vaker voor tremor.(10) Bij venlafaxine kunnen bijwerkingen zoals agitatie, tremor en psychotische symptomen optreden.(5) Misselijkheid, duizeligheid of een droge mond traden in vergelijkbare mate op bij venlafaxine (75-300 mg) en paroxetine (10-60 mg).(8)

Droge mond, misselijkheid, obstipatie en sedatie komen zeer vaak voor (≥ 10%).(1,2)

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen (groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: bij ouderen (60-80 jaar, 50% vrouw) is de steady-state halfwaardetijd met 24% toegenomen (niet significant) vergeleken met jongeren (21-44 jaar).(12)

Uitgebreide tekst

Dosis

Depressie: start bij ouderen met een lage dosis van 37,5 mg. De dosis zoveel mogelijk op hetzelfde tijdstip innemen. Indien nodig dosisverhogingen met een interval van eens per 2 weken of meer tot 1x daags één (75 mg) tot twee tabletten (150 mg + 225 mg). Bij ernstige depressie kunnen dosisverhogingen met kortere intervallen per minimaal 4 dagen plaatsvinden. Dosering op geleide plasmaconcentratie is beschikbaar. Behandelduur: enkele maanden tot langer. Na remissie nog minstens 6 maanden handhaven.

Angst: start bij ouderen met een lage dosis van 37,5 mg. De dosis zoveel mogelijk op hetzelfde tijdstip innemen. Indien nodig dosis verhogen met een interval van eens per 2 weken of meer, bij ernstige angst sneller ophogen. Behandelduur: enkele maanden tot langer.

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 onttrekkingsverschijnselen kunnen binnen enkele dagen optreden. Vaak verdwijnen die weer. Bij venlafaxine en paroxetine treden onttrekkingsverschijnselen vaker op, mogelijk door de korte eliminatiehalfwaardetijd.(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 venlafaxine 4,6±2,5 en voor sertraline: 8±1,7 (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% bij venlafaxine, 20% bij fluoxetine en 24% bij placebo, p=0,55).(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 geriatische 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 statistisch 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 (≥ 10%): droge mond en obstipatie.

Delier: is gemeld (frequentie niet bekend).

Duizeligheid: zeer vaak (≥ 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 (≥ 10%): sedatie.

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

Invloed op voedselinname: zeer vaak (≥ 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 vermindert 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 patiëntenbijsluiter?

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, Søggaard 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.