

Indicatie

Depressie

Standpunt Ephor

Citalopram wordt door Ephor als middel van voorkeur geadviseerd binnen de groep van de selectieve serotonine reuptake inhibitors (SSRI's) voor de behandeling van depressieve episodes vanwege een aangetoond effect bij ouderen en een middel groot interactiepotentieel. Sertraline is ook een middel van voorkeur binnen deze groep.(1) Citalopram is geregistreerd voor de behandeling van depressieve episodes.(2)

Citalopram is sinds 1995 internationaal in de handel.

Citalopram is een zeer selectieve SRI.

Citalopram wordt ook gebruikt bij angst. Deze indicatie is niet geregistreerd en wordt hier niet besproken.(3)

Ervaring: er zijn een middel groot (>500) aantal oude patiënten met citalopram in RCTs bestudeerd.

Effectiviteit

Depressie:

De effectiviteit van de behandeling van oude patiënten met depressieve episodes is significant beter dan met placebo en vergelijkbaar met amitriptyline en venlafaxine.(4-7)

Bijwerkingen: citalopram geeft zeer vaak (>10%) anticholinerge bijwerkingen, zoals een droge mond en obstipatie. De belangrijkste bijwerkingen bij ouderen boven de 75 jaar: hyponatriëmie, verwardheid, misselijkheid, val, 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). Vooral in de beginfase van het gebruik kan hyponatriëmie optreden met een 5x hoger risico voor ziekenhuisopname.(11,12)

Interactiepotentieel: middel groot met ongeveer 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: de farmacokinetiek van citalopram is leeftijdsafhankelijk, met verhoogde eliminatiehalfwaardetijd en plasmaconcentratie. Voor ouderen wordt een maximale dagdosering van 20 mg geadviseerd.

Dosering: doseringsaanpassing voor ouderen: tussen 10 en 20 mg.

Gebruiksgemak: 1x daagse dosering. De tablet mag worden fijngemalen; tevens in druppelvorm verkrijgbaar.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

>500 patiënten boven de 65 jaar.

Praktijkervaring

65-70 jaar: 7474 mannen en 13.324 vrouwen

≥75 jaar: 7.942 mannen en 19.241 vrouwen

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 i significant verbeterde bij patiënten met dementie in vergelijking met placebo.(4)

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.(5)

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.(6)

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.(7)

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 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.(8)

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).(9)

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

Nee, het effect kant 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=2174).(10)

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.(7)

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.(11) 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]).(12)

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) > 65 jaar=8.(9)

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

Ja (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

Ja (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 voor (0,01-0,1%).

Cardiovasculaire bijwerkingen

Met name bij vrouwen: verlengd QT-interval, ventriculaire aritmie incl. 'torsade de pointes'.

Cognitie

Verbetering van de cognitie gemeld bij ouderen met depressie en dementie.(4,8)

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Citalopram geeft zeer vaak (>10%) anticholinerge bijwerkingen, zoals een droge mond en obstipatie. De belangrijkste bijwerkingen bij ouderen boven de 75 jaar: hyponatriëmie, verwardheid, misselijkheid, val, 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). Vooral in de beginfase van het gebruik kan hyponatriëmie optreden met een 5x hoger risico voor ziekenhuisopname.(11,12)

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 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.(2,3)

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

Nee.

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 eliminatiewaardetijd verlengd en de plasmaconcentratie verhoogd kan zijn.(1)

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

De eliminatiewaardetijd 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 therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

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

Dosis

Begin dosering 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 omhulde tablet, mag worden fijn gemalen.

Er zijn ook druppels voor oraal gebruik.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

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.(2)

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.

Referenties

1. Ephor rapport_SSRI's_selectieve serotonine reuptake inhibitors (2012)
<http://www.ephor.nl/media/1073/sris-rapport-2012.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) citalopram, https://db.cbgmeb.nl/ords/f?p=111:3::ATC:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,19593
3. Farmacotherapeutisch Kompas: citalopram
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/citalopram>
4. 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.
5. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; 25 (6): 1099-1104.
6. 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.
7. 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.
8. 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
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; 69: 47-5.
10. 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.
11. 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.
12. 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.