

SSRI-antidepressiva bij ouderen.

D. Bijl en W.G.M. Toenders.

Dick Bijl (1956), arts-epidemioloog, is als redacteur werkzaam bij het Geneesmiddelenbulletin en tevens als adviseur geneesmiddelen bij het College voor zorgverzekeringen te Diemen.

Correspondentieadres:

D. Bijl

Opsterland 45

3524 CE Utrecht

e-mail: dick.bijl@hetnet.nl

Wil Toenders (1954), apotheker, is als farmaceutisch adviseur werkzaam bij het College voor zorgverzekeringen. Adres: postbus 320, 1110 AH Diemen.

Samenvatting.

Het voorschrijven van antidepressiva neemt in ons land nog steeds toe en dat geldt ook voor het gebruik door ouderen. SSRI's nemen daarbij het grootste marktaandeel in en vervangen steeds vaker de TCA's. Uit gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken in de tweede lijn komt naar voren dat er geen statistisch significant verschil is in werkzaamheid tussen TCA's en SSRI's bij ouderen met depressie. Er is vrijwel geen enkel placebogecontroleerd onderzoek verricht in de huisartsenpraktijk. Het is daarom de vraag of er sprake is van 'off-label'-gebruik indien men aan deze categorie (lichtere) depressieve patiënten antidepressiva voorschrijft. Vanwege diverse fysiologische verouderingsprocessen reageren ouderen gevoeliger op antidepressiva. Bijwerkingen kunnen daardoor als erg hinderlijk worden ervaren. Bovendien is bij ouderen vaak sprake van andere aandoeningen en het gelijktijdig gebruik van één of meer andere geneesmiddelen. Hierdoor bestaat een toegenomen risico van bijwerkingen en ongewenste wisselwerkingen.

Bij de keuze van het middel dient men rekening te houden met de aard van de bijwerkingen, contra-indicaties, andere aandoeningen, ongewenste wisselwerkingen en eventuele eerdere ervaringen van de patiënt. Sinds de introductie van de SSRI's als 'veiligere' middelen, zijn er inmiddels van deze middelen in toenemende mate zeldzamere en ernstigere bijwerkingen aan het licht gekomen. In het algemeen zijn er weinig verschillen tussen SSRI's en TCA's in het aantal patiënten met bijwerkingen, wel is de aard van de bijwerkingen anders.

De Amerikaanse registratie-autoriteit FDA heeft aangekondigd dat het, nadat gebleken is dat de werkzaamheid van SSRI's bij kinderen en adolescenten niet is aangetoond, het nu ook de werkzaamheid van SSRI's bij volwassenen met depressie zal gaan onderzoeken. Totdat voldoende gegevens bekend zijn is terughoudendheid bij het voorschrijven van SSRI's aan ouderen met een depressie op zijn plaats. Bij een besluit om toch een SSRI voor te schrijven dient altijd een afweging plaats te vinden tussen de klinische betekenis van het te bereiken therapeutisch effect in vergelijking met placebo (vaak niet meer dan één of enkele punten op de HAM-D score) en het risico van, soms ernstige, bijwerkingen.

Inleiding

Depressie bij ouderen is verantwoordelijk voor een aanzienlijk individueel lijden, functionele beperkingen en verlies van kwaliteit van leven. De prevalentie van depressie bij ouderen bedraagt naar schatting 3-5% en naar verwachting zal door de toenemende vergrijzing het aantal nieuwe gevallen bij ouderen toenemen.¹ Bij de meeste ouderen die worden behandeld voor depressie, gebeurt dat in de huisartsenpraktijk. Vaak is sprake van het voorschrijven van antidepressiva. De diagnostiek en de behandeling van depressie bij ouderen wordt bemoeilijkt door een aantal specifieke factoren, zoals het in toenemende mate ontbreken van mantelzorg, het sociale isolement waarin veel ouderen verkeren, het voorkomen van co-morbiditeit, polyfarmacie en het daaraan gekoppelde risico van interacties. Recent zijn sterke twijfels gerezen omtrent de werkzaamheid van antidepressiva bij kinderen en het is de vraag of dit ook van toepassing is op ouderen.

In dit artikel komen diverse aspecten van de medicamenteuze behandeling van depressie bij ouderen aan de orde. Achtereenvolgens betreft het de indeling van antidepressiva, het aantal voorschriften, de werkzaamheid ervan in het algemeen en die bij ouderen in het bijzonder, bijwerkingen, contra-indicaties en interacties. Apart zal aandacht worden besteed aan het serotoninesyndroom.

Indeling antidepressiva [dit kan eventueel ook in een kader worden geplaatst]

Indeling van antidepressiva. De in ons land geregistreerde antidepressiva kunnen op verschillende wijzen worden ingedeeld. De indeling van het Farmacotherapeutisch Kompas is als volgt.²

1. Klassieke, tricyclische antidepressiva (TCA's) en verwante verbindingen. *Tricyclische middelen* zijn amitriptyline, clomipramine, dosulepine, doxepine, imipramine, nortriptyline en trimipramine. Het Kompas rekent maprotiline ook tot de TCA's, maar het is in feite een *tetracyclisch middel* dat veel eigenschappen gemeen heeft met de TCA's.

2. Niet-tricyclische antidepressiva. Hierin wordt onderscheid gemaakt tussen *serotonine-heropnameremmers* en *overige niet-tricyclische middelen*.

De serotonine-heropnameremmers zijn te onderscheiden in *specifieke serotonine-heropnameremmers* ('selective serotonine reuptake inhibitors' ofwel SSRI's: (es)citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline en venlafaxine in lage dosering van 75-150 mg) en de *niet-specifieke serotonine-heropnameremmers* (SRI's) (nefazodon, trazodon, en venlafaxine in hogere dosering >150 mg). Tot de *overige niet-tricyclische middelen* rekent men mianserine, mirtazapine en de reversibele MAO-A-remmer moclobemide.

Geregistreerde indicaties van SSRI's. Alle in ons land in de handel zijnde SSRI's zijn geregistreerd voor de behandeling van depressies, vooral die met vitale kenmerken. Sommige SSRI's zijn daarnaast geregistreerd voor andere indicaties, zoals verschillende vormen van angststoornissen (paroxetine, venlafaxine), obsessieve compulsieve stoornis (fluvoxamine, paroxetine), bedplassen en boulimia nervosa (fluoxetine).

Diagnosen en voorschriften

Zowel het aantal gestelde diagnosen depressies als het aantal voorschriften antidepressiva neemt toe. Er is vooral sprake van een toename van de voorschriften voor SSRI's. Uit het meest recente overzicht van het gebruik van antidepressiva in Nederland blijkt dat in 2001 ruim 868.000 personen ofwel 5,5% van de bevolking een antidepressivum gebruikten.³ Antidepressiva worden het meest gebruikt (9,1%) door personen van 75 jaar en ouder. In alle leeftijdsklassen is het gebruik door vrouwen bijna twee keer zo hoog als door mannen.³

Tabel 1. Percentage verzekerden dat antidepressiva (TCA's en SSRI's) gebruikt in 2001.

Leeftijd	Man	Vrouw	Totaal
25 t/m 44 jaar	4,5%	8,4%	6,5%
45 t/m 64 jaar	6,3%	10,3%	8,3%

65 t/m 74 jaar	4,7%	9,3%	7,1%
75 jaar en ouder	6,3%	10,7%	9,1%
totaal	3,8%	7,0%	5,5%

Werkzaamheid van antidepressiva

Er bestaan twijfels over zowel de kwaliteit van het onderzoek met antidepressiva als over de werkzaamheid van antidepressiva. De methodologische beperkingen van het geneesmiddelenonderzoek met antidepressiva komen uitgebreid aan de orde in de bijdrage van Van den Burg. Wij zullen hier een aantal kernpunten noemen.

In het afgelopen jaar is met name duidelijk geworden bij de onderzoeken van SSRI's bij kinderen met depressie dat veel onderzoeken niet worden gepubliceerd. Het betreft vooral onderzoeken met negatieve resultaten. Dit betekent dat de resultaten van gepubliceerde onderzoeken een te rooskleurig beeld geven van de werkzaamheid van antidepressiva.

De kwaliteit van klinische onderzoeken met antidepressiva laat nogal eens te wensen over.⁴ Zo zijn er twijfels over het gebruik van diagnostische criteria, het benodigde aantal patiënten, het onderscheid tussen klinische en poliklinische patiënten en het correcte gebruik van statistische testen.⁴ Ook voldoen onderzoeken vaak niet aan de eis van definitie van criteria voor remissie, het gebruik van een derde onderzoeksarm, het individueel vaststellen van de juiste dosering van het antidepressivum en het controleren van de blinding.⁵ Voorts bestaan er twijfels over de werkzaamheid van antidepressiva.^{6,7} Aangezien het gebruik van antidepressiva vaak gepaard gaat met bijwerkingen, zou dit in placebogecontroleerde onderzoeken aanleiding kunnen geven tot 'deblindering'. Dit betekent dat arts en patiënt weten of ze een antidepressivum of een placebo gebruiken. De resultaten van vergelijkend onderzoek met zogenoemde actieve placebo's (zoals atropine, die vergelijkbare bijwerkingen geven als TCA's) toonden dat het effect van antidepressiva in vergelijking met actieve placebo's slechts zeer gering was.⁶

De conclusie van een meta-analyse naar de kenmerken van placebogroepen in onderzoeken naar depressieve stoornis over de periode 1981-2000 luidt dat weliswaar de respons op placebo variabel, maar ook aanzienlijk is en toeneemt gedurende de onderzochte periode.⁸ Andere onderzoekers komen tot de conclusie dat 75% van het effect van antidepressiva is toe te schrijven aan de respons op inerte placebo's.⁹ Het is onduidelijk of de overblijvende 25% werkelijk een farmacologisch effect is. Naar aanleiding hiervan hebben sommigen gepleit voor herintroductie van het placebo als geneesmiddel¹⁰ en het versterken van de arts-patiëntrelatie.¹¹

Werkzaamheid van antidepressiva bij ouderen

Voor het beoordelen van de werkzaamheid van antidepressiva is het allereerst noodzakelijk dat een middel wordt vergeleken met placebo. Dat is ook de eis die de Europese registratie-autoriteiten stellen aan een nieuw antidepressivum.¹² Weliswaar gaat de voorkeur uit naar drie-armige onderzoeken waarin men het nieuwe antidepressivum zowel vergelijkt met een ander antidepressivum als met een placebo, maar een verplichting is dit niet. Vanwege de hoge placeborespons zijn dergelijke onderzoeken echter moeilijk te interpreteren. In één- tot tweederde van de klinische onderzoeken bleek er geen statistisch significant verschil in respons te bestaan tussen het antidepressivum in de tweede arm en de placebo in de derde arm.¹²

Volgens de Europese registratie-autoriteiten zijn er onderzoeken bij ouderen verricht die geen verschil lieten zien tussen het nieuwe antidepressivum en een placebo.¹² Dit was het geval ondanks het gegeven dat de studie-opzet en de onderzochte dosering juist waren en de werkzaamheid bij volwassenen wel was aangetoond. Niet alleen de werkzaamheid, maar ook het vaststellen van de juiste dosering wordt door hen beschouwd als een punt van zorg.¹²

Indien er sprake is van een statistisch significant groter effect van een nieuw middel in vergelijking met placebo in tenminste twee onderzoeken, dan wordt aangenomen dat het middel werkzaam is. De plaats van een nieuw antidepressivum in de therapie en de vraag of het een therapeutische meerwaarde heeft, valt echter alleen te beantwoorden door onderzoek waarin het nieuwe middel direct is vergeleken met een ander antidepressivum.

Het is van belang onderscheid te maken tussen onderzoeken die zijn verricht in de eerste of in de tweede lijn. De behandeling van de meeste patiënten vindt plaats in de eerste lijn, waarbij men er vanuit mag gaan dat dit voor de meer ernstig zieke patiënten vaker in de tweede lijn gebeurt. Alleen onderzoeken, meta-analysen of systematische literatuuroverzichten van gerandomiseerde, dubbelblinde en (placebo)gecontroleerde onderzoeken komen in het navolgende aan de orde. Dergelijke onderzoeken zijn te beschouwen als de gouden standaard voor klinisch geneesmiddelenonderzoek.

Onderzoeken in de tweede lijn. Een meta-analyse uit 1997 vatte alle dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken met een onderzoeksduur van tenminste vier weken bij ouderen (>60 jaar) met een depressieve stoornis of een unipolaire depressie (criteria DSM-III-R of DSM-IV) samen.¹³ Patiënten hadden een matig-ernstige tot ernstige depressie (HAM-D ≥ 15). Onderzocht werden atypische antidepressiva, SSRI's, TCA's en MAOI's. Het percentage patiënten dat $\geq 50\%$ verbeterde op de HAM-D bedroeg bij TCA's 63%, bij SSRI's 58% en bij placebo 27%. De verschillen tussen TCA's en SSRI's waren statistisch niet-significant, maar elk afzonderlijk was dit wel ten opzichte van placebo. Indien alleen poliklinische patiënten werden onderzocht dan was het percentage responders op TCA's 61% en op SSRI's 56%. Ook hier leken dus geen statistisch significante verschillen in effectiviteit tussen de verschillende groepen middelen te bestaan en alle werkten beter dan placebo.

Het percentage patiënten dat bijwerkingen ondervond of de behandeling staakte bedroeg bij TCA's respectievelijk 60% en 23%, bij SSRI's 59% en 19%, en bij placebo 40% en 26%. Het totale percentage bijwerkingen tussen TCA's en SSRI's verschilde dus niet. Dit is in tegenstelling tot de resultaten van andere meta-analysen en literatuuroverzichten waarin ook niet-dubbelblinde onderzoeken zijn meegenomen.

Opmerkelijk is dat ouderen een betere respons hebben op TCA's, maar dat het aantal patiënten dat de behandeling staakt groter is met TCA's dan met SSRI's. De auteurs wijzen er op dat dit zou kunnen betekenen dat ouderen TCA's mogelijk niet zo goed verdragen, maar dat ze indien dat wel het geval is, een betere respons hebben dan met een SSRI.

In een andere meta-analyse zijn onder meer de gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken van nieuwere antidepressiva bij depressieve stoornis bij poliklinische patiënten onderzocht.¹⁴ Het betrof 80 onderzoeken bij volwassenen. De resultaten toonden een responspercentage van 50% bij een antidepressivum versus 32% bij placebo. Een subanalyse had betrekking op 27 onderzoeken bij patiënten ouder dan 60 jaar. De resultaten daarvan toonden een respons van 54% op TCA's, 50% op SSRI's en 30% op placebo. Er was geen significant verschil in het staken van de therapie vanwege bijwerkingen tussen TCA's (17%) en SSRI's (16%).¹⁴

In een recent gepubliceerd onderzoek is de werkzaamheid van citalopram vergeleken met placebo bij 174 personen ouder dan 75 jaar met depressieve stoornis.¹⁵ Het remissiepercentage, dat werd gedefinieerd als een score op de HAM-D < 10 , was voor citalopram 35% en voor placebo 33%, hetgeen statistisch niet-significant verschilde. Bij de subgroep van patiënten met een ernstige depressie (HAM-D score > 24) was het remissiepercentage voor citalopram hoger dan voor placebo (35% vs. 19%). De onderzoekers concluderen dat voor zelfstandig wonende, oudste ouderen met een depressie medicatie niet werkzamer is dan placebo. Bovendien concluderen zij, gezien de sterke mate van psychosociale hulp die de patiënten kregen, dat de placeboconditie meer is dan alleen maar het innemen van een tablet.

Onderzoeken in de eerste lijn. Helaas is er nog geen meta-analyse verricht van onderzoeken naar de behandeling van depressie bij ouderen in de eerste lijn. Wel kan men vaststellen dat er weinig onderzoeken zijn gepubliceerd waarin de werkzaamheid van een SSRI bij ouderen met depressie in de huisartsenpraktijk is vergeleken met een placebo. Via Medline is slechts één onderzoek gevonden.¹⁶ In dat 11-weken durende onderzoek waren er geen statistisch significante verschillen in verbetering tussen patiënten die waren behandeld met paroxetine of placebo.¹³ Dit onderzoek betrof patiënten met dysthymie of 'minor'-depressie. Het ontbreken van voldoende gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek naar depressie bij ouderen in de huisartsenpraktijk duidt er op dat er waarschijnlijk sprake is van een aanzienlijke 'off-label'-prescriptie. Er is immers niet aangetoond dat antidepressiva bij de in het algemeen lichtere vormen van depressie in de huisartsenpraktijk werkzaam zijn en of de balans van werkzaamheid en bijwerkingen positief uitvalt.

Ook zijn er slechts enkele vergelijkende onderzoeken naar de behandeling van ouderen met depressie in de eerste lijn gepubliceerd. In één onderzoek zijn paroxetine en amitriptyline gedurende zes weken

vergeleken¹⁷ en in een ander onderzoek zijn citalopram en amitriptyline gedurende acht weken vergeleken.¹⁸ Er bleken geen statistisch significante verschillen in werkzaamheid tussen het SSRI en amitriptyline te zijn.

Naast de hier besproken onderzoeken die zich voornamelijk op medicamenteuze interventies richten, is de laatste jaren de effectiviteit van zogenoemde 'disease management programmes' onderzocht. Daarin onderzoekt men veelal een pakket interventies. Dit varieert van 'screening' en verbetering van diagnostiek, educatie van huisartsen en praktijkverpleegkundigen over depressie en antidepressiva, het toepassen van een of andere vorm van psychologische interventie, tot aan voorlichting aan patiënten. Er zijn beperkte aanwijzingen dat dergelijke interventies bij ouderen effectief zijn.¹⁹ Het precieze aandeel van antidepressiva in het bereikte effect is echter onduidelijk. Ook is het de vraag of pakketinterventies met een TCA of een SSRI tot betere resultaten leiden.

Bijwerkingen, contra-indicaties en interacties

Het gebruik van antidepressiva bij ouderen bij ouderen wordt gecompliceerd door diverse factoren.^{20 21} Het verouderingsproces brengt neuro-endocrinologische veranderingen teweeg. Het betreft onder meer veranderingen in de monoamine-oxidasen, de noradrenerge neuronen, de dopaminerge neuronen en -concentraties, de cholinerge neuronen en -receptoren, en de serotoninereceptoren en -concentraties. Ouderen gebruiken verder gemiddeld drie keer zo vaak twee of meer geneesmiddelen tegelijkertijd dan jongere personen. Hierdoor alleen al neemt het risico van ongewenste wisselwerkingen tussen geneesmiddelen (interacties) toe. Vanwege de toename van het aantal bijkomende aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten, komen contra-indicaties vaker voor. Verder zijn veel fysiologische veranderingen die samenhangen met de ouderdom van invloed op de opname, de verdeling over het lichaam, de afbraak en de uitscheiding van geneesmiddelen. Het gevolg is dat bij ouderen meestal sprake is van een afgenomen opname, een toegenomen verdelingsvolume van psychofarmaca, en een tragere uitscheiding. Dit resulteert vaak in een langere halfwaardetijd en hogere plasmaconcentraties. Aangenomen wordt verder dat, vanwege de neuro-endocrinologische veranderingen, ouderen gevoeliger zijn voor de effecten van een bepaalde plasmaconcentratie van een geneesmiddel. Dit betekent dat ze vaker last krijgen van bijwerkingen en die als hinderlijker ervaren. Gezien dit alles zijn de aanbevolen begindoseringen van alle antidepressiva voor ouderen daarom lager, terwijl dosisverhogingen langzaam en op geleide van de individuele respons dienen plaats te vinden.^{20 21}

Therapietrouw en staken behandeling door bijwerkingen. De meeste onderzoeken bieden gegevens over bijwerkingen in de vorm van het vermelden van specifieke bijwerkingen en het aantal patiënten dat de behandeling staakt, al dan niet als gevolg van bijwerkingen. Meta-analysen van gerandomiseerde, dubbelblinde, kortdurende onderzoeken geven geen eenduidig beeld. Uit sommige komt naar voren dat meer patiënten de behandeling staken met TCA's dan met SSRI's,^{22 23 24} maar uit andere dat er geen verschil in staken is door bijwerkingen.^{11 25} De klinische betekenis van de gevonden verschillen staat ter discussie, maar lijkt niet groot. In een Canadees rapport waarin de dubbelblinde, vergelijkende onderzoeken van SSRI's zijn opgenomen luidt de conclusie dat er tussen SSRI's (als groep en de afzonderlijke middelen), TCA's en andere antidepressiva geen verschillen zijn in bijwerkingen en het percentage patiënten dat de behandeling afmaakt.²⁶

Wel zijn er duidelijke verschillen in de aard van de bijwerkingen. Bijwerkingen die vaker voorkomen bij TCA's zijn een droge mond, obstipatie, duizeligheid, transpireren, wazig zien en hartkloppingen.²⁵ Bijwerkingen die significant vaker bij SSRI's voorkomen zijn misselijkheid, afgenomen eetlust, diarree, slapeloosheid, nervositeit en moeheid.²⁵ Er zijn geen meta-analysen van gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken die bijwerkingen op de lange termijn onderzochten.

Specifieke en minder vaak voorkomende bijwerkingen.

Parkinsonachtige bijwerkingen zijn de meest voorkomende bewegingsstoornissen door antidepressiva, waarvan in 1998 zo'n 2.000 gevallen zijn gemeld.²⁷ Deze bijwerkingen komen vrijwel uitsluitend bij SSRI's voor. Voorts komen bij SSRI's vooral acathisie en (tardieve) dyskinesieën voor.

Er zijn aanwijzingen uit meerdere onderzoeken dat er bij gebruik van een SSRI door ouderen, in vergelijking met een TCA, een verhoogd *risico van vallen* bestaat.²⁸

Natriumtekort (zouttekort) komt ruim driemaal zo vaak voor bij SSRI's dan bij TCA's.^{29 30} Het aantal nieuwe gevallen hiervan bij gebruik van SSRI's door ouderen schat men op 4,7 gevallen per 1.000 gebruikers. Oudere patiënten die zowel een SSRI als een plasmiddel gebruiken, hebben een verhoogd

risico van natriumtekort,³⁰ en dit lijkt vooral te gelden voor oudere vrouwen die een bepaald type plasmiddel gebruiken, namelijk een thiazide-diureticum.³¹ Men moet ook met deze bijwerking rekening houden na het vervangen van het ene SSRI door een andere.

Minder frequent is het optreden van een *verhoogde oog(bol)druk* bij het gebruik van SSRI's, zoals sertraline, fluoxetine en paroxetine.³² Sinds de introductie van TCA's is in de registratietekst de waarschuwing opgenomen dat zij een aanval van acuut glaucoom kunnen veroorzaken. Hierover is echter pas in 1994 (imipramine) en in 1996 (clomipramine) bij vijf patiënten casuïstiek gepubliceerd.³³

³⁴ Onlangs is een verband gevonden tussen de mate van serotonine-heropnameremming van antidepressiva en het risico van *hoge maag-darmbloedingen*.³⁵ Het verhoogde risico gold vooral voor ouderen en personen die al eerder een dergelijke bloeding hadden doorgemaakt. In een patiëntcontrole-onderzoek werd een samenhang gevonden tussen het gebruik van (tricyclische) antidepressiva, met name dosulepine, en het optreden van *hartziekten door zuurstofgebrek*.³⁶

Er is casuïstiek gepubliceerd over het optreden van *geheugenverlies* bij ouderen die fluoxetine gebruiken.³⁷ Dit geheugenverlies verdween overigens na het staken van de medicatie.

Van SSRI's is voorts bekend dat zij een verhoogd risico van *seksuele functiestoornissen* hebben.

Contra-indicaties. De registratieteksten van de meeste TCA's geven als absolute contra-indicatie een recent hartinfarct aan. Bij overdosering treden onder meer ernstige hartritmestoornissen, shock ten gevolge van hartfunctiestoornissen en coma op. Relatieve contra-indicaties zijn cardiovasculaire aandoeningen, situaties waarbij de urineblaas niet volledig gelegeerd kan worden (urineretentie), prostaatvergroting, verhoogde oogboldruk, lever- en nierfunctiestoornissen en epilepsie. Deze gegevens zijn voornamelijk ontleend aan laboratorium- en proefdieronderzoek. Er zijn weinig klinische gegevens over de invloed van TCA's op deze aandoeningen in de praktijk.

De registratieteksten van SSRI's bevatten weinig contra-indicaties. Voor sertraline geldt een acuut hartinfarct als een absolute contra-indicatie en voor fluoxetine een ernstige nierinsufficiëntie (klaring <10 ml/min.). Voor de MAO-remmer moclobemide geldt als absolute contra-indicatie acute verwardheidstoestanden.

Interacties. Ouderen gebruiken zeer vaak naast een antidepressivum gelijktijdig één of meer andere geneesmiddelen. Daarom dient men juist in deze groep bedacht te zijn op mogelijke ongewenste wisselwerkingen tussen geneesmiddelen onderling: de combinatie ervan kan een andere uitwerking hebben dan de middelen afzonderlijk en tot extra bijwerkingen leiden. We onderscheiden *farmacokinetische* en *farmacodynamische* interacties. *Farmacokinetische* interacties betreffen de wijze waarop het lichaam omgaat met de medicijnen. Zij kunnen met name ontstaan doordat de lever de afbraak van meerdere medicijnen tegelijk moet verzorgen. Zo kan de afbraak van een TCA minder snel verlopen bij gelijktijdig gebruik van bijvoorbeeld een antipsychoticum of bupropion (in de VS op de markt als antidepressivum, in Nederland als middel om het roken te laten), of clonidine (soms gegeven bij overgangsklachten). Daardoor blijft na elke inname van een tablet een relatief grote portie TCA aanwezig in het lichaam, hetgeen na enige tijd kan leiden tot een overdosering. Op analoge wijze kan alcohol de dempende werking van TCA's versterken. Ook van veel interacties van SSRI's onderling en met andere middelen staat de klinische betekenis vast. Zo kan door de aanwezigheid van sommige SSRI's onder andere overdosering ontstaan van een aantal antipsychotica, TCA's, orale anticoagulantia (middelen tegen bloedstolling), theofylline (middel bij astma) en fenytoïne (gebruikt bij epilepsie en bij hartritmestoornissen). De apotheek controleert met behulp van apotheekautomatiseringssystemen op zulke interacties. Een complicerend aspect is dat de lever bij ouderen vaak minder goed functioneert dan bij jongeren. Verder is het enzymstelsel dat de afbraak in de lever reguleert door genetische mutaties niet zelden aan verandering onderhevig, hetgeen mede een rol speelt bij het risico van bijwerkingen bij een individu.

Farmacodynamische interacties betreffen de uitwerking die meerdere geneesmiddelen tegelijk hebben op processen in het lichaam. Zo kan met name de combinatie van een SSRI met bepaalde diuretica (plasmiddelen) leiden tot hyponatriëmie (zie boven) en kan de combinatie van een SSRI met lithium gemakkelijker leiden tot vergiftigingsverschijnselen. Verder is gebleken dat de combinatie van SSRI's met bepaalde ontstekingsremmende pijnstillers (NSAID's) het risico van maagdarmbloedingen zeer aanzienlijk verhoogt.³⁸ NSAID's worden frequent door ouderen gebruikt.

Een bijzonder probleem van fluoxetine is dat het zeer langzaam uit het lichaam verdwijnt, waardoor het risico van interacties tot enkele weken na staking van het gebruik kan blijven bestaan.³⁹

Serotoninesyndroom. De combinatie van twee serotoninerge middelen kan aanleiding geven tot het, potentieel fataal verlopende serotoninesyndroom. Hierbij treden verwardheid, opwinding, spiertrekkingen, trillen van bijvoorbeeld handen of vingers, verhoogde lichaamstemperatuur, levendige spierreflexen en/of coördinatiestoornissen op.⁴⁰ MAO-remmers in combinatie met TCA's, SRI's, buspiron, lithium, pethidine en tramadol geven vaak aanleiding tot het serotoninesyndroom. Er zijn ook enkele meldingen gedaan over het optreden bij combinatie van twee TCA's en die van clomipramine en moclobemide.⁴¹ Ook bepaalde kruidenmiddelen kunnen een rol spelen, zoals sint-janskruid, ginseng, extracten uit soja of het voedingssupplement S-adenosylmethionine. Er zijn overigens ook syndromen beschreven die zijn ontstaan bij gebruik van één serotoninerig middel.

Het is onduidelijk hoe vaak het serotoninesyndroom voorkomt. Het wordt echter onvoldoende onderkend, omdat veel artsen het ziektebeeld niet kennen. In ons land zijn er tot nu toe een tiental meldingen geweest. Meestal geneest de aandoening spontaan na staken van de medicatie, maar het beloop kan dermate ernstig zijn dat patiënten overlijden. De behandeling bestaat uit het staken van de medicatie en intensieve ondersteunende zorg.

Het serotoninesyndroom kan worden verward met ontwenningssverschijnselen na behandeling met antidepressiva.⁴² Bij het staken van het gebruik van SSRI's kunnen namelijk symptomen, zoals angst, duizeligheid, lethargie, tintelingen, misselijkheid, levendige dromen, slapeloosheid, snel geïrriteerd zijn en depressie optreden.^{42 43} Deze symptomen treden vrijwel altijd op, ook bij langzame vermindering van de dosering. Ze treden vooral op bij middelen die relatief snel uit het lichaam worden verwijderd, zoals paroxetine.^{42 43} Echter, ook van citalopram, sertraline en venlafaxine zijn diverse gevallen van ontwenningssverschijnselen beschreven.^{43 44}

Samenvatting en conclusie

Het voorschrijven van antidepressiva neemt in ons land nog steeds toe en dat geldt ook voor het gebruik door ouderen. SSRI's nemen daarbij het grootste marktaandeel in en vervangen steeds vaker de TCA's. Er bestaan aanzienlijke twijfels over de werkzaamheid van antidepressiva die volgens sommigen niet of slechts marginaal groter is dan die van een placebo. Uit gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken in de tweede lijn komt naar voren dat er geen statistisch significant verschil is in werkzaamheid tussen TCA's en SSRI's bij ouderen met depressie. Er zijn geen meta-analysen van gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken verricht naar de werkzaamheid van antidepressiva bij ouderen in de huisartsenpraktijk. Er is vrijwel geen enkel placebogecontroleerd onderzoek verricht in de huisartsenpraktijk. Het is daarom de vraag of er sprake is van 'off-label'-gebruik indien men aan deze categorie (lichtere) depressieve patiënten antidepressiva voorschrijft. Vanwege diverse fysiologische verouderingsprocessen reageren ouderen gevoeliger op antidepressiva. Bijwerkingen kunnen daardoor als erg hinderlijk worden ervaren. Bovendien is bij ouderen vaak sprake van andere aandoeningen en het gelijktijdig gebruik van één of meer andere geneesmiddelen. Hierdoor bestaat een toegenomen risico van bijwerkingen en ongewenste wisselwerkingen.

Bij de keuze van het middel dient men rekening te houden met de aard van de bijwerkingen, contra-indicaties, andere aandoeningen, ongewenste wisselwerkingen en eventuele eerdere ervaringen van de patiënt. Sinds de introductie van de SSRI's als 'veiligere' middelen, zijn er inmiddels van deze middelen in toenemende mate zeldzamere en ernstigere bijwerkingen aan het licht gekomen. In het algemeen zijn er weinig verschillen tussen SSRI's en TCA's in het aantal patiënten met bijwerkingen, wel is de aard van de bijwerkingen anders.

Gebleken is dat de farmaceutische industrie voornamelijk onderzoek met positieve uitkomsten van haar middelen, in dit geval de SSRI's, publiceert. Hierdoor blijven onderzoeken met negatieve uitkomsten vaak buiten beschouwing bij het opmaken van de balans tussen werkzaamheid en veiligheid. Inmiddels luidt het advies om aan kinderen met depressie geen SSRI's voor te schrijven, vanwege een gebrek aan aangetoonde werkzaamheid en een verhoogd risico van ernstige bijwerkingen (suïcidaliteit). De Amerikaanse registratie-autoriteit FDA heeft aangekondigd dat het nu ook de werkzaamheid van SSRI's bij volwassenen met depressie zal gaan onderzoeken. Vanwege het achterhouden van onderzoeken met negatieve uitkomsten valt niet uit te sluiten dat zal blijken dat SSRI's behalve bij kinderen, adolescenten en oudste ouderen ook bij volwassenen en ouderen niet of onvoldoende werkzaam zijn. Totdat voldoende gegevens bekend zijn is terughoudendheid bij het voorschrijven van SSRI's aan ouderen met een depressie op zijn plaats. Bij een besluit om toch een

SSRI voor te schrijven dient altijd een afweging plaats te vinden tussen de klinische betekenis van het te bereiken therapeutisch effect in vergelijking met placebo (vaak niet meer dan één of enkele punten op de HAM-D score) en het risico van, soms ernstige, bijwerkingen.

Literatuurreferenties

1. www.rivm.nl/vtv/data/kompas/gezondheidstoestand/ziekte/depressie/depressie_trend.htm
2. Loenen A van (red.). Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2004.
3. GIPsignaal. Gebruik van antidepressiva 1996-2001. Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP). Diemen: College voor zorgverzekeringen, september 2003, nr. 4.
4. Streiner DL, Joffe R. The adequacy of reporting randomized, controlled trials in the evaluation of antidepressants. *Can J Psychiatry* 1998; 43: 1026-1030.
5. Even C, Friedman S, Dardennes R. Antidepressant trials generally have methodological defects. *BMJ* 2001; 323: 574.
6. Moncrieff J, Wessely S. Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 227-231.
7. Greenberg RP, Bornstein RF, Greenberg MD et al. A meta-analysis of antidepressant outcome under 'blinder' conditions, et al. Placebo respons. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 664-669.
8. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R et al. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287: 1840-1847.
9. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment* 1998; 1: 1-17.
10. Enserink M. Can the placebo be the cure? *Science* 1999; 284: 238-240.
11. Antonuccio DO, Danton WG, DeNelsky GY et al. Raising questions about antidepressants. *Psychother Psychosom* 1999; 68: 3-14.
12. CPMP. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. EMEA, London, 25 april 2002; www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/051897en.pdf.
13. Mittmann N, Herrmann N, Einerson TR et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1997; 46: 191-217.
14. AHRQ Evidence reports, numbers 1-60; 7. Treatment of depression: newer pharmacotherapies (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.section.9387).
15. Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KR et al. Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2050-2059.
16. Williams J W, Barret J, Oxman T et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomised controlled trial in older adults. *JAMA* 2000; 284: 1519-1526.
17. Hutchinson DR, Tong S, Moon CAL et al. Paroxetine in the treatment of elderly depressed-patients in general practice: a double-blind comparison with amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 6 (suppl 4): 43-51.
18. Kyle CJ, Petersen HEH, Overo KF. Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depression Anxiety* 1998; 8: 147-153.
19. Bijl D, van Marwijk HW, de Haan M et al. Effectiveness of disease management programmes for recognition, diagnosis and treatment of depression in primary care. *Eur J Gen Pract* 2004; 10: 6-12.
20. Spina E, Scordo MG. Clinically significant drug interactions with antidepressants in the elderly. *Drugs Aging* 2002; 19: 299-320.
21. Rabheru K. Special issues in the management of depression in older patients. *Can J Psychiatry* 2004; 49 (suppl.1.): 41S-50S.
22. Steffens DC, Krishnan KR, Helms MJ et al. Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 1997; 6: 10-18.
23. Barbui C, Hotopf M, Garattini S et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: comparison of drug adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD002791.
24. Anderson IM. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 1998; 7 (suppl 1): 11-17.
25. Trindade E, Menon D, Topfer LA et al. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998; 159: 1245-1252.
26. Trindade E, Menon D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for major depression. Part I. Evaluation of the clinical literature. Ottawa: Canadian Coordinating Office for health Technology assessment; 1997. CCOHTA rep no 1997: 3E.
27. Hugtenburg JG. Staken of vervangen is de beste oplossing. *Bewegingsstoornissen door geneesmiddelen. Pharm Weekbl* 2001; 136: 202-207.
28. Kallin K, Lundin-Olsson L, Jensen J, et al. Predisposing and precipitating factors for falls among older people in residential care. *Public Health* 2002; 116: 263-271.

29. Van den Akker VG. Hyponatriëmie door antidepressiva. Een veel voorkomend en soms ernstig probleem. *Pharm Weekbl* 2001; 136: 456-460.
30. Movig KL. SSRI's anders dan andere antidepressiva. Een grotere kans op hyponatriëmie. *Pharm Weekbl* 2001; 136: 461-463.
31. Rosner MH. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci* 2004; 327: 109-111.
32. SSRI's and increased intraocular pressure. *Austr Adv React Bull* 2001; 20: 3.
33. Ritch R, Krupin T, Henry C et al. Oral imipramine and acute angle closure glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 67-68.
34. Schlingemann RO, Smitt AA, Lunel HF et al. Amaurosis fugax on standing and angle-closure glaucoma with clomipramine. *Lancet* 1996; 347: 465.
35. Van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001; 323: 655-658.
36. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V et al. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ* 2001; 323: 666-669.
37. Joss JD, Burton RM, Keller CA. Memory loss in a patient treated with fluoxetine. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1800-1803.
38. De Jong JC, van den Berg PB, Tobi H et al. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastro-intestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 591-595.
39. Drug interactions with selective serotonin reuptake inhibitors. *Prescrire Intern* 2001; 10: 25-31.
40. Verhoeven WMA, et al. Het serotoninesyndroom; een miskende complicatie van antidepressiva. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 2073-2075.
41. Tiller JWG. Medicinal mishaps: serotonin states. *Aust Prescr* 1998; 21: 63
42. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 356-362.
43. Fava GA, Grandi S. Withdrawal syndromes after paroxetine and sertraline discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 374-375.
44. Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57: 507-533.