

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Uw brief van
7 mei 2004

Uw kenmerk
Farmatec/P2481288

Datum
2 juli 2004

Ons kenmerk
FARM/24060714

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 04/16: escitalopram (Lexapro®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 7 mei 2004 heeft u het CVZ verzocht een beoordeling uit te voeren over escitalopram filmomhulde tablet 5 mg, 10 mg, 15 mg en 20 mg (Lexapro®). De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 04/16, dat als bijlage is toegevoegd.

Escitalopram is bestemd voor de behandeling van depressie, paniekstoornis met of zonder agorafobie en sociale angststoornis. Het is als onderling vervangbaar beoordeeld met citalopram en met de andere SSRI's en kan worden opgenomen op bijlage 1A in cluster 2N06ABAO. De standaarddosis kan worden vastgesteld op 10 mg. Dit oordeel stemt overeen met het verzoek van de fabrikant.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen
Voorzitter

Rapport

CFH-rapport 04/16

escitalopram (Lexapro®)

Op 2 juli 2004 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

24055156

Afdeling

Directie zorg/sector farmacie

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan vermeld op de website van www.cvz.nl

Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. escitalopram (Lexapro®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5. Standaarddosering
2	2.a.6. Conclusie plaats escitalopram (Lexapro®) in het GVS
3	3. Conclusie
	<i>Bijlage(n)</i>
	1. Farmacotherapeutisch rapport Lexapro®

1. Inleiding

In de brief van 7 mei 2004 verzoekt de minister van Welzijn, Volksgezondheid en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Lexapro®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. escitalopram (Lexapro®)

Samenstelling

Escitalopram (als oxalaat) Tablet, omhuld 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg.

Geregistreerde indicatie

Depressies, vooral die met vitale kenmerken. Paniekstoornis met of zonder agorafobie. Sociale angststoornis (sociale fobie).

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor escitalopram op te nemen op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp 1996 en te clusteren met de andere SSRI's in cluster 2N06ABAO .

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de onderlinge vervangbaarheid komen de niet-tricyclische antidepressiva (waarandere SSRI's zoals citalopram tablet en paroxetine tablet) in aanmerking.

De niet-tricyclische middelen zijn opgenomen op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp in cluster 2N06ABAO. Escitalopram is het linksdraaiende enantiomeer van citalopram; in de eerste plaats komt vergelijking met deze stof in aanmerking.

De onderlinge vervangbaarheid wordt beoordeeld aan de hand van de volgende criteria. Daarbij gelden de volgende overwegingen.

2.a.3. Analyse criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Escitalopram heeft als indicatie depressies, paniekstoornis met of zonder agorafobie en sociale angststoornis (sociale fobie). Citalopram is alleen geregistreerd voor depressie. De registratie van escitalopram voor paniekstoornis leunt echter mede op onderzoek met citalopram (zg 'bridging' registratie). Sommige andere SSRI's zijn geregistreerd voor meerdere indicaties dan alleen depressie, bv. paniekstoornis, sociale angststoornis en obsessief compulsieve stoornis. De

<i>Gelijke toedieningsweg</i>	hoofdindicatie is depressie. Binnen de antidepressiva is er geen verschil in het hoofdindicatiegebied. Het indicatiegebied van escitalopram is binnen het hoofdindicatiegebied depressie gelijksoortig aan dat van citalopram en andere niet-tricyclische antidepressiva. Escitalopram is net als citalopram en de andere niet-tricyclische antidepressiva alleen in een orale toedieningsweg beschikbaar.
<i>Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie</i>	Escitalopram is net als citalopram en de andere niet-tricyclische antidepressiva alleen bestemd voor personen ouder dan 18 jaar.
<i>Klinisch relevante verschillen in eigenschappen</i>	Escitalopram is het linksdraaiende isomeer citalopram. Het linksdraaiende isomeer is de werkzame enantiomeer van het racemisch mengsel (citalopram). Escitalopram kan daarom lager worden gedoseerd dan citalopram. Ten opzichte van de andere SSRI's zijn er alleen twee vergelijkende studies met citalopram uitgevoerd. Hieruit kwamen geen significante verschillen in werkzaamheid of bijwerkingen naar voren. Tot op heden zijn geen bijwerkingen gemeld die niet waargenomen zijn bij citalopram. De ervaring met escitalopram is echter beperkt. Escitalopram is in tegenstelling tot citalopram niet onderzocht bij personen jonger dan 18 jaar en bij ouderen. Verschillen tussen escitalopram en citalopram zijn niet dusdanig van aard dat kan worden gesproken van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van bovenstaande overwegingen is escitalopram onderling vervangbaar met citalopram en met de andere SSRI's in cluster 2N06ABAO.

2.a.5. Standaarddosering

Door de WHO is de DDD vastgesteld op 10 mg. Als doseringsrange wordt in de 1B-tekst 5-20 mg aangegeven. De DDD ligt binnen de in Nederland geldende doseringsrange en kan daarom als standaarddosering worden gehanteerd. Dit komt overeen met de aanbevolen dosering in de 1B-tekst. De standaarddosering kan worden vastgesteld op 10 mg.

2.a.6. Conclusie plaats escitalopram (Lexapro®) in het GVS

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat escitalopram als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met de geneesmiddelen geplaatst in groep 2N06ABAO op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 10 mg worden gehanteerd.

3. Conclusie

Escitalopram is onderling vervangbaar met andere serotonineheropnameremmers. Lexapro® kan worden geplaatst op bijlage 1A in groep 2N06ABAO V met een standaarddosis van 10 mg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. F.W.J. Gribnau

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport escitalopram (Lexapro® en Cipralex®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel escitalopram (Lexapro® en Cipralex®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<i>Geregistreerde indicatie</i>	Depressies, vooral die met vitale kenmerken. Paniekstoornis met of zonder agorafobie. Sociale angststoornis (sociale fobie).
<i>Vergelijkende behandeling</i>	Depressie: citalopram of andere antidepressiva. Paniekstoornis met agorafobie: (cognitieve gedragstherapie in combinatie met) clomipramine of paroxetine. Sociale angststoornis: cognitieve gedragstherapie; bij depressie als co-morbiditeit: paroxetine
<i>Werkzaamheid/ Effectiviteit</i>	Depressie: vergelijkbaar met citalopram en venlafaxine. Paniekstoornis: vergelijkbaar met clomipramine Sociale angststoornis: vergelijkbaar met paroxetine
<i>Bijwerkingen</i>	Vergelijkbaar met citalopram
<i>Toepasbaarheid</i>	Vergelijkbaar met citalopram
<i>Gebruiksgemak</i>	Vergelijkbaar met citalopram
<i>Ervaring</i>	beperkter dan citalopram of andere SSRI's
<i>Kosten</i>	duurder dan met citalopram, fluoxetine of TCA's
<i>Eindconclusie</i>	Escitalopram is de actieve stereoisomeer van citalopram. Het is voor paniekstoornis en sociale angststoornis niet vergeleken met cognitieve gedragstherapie. In onderzoek zijn wat betreft werkzaamheid of bijwerkingen geen voordelen boven het racemaat citalopram aangetoond, terwijl het wel duurder is en er minder ervaring mee is opgedaan.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Lexapro®, Cipralex®
<i>Samenstelling</i>	Escitalopram (als oxalaat) Tablet, omhuld 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg.
<i>Indicatie</i>	Depressies, vooral die met vitale kenmerken. Paniekstoornis met

of zonder agorafobie. Sociale angststoornis (sociale fobie).

Werkingsmechanisme Selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI). Het remt selectief de heropname van serotonine in het neuron. Het is de actieve, links draaiende isomeer van het racemaat citalopram.

Door de fabrikant aangegeven plaats binnen de therapie. De werkzaamheid van escitalopram is tenminste vergelijkbaar met die van citalopram. Het bijwerkingenprofiel, de toepasbaarheid en het gebruikersgemak is dezelfde als van citalopram. De plaats bij depressie is vergelijkbaar met die van citalopram en venlafaxine. Bij paniekstoornis en sociale angststoornis is de plaats vergelijkbaar met die van citalopram, clomipramine en paroxetine.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas. (zie bijl. 1)

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Depressieve stoornissen en de angststoornissen paniekstoornis en sociale angststoornis zijn chronische invaliderende stoornissen en worden via diverse classificatie systemen worden geclassificeerd. De bekendste zijn de DSM IV en de ICD 10.

1. Depressie. De DSM IV maakt onderscheid tussen de depressieve stoornis (major depression), de dysthyme stoornis en de depressieve stoornis niet anderszins omschreven. De diagnose depressieve stoornis of episode wordt gesteld bij vijf van de negen DSM-IV-symptomen voor depressie, waaronder ten minste depressieve stemming en verlies van interesse, gedurende twee weken¹.

Oordeel CFH: Bij de behandeling van een depressie geschiedt de keuze van een geneesmiddel op basis van de ernst van de depressie, co-morbiditeit, de bijwerkingen, ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de TCA's Met uitzondering van lithium en mianserine kunnen alle antidepressiva worden beschouwd als standaardmiddelen.

Bij toepassing van antidepressiva is het aan te bevelen zich tot een klein aantal te beperken teneinde daarmee ervaring op te doen. Binnen de TCA's behoren amitriptyline, imipramine en nortriptyline tot de goedkoopste middelen waarmee veel ervaring is opgedaan.

Binnen de SRI's is niet aan een bepaalde vertegenwoordiger de voorkeur gegeven. De werking wordt pas merkbaar na twee tot zes weken. Wanneer een behandeling goed aanslaat, wordt deze na herstel in een adequate dosering minimaal zes maanden voortgezet om terugval (< 4 maanden) of een recidief (> 4 maanden) te voorkomen².

2. Paniekstoornis (PS) komt voor bij 1-5% van de bevolking. De aanvalfrequentie varieert van eenmaal per week tot meermalen per dag. Volgens de DSM IV-classificatie kan van een paniekstoornis worden gesproken bij recidiverende onverwachte paniekaanvallen en indien ten minste één van de aanvallen wordt gevolgd door een periode van ten minste een maand met voortdurende angst voor een nieuwe aanval (anticipatieangst). Er is een grote co-morbiditeit met andere angststoornissen (40%) en met depressie (60%).

Paniekstoornis wordt behandeld met cognitieve gedragstherapie (CGT) en met antidepressiva. CGT voor paniekstoornis bevat gedragstherapie zoals ontspanningstraining, blootstellingstherapie en cognitieve therapie.

In de *conceptrichtlijn van de EMEA*³ wordt aangegeven dat niet duidelijk is of en bij welke patiënt psychotherapie of farmacotherapie werkzaam is. Hoewel de werkzaamheid van diverse TCA's en SSRI's in gerandomiseerd onderzoek is aangetoond, worden in de praktijk nog voornamelijk benzodiazepinen gebruikt. Deze worden meestal langduriger gebruikt dan de periode waartoe het gebruik van benzodiazepinen beperkt moet blijven.

De *Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen*⁴ geeft bij paniekstoornis de voorkeur aan een SSRI (van de SSRI's was tot nu toe alleen paroxetine geregistreerd) en noemt clomipramine pas derde keus; bij aanwezigheid van ernstige en matige agorafobie wordt de behandeling gecombineerd met blootstelling. Bij paniekstoornis zonder of met lichte agorafobie wordt de keuze voor farmacotherapie of psychologische behandeling (paniekmanagement met een lichte voorkeur voor cognitieve therapie en paniekcontroletraining) in overleg met de patiënt gemaakt. De richtlijn noemt de SSRI's als groep uitgebreid gedocumenteerd. Alleen van citalopram, fluoxetine en paroxetine zijn er dosiseffect studies. Hoewel er geen vergelijkende studies zijn, gaat de richtlijn er vanuit dat alle SSRI's bij benadering even effectief zijn: ongeveer 60% van de patiënten wordt paniekvrij en 18% staakt de therapie voortijdig vanwege bijwerkingen. Opvallend is de hoge placeborespons. In een dosiseffect studie van paroxetine⁵ werd de placebogroep zelfs in 50% paniekvrij. Binnen de SSRI's bestaat geen voorkeur. Volgens de *NHG-standaard Angststoornissen*⁶ is de keuze tussen (cognitieve) gedragstherapie en medicamenteuze behandeling afhankelijk van de wens van de patiënt, de ernst en de duur van de angststoornis, en van co-morbiditeit met depressie. In kortdurend onderzoek zijn beide even werkzaam. Bij paniekstoornis met agorafobie was combinatiebehandeling het effectiefst. SSRI's en serotonerge TCA's zijn even werkzaam. De keus is afhankelijk van contra-indicaties en co-morbiditeit (analoog bij depressie). De algemene voorkeur uit de multidisciplinaire richtlijn voor SSRI's wordt niet door de NHG onderschreven. De uitval van TCA's en SSRI's wordt wisselend genoemd. De werkzaamheid van SSRI's wordt onderling vergelijkbaar genoemd. Omdat met fluvoxamine en paroxetine de meeste onderzoeken zijn gedaan en Nederlandse huisartsen daarmee de meeste ervaring hebben, gaat naar deze middelen de voorkeur uit.

3. Bij ***sociale angststoornis/sociale fobie (SAS)*** bestaat er een intense en irrationele angst of schaamte voor een mogelijk kritische beoordeling door anderen, die gepaard gaat met trillen, transpireren, blozen en/of hartkloppingen. De prevalentie wordt geschat op 2-5%; sommige studies vinden een prevalentie tot 15%. Ongeveer tweederde tot 80% van de patiënten heeft in het leven ten minste een andere psychiatrische stoornis (depressie, angststoornis, alcoholafhankelijkheid). Bij sociale fobie kan men twee types onderscheiden:

1. de gegeneraliseerde vorm (sociale angst gecompliceerd door sociaal vermijdingsgedrag);
2. de specifieke vorm (bv podiumangst, trilingst).

In dit rapport wordt met SAS de gegeneraliseerde vorm bedoeld.

Volgens de *Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen* bestaat de behandeling van *sociale angststoornis* uit gedragstherapie en/of farmacotherapie. De richtlijn adviseert bij een ongecompliceerde SAS te starten met cognitieve gedragstherapie en bij (frequent voorkomende) co-morbiditeit met depressie of bij een lange ziektegeschiedenis met een SSRI. Uit meta-analyses komt cognitieve gedragstherapie als werkzaam naar voren: sociale vaardigheidstraining, blootstelling en cognitieve herstructurering. Het uitvalspercentage is 15% en het effect blijft 2-5 jaar erna behouden.

De SSRI's fluvoxamine (150-300 mg/dag), paroxetine (20-50 mg/dag) en sertraline (50-200 mg/dag) zijn in kortdurend onderzoek werkzaam gebleken: 43-70% van de patiënten verbetert klinisch relevant. Paroxetine is het meest uitgebreid onderzocht. Fluvoxamine en sertraline zijn in middellang onderzoek van 24 en 44 weken onderzocht. Na staken is er een

hoger terugvalpercentage (tot 63%) binnen enkele weken. Omdat in de klinisch praktijk alle SSRI's langdurig werkzaam zijn gebleken wordt een langdurige behandeling aanbevolen; minimaal na een 1 jaar kan overwogen worden de dosering geleidelijk te verminderen in stappen van 3 maanden. Onthoudingsverschijnselen van de SSRI's moeten worden onderscheiden van een recidief SAS. Hoewel vergelijkende studies ontbreken wordt aangenomen dat alle SSRI's even werkzaam zijn. 25% staakt de therapie vanwege bijwerkingen. Een toename van angst en paniek zoals die bij paniekstoornis in de eerste weken optreedt, lijkt niet te ontstaan. In de klinische praktijk blijkt dat ingeslopen moet worden om de kans op bijwerkingen te verminderen. In 2 weken wordt meestal op een streefdosis ingesteld. Pas na 12 weken kan worden geëvalueerd.

Volgens de *NHG-standaard Angststoornissen* wordt de keus tussen medicamenteuze behandeling en cognitieve gedragstherapie (in combinatie met blootstellingtherapie) gemaakt in overleg met de patiënt. Er zijn geen onderzoeken naar de werkzaamheid van TCA's. In kortdurend onderzoek zijn SSRI's werkzaam gebleken. Voor werkzaamheid op de lange termijn zijn onvoldoende gegevens.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Voor zijn plaats bij de behandeling van *depressie* kan escitalopram worden vergeleken met citalopram of andere antidepressiva. Bij depressie kunnen alle antidepressiva, met uitzondering van lithium en mianserine, worden beschouwd als standaardmiddelen. Escitalopram is de S-enantiomeer van citalopram. Vergelijking van escitalopram met citalopram komt daarom als eerste in aanmerking.

Voor zijn plaats bij de behandeling van *paniekstoornis* met of zonder agorafobie kan escitalopram worden vergeleken met (cognitieve gedragstherapie in combinatie met) clomipramine of paroxetine (voor deze indicatie geregistreerde antidepressiva in Nederland).

Voor zijn plaats bij de behandeling van *sociale angststoornis* zonder co-morbiditeit kan escitalopram worden vergeleken met cognitieve gedragstherapie. Bij depressie als co-morbiditeit kan worden vergeleken met paroxetine, of een van de andere SSRI's (sertraline, venlafaxine) die voor SAS zijn geregistreerd.

3.c. Methodiek van beoordeling

De therapeutische waarde van escitalopram bij depressie is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid, ervaring en gebruikersgemak. Op de invloed van de kwaliteit van leven wordt alleen ingegaan indien daar specifiek onderzoek naar is gedaan.

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in gerenommeerde (peer review) tijdschriften. Gebruik is gemaakt van een door de fabrikant toegezonden dossier en er is een literatuursearch verricht met als trefwoord "escitalopram".

Omdat er bij de behandeling van depressie sprake is van een hoog percentage placeborespons, zijn bij de beoordeling ook publicaties over vergelijkende onderzoeken ten opzichte van alleen placebo meegenomen.

4. Overwegingen

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Depressie

Werkzaamheid is de symptomatische verbetering gemeten op scoringsschalen voor depressie. Geaccepteerde schalen, die als primair eindpunt worden gebruikt om symptomatische verbetering te bepalen zijn de Hamilton Depression Rating Scale: HAMD, bij voorkeur de versie met 17 vragen ('items') en de Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). De HAM-D wordt veel gebruikt in klinisch geneesmiddelenonderzoek. De maximale score van de 17-item schaal is 52 punten. Bij een score van >23 wordt de depressie beschouwd als zeer ernstig; 19-22: ernstig; 14-18; matig; 8-13: licht en <7: normaal⁷. Ofschoon de HAM-D bij patiënten met depressie in engere zin in verschillende populaties is gevalideerd, is deze validiteit niet altijd even hoog. Het meest gebruikte criterium voor werkzaamheid in kortdurend onderzoek is tenminste 50% vermindering van de HAMD-basisscore na tenminste zes weken behandeling. Deze 50% (symptoom)reductie wordt door de EMEA beschouwd als een klinische relevante maat⁸. Ook een verschil van 3 en 4 punten score tussen beide behandelarmen in gemiddelde verandering vanaf de uitgangswaarde van resp. de HAMD-score en de MADRS-score wordt wel als klinisch relevant beschouwd.

De effectiviteit kan worden gedefinieerd als een blijvende volledige respons gedurende tenminste 1 jaar in de dagelijkse praktijk gemeten. Volledige respons wordt wel gedefinieerd als een HAMD 0-7 of een MADRS < 12; de volledige respons wordt in onderzoek weinig als maat bepaald.

Kortdurend onderzoek.

Volgens de 1b-tekst⁹ was escitalopram werkzaam in drie van vier dubbelblinde, placebogecontroleerde korte termijnstudies (8 weken). Het is niet duidelijk welke onderzoeken dit betreft. Het onderzoek waarin escitalopram niet werkzaam was, is niet gepubliceerd en is evenmin door de fabrikant overlegd. Escitalopram is in twee kortdurende gepubliceerde onderzoeken vergeleken met citalopram. Van een vergelijkend onderzoek met venlafaxine is gebruik gemaakt van een door de fabrikant overlegd geaccepteerd manuscript; zie tabel 1. Er is geen onderzoek waarin escitalopram verder is vergeleken met andere SSRI's of andere antidepressiva.

Vergelijkingen met citalopram:

-In een dubbelblind, placebogecontroleerd, vergelijkend, Amerikaans onderzoek (**Burke, 2002**) bij 491 niet-opgenomen depressieve patiënten (MADRS tenminste 22) was escitalopram (in de doseringen van 10 en 20 mg per dag) na 8 weken gemeten op de MADRS, de 24-items HAMD, de CGI (Clinical Global Impression schaal, de Hamilton Rating Scale voor Angst (HAM-A) en door de patiënt ingevulde kwaliteit van leven schalen werkzamer dan placebo, maar niet significant werkzamer dan citalopram (40 mg per dag).

-In een 8 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd, vergelijkend, Europees onderzoek (**Lepola, 2003**) bij 469 niet-opgenomen depressieve patiënten (MADRS tenminste 22) werd escitalopram (10 mg per dag) vergeleken met citalopram 20 mg per dag. Ongeveer 58% was matig depressief (MADRS 22-29) en 42% was ernstig depressief (MADRS tenminste 30). Na 4 weken en na 6 weken bestond de mogelijkheid om de dosering te verdubbelen. Bij 41% gebeurde dit in de escitalopramgroep, bij 43% in de citalopramgroep en bij 50% in de placebogroep. Na 8 weken was escitalopram, gemeten op de MADRS als primaire eindparameter en op de CGI, werkzamer dan placebo. 6% staakte het gebruik in de escitalopramgroep vergeleken met 5% in de citalopramgroep en 10% op placebo. De respons (tenminste 50% vermindering op de MADRS) was in de arm met escitalopram significant groter dan op placebo, en ten opzichte van citalopram. Ook was er op het eindpunt in de escitalopramgroep significant meer remissie (MADRS < 12) dan in de citalopramgroep (p < 0,036). Het is echter de vraag wat de waarde van deze bevinding is, omdat in geen van beide

actieve behandelarmen de remissie significant groter was dan in de placebogroep. Dat in deze studie citalopram alleen na 8 weken op de CGI significant werkzamer dan placebo, roept twijfel op of de gebruikte citalopramdosering voor alle patiënten wel optimaal was.

-Van dit onderzoek van Lepola et al bij 469 patiënten was eerder al door **Montgomery** een analyse van de eerste 4 weken met een vaste dosering gepubliceerd met als doel een snellere inwerkingtreding van escitalopram 10 mg vergeleken met citalopram 20 mg aan te tonen¹⁰. (De flexibele dosering begon in dit onderzoek pas na 4 weken.) Uit deze analyse bleek dat vanaf week 1 tot en met week 4 escitalopram 10 mg/dag statistisch significant werkzamer was dan placebo gemeten op de depressie scoringschaal, terwijl het effect van citalopram 20 mg/dag niet significant verschilde van placebo. In dit geanalyseerde studieonderdeel was de gebruikte dosering citalopram echter lager dan de volgens de 1b-tekst meest effectieve dosering, namelijk 40 mg/dag.

-In een gepoolde analyse van drie 8 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken met escitalopram of citalopram komt een significant verschil van escitalopram naar voren vanaf week 1 op drie schalen en voor citalopram vanaf week 4 op twee schalen.¹¹ Het is echter onduidelijk welke studies zijn meegenomen in deze analyse. Omdat in geen van de individuele studies een significant voordeel van escitalopram ten opzichte van citalopram is aangetoond, mag niet geconcludeerd worden dat escitalopram significant werkzamer was dan citalopram¹². Verder blijken in deze analyse beide actieve behandelingen wel significant werkzamer dan placebo, maar is het effect gemeten op de MADRS niet klinisch relevant. Na 8 weken therapie is de MADRS-score na 4 weken in de placebo groep met gemiddelde 11,2 punten gedaald, op escitalopram met 13,8 en in de citalopramgroepen met 13,1 punten.

-In een meta-analyse van **Auquier**¹³ van 4 studies werden die van Burke en Lepola meegenomen en verder nog twee niet gepubliceerde onderzoeken waarin escitalopram met citalopram werd vergeleken. Hieruit bleek dat alleen in week 1 en week 8 escitalopram significant werkzamer was gemeten op de verandering in MADRS en respons ten opzichte van citalopram.

Vergelijking met venlafaxine:

-In een 8 weken durend, dubbelblind, Europees onderzoek (**Montgomery, 2004**) bij 293 niet-opgenomen depressieve patiënten (MADRS tenminste 18) werd escitalopram (10-20 mg per dag) vergeleken met venlafaxine XR 75-150 mg per dag. Begonnen werd met resp. 10 mg escitalopram en 75 mg venlafaxine XR, waarna na 2 en 4 weken de dosis kon worden verdubbeld. De gemiddelde dagdosis in week 8 was resp. 12 mg en 95 mg. De verandering in MADRS totaal score was de primaire eindparameter. Andere eindparameters waren de 17-HAMD, de respons (tenminste 50% afname in MADRS) en remissie. Remissie = MADRS totaal score \leq 12. Tussen escitalopram en venlafaxine was er op geen van de eindpunten een significant verschil. De remissie in beide armen was na 8 weken 70%; in de escitalopramgroep werd deze significant sneller (1 week eerder) bereikt dan in de venlafaxinegroep. Omdat in deze studie een placebo-arm ontbreekt, is het onduidelijk is in hoeverre de (snelheid van) remissie ook verschillend was van placebo.

-Verder was in een 9 weken durend dubbelblind onderzoek bij 380 niet-opgenomen patiënten met depressieve stoornis escitalopram 10 mg/dag werkzaam ten opzichte van placebo¹⁴. Het verschil tussen beide armen was 2,7 punten in MADRS-score (LOCF) was statistisch significant: -16,3 in de escitalopramgroep en -13,6 in de placebogroep. Het percentage responders (tenminste 50% afname in MADRS) was 55% vergeleken met 42% in de placebogroep ($p < 0,01$).

Langerdurend onderzoek:

In een lange termijnstudie naar het voorkomen van een terugval in depressie werden 274 patiënten, die in een eerdere 8 weken durende open-label behandeling respons (MADRS van maximaal 12) vertoonden op 10 of 20 mg escitalopram 2:1 gerandomiseerd. In de ene arm werd de behandeling met dezelfde dosis escitalopram voortgezet gedurende maximaal 36 weken, de andere arm kreeg placebo. Bij patiënten die escitalopram bleven gebruiken was de time-to relapse (MADRS tenminste 22 of staken van het gebruik) gedurende de volgende 36 weken significant langer dan bij patiënten in de placebogroep.

Tabel 1: Vergelijkende studies bij depressie				
Studie	Geneesmiddelen	Resultaat		Commentaar
		Verandering in MADRS na 8 weken	Respons (%) (=tenminste 50% afname in MADRS)	
Burke 2002 ¹⁵ . VS; specialist; n=491; 18-65 jaar; 8 weken	Escitalopram 10 mg Escitalopram 20 mg Citalopram 40 mg placebo	-12,8* -13,9* -12* -9,4		Specialist. MADRS 22-40
Lepola 2003 ¹⁶ . Eur; n=469; 18-65 jaar; 8 weken	Escitalopr. 10-20mg Citalopram 20-40 mg placebo	-15,0* -13,6 -12,1	63,7 * ** 52,6 48,2	“Primary care”. MADRS 22-40. Flexibele dosis studie, waarin de dosering citalopram mogelijk te laag was.
Montgomery 2004 ¹⁷ . Eur; n=293; 18-65 jaar; 8 weken	Escitalopr 10 -20 mg Venlafax XR 75-150 mg	-18,2 -18,9	77,4 79,6	MADRS ≤ 18. 14% in de escitalopram groep en 13% met venlafaxine staakte de behandeling.
Voortgezette behandeling			Risico op relapse (%)	
Rappaport 2004 , VS, 18-81 jaar; n=274; 36 weken	Escitalopr 10-20 mg placebo		23*** 35	Bij een aangetoonde respons werd behandeling voortgezet met escitalopram of placebo

- $p < 0,01$ vs placebo; $**p < 0,05$ vs citalopram $***p < 0,05$ vs placebo

Conclusie:

Escitalopram was werkzaam in drie van vier dubbelblinde, placebogecontroleerde korte termijnstudies. Hoewel in een gepoolde analyse escitalopram en citalopram wel significant werkzamer waren dan placebo, waren de verschillen niet klinisch relevant. In kortdurend vergelijkend onderzoek was de werkzaamheid vergelijkbaar met die van citalopram en venlafaxine. Een grotere werkzaamheid of een snellere inwerkingtreding is vergeleken met citalopram of andere SSRI's niet aangetoond. Zoals voor veel antidepressiva zijn er vanuit een gepubliceerd langerdurend onderzoek aanwijzingen dat na aanslaan van de behandeling voortzetting van de behandeling met escitalopram het risico van een terugval in de depressie kan beperken.

2. Paniekstoornis met of zonder agorafobie.

Werkzaamheid is de symptomatische verbetering gemeten op scoringsschalen. Volgens de conceptrichtlijn van de EMEA¹⁸ moet niet alleen de frequentie en de ernst van de paniekaanvallen worden gemeten, maar ook de ernst van de vermijdingsdrang, en de geanticiperde angst. Geaccepteerde schalen, als primair eindpunt om symptomatische verbetering te bepalen, zijn de Panic Disorder Severity Scale (PDSS) en de Panic and Agoraphobia Scale (PAS). Hoewel een verbetering op deze schalen als eindpunt de voorkeur heeft, wordt in de meeste studies toch de ernst en de frequentie van de aanvallen als primair eindpunt bepaald. Om de klinische relevantie te bepalen wordt vertaling naar het percentage responders aanbevolen, waarbij in de studie geschikte afkappunten van de gevalideerde schalen moeten worden gedefinieerd en gemotiveerd. Item 1 en 2 van de Clinical Global

Impression Scale of Global Improvement kan als secundair eindpunt worden genomen. O.a. de Sheehan Disability Scale (SDS) kan ter ondersteuning worden gebruikt.

Kortdurend onderzoek duurt meestal 8-12 weken. Vanwege een hoge en variabele placeborespons bij PD van 25-75% moet in het vergelijkend onderzoek altijd een placeboarm zijn opgenomen. Langerdurend onderzoek is nodig om te zien of het effect in de tijd behouden blijft. Dit gebeurt in zg. gerandomiseerde stopstudies waarin responders na 8-12 weken behandeling worden geherrandomiseerd in actieve behandeling en placebo. De werkzaamheid wordt uitgedrukt in het percentage dat verslechtert (relapse) en/of de tijd tot relapse.

De *effectiviteit* kan worden gedefinieerd als een blijvende remissie of respons (=geen paniekaanvallen meer en geen vermijdingsgedrag) gedurende tenminste 1 jaar in de dagelijkse praktijk gemeten. Hierover zijn tot nu toe van paroxetine en escitalopram onvoldoende gegevens.

Studie	Geneesmiddelen	Resultaat			Commentaar
		Verandering in		% zonder aanvallen	
		aanvalfrequentie	PAS		
Stahl SM 2002 ¹⁹ . VS; n= 366; 18-80 jaar; 10 weken	Escitalopram 5-20 mg	-1,61 ± 0,1*	-8,9 ± 0,9*	50**	De gemidd HAM-A uitgangsscore: 16
	Citalopram 10-40 mg	-1,43 ± 0,1	-7,4 ± 0,8*	39	
	placebo	-1,32 ± 0,1	-3,9 ± 0,9	38	
Wade AG ²⁰ ; Eur; n=475; 8 weken	Citalopram 10-15 mg			44	De gemidd HAM-A uitgangsscore: 23. De uitval was 22%
	Citalopram 20-30 mg			58*	
	Citalopram 40-60 mg			52*	
	Clomipramine 60-90 placebo			52* 35	
Voortgezette behandeling					
Lepola 1998 ²¹ Eur; n=279; 18-65 jaar; MADRS max 22; 1 jaar durende stopstudie	Citalopram 10-15 mg			67*	Bij een aangetoonde respons werd behandeling voortgezet met escitalopram of placebo
	Citalopram 20-30 mg			79*	
	Citalopram 40-60 mg			74*	
	Clomipramine 60-90			65*	
	placebo			54	

*p ≤ 0,05 tov placebo

**p=0,51 tov placebo

Bij paniekstoornis is escitalopram in slechts 1 kortdurende studie onderzocht. De registratie bij deze indicatie leunt mede op een onderzoek met citalopram, zg 'bridging' registratie; zie tabel 2.

-In een 10 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek (**Stahl, 2003**) bij 366 niet-opgenomen patiënten met paniekstoornis met of zonder agorafobie (gemiddeld 5 paniekaanvallen per week; PAS gemiddeld 25) was escitalopram (10-20 mg per dag) na 10 weken werkzamer dan placebo. Patiënten met depressie (HAM-D >17) waren uitgesloten van de studie. Dit gold ook voor bipolaire stoornis, schizofrenie, obsessieve-compulsieve stoornis of andere psychotische stoornissen of gebruik van psychoactieve middelen gedurende de laatste 6 maanden voorafgaande aan de studie. Gebruik van psychotrope middelen was gedurende de studie niet toegestaan, met uitzondering van zolpidem als slaapmiddel. Het primaire eindpunt was de frequentie van paniekaanvallen in week 10 vergeleken met de uitgangssituatie, gebaseerd op de gemodificeerde Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale (PAAS) in de ITT populatie (LOCF). Deze was alleen in de

escitalopramgroep significant verschillend van placebo. Secundaire eindpunten waren o.a. de PAS, CGI-I, HAM-A en de Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q). Het percentage responders (geen paniekaanval in de vorige week) was in de actieve behandelgroepen niet significant verschillend van placebo.

-In een 8 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek (**Wade, 1997**) bij 475 niet-opgenomen patiënten met paniekstoornis met of zonder agorafobie (gemiddeld 5 paniekaanvallen per week; PAS gemiddeld 25) werden drie dosesranges citalopram (10 of 15 mg/dag; 20 of 30 mg/dag; 40 of 60 mg/dag) vergeleken met clomipramine (60 of 90 mg per dag). De werkzaamheid werd gemeten aan de hand van het percentage responders in week 8, waarbij de respons kon worden gedefinieerd als 0-1 (geen paniekaanval, wel toegenomen angst) op het panic attack item van de CAS-schaal of als een score van 9-10 op PHYGIS of PATGIS. PHYGIS of PATGIS zijn door resp. artsen en patiënten gescoorde verbeteringen op een schaal die loopt van 0 (kon niet slechter) tot 10 (grote verbetering, bijna normaal). De werkzaamheid van clomipramine en van citalopram 20-60 mg/dag was na 8 weken significant verschillend van placebo. Een tekortkoming van deze studie is dat niet de PAS of een andere door de EMEA aanbevolen uitkomstmaat is gebruikt. De Multidisciplinaire richtlijn concludeert daarom onterecht dat in deze studie citalopram effectiever was dan clomipramine.

Van de 475 patiënten gingen 279 gedurende 1 jaar verder in een gerandomiseerde stopstudie waarin responders werden geherrandomiseerd in actieve behandeling en placebo (**Lepola, 1998**). Het primaire eindpunt was de Clinical Anxiety Scale (CAS) panic attack item, die loopt van 0-4 (0= geen episodische plotseling toename in angst; 1=lichte toename in angst na bepaalde gebeurtenissen of activiteiten). Het percentage responders (geen paniekaanval in de vorige week) was het primaire eindpunt. 36% staakte tijdens de voortgezette behandeling het gebruik: 43% in de clomipramine- en 10-15 mg citalopramgroep, 22% in de arm met 20-30 mg citalopram, 31% in de 40-60 mg citalopram groep en 44% in de placebogroep.

Conclusie:

Escitalopram is slechts in 1 studie onderzocht bij paniekstoornis. Hierin is het vergeleken met citalopram en was er een significant verschil ten opzichte van placebo gemeten op de PAS en de frequentie paniekaanvallen in week 10. Een relevant verschil met citalopram is in dit onderzoek niet aangetoond. De registratie leunt deels op een onderzoek met citalopram, waarin de placeborespons, gedefinieerd als het percentage zonder aanvallen, meer dan 50% bedroeg. In dit onderzoek met citalopram zijn niet de door de EMEA gevraagde voorkeurschalen gebruikt en was er geen significant verschil met clomipramine.

3. Sociale angststoornis (sociale fobie).

Werkzaamheid is de symptomatische verbetering gemeten op scoringsschalen. De standaardschaal, die worden gebruikt om de ernst van SA en symptomatische verbetering te bepalen is de Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS). De LSAS bestaat uit 13 gedragsitems en 11 sociale interactie situaties. Elk van deze items wordt op een schaal van 0-3 apart gescoord op angst en vermijding. Andere schalen zijn de Brief Social Phobia Scale, de Social Avoidance and Anxiety Inventory, de Brief Standard Self-rating for Phobic patients en de Social Avoidance and distress scale. De clinical global scales CGI-improvement en CGI-Severity worden ook wel gebruikt als primaire en secundaire uitkomstmaten en om responders en remitters te definiëren. De aanbevolen studieduur is 12 weken. Omdat het een chronische aandoening betreft moeten de langetermijn werkzaamheid en de veiligheid in onderzoek van tenminste 6 maanden worden bestudeerd. Ook is onderzoek naar de kans op afhankelijkheid, onttrekkingsreacties, rebound en tolerantie nodig²².

De *effectiviteit* kan worden gedefinieerd als een blijvende volledige respons gedurende tenminste 1 jaar in de dagelijkse praktijk gemeten.

Tabel 3: vergelijkende studies bij sociale angststoornis						
Studie	Geneesmiddelen	Resultaat				Commentaar
		Afname in LSAS		Respons (CGI-I maximaal 2) % (OC)		
		na 12 weken (LOCF)	na 24 weken (OC)	na 12 weken	na 24 weken	
Lader M (2004) ²³ n=839; 18-65 jaar; 24 weken	escitalopram 5 mg	-38,7**	-51,6**	69**	79*	Geselecteerde niet-depressieve populatie met een LSAS van tenminste 92 en een CGI-s van 47. Uitval is 29%
	escitalopram 10 mg	-34,6	-50,9*	66*	76	
	escitalopram 20 mg	-39,8**	-60,8**	71**	88**	
	paroxetine 20 mg	-39,3**	-53,1**	72**	80*	
	placebo	-29,5	-43,4	50	66	
* p<0,05	** p<0,01					

Escitalopram is niet vergeleken met cognitieve gedragstherapie, de eerstaangewezen therapie bij ongecompliceerde SAS. Volgens de 1b-tekst was escitalopram werkzaam in drie korte termijn (12 weken) studies en bij een zes maanden durend onderzoek naar de relapspreventie bij responders. In een 24 weken durend dosis respons onderzoek is de werkzaamheid van 5, 10, en 20 mg/dag aangetoond. Geen van deze studies is gepubliceerd. Door de fabrikant is van alleen van de dosisrespons studie een geaccepteerd manuscript overlegd. Dit is de enige studie waarin vergeleken is met een andere actieve behandeling.

In dit 24 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek (Lader, 2004) bij 839 niet-opgenomen patiënten met matig ernstige sociale angststoornis (LSAS tenminste 70, SDS tenminste 5, angst en vermijdingsgedrag in tenminste 4 sociale situaties) werden drie doses escitalopram (5 mg/dag; 10 mg/dag; 20 mg/dag) vergeleken met paroxetine 20 mg per dag. Uitgesloten van de studie waren onder meer patiënten met in de voorafgaande 6 maanden een depressie, psychotische aandoening, (hypo)manie, alcohol of drugsmisbruik, eetstoornissen, paniekstoornis en obsessief compulsieve stoornis. Het primaire eindpunt was de verandering in LSAS in week 12. De respons was gedefinieerd als het percentage patiënten met een score van 1 (=erg veel verbeterd) of 2 (=veel verbeterd) op de CGI-I. 29% staakte het gebruik gedurende de studie, 22% al gedurende de eerste 12 weken. Hierdoor is na 24 weken alleen geanalyseerd op 'observed cases' en niet meer op LOCF. Tussen de behandelgroepen waren er geen opvallende verschillen in uitval. Gemeten op het gemiddelde verschil in LSAS na 12 weken (het primaire eindpunt) waren alleen 5 en 20 mg escitalopram en 20 mg paroxetine significant werkzamer dan placebo. Gemeten na 24 weken was 20 mg escitalopram significant werkzamer dan 20 mg paroxetine en de andere escitalopramdoseringen. Omdat bij SAS volgens de 1b-teksten 20 mg paroxetine en 10 mg escitalopram de aanbevolen gebruikelijke doseringen zijn, is een vergelijking van 20 mg paroxetine met 20 mg escitalopram, zoals in de discussie van deze studie wordt gedaan, niet juist. De resultaten van deze studie op zich kunnen niet worden vertaald naar de klinische praktijk omdat dit onderzoek een populatie zonder veel co-morbiditeit betreft. Aan de andere kant is de werkzaamheid bij de frequent voorkomende co-morbiditeiten depressie en paniekstoornis wel aangetoond.

Conclusie:

Escitalopram is niet vergeleken met cognitieve gedragstherapie, de eerst aangewezen therapie bij ongecompliceerde SAS. In een 24 weken durende dosisrespons onderzoek bij ongecompliceerde SAS is de werkzaamheid van 5-20 mg escitalopram aangetoond en was er

geen significant verschil ten opzichte van 20 mg paroxetine. Opvallend is het grote placebo-effect.

4.b. Bijwerkingen

De bijwerkingen van escitalopram zijn vergelijkbaar met die van citalopram en andere SSRI's. In het vergelijkend onderzoek van Burke (2002) bij depressie staakte in de arm met 10 mg escitalopram 4,2% patiënten het gebruik vanwege bijwerkingen; dit was niet significant verschillend van placebo (2,5%); in de arm met 20 mg escitalopram staakte vanwege bijwerkingen 10,4% het gebruik vergeleken met 8,8% bij 40 mg citalopram ($p=0,5$). De meest frequente bijwerkingen zowel bij escitalopram als citalopram in dit onderzoek waren misselijkheid, diarree, slaperigheid, droge mond en ejaculatiestoornissen.

Ejaculatiestoornissen traden op bij 12 % van de mannen in de arm met 20 mg escitalopram, bij 9% in de arm met 10 mg escitalopram en bij 4% in de arm met 40 mg citalopram.

Onduidelijk is of hier wel of geen sprake is van significante verschillen. In het onderzoek van Lepola was misselijkheid de meest frequente bijwerking: 17% in de escitalopramgroep, vergeleken met 14% bij citalopram en 9% bij placebo. In het vergelijkend onderzoek van Montgomery (2004) hadden 67% van de patiënten last van bijwerkingen vergeleken met 71% in de venlafaxinegroep; misselijkheid, constipatie en transpiratie kwamen significant vaker voor bij venlafaxine. In het onderzoek van Stahl (2003) bij paniekstoornis staakte bij escitalopram 6,3% het gebruik vanwege bijwerkingen, vergeleken met 8,4% bij citalopram en 7,6% in de placebogroep.

In het onderzoek van Lader (2004) bij SAS wordt de bijwerkingenfrequentie van 20 mg escitalopram en 20 mg paroxetine vergelijkbaar genoemd. In de groep behandeld met 20 mg escitalopram traden bij 78,2% bijwerkingen op, in de arm met 10 mg bij 72,5% en in de groep met 20 mg paroxetine bij 79,3%. In deze groepen staakte resp. 11,8%, 9,6% en 13,5% het gebruik vanwege bijwerkingen, vergeleken met 6% in de placebogroep.

Conclusie:

De frequentie van bijwerkingen van escitalopram is vergelijkbaar met die van citalopram en andere SSRI's. Tot op heden zijn geen bijwerkingen gemeld die niet waargenomen zijn bij citalopram. De ervaring met escitalopram is echter beperkt.

4.c. Ervaring

Escitalopram is vanaf midden 2002 in Zweden, het Verenigd Koninkrijk en de VS op de markt. Het is inmiddels in 45 landen geregistreerd. Volgens opgave van de fabrikant bedraagt de ervaring op grond van IMS-gegevens nu 2.109.750 behandelde patiëntenjaren. De ervaring is beperkt, omdat het niet langer dan 3 jaar op de markt is.

Citalopram is internationaal vanaf 1995 in de handel.

Conclusie:

De ervaring met escitalopram is beperkter dan met citalopram of andere SSRI's.

4.d. Toepasbaarheid

Ouderen: Volgens de 1b-tekst is de werkzaamheid niet onderzocht bij sociale angststoornis. Echter ook in de onderzoeken bij depressie en paniekstoornis zijn ouderen niet vertegenwoordigd; zie tabel 1 en 2. Minder dan 1% van de patiënten in de gepoolde analyse van Gorman (2002) van de vergelijkende studies bij depressie was boven de 65 jaar. Andere SSRI's zijn wel onderzocht bij ouderen.

Kinderen en jongeren: net als ander antidepressiva wordt het gebruik niet aanbevolen, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet zijn onderzocht. Het off-label gebruik van SSRI's en met name paroxetine bij kinderen en jongeren is in verband gebracht met neiging tot suïcide.

Interacties: Escitalopram heeft net als citalopram het voordeel van een geringere kans op interacties dan de meeste andere SSRI's.

Conclusie:

Escitalopram is niet onderzocht bij ouderen. Verder is de toepasbaarheid vergelijkbaar met citalopram.

4.e. Gebruiksgemak

Escitalopram wordt alleen als tablet op de markt gebracht, terwijl er van citalopram naast de tabletvorm ook een druppelvloeistof bestaat en van paroxetine een suspensie.

Conclusie:

Het gebruikersgemak is vergelijkbaar tot iets geringer dan van citalopram

4.f. Kwaliteit van leven

Depressie: In het onderzoek van **Burke (2002)** verbeterden 10 en 20 mg escitalopram significant de kwaliteit van leven vergeleken met placebo, gemeten op twee patiëntgescoorde vragenlijsten: de Quality of Life Questionnaire (16 items afkomstig van de Q-LES-Q) en de Center for epidemiological studies depression scale (CES-D). De verschillen ten opzichte van placebo waren resp. 2,4 en -2,7 voor de 10 mg groep en 4,8 en -6,8 voor de 20 mg groep.

Paniekstoornis. In het onderzoek van **Stahl (2002)** werd er zowel in de escitalopram als de citalopram groep een significant verschil gemeten op de Quality of Life enjoyment and satisfaction questionnaire (Q-LES-Q) vergeleken met placebo. De uitgangswaarde van de Q-LES-Q was ongeveer 53. De toename was 7,2 in de escitalopramgroep, 5,8 in de arm met citalopram en in de placebogroep 2,8.

4.g. Kosten

De apotheekinkoopprijs excl btw is € 0,82/DDD. De kosten per maand bedragen € 24,60.

Kostenoverzicht: volgens Z-index mei 2004

Stofnaam	Preparaat	Rekenbasis	Per maand
citalopram	Cipramil drup. 40 mg/ml	20 mg	€ 25,67
	Cipramil tabl. 20/40 mg	20 mg	€ 20,01
	Citalopram tabl. 20/40 mg	20 mg	€ 20,01
Escitalopram	Lexapro tabl 5/10/15/20 mg	10 mg	€ 24,60
	Cipralextabl 5/10/15/20 mg	10 mg	€ 24,60

Conclusie:

Escitalopram behoort tot de duurdere SSRI's; alleen venlafaxine (€ 29,80/maand voor de XR) en sertraline (€ 25,72/maand voor de Zoloft tablet) zijn nog duurder. Het gebruik is meer dan 20% duurder dan dat van citalopram en fluvoxamine (€ 19,82/maand voor de fluvoxamine tabletten), ongeveer 10-25% duurder vergeleken met paroxetine (€ 18,26-22,88/maand voor de paroxetine en Seroxat tabletten) en bijna drie maal zo duur als generiek fluoxetine (€ 8,72/maand). Verder is het eveneens ongeveer driemaal zo duur als generiek clomipramine (€ 8,88/maand) en imipramine (€ 7,19/maand).

4.h. Bijzonderheden

Escitalopram is het links draaiende actieve isomeer van het racemisch mengsel citalopram. Het is tweemaal zo potent als citalopram. In de praktijk zijn geen voordelen aangetoond. Het wordt op de markt gebracht op het moment dat het patent voor citalopram is afgelopen.

5. Conclusie

Escitalopram is voor geen van de geregistreerde indicaties vergeleken met cognitieve gedragstherapie. In tegenstelling tot andere SSRI's is het niet onderzocht bij ouderen. In het

vergelijkend onderzoek bij depressie en paniekstoornis zijn wat betreft werkzaamheid of bijwerkingen geen voordelen boven citalopram aangetoond, terwijl escitalopram wel duurder is en er minder ervaring mee is opgedaan.

Hoewel in een gepoolde analyse van drie studies bij depressie escitalopram en citalopram wel significant werkzamer waren dan placebo, waren de verschillen ten opzichte van placebo niet klinisch relevant.

Bij paniekstoornis is er slechts 1 onderzoek met escitalopram. De registratie leunt deels op een onderzoek met citalopram, waarin de placeborespons meer dan 50% was en er in werkzaamheid geen significant verschil met clomipramine was.

Geen van de onderzoeken bij sociale angststoornis is gepubliceerd. Van 1 onderzoek is het geaccepteerde manuscript overlegd; het betreft een subgroep met sociale angststoornis zonder de gebruikelijke co-morbiditeit. Hierin was escitalopram in werkzaamheid en bijwerkingen vergelijkbaar met paroxetine. Bij ongecompliceerde SAS is echter cognitieve gedragstherapie de eerst aangewezen therapie. Een ander probleem is dat escitalopram evenals de andere voor SAS geregistreerde SSRI's slechts geregistreerd is voor kortdurend gebruik en het ook alleen is onderzocht voor kortdurend tot middellang gebruik tot 24 weken. Vanuit de klinische praktijk is langdurige behandeling aangewezen, omdat bekend is dat er bij staken van gebruik er sprake is van een hoger terugvalpercentage (tot 63%) binnen enkele weken. In de multidisciplinaire richtlijn wordt een minimale behandelduur van 1 jaar genoemd.

Opvallend is verder het grote placebo-effect bij alle indicaties.

6. CFH-advies

Bij de behandeling van een depressie en paniekstoornis geschiedt de keuze van een antidepressivum op basis van de ernst van de aandoening, co-morbiditeit, bijwerkingen, de ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de TCA's. De SSRI's behoren tot de duurdere antidepressiva.

De werkzaamheid bij paniekstoornis met en zonder agorafobie is van de SSRI's ((es)citalopram, paroxetine) en van serotonerge TCA's (clomipramine) vergelijkbaar. Bij sociale angststoornis zonder co-morbiditeit is cognitieve gedragstherapie de eerst aangewezen behandeling. Van de antidepressiva zijn alleen SSRI's (zoals paroxetine) werkzaam gebleken.

Escitalopram heeft bij depressie en paniekstoornis wat betreft werkzaamheid of bijwerkingen geen voordelen boven citalopram. Escitalopram is een van de duurdere SSRI's.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 juni 2004.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in de hoofdstukken 1C en 1F van het Farmacotherapeutisch Kompas.

7. Literatuur

¹ Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-IV. Lisse: Swets & Zeitlinger 1995.

² Loenen, AC van (hoofddred.). Farmacotherapeutisch Kompas 2004. Diemen: CVZ, 2003.

-
- ³ EMEA. Draft. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of panic disorder. Londen 25 september 2003. CPMP/EWP/4280/02.
- ⁴ Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnen in de GGZ. Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen 2003. Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen cliënten met een angststoornis. www.ggzrichtlijnen.nl
- ⁵ Ballenger JC, Wheadon De, Steiner M et al. Double-blind, fixed dose, placebo-controlled study of proxetine in the treatment of panic disorder. *AM J Psychiatry* 1998; 155: 36-42..
- ⁶ NHG-standaard Angststoornissen. *Huisarts Wet* 2004; 47: 26-37
- ⁷ Bijl D, Verhoeven WMA. Antidepressiva bij depressie: een kritische beschouwing. *Geneesmiddelenbull* 2002; 36: 51-9.
- ⁸ EMEA. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. Londen 25 april 2002. CPMP/EWP/18/97, rev. 1.
- ⁹ Register college ter beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Samenvatting van de productkenmerken Lexapro 5/10/15/20 mg filmomhulde tabletten. Den Haag, 27 april 2004.
- ¹⁰ Montgomery SA, Loft H, Sanchez C et al. Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol* 2001; 88:282-6.
- ¹¹ Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums* 2002; 7 (suppl 1): 40-4.
- ¹² Dyer O. Lundbeck broke advertising rules. *BMJ* 2003; 1004.
- ¹³ Auquier P, Robitail S, Llorca PM et al. Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: a meta-analysis. *Int J Psych Clin Pract* 2003; 7: 259-68.
- ¹⁴ Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 95-102.
- ¹⁵ Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 331-6.
- ¹⁶ Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 211-7.
- ¹⁷ Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in patients in primary care with major depressive disorder. Manuscript accepted by *Neuropsychobiology* 2004.
- ¹⁸ EMEA. Draft. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of panic disorder. Londen 25 september 2003. CPMP/EWP/4280/02.
- ¹⁹ Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1322-7.
- ²⁰ Wade AG, Lepola U, Koponen HJ et al. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 549-53.
- ²¹ Lepola UM, Wade AF, Leinonen EV et al. A Controlled, prospective, 1 year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 59: 528-34.
- ²² EMEA. Concept paper on the development of a committee for proprietary medicinal products (CPMP) note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of social anxiety disorder (social phobia). Londen 25 september 2003. CPMP/EWP/3635/03.
- ²³ Lader M, Stender K, Bürger V et al. Escitalopram in long-term treatment of SAD. The efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. Manuscript accepted by *Neuropsychobiology* 2004.