

Folia Pharmacotherapeutica februari 2021

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Interactie citalopram en omeprazol: risico van plotse dood?

Het is bekend dat de selectieve serotonine-heropnameremmer citalopram een verlenging van het QT-interval kan veroorzaken en zo het risico van *torsades de pointes* en plotse dood kan verhogen. Gezien citalopram een substraat is van CYP2C19 en omeprazol een inhibitor is van dit enzym [zie Tabel Ic in InL.6.2.3. van het Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium] wordt gesuggereerd dat deze interactie zou kunnen leiden tot een verhoogd risico van plotse dood wanneer deze frequent voorgeschreven middelen samen worden gebruikt.

In de *Journal of the American Heart Association*¹ verscheen een retrospectieve cohortstudie, besproken in *La Revue Prescrire*², waarin een toename van het risico van plotse hartdood werd gezien bij behandeling met citalopram alleen [HR 1,3; 95%-BI 1,2 tot 1,5]. De risicotoename was hoger bij gelijktijdig gebruik van citalopram en omeprazol [HR 2,2; 95%-BI 1,8 tot 2,8].



- Het gaat om een Taiwanese retrospectieve cohortstudie. Bij een dergelijke studie wordt gebruik gemaakt van gegevens die niet speciaal voor studiedoelinden waren bekomen. De analyse is gebaseerd op terugbetalingsgegevens, met een mediane follow-up van 10 tot 12 jaar.
- De studie onderzocht gevallen van plotse hartstilstand in 4 groepen.
 - Patiënten behandeld met omeprazol alleen (n = 31.090): geen toename van het risico van plotse hartdood.
 - Patiënten behandeld met citalopram alleen (n = 3.382): geringe toename van het risico van plotse hartdood in vergelijking met de controlegroep (HR 1,3; 95%-BI 1,2 tot 1,5).
 - Patiënten behandeld met citalopram + omeprazol (n = 405): verdubbeling van het risico in vergelijking met de controlegroep (HR 2,2; 95%-BI 1,8 tot 2,8).
 - De controlegroep (n = 141.508): patiënten behandeld met een antidepressivum zonder risico van QT-verlenging en/of een andere protonpompinhibitor dan omeprazol.

De resultaten van deze studie versterken het vermoeden dat omeprazol, door inhibitie van het CYP2C19 en verhoging van de plasmaconcentraties van citalopram ten gevolge ervan, leidt tot een verhoogd risico van plotse dood door QT-verlenging.

Enkele commentaren

- Het gaat hier om een mogelijke interactie tussen twee geneesmiddelen die frequent worden voorgeschreven, ook in België. Vandaar de interesse om in een formele studie meer evidentie te verkrijgen over de mogelijkheid van een zeer ernstig gevolg van deze interactie, plotse hartstilstand.
- Idealiter zou de evidentie moeten verkregen worden in een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studie. De verwachte incidentie van dit voorval is (gelukkig) zeer laag, wat maakt dat zeer grote aantallen patiënten zouden moeten geïnccludeerd worden in een dergelijke studie om iets zinvol over dat risico te kunnen zeggen. Het is illusoir dat met dergelijke aantallen een gerandomiseerde dubbelblinde studie zou kunnen opgezet worden. Vandaar dan ook dat de hier besproken studie observationeel is, met alle onzekerheden omtrent de conclusies.
- Gezien de eigenschappen van escitalopram en esomeprazol sterk aanleunen bij deze van respectievelijk citalopram en omeprazol, zijn de resultaten van de hier besproken studie waarschijnlijk ook relevant voor deze middelen.
- Het is niet geweten of de risico's van omeprazol ook bestaan met andere PPI's, bv. lansoprazol dat ook CYP2C19 inhibeert, en met ander CYP2C19-inhibitoren.

Advies voor de praktijk

Hoewel deze observationele studie geen causaal verband kan bewijzen, zetten de resultaten aan tot voorzichtig gebruik van de combinatie (es)citalopram + (es)omeprazol. Daarnaast kan niet worden uitgesloten dat het risico op plotse dood ook toeneemt bij gelijktijdig gebruik van (es)citalopram met andere CYP2C19-inhibitoren, o.a. de potente inhibitoren zoals fluconazol, ticlopidine en voriconazol, zie tabel Ic in het Repertorium).

Specifieke bronnen

- 1 Wu W-T, Tsai C-T, Chou Y-C et al. Cardiovascular Outcomes Associated With Clinical Use of Citalopram and Omeprazole: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Am Heart Assoc. 2019;8:e011607 (doi: 10.1161/JAHA.118.011607)
- 2 Citalopram + oméprazole : morts subites. La Revue Prescrire 2020;40: 591

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.