



Antidepressiva samen met benzodiazepines voorschrijven bij een majeure depressie?

Referentie

Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. Cochrane Database Syst Rev 2019, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD001026.pub2

Duiding

Jan Callens, klinisch psycholoog/gedragstherapeut, PZ Sint Jozef Pittem, UZ Gent en Plan C, psychologenpraktijk in Wevelgem/Kortrijk

Omdat angst frequent samen voorkomt met depressie, voegt men bij patiënten met een majeure depressie vaak benzodiazepines toe aan een behandeling met antidepressiva (1). Op basis van een eerdere systematische review konden we in Minerva geen uitspraak doen over het gebruik van benzodiazepines bij mineure depressie omdat er geen studies beschikbaar waren (2,3).

Een systematische review van de Cochrane Collaboration onderzocht de effectiviteit van de combinatie van antidepressiva met benzodiazepines in vergelijking met antidepressiva in monotherapie bij volwassenen met een majeure depressie (4). Twee onafhankelijke onderzoekers selecteerden uit verschillende elektronische databanken (Cochrane Common Mental Disorders Group's Controlled Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase en PsycINFO, tot mei 2019) 10 RCT's gepubliceerd tussen 1978 en 2002. Het ging om een totaal van 731 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 35 tot 49 jaar die voor een majeure depressie gedurende minstens 4 weken behandeld werden met een combinatie van een antidepressivum en een benzodiazepine versus een antidepressivum in monotherapie. Als antidepressivum gebruikte men in 7 studies tricyclische antidepressiva (TCA's), in 2 studies SSRI's en in nog eens 2 studies heterocyclische antidepressiva (waaronder mianserine en maprotiline). Voor de meeste studies was er onduidelijkheid over het risico van bias voor verschillende domeinen. Informatie over de randomisatieprocedure, concealment of allocation en blinding waren meestal afwezig. De helft van de studies had een hoog risico van attrition bias door belangrijke studie-uitval in beide studiegroepen.

Wat de primaire uitkomstmaten betreft, bleek de ernst van de depressie meer af te nemen met een combinatietherapie dan met antidepressiva in monotherapie (SMD -0,25 met 95% BI van -0,46 tot -0,03; N=10 studies, n=598 patiënten; GRADE matig) in de vroege fase (4 weken) maar niet in de acute (5 tot 12 weken) (N=7, n=347; GRADE laag), noch in de latere fase (>12 weken) (N=1, n=50; GRADE laag). Een SMD van -0,25 moeten we echter als een klein effect beschouwen (5). Tussen beide groepen bestond er geen verschil in studie-uitval voor gelijk welke reden (N=10, n=731; GRADE matig). Wat de secundaire uitkomsten betreft, zag men meer respons ($\geq 50\%$ daling in ernst), alsook meer remissie met de combinatietherapie in de vroege fase (respectievelijk RR 1,34 met 95% BI van 1,13 tot 1,58 en RR 1,39 met 95% BI van 1,03 tot 1,90; N=10 studies, n=731 patiënten) maar niet in de acute en de latere fase. Tussen beide behandelstrategieën kon men geen verschil in ernst van angst vaststellen (N=3, n=129; GRADE zeer laag) en op het vlak van insomnia waren er geen gegevens beschikbaar. Studie-uitval wegens ongewenste effecten was kleiner in de combinatiegroep (RR 0,54 met 95% BI van 0,32 tot 0,90; N=10, n=731; GRADE matig). In de combinatiegroep rapporteerden meer deelnemers minstens één ongewenst effect dan in de monotherapiegroep (RR 1,12 met 95% BI van 1,01 tot 1,37; N=7 studies, n=510 patiënten). Subgroepanalyses toonden geen verschillende resultaten naargelang de deelnemers bij inclusie angstsymptomen hadden (slechts voor 2 studies gerapporteerd) en evenmin naargelang het type benzodiazepine en antidepressivum.

Besluit

Deze systematische review met 10 RCT's van onduidelijke methodologische kwaliteit en met meestal een grote studie-uitval toont aan dat een combinatietherapie van een antidepressivum en een benzodiazepine bij patiënten met een majeure depressie de ernst van de depressie meer doet afnemen en tot meer respons en remissie leidt dan een monotherapie met een antidepressivum in de eerste 4 weken na de start van de behandeling. Langdurige methodologisch correct uitgevoerde pragmatische RCT's zijn echter nodig om de risicobatenbalans te bepalen.

Voor de praktijk

De richtlijn ‘depressie bij volwassenen’ van Domus Medica maakt, gekaderd in een stepped care model, onderscheid tussen ‘depressieve klachten’, ‘milde tot matige depressie’, ‘matige tot ernstige depressie’ en ‘ernstige depressie met hoog suïciderisico’ (6). De voorkeursbehandeling van de eerste twee is uitsluitend niet-medicamenteus terwijl bij de laatste twee wel een medicamenteuze interventie geïndiceerd kan zijn in combinatie met andere interventies. De hier besproken systematische review toont aan dat in vergelijking met antidepressieve monotherapie een combinatietherapie van antidepressiva en benzodiazepines de ernst van de depressie meer doet afnemen in de vroege fase (de eerste 4 weken) van de behandeling (GRADE matig). Ook zag men in deze fase meer respons en meer remissie (GRADE laag). De relevantie van dit effect is nog onduidelijk en bovendien werd de superioriteit niet behouden in de latere fasen van de behandeling. Het is daarom belangrijk om de voordelen van deze combinatietherapie individueel af te wegen tegenover de mogelijke nadelen van het voorschrijven van een benzodiazepine, zoals afhankelijkheid en verslaving (7). Wanneer men beslist om toch benzodiazepines voor te schrijven, moet meteen ook een tentatieve stopdatum afgesproken worden (8).

Referenties

1. Wetzler S, Katz MM. Problems with the differentiation of anxiety and depression. *J Psychiatr Res* 1989;23:1-12. DOI: 10.1016/0022-3956(89)90013-7
2. Declercq T, Poelman T. Zijn antidepressiva en benzodiazepines effectief voor de behandeling van mineure depressie? *Minerva* 2011;10(7):84-5.
3. Barbui C, Cipriani A, Patel V, et al. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: a systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2011;198:11-6. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.076448
4. Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD001026.pub2
5. Poelman T. Hoe een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) interpreteren? *Minerva* 2014;13(4):51.
6. Declercq T, Habraken H, van den Aemele H, et al. Depressie bij volwassenen. *Ebpracticenet*. Domus Medica februari 2017.
7. Geneesmiddelenverslaving. *Ebpracticenet*. Domus Medica 2009.
8. Benzodiazepines. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI maart 2020.