

# Is er een plaats voor benzodiazepinen bij de farmacotherapie van depressie?

## Een literatuuroverzicht

door T.K. Birkenhäger, W.A. Nolen en P. Moleman

### Samenvatting

Hoewel tricyclische antidepressiva worden beschouwd als de behandeling van eerste keus bij patiënten met depressie, blijkt dat deze patiënten vaak met benzodiazepinen worden behandeld. In dit literatuuroverzicht naar de effectiviteit van benzodiazepinen bij de behandeling van depressie worden de studies besproken waarin benzodiazepinen zijn vergeleken met placebo, een tricyclisch antidepressivum of beide. Het gebruik van benzodiazepinen als primaire en enige behandeling van de depressie in engere zin wordt door de resultaten van de verschillende studies niet onderbouwd.

Vooralsnog is niet aangetoond dat alprazolam een andere plaats heeft in de behandeling van depressie dan de klassieke benzodiazepinen. Wel kunnen benzodiazepinen van nut zijn als co-medicatie naast antidepressiva tijdens de eerste weken van de behandeling van depressie.

### Inleiding

(Tri)cyclische antidepressiva (TCA) worden algemeen aangeraden als primaire behandeling bij patiënten met depressies en hun effectiviteit is in vele gecontroleerde studies aangetoond. Desondanks blijkt dat wanneer de diagnose wordt gesteld, lang niet alle patiënten met deze middelen worden behandeld (v.d. Brink e.a. 1991; Ormel e.a., in druk; Weissman e.a. 1981). In een recente studie onder huisartsen in de provincie Groningen werd ongeveer 50% van de patiënten door de huisarts als zodanig met een depressie gediagnostiseerd. De helft van deze herkende patiënten werd behandeld met medicatie: 25% kreeg een antidepressivum voorgeschreven en de rest (75%) benzodiazepinen (BZ) (v.d. Brink e.a. 1991; Ormel e.a., in druk)!

Het lijkt waarschijnlijk dat bij de kennelijke voorkeur voor BZ een aantal eigenschappen van antidepressiva een rol spelen: de latentietijd van twee à drie weken voordat het effect intreedt, de angst voor bijwerkingen en het risico bij overdosering (Keller e.a. 1982). Het frequente gebruik van BZ bij de behandeling van depressie deed bij ons de volgende vragen rijzen:

- zijn BZ effectief bij de behandeling van depressie en zo ja, bij welke vorm van depressie?
- hoe verhoudt zich de effectiviteit tot die van TCA?
- hebben BZ een effect op specifieke symptomen van depressie?
- wat is de waarde van de toevoeging van een BZ aan een behandeling met een TCA?
- hoe snel treedt het effect van behandeling in en hoe verloopt dit effect verder in de tijd?

Om in te gaan op deze vragen onderzochten wij literatuur welke gepubliceerd werd sinds 1968, met de nadruk op vergelijkende studies. In ons overzicht hebben wij alle BZ betrokken, inclusief de triazolobenzodiazepinen (TBZ) waarvan alprazolam vrij recent geïntroduceerd is. Dit middel verdient een aparte bespreking omdat er veel recent, goed uitgevoerd onderzoek naar de effectiviteit van dit middel bij depressie is verricht.

### Methodologische evaluatie van de verschillende studies

In de tabellen 1 en 2 wordt een overzicht gegeven van 39 dubbelblinde vergelijkende studies: 25 met klassieke benzodiazepinen (KBZ) (tabel 1) en 14 met TBZ (tabel 2). Alvorens in te gaan op de resultaten van deze studies wordt eerst de methodologie geëvalueerd. De volgende aspecten worden hierbij beoordeeld: gehanteerde diagnostische criteria, patiëntselectie, informatie over voorbehandeling, placebo-controle, dosering en duur van de behandeling met antidepressiva en de uitval.

*Diagnostische criteria en patiëntselectie* – Bij 17 studies werd een diagnostisch classificatiesysteem gehanteerd, zoals DSM-III/DSM-III-R, Research Diagnostic Criteria of Feighner criteria (Feighner e.a. 1979; Covi e.a. 1981; Lipman e.a. 1986; Feighner e.a. 1983; Rickels e.a. 1985; Amsterdam e.a. 1986; Hicks e.a. 1988; Rush e.a. 1985; Goldberg e.a. 1986; Fawcett e.a. 1987; Overall e.a. 1987; Rickels e.a. 1987; Eriksson e.a. 1987; Remick e.a. 1988; Borison e.a. 1989 en Hubain e.a. 1990).

Omdat depressies verschillen in aard en ernst zijn in dit overzicht de depressies die voldoen aan de DSM-III-(R), Research Diagnostic Criteria, respectievelijk de Feighner criteria voor depressie in engere zin, onderscheiden van depressies die niet aan deze criteria voldoen. De laatste groep zal onder de noemer 'overige depressie' worden besproken.

Wat betreft de patiëntselectie valt op dat in een deel van de studies de patiënten via een krantenadvertentie werden geworven. Een ander selectie criterium is de aard van de depressie. Van TCA is bekend dat ze met name effectief zijn bij patiënten met vitale kenmerken (o.a. Nolen 1986). In diverse studies zijn deze patiënten niet in het onderzoek betrokken.

Zo zijn in 13 studies patiënten met een 'endogene', 'ernstige depres-

Tabel 1: Overzicht van de studies naar het effect van klassieke benzodiazepinen (Legenda: zie tabel 3, pag. 479).

| Auteur                     | N  | Diagnose/meetinstrument                                    | Dosering en duur                                                         | Symptoomrespons                                                                                       | Resultaat                                      | Opmerkingen                                                                                                    |
|----------------------------|----|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Johnstone<br>e.a.,<br>1968 | 30 | Psychoneurose met angst<br>en depressie/HRSA               | 6 wk.<br>DOX 50-300 (gem. 127)<br>mg/dag; CDZ 10-120<br>(gem. 60) mg/dag | Niet vermeld                                                                                          | DOX > CDZ                                      | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voor-<br>behandeling<br>Exclusie: affectieve psy-<br>chose |
| Verner,<br>1969            | 20 | Reactieve, neurotische en<br>secundaire depressie/<br>MMPI | 3 wk. IMI 75 mg/dag;<br>CDZ 30 mg/dag                                    | IMI > CDZ op stem-<br>ming, concentratie,<br>schuldgevoel, angst en<br>energie. IMI = CDZ<br>op slaap | IMI > CDZ                                      | Geen diagnostische criteria<br>Zeer heterogene groep<br>Lage dosering IMI                                      |
| Rickels e.a.,<br>1969      | 69 | Angstneurose en neuroti-<br>sche depressie/HRSD en<br>SCL  | 4 wk. DOX gem. 140<br>mg/dag; DZP gem. 11<br>mg/dag                      | DOX > DZP op rem-<br>ming (HRSD)<br>en stemming (SCL)                                                 | Na 2 wk. DOX<br>> DZP<br>Na 4 wk. DOX<br>> DZP | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voor-<br>behandeling<br>Vrij lage dosering DOX             |
| Beaubien<br>e.a.,<br>1970  | 30 | Psychoneurose/BPRS,<br>WPRS en Zung                        | 4 wk. DOX 75-150<br>mg/dag; CDZ 30-60<br>mg/dag                          | DOX > CDZ op rem-<br>ming en stemming<br>(BPRS). CDZ > DOX<br>op angst (BPRS)                         | DOX = CDZ                                      | Geen diagnostische criteria<br>> 50% uitval in DOX-<br>groep                                                   |
| Sterline e.a.,<br>1970     | 30 | Psychoneurotische reactie/<br>BPRS, WPRS en Zung           | 4 wk. DOX 75-150<br>mg/dag; CDZ 30-60<br>mg/dag                          | DOX = CDZ op angst<br>en dwangsymptomen<br>(WPRS)                                                     | DOX = CDZ                                      | Geen diagnostische criteria<br>90% voorbehandeld (met ?)<br>50% uitval in DOX-groep                            |

| Auteur                | N   | Diagnose/meetinstrument                                    | Dosering en duur                                           | Symptoomrespons                                                                           | Resultaat                                                        | Opmerkingen                                                                                                     |
|-----------------------|-----|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rickels e.a., 1970    | 243 | Neurotische depressie/<br>HRSD en Zung                     | 4 wk. AMI max. 100 mg/dag; CDZ max. 40 mg/dag; COMB; PBO   | AMI > CDZ bij depressie zonder angst.<br>CDZ > AMI bij angst zonder depressie             | AMI = CDZ = COMB ≥ PBO                                           | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voorbehandeling<br>Geen informatie over uitval              |
| Kay e.a., 1970        | 132 | Opgenomen patiënten die ECT ondergingen/HRSD, BDI en Lubin | 7 mind. AMI 50-150 mg/dag;<br>DZP 4-12 mg/dag, beide + ECT | Niet vermeld                                                                              | AMI > DZP                                                        | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voorbehandeling<br>Hoog uitvalpercentage                    |
| Montgomery e.a., 1970 | 41  | Reactieve depressie, angst of gemengd/HRSD                 | 4 wk. DOX max. 90 mg/dag; CDZ max. 90 mg/dag               | DOX > CDZ op angst, stemming en cognitieve symptomen<br>CDZ > DOX op somatische symptomen | Na 2 en 4 wk.<br>DOX > CDZ                                       | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over uitval en voorbehandeling                                   |
| Claghorn e.a., 1971   | 120 | Zowel angst- als depressieve klachten/BDS en Zung          | 4 wk. PRO 15 mg/dag;<br>OXA 45 mg/dag; COMB; PBO           | Niet vermeld                                                                              | PRO = OXA<br>= COMB > PBO                                        | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voorbehandeling<br>Zeer lage dosering PRO                   |
| Sim e.a., 1971        | 65  | Zowel angst- als depressieve klachten/eigen meetinstrument | 6 wk. DOX 75-150 mg/dag; CDZ 30-60 mg/dag                  | DOX > CDZ op stemming<br>CDZ ≥ DOX op eetlust, 'neurotisch gedrag'                        | DOX = CDZ                                                        | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voorbehandeling<br>Exclusie: ernstiger depressies           |
| Wheatley, 1971        | 49  | Neurotische depressie/eigen                                | 6 wk. AMI 75-150 mg/dag;<br>CDZ 30-60 mg/dag               | Niet vermeld                                                                              | 1 wk:<br>AMI < CDZ<br>4 wk.:<br>AMI = CDZ<br>6 wk.:<br>AMI ≥ CDZ | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voorbehandeling<br>Bij 44 % bestonden de klachten 1-2 weken |

| Sterlin e.a.,<br>1972 | 50  | Psychoneurose/BPRS en<br>WPRS                       | 4 wk. DOX 75-225<br>mg/dag; CDZ 30-90<br>mg/dag                         | DOX > CDZ op stem-<br>ming, angst, schuldge-<br>voel (BPRS), dwang en<br>remming (WPRS)                   | DOX > CDZ                                                             | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voor-<br>behandeling                                    |
|-----------------------|-----|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rickels e.a.,<br>1973 | 93  | Niet-psychotische depres-<br>sie/HRSD en SCL        | 4-6 wk. AMI 75-125<br>mg/dag; DZP 15-25 mg                              | AMI = DZP op slaap,<br>angst en somatisatie<br>(HRSD). AMI > DZP<br>op depressie, angst en<br>dwang (SCL) | AMI $\geq$ DZP                                                        | Geen diagnostische criteria<br>Beperkte informatie over<br>voorbehandeling<br>40% uitval in AMI-groep       |
| Johnson e.a.,<br>1973 | 100 | Angst en depressie/eigen                            | 3 wk. DOT 75 mg/dag;<br>CPZ 30 mg/dag                                   | DOT > CDZ op angst,<br>gewicht, depressie,<br>energie. CDZ > DOT<br>op libidoverlies                      | DOT > CDZ                                                             | Geen diagnostische criteria<br>Beperkte informatie over<br>voorbehandeling<br>Lage dosering DOT             |
| d'Elia e.a.,<br>1974  | 47  | Angst, spanning of depres-<br>sie/eigen             | 8 wk. DOX gem. 55<br>mg/dag; DZP gem. 11<br>mg/dag                      | DOX > CDZ op de-<br>pressie, slaap, spanning<br>en moeheid                                                | 1 wk.:<br>DOX = CDZ<br>Vanaf 2 wk.:<br>DOX > CDZ                      | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voor-<br>behandeling<br>Exclusie: endogene<br>depressie |
| Covi e.a.,<br>1974    | 146 | Neurotische depressie<br>(♀♂)/POMS en SCL           | 16 wk. IMI 100-200<br>mg/dag; DZP 10-20 mg/<br>dag; PBO                 | IMI > DZP op depres-<br>sie, dwang, sensitiviteit<br>(SCL), prikkelbaarheid<br>en moeheid (POMS)          | IMI > DZP =<br>PBO                                                    | Geen diagnostische criteria<br>34% voorbehandeld met<br>TCA<br>Exclusie: ernstige depressie                 |
| Shammas,<br>1977      | 72  | Angst/depressieve neurose/<br>HRSD en BPRS          | 4 wk. AMI 25-200 (gem.<br>34) mg/dag; BRO 6-48<br>(gem. 24) mg/dag; PBO | BRO > AMI op slaap,<br>psychose en somatische<br>angst (HRSD)                                             | BRO > AMI =<br>PBO                                                    | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voor-<br>behandeling<br>66% uitval in AMI-groep         |
| Jacobson,<br>1978     | 95  | Depressie + angst<br>HRSD $\geq$ 20/HRSD en<br>POMS | 4 wk. AMI 75-100 mg/dag;<br>CDZ 30-60 mg/dag;<br>COMB, PBO              | Niet vermeld                                                                                              | Na 2 wk.: CDZ<br>> AMI<br>Na 4 wk.: AMI<br>$\geq$ CDZ =<br>COMB = PBO | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voor-<br>behandeling<br>Lage dosering AMI               |

| Auteur               | N   | Diagnose/mmeetinstrument                                                      | Dosering en duur                                     | Symptoomrespons                                                                             | Resultaat                                                               | Opmerkingen                                                                                          |
|----------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Johnson, 1979        | 44  | Neurotische depressie BDI $\geq 11$ /HRSA en BDI                              | 4 wk. AMI 75-150 mg/dag; DZP 7,5-15 mg/dag           | Niet vermeld                                                                                | Na 2 en 3 wk.: DZP > AMI<br>Na 4 wk.: AMI = DZP                         | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voorbehandeling<br>Exclusie: endogene depressie  |
| Feighner, e.a., 1979 | 279 | Primaire depressie (Feighner criteria) HRSD $\geq 20$ /HRSD en BDI            | 4 wk. AMI 75-150 mg/dag; CDZ 30-60 mg/dag; COMB, PBO | AMI > CDZ op eetlust, zelfdeprecieatie, energie.<br>CDZ > AMI op angst (HRSD)               | Na 2 wk.: CDZ > AMI<br>Na 4 wk.: COMB $\geq$ AMI $\geq$ CDZ             | Dosering COMB > dosering AMI<br>Beperkte informatie over voorbehandeling<br>40% uitval in AMI-groep  |
| Johnstone e.a., 1980 | 240 | Neurotische angst of depressie/HRSD en HRSA                                   | 4 wk. AMI 150 mg/dag; DZP 20 mg/dag; COMB; PBO       | Niet vermeld                                                                                | 2 wk.: AMI = DZP<br>4 wk.: AMI > DZP; AMI $\geq$ COMB; PRO $\geq$ DZP   | Geen diagnostische criteria<br>Recent behandeld: exclusie<br>Endogene depressie: exclusie            |
| Covi e.a., 1981      | 403 | 88% depressie i.e.z. DSM-III/HRSD en HSCL                                     | 8 wk. IMI 125-150 mg/dag; CDZ 50-60 mg/dag; PBO      | Niet vermeld                                                                                | 1 wk: IMI < CDZ<br>3-8 wk: IMI > CDZ<br>PBO $\geq$ CDZ                  | % responders niet vermeld<br>59% voorbehandeld (met ?)                                               |
| Lipman e.a., 1986    | 425 | Primaire depressie RDC (75% depressie i.e.z. DSM-III)/HRSD, HRSA, CAS en HSCL | 8 wk. IMI max. 200 mg/dag; CDZ max. 80 mg/dag; PBO   | IMI > CDZ op cognitieve, dwang, prikkelbaarheid (HSCL); PBO > CDZ op prikkelbaarheid (HSCL) | 1 wk: IMI < CDZ<br>3 wk: IMI = CDZ<br>4 wk: IMI > CDZ en PBO $\geq$ CDZ | Geen informatie over voorbehandeling; 33% uitval                                                     |
| Laws e.a., 1990      | 112 | Gemengd angst/depressie MADRS $\geq 21$ /MADRS, CGI en CAS                    | 6 wk. FLU 100-300 mg/dag; LOR 2-6 mg/dag             | LOR $\geq$ FLU op angst (CAS)                                                               | FLU = LOR                                                               | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voorbehandeling<br>Uitvalpercentage niet vermeld |

Tabel 2: Overzicht van de studies naar het effect van triazolo-benzodiazepinen (Legenda: zie tabel 3, pag. 479)

| Auteur               | N   | Diagnose/meetinstrument                                                     | Dosering en duur                                                                             | Symptoomrespons                                                                       | Resultaat                                                   | Opmerkingen                                                                                                                                   |
|----------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Feighner e.a., 1983  | 723 | Feighner criteria voor depressie, HRSD $\geq$ 18/HRSD, HRSa en HSCL         | 6 wk. IMI max. 225 (gem. 131) mg/dag; ALP max. 4,5 (gem. 2,9) mg/dag; PBO                    | ALP = IMI op stemming, remming, gewicht, cognitie. ALP > IMI op slaap en angst (HRSD) | Na 1 en 2 wk: ALP > IMI<br>Na 6 wk: ALP = IMI > PBO         | Geen informatie over voorbehandeling<br>54% responders op PBO<br>Exclusie: geremde depressies en bipolaire affectieve stoornis                |
| Rickels e.a., 1985   | 504 | Feighner criteria voor depressie, HRSD $\geq$ 18/HRSD, HRSa en HSCL         | 6 wk. AMI max. 225 (gem. 148) mg/dag; DOX max. 225 (gem. 143) mg/dag; ALP max. 3 mg/dag; PBO | ALP = DOX = AMI op angst, remming, slaap (HRSD). DOX = AMI > ALP op stemming (HSCL)   | 1 wk: ALP > AMI = DOX.<br>2-6 wk.: ALP = AMI = DOX<br>> PBO | Geen informatie over voorbehandeling<br>Vrij laag % responders op TCA (50%)<br>Exclusie: involutie-depressie en bipolaire affectieve stoornis |
| Rush e.a., 1985      | 52  | RDC major depression; HRSD $\geq$ 18; verkorte REM-latent./HRSD/SCK/BDI/CAS | 6 wk. AMI 190 mg/dag; ALP 4,4 mg/dag (gem.)                                                  | AMI > ALP op stemming, psychotisme en prikkelbaarheid (SCL)                           | 1-2 wk: AMI < ALP<br>4-6 wk: AMI > ALP                      | Geen informatie over voorbehandeling<br>35% opgenomen patiënten<br>Bepakte informatie over uitval                                             |
| Amsterdam e.a., 1986 | 40  | RDC endogene depressie, depressie iez DSM-III/HRSD en GCI                   | 12 wk. IMI 75-225 (gem. 148) mg/dag; ADI 30-90 (gem. 70) mg/dag                              | Niet vermeld                                                                          | Tot 6 wk: IMI = ADI<br>6-12 wk: IMI $\geq$ ADI              | 100% responders op IMI, 82% op ADI<br>50% uitval<br>Geen informatie over voorbehandeling                                                      |
| Mendels e.a., 1986   | 98  | HRSD $\geq$ 20/HRSD en HRSa                                                 | 6 wk. IMI gem. 167 mg/dag; ALP gem. 3,7 mg/dag; PBO                                          | Niet vermeld                                                                          | Tot 5 wk: ALP = IMI<br>5-6 wk: ALP $\geq$ IMI; ALP > PBO    | Geen diagnostische criteria > 50% uitval<br>38% responders op IMI<br>Geen informatie over voorbehandeling                                     |

| Auteur              | N   | Diagnose/meetinstrument                                                           | Dosering en duur                                                        | Symptoomrespons                                                  | Resultaat                                                         | Opmerkingen                                                                                                                 |
|---------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Goldberg e.a., 1986 | 60  | Depressie i.e.z. met vitale symptomen. DSM-III. HRSD $\geq$ 18/HRSD, HRSA en HSCL | 6 wk. IMI gem. 193 mg/dag; ALP gem. 3.9 mg/dag                          | IMI > ALP op stemming (HRSD), dwang, psychoticisme (HSCL)        | 2 wk: IMI < ALP<br>4-6 wk: IMI > ALP                              | Geen informatie over voorbehandeling<br>Geen vermelding % responders<br>Exclusie: bipolaire affectieve stoornis             |
| Fawcett e.a., 1987  | 79  | Depressie i.e.z. DSM-III. HRSD $\geq$ 20. HRSD/HRSA/Zung/BDI                      | 6 wk. DES gem. 230 mg/dag; ALP gem. 4.6 mg/dag; COMB; PBO               | Niet vermeld                                                     | 1 wk: ALP > DESI = COMB = PBO<br>2-6 wk: ALP = DESI = COMB > PBO  | Geen vermelding % responders<br>Geen informatie over voorbehandeling<br>Exclusie: melancholie, suicidaliteit en alcoholabus |
| Overall e.a., 1987  | 90  | Depressie i.e.z. DSM-III Zung $\geq$ 55/HRSD en BPRS                              | 6 wk. IMI 200 mg/dag; ALP 3.6 mg/dag                                    | Niet vermeld                                                     | 2 wk.: ALP > IMI<br>4-6 wk: ALP = IMI                             | Geen informatie over voorbehandeling<br>Geen vermelding % responders<br>43 % uitval in IMI-groep                            |
| Rickels e.a., 1987  | 241 | Depressie i.e.z. DSM-III 64 % vitale kenmerken. HRSD $\geq$ 18/HRSD, CGI en HSCL  | 6 wk. IMI gem. 143 mg/dag; ALP gem. 3.1 mg/dag; DZP gem. 24 mg/dag; PBO | IMI = ALP op angst, remming, cognitie. ALP > IMI op slaap (HRSD) | 1 wk: ALP > IMI = DZP = PBO<br>4-6 wk: IMI $\geq$ ALP > DZP = PBO | 39 % uitval<br>Bepaalde informatie over voorbehandeling<br>Exclusie: psychotische, bipolaire stoornis                       |
| Eriksson e.a., 1987 | 81  | Depressie i.e.z. DSM-III HRSD $\geq$ 18/HRSD, HRSA en CGI                         | 6 wk. AMI gem. 130 mg/dag; ALP gem. 3.0 mg/dag.                         | Niet vermeld                                                     | 1-2 wk: AMI = ALP<br>4-6 wk: AMI > ALP                            | 94 % responder op AMI<br>Exclusie: ziekte duur > 2 jaar<br>AMI-dosering vrij laag                                           |



| Hicks e.a.,<br>1988   | 48  | Vitale depressie DSM-III<br>HRSD $\geq$ 26/HRSD, CGI                                                           | 6 wk. AMI 25-300 (gem.<br>142) mg/dag; ADI 10-120<br>(gem. 50) mg/dag; PBO | Niet vermeld                         | 1 wk: AMI <<br>ADI<br>2-6 wk: AMI ><br>ADI = PBO | Geen informatie over voor-<br>behandeling<br>Geen vermelding % res-<br>ponders                                                                                             |
|-----------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Remick e.a.,<br>1988  | 52  | RDC major depression.<br>HRSD $\geq$ 21/HRSD en CGI                                                            | 6 wk. DES gem. 192 mg/<br>dag; ALP 3,3 mg/dag                              | Niet vermeld                         | 2 wk: ALP ><br>DES<br>4-6 wk: ALP =<br>DES       | Laag % responders op DES<br>(42%)<br>Meer chronische depressie<br>in DES-groep<br>Exclusie: psychose, bipolai-<br>re stoornis<br>Geen informatie over voor-<br>behandeling |
| Singh e.a.,<br>1988   | 130 | Moderate depression,<br>HRSD $\geq$ 18/HRSD,<br>HRSA, CGI en HSCL                                              | 6 wk. AMI gem. 135 mg/<br>dag; ALP gem. 2,4 mg/dag                         | ALP > AMI op angst<br>(HRSD en HSCL) | 1-3 wk: ALP ><br>AMI<br>4-6 wk: ALP =<br>AMI     | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voor-<br>behandeling<br>Exclusie: melancholie, bi-<br>polaire stoornis                                                 |
| Borison e.a.,<br>1989 | 119 | Depressie i.e.z. DSM-III<br>HRSD $\geq$ 18/HRSD                                                                | 4-6 wk: ALP 6 mg/dag;<br>ALP 3 mg/dag; PBO                                 | Niet vermeld                         | ALP 6 mg/dag;<br>= ALP 3 mg/<br>dag = PBO        | Geen informatie over voor-<br>behandeling<br>Geen informatie over uitval<br>Geen vermelding % res-<br>ponders                                                              |
| Hubain e.a.,<br>1990  | 30  | RDC major depression.<br>New Castle I: endogeen.<br>HRSD $\geq$ 25/HRSD,<br>HRSA en Zung (opgeno-<br>men pat.) | 6 wk. AMI gem. 167 mg/<br>dag; ALP 8,5 mg/dag                              | Niet vermeld                         | 1-2 wk: AMI =<br>ALP<br>3-6 wk: AMI ><br>ALP     | Geen informatie over voor-<br>behandeling<br>50% uitval<br>Geen vermelding % res-<br>ponders                                                                               |

sie', danwel een depressie in het kader van een bipolaire affectieve stoornis, uitgesloten (Johnstone e.a. 1968; Sim e.a. 1971; d'Elia e.a. 1974; Covi e.a. 1974; Johnson 1979; Johnstone e.a. 1980; Feighner e.a. 1983; Rickels e.a. 1985; Fawcett e.a. 1987; Eriksson e.a. 1987; Rickels e.a. 1987; Remick e.a. 1988 en Singh e.a. 1988).

*Voorbehandeling* – Het verstrekken van informatie over eventuele behandeling voorafgaande aan het onderzoek is van belang. Van de patiënten die niet gereageerd hebben op een eerdere adequate behandeling met een TCA, reageert in een klinische setting slechts 10 – 20% op een volgende behandeling met een ander (tri)cyclisch middel (Nolen 1986).

Hoe dit bij BZ ligt is onbekend. Slechts in twee studies wordt duidelijke informatie gegeven over de voorbehandeling (Covi e.a. 1974 en Johnstone e.a. 1980). In zes andere wordt wel vermeld hoeveel patiënten eerder werden behandeld met medicatie, maar niet met welk middel en in welke dosering (Sterlin e.a. 1970; Rickels e.a. 1973; Johnson e.a. 1973; Jacobson 1978; Covi e.a. 1981 en Rickels e.a. 1987). De vraag is dus of er geen selectie heeft plaatsgevonden van patiënten die eerder niet reageerden op behandeling met een antidepressivum of BZ.

*Placebo-controle* – Het effect van niet-farmacologische factoren van de behandeling, onder andere natuurlijk beloop van de depressie, structuur van de behandeling en verwachtingen ten aanzien van de behandeling, kan alleen van specifieke medicatie effecten worden onderscheiden met behulp van placebo-behandeling van een groep patiënten.

Zestien studies werden placebo-gecontroleerd uitgevoerd (Rickels e.a. 1970; Claghorn e.a. 1971; Covi e.a. 1974; Shammas 1977; Jacobson 1978; Feighner e.a. 1979; Johnstone e.a. 1980; Covi e.a. 1981; Lipman e.a. 1986; Feighner e.a. 1983; Rickels e.a. 1985; Mendels e.a. 1986; Fawcett e.a. 1987; Rickels e.a. 1987; Hicks e.a. 1988 en Borison e.a. 1989).

In sommige studies (met name poliklinische patiënten) is het percentage placebo-responders hoog. Dit kan samenhangen met de patiëntenselectie.

*Dosering en duur van de behandeling* – Een behandeling met een TCA kan als adequaat worden beschouwd wanneer dit middel gedurende minstens vier weken is toegepast in een dosering van ten minste 150 mg per dag (Keller e.a. 1982; Johnson e.a. 1985 en Nolen 1986).

Slechts in 14 van de 39 studies werd aan dit criterium (bij benadering) voldaan (Sterlin e.a. 1972; Covi e.a. 1974; Johnstone e.a. 1980; Rickels e.a. 1985; Lipman e.a. 1986; Amsterdam e.a. 1986; Mendels e.a. 1986; Laws e.a. 1990; Rush e.a. 1985; Goldberg e.a. 1986; Fawcett e.a. 1987; Overall 1987; Remick e.a. 1988 en Hubain e.a. 1990).

**Uitval** – Over het algemeen hangt uitval in een placebo-behandelde groep samen met het uitblijven van herstel en in een groep die met antidepressiva wordt behandeld met het optreden van bijwerkingen. Ook neigen veel patiënten ertoe bij vroeg herstel de behandeling te stoppen. Als patiënten voortijdig uit het onderzoek vallen, kan dit ertoe leiden dat de resultaten van de studie niet te interpreteren zijn. Uitval kan dus voorkomen bij patiënten bij wie een behandeling goed werkt of juist niet. Evaluatie van patiënten die het onderzoek afmaken kan een onjuiste indruk van de effectiviteit geven.

Een hoog uitvalpercentage doet dus afbreuk aan de waarde van het gevonden resultaat, zeker als de reden van de uitval niet wordt vermeld. Viermaal wordt geen informatie over de uitval gegeven (Rickels 1970; Montgomery 1970; Borison 1989 en Laws 1990) en bij elf studies was er sprake van een hoog uitvalpercentage ([p269] 35%) (Beaubien 1970; Sterlin 1970; Kay 1970; Rickels 1973; Shammas 1977; Feighner 1979; Amsterdam 1986; Mendels 1986; Overall 1987; Rickels 1987 en Hubain 1990).

Alle studies overziende zijn slechts zeven studies methodologisch goed uitgevoerd (Covi e.a. 1974; Lipman e.a. 1986; Rickels e.a. 1985; Rush e.a. 1985; Goldberg e.a. 1986; Fawcett e.a. 1987 en Remick e.a. 1988). Er is evenwel geen enkele studie die op alle punten voldoet.

### **Placebo-gecontroleerde studies**

Ter beantwoording van de vraag of BZ effectief zijn bij depressie en zo ja, bij welke vorm van depressie, worden de studies geëvalueerd waarin een benzodiazepine met placebo is vergeleken. Bij de depressie in engere zin lijken de KBZ niet effectiever dan placebo. Het betreft overigens slechts vier studies en in alle gevallen ontbreekt informatie over een eventuele voorbehandeling met BZ. Dit betekent dat een mogelijk wel bestaand verschil gemist kan zijn.

Opmerkelijk is dat alprazolam wel effectief is gebleken bij depressie in engere zin. Deze studies zijn methodologisch goed uitgevoerd en betroffen grotendeels ambulante patiënten, vaak via een advertentie geworven. Er is echter geen placebo-gecontroleerd onderzoek verricht naar de effectiviteit van alprazolam bij patiënten met een depressie in engere zin met vitale kenmerken danwel opgenomen depressieve patiënten. Over de werkzaamheid van alprazolam bij deze ernstigere vorm van depressie kan dus geen oordeel worden gegeven.

Bij de patiënten met 'overige depressie' zijn de KBZ wel effectief gebleken. Vanwege het geringe aantal studies (zes) en het feit dat er meestal geen diagnostische criteria worden vermeld, past echter wel enige voorzichtigheid bij het trekken van conclusies. Met alprazolam zijn in dit verband geen studies verricht.

## Vergelijkende studies met TCA

Waar de BZ in vergelijking met placebo effectief zijn gebleken bij depressie in engere zin (alleen alprazolam) en bij 'overige depressie' (KBZ), is het vervolgens van belang de studies te bespreken waarin BZ worden vergeleken met de standaardbehandeling: met TCA.

De algemene conclusie die uit dit overzicht kan worden getrokken, is dat KBZ minder effectief zijn dan TCA bij depressie in engere zin. Overigens werd een gering aantal vergelijkende studies naar dit type depressie verricht en ontbreekt informatie over voorbehandeling betreffende zowel antidepressiva als BZ. Bij ernstige depressie met overwegend (Rickels e.a. 1987) of alleen vitale kenmerken (Goldberg e.a. 1980), danwel endogeen gekarakteriseerd volgens de Newcastle I-schaal (Hubain e.a. 1990) of op basis van een verlengde REM-latentie-tijd (Rush e.a. 1985), bleek alprazolam minder effectief dan TCA. In de studies bij depressie in engere zin zonder vitale kenmerken was alprazolam in zeven gevallen even effectief als TCA. Vier van deze studies waren placebo-gecontroleerd. In één studie was alprazolam minder effectief.

Bij 'overige depressie' bleken KBZ minder effectief dan TCA. Met alprazolam zijn in dit verband slechts twee studies gepubliceerd. De studies betreffende de 'overige depressie' zijn over het algemeen van matige kwaliteit (zie ook commentaar bij tabel 1).

## Symptoomrespons

De gebruikelijke instrumenten voor het meten van de ernst van een depressie, zoals de Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) en de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), meten naast stemming en vitale kenmerken ook andere symptomen zoals angst, onrust en slaapproblemen.

Ook farmaca die geen invloed hebben op de kernsymptomen van een depressie kunnen via een vermindering van met angst of slaap samenhangende symptomen toch een (ogenschijnlijk antidepressief) effect vertonen. Een 'werkelijk antidepressief' effect zou moeten blijken door verbetering van de kernsymptomen, te weten: psychomotorische remming, anhedonie, dagschommeling (stemming 's avonds beter dan 's ochtends) en vermoeidheid/energieverlies (Schatzberg 1978; Johnson 1985).

Hebben BZ effect op deze kernsymptomen of zijn bepaalde symptomen meer gevoelig voor BZ en andere symptomen wellicht meer gevoelig voor TCA? Van de 39 studies rapporteerden 22 de respons van de verschillende symptomen op beide soorten psychofarmaca. Hieruit blijkt dat BZ effectiever zijn dan antidepressiva tegen somatische klachten en antidepressiva over het algemeen een beter effect hebben op

stemming, energieverlies en psychomotorische remming. Beide middelen hebben een gunstige invloed op angst en slaapproblemen. De KBZ zijn dus, in tegenstelling tot TCA, niet effectief tegen de kernsymptomen van depressie.

Met betrekking tot alprazolam is in zes vergelijkende studies naar de respons van individuele symptomen gekeken. In twee studies bleek het tricyclisch middel meer invloed te hebben op stemming en denkproblemen dan alprazolam (Rush e.a. 1985 en Goldberg e.a. 1986), in twee studies bleek alprazolam effectiever tegen angst (Feighner e.a. 1983 en Singh e.a. 1988) en slaapproblemen (Feighner e.a. 1983 en Rickels e.a. 1987). Wat betreft psychomotorische remming werd in geen van de zes studies een verschil gevonden. Al met al kan van alprazolam niet eenduidig worden geconcludeerd dat het geen effect heeft op de kernsymptomen van depressie.

### **Snelheid van intreden van effect en verloop in de tijd**

In 27 van de 39 studies wordt informatie gegeven over de snelheid waarmee het effect van behandeling intreedt. Gemeten over één tot twee weken blijkt bij 16 studies het benzodiazepine effectiever. Acht studies vinden in de eerste twee weken geen verschil en in twee studies blijkt het antidepressivum in die periode effectiever. Echter na drie tot vier weken blijkt het (tri)cyclisch middel in 13 studies effectiever, wordt in 12 studies geen verschil gevonden en is eenmaal het benzodiazepine effectiever. Al met al treedt het effect van een benzodiazepine meestal in de eerste week op en duurt het bij antidepressiva vier tot zes weken voordat een maximaal effect is bereikt. Wat betreft de snelheid van optreden van het effect lijkt er geen verschil tussen KBZ en TBZ.

### **Combinatie van antidepressiva met BZ**

Onder meer op grond van de verschillen in symptoomrespons en de snelheid van het intreden van effect wordt het door sommigen zinvol geacht BZ en antidepressiva met elkaar te combineren. De vraag is nu of combinatietherapie effectiever is dan behandeling met een (tri)cyclisch middel alleen en zo ja, op welke termijn? In tabel 3 worden de resultaten samengevat van acht dubbelblinde studies waarin combinatietherapie werd vergeleken met een antidepressivum of met een antidepressivum plus placebo (Feet e.a. 1985; Johnstone e.a. 1980).

Alle studies hebben een aantal methodologisch zwakke punten welke het trekken van conclusies bemoeilijken. Zo worden in slechts drie studies (Bowen 1978; Feighner e.a. 1979 en Feet e.a. 1985) diagnostische criteria vermeld, wordt in de studies geen of hooguit beperkte informatie gegeven over de eventuele voorbehandeling met antidepressiva en wordt slechts in drie studies (Bowen 1978; Johnstone e.a., 1980 en Feet

Tabel 3: Combinatietherapie

| Auteur              | N   | Diagnose                                                                 | Medicatie en dosering/dag                                                                  | Duur     | Resultaat                                                                                                     | Opmerkingen                                                                                                                                                |
|---------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rickels e.a., 1970  | 243 | Neurotische depressie                                                    | O.a. amitriptyline max. 100 mg; combinatie met chloordiazepoxide max. 40 mg                | 4 wk.    | Bij depressie met hoog angstniveau: combinatie effectiever. Bij depressie met laag angstniveau: geen verschil | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voorbehandeling en uitval<br>Onduidelijke beschrijving resultaten                                      |
| Claghorn e.a., 1971 | 120 | Zowel angst- als depressieve klachten                                    | O.a. protriptyline 15 mg; combinatie met oxazepam 45 mg                                    | 4 wk.    | Geen verschil                                                                                                 | Geen diagnostische criteria<br>Lage dosering protriptyline<br>Geen informatie over voorbehandeling                                                         |
| Hare, 1971          | 40  | Psychoneurotische klachten                                               | Amitriptyline 50-112,5 mg; combinatie met chloordiazepoxide 20-45 mg                       | 5-6 wk.  | Na 2 weken combinatie effectiever, uiteindelijk geen verschil                                                 | Geen diagnostische criteria<br>Geen informatie over voorbehandeling<br>Geen informatie over uitval                                                         |
| Jacobson, 1978      | 95  | Depressie + angst<br>HRSD $\geq 20$                                      | Amitriptyline 75-100 mg; combinatie met chloordiazepoxide 30-60 mg                         | 4 wk.    | Na 3 weken geen verschil, na 4 weken trend t.g.v. amitriptyline                                               | Geen diagnostische criteria<br>Bepaalde informatie over voorbehandeling<br>Lage dosering amitriptyline                                                     |
| Bowen, 1978         | 50  | Feighner criteria voor primaire depressie                                | O.a. amitriptyline, imipramine of desipramine $\geq 150$ mg; combinatie met diazepam 20 mg | 12 dagen | Gemeten volgens BDI: TCA alleen significant effectiever                                                       | Reactieve/neurotische depressie uitgesloten<br>Zeér beperkte informatie over voorbehandeling<br>Drie verschillende antidepressiva<br>Zeér korte studieduur |
| Feighner e.a., 1979 | 279 | Primaire depressie volgens Feighner criteria<br>HRSD (24-item) $\geq 20$ | O.a. amitriptyline 75-150 mg; combinatie met chloordiazepoxide 30-60 mg                    | 4 wk.    | Na 2 weken: combinatie effectiever. Geen duidelijk verschil amitriptyline - combinatie na 4 weken             | Dosering combinatie $>$ dosering amitriptyline<br>Bepaalde informatie over voorbehandeling<br>Hogere uitval % in de amitriptyline-groep (43% versus 25%)   |

| Johnstone<br>e.a.,<br>1980 | 240 | Neurotische angst of<br>neurotische depressie     | O.a. amitriptyline 150 mg;<br>combinatie met diazepam 20<br>mg                      | 4 wk. | Na 2 weken combinatie<br>effectiever, na 4 weken<br>trend t.g.v. amitriptyline<br>clausie                                       | Geen diagnostische criteria<br>Recent voorbehandeld; ex-<br>clusie                                                          |
|----------------------------|-----|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Feet e.a.,<br>1985         | 63  | Primaire depressie vol-<br>gens Feighner criteria | O.a. imipramine 100-200 mg<br>+ placebo; imipramine 100-<br>200 mg + diazepam 10 mg | 8 wk. | Na 4 weken imi + place-<br>bo effectiever, na 8 we-<br>ken geen verschil. Hoge-<br>re plasmaspiegel imi in de<br>diazepamgroep! | Endogene depressie: exclusie<br><br>Geen informatie over voorbe-<br>handeling<br>Geagiteerde depressie: exclu-<br>sie       |
| Fawcett e.a.,<br>1987      | 79  | DSM-III depressie IEZ<br>HRSD (21-item) $\geq 20$ | O.a. desipramine gem. 230<br>mg; combinatie met alprazo-<br>lam gem. 4.6 mg         | 6 wk. | Geen verschil                                                                                                                   | Exclusie: melancholie, suïci-<br>daliteit<br>Geen informatie over voorbe-<br>handeling<br>Geen vermelding % respon-<br>ders |

## Legenda, tabel 1, 2, 3

|       |   |                                               |      |   |                   |
|-------|---|-----------------------------------------------|------|---|-------------------|
| HRSA  | = | Hamilton Rating Scale for Anxiety             | DOX  | = | doxepine          |
| MMPI  | = | Minnesota Multiphasic Personality Inventory   | IMI  | = | imipramine        |
| HRSD  | = | Hamilton Rating Scale for Depression          | AMI  | = | amitriptyline     |
| SCL   | = | Patients Symptom Checklist                    | PRO  | = | protriptyline     |
| BPRS  | = | Brief Psychiatric Rating Scale                | DOT  | = | dothiepine        |
| WPRS  | = | Wittenborn Psychiatric Rating Scale           | FLU  | = | fluvoxamine       |
| Zung  | = | Self-rating Depression Scale of Zung          | DES  | = | desipramine       |
|       |   |                                               | CDZ  | = | chloordiazepoxide |
| BDI   | = | Beck Depression Inventory                     | DZP  | = | diazepam          |
| POMS  | = | Psychiatric Outpatient Mood Scale             | OXA  | = | oxazepam          |
| HSCL  | = | Hopkins Symptom Checklist                     | BRO  | = | bromazepam        |
| CAS   | = | Covi Anxiety Scale                            | LOR  | = | lorazepam         |
| MADRS | = | Montgomery Åsberg Rating Scale for Depression | ALP  | = | alprazolam        |
| CGI   | = | Clinical Global Impression                    | ADI  | = | adinazolam        |
|       |   |                                               | PBO  | = | placebo           |
|       |   |                                               | COMB | = | combinatie        |

e.a. 1985) een adequate (minimum) dosering van het antidepressivum gebruikt.

In één studie blijkt het antidepressivum alleen effectiever (Bowen 1978). Dit verschil is alléén significant, gemeten volgens een zelfbeoordelingsschaal (de Beck Depression Inventory) en niet bij gebruik van de Hamilton Rating Scale for Depression.

In de overige zeven studies is geen significant verschil gevonden. Wel bleek in één studie (Rickels e.a. 1970) combinatietherapie effectiever bij een subgroep van depressieven met een hoog angstniveau.

Bij twee studies bestond er een trend ten gunste van monotherapie (Jacobson 1978; Johnstone e.a. 1980); de overige vier studies rapporteren geen trends. Het is opvallend dat in drie studies (Hare 1971; Feighner e.a. 1979 en Johnstone e.a. 1980) de combinatietherapie wel na twee weken effectiever is, terwijl dit verschil aan het eind van de studie is verdwenen.

De gemiddelde studieduur bedroeg vier tot vijf weken, met een variatie van twee tot acht weken. Dit is een belangrijk punt, daar uit de studies de indruk ontstaat dat combinatietherapie na twee weken effectiever was dan het TCA, terwijl na vier weken geen verschil meer gevonden werd.

De effectiviteit van de combinatiebehandeling op langere termijn (acht weken of langer) is overigens nooit onderzocht. Een door sommigen verondersteld bezwaar dat het gelijktijdig gebruik van BZ de effectiviteit van antidepressiva op de lange duur zou verminderen (Bowen 1978; Schatzberg 1978 en Lipman e.a. 1986), kan op grond van de beperkte duur van de beschikbare studies bevestigd noch ontkend worden.

Hetzelfde geldt voor de veronderstelling dat langerdurend benzodiazepinegebruik zou leiden tot een chronisch beloop van depressie (Weissman en Klerman 1977; Schatzberg en Cole 1978; Johnson 1985). Het enige dat redelijk is aangetoond, is dat BZ als co-medicatie van nut kunnen zijn gedurende de eerste twee à drie weken van behandeling met TCA.

## Discussie

Van KBZ is in tegenstelling tot TCA geen effectiviteit bij de behandeling van depressie in engere zin (volgens Research Diagnostic Criteria, Feighner criteria, danwel DSM-III-R criteria) aangetoond; ze zijn wel in enige mate effectief bij 'overige depressie', hoewel ook bij deze vormen van depressie minder dan TCA.

Bij analyse op symptoomcluster-niveau blijken KBZ niet werkzaam op de kernsymptomen van depressie, maar wel op somatische en angstklachten. TBZ (met name alprazolam) bleken wel effectief bij de behandeling van depressie in engere zin. Men moet hierbij echter wel bedenken dat het in alle gevallen studies met ambulante patiënten betrof, veelal



via een advertentie geworven, en dat patiënten met ernstige depressies (bipolaire affectieve stoornis, psychotische depressie, suïcidaliteit) in de meeste studies waren uitgesloten.

In die studies waarin grotendeels of uitsluitend patiënten met ernstige of vitale depressies waren betrokken, bleken TCA wel effectiever dan alprazolam.

Al met al concluderen wij dat monotherapie met een benzodiazepine alleen te overwegen valt bij patiënten met een niet ernstige depressie, waarbij angstklachten duidelijk aanwezig zijn. Gezien de nadelen van langdurig benzodiazepinegebruik is toepassing langer dan twee maanden niet aan te raden. Wanneer langere behandeling nodig is zijn antidepressiva te overwegen. Hetzelfde geldt wanneer de klachten na afbouw van BZ recidiveren.

Met betrekking tot combinatietherapie wordt geen verschil in effectiviteit gevonden ten opzichte van de behandeling met een TCA alleen. BZ kunnen als co-medicatie echter wel van nut zijn – gedurende de eerste twee à drie weken van behandeling – wanneer het (tri)cyclisch middel nog geen of onvoldoende effect heeft. Of het antwoord is na zes tot acht weken met de combinatie door te gaan, is nooit onderzocht!

Met dank aan Hilly Broer-'t Lam voor de tekstverwerking.

### Literatuurlijst (verkorte versie)

- Brink, W. van den, e.a. (1991), Mental health intervention programs in primary care: their scientific basis. *Journal of Affective Disorders* (in druk).
- Johnson, D.A.W. (1985), The use of benzodiazepines in depression. *British Journal of Clinical Pharmacology* 19, 315-355.
- Keller, M.B., e.a. (1982), Treatment received by depressive patients. *Journal of the American Medical Association* 248, 1848-1855.
- Nolen, W.A. (1986), *Behandeling van depressie*. Proefschrift. Van Gorcum, Assen/Maastricht.
- Ormel, J., e.a. (1991), Recognition, management and course of anxiety and depression in general practice. *Archives of General Psychiatry* (in druk).
- Schatzberg, A.F., en J.O. Cole (1978), Benzodiazepines in depressive disorders. *Archives of General Psychiatry* 35, 1359-1365.
- Weissmann, M.M., en G.L. Klerman (1977), The chronic depressive in the community: unrecognized and poorly treated. *Comprehensive Psychiatry* 18, 523-532.
- Weissmann, M.M., J.K. Myers en W.D. Thompson (1981), Depression and its treatment in a US urban community – 1975-1976. *Archives of General Psychiatry* 38, 417-421.

Een volledige literatuurlijst waarin alle vergelijkende studies zijn opgenomen is op aanvraag verkrijgbaar bij de auteurs.

### Summary: Is there a place for benzodiazepines in the treatment of depression?

Although tricyclic antidepressants are considered the treatment of choice in major depression, patients more often receive benzodiazepines than tricyclic antidepressants.

All studies, comparing the efficacy in depression of benzodiazepines versus placebo, tricyclics or both, are reviewed.

The use of benzodiazepines as monotherapy in depression is not supported, however benzodiazepines can be useful in combination with tricyclic antidepressants, especially during the first weeks of treatment. Until now a specific other place for alprazolam in major depression has not been demonstrated.

---

De auteurs zijn respectievelijk als psychiater verbonden aan de RIAGG Rijnmond Noord-West te Rotterdam, als psychiater aan het Psychiatrisch Centrum Bloemendaal en het Instituut voor Patiëntgebonden Psychiatrisch Onderzoek te Den Haag, en als psychofarmacoloog aan het Instituut voor Patiëntgebonden Psychiatrisch Onderzoek te Den Haag.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 19-12-1991.