

CI Depressie: anti-epileptica

5042

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor
 SNRI: selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor
 GAD: generalized anxiety disorder
 UMD: unipolar major depression
 TRD: treatment resistant depression

Datum literatuursearch: 30/11/2022

CONCLUSIE

Het bewijs dat anti-epileptica depressie kunnen verergeren is niet overtuigend. Daarentegen geven overgrote deel van de beschikbare studies aan dat anti-epileptica verbetering geeft van de depressieve klachten. Anti-epileptica worden daarom niet bewaakt.

Ontkrachtend bewijs

Het overgrote deel van de gedane studies vond een verbetering van de depressie bij het behandelen met een anti-epilepticum. Hieronder vielen clonazepam, gabapentine, pregabaline, valproïnezuur en topiramaat. [Morishita, Ghabrash, Arnold, Mowla, Nickel, Carpenter, Martin]
 Een systematische review vond dat carbamazepine, lamotrigine en valproïnezuur effectief zijn als add-on medicatie bij depressie. Voor gabapentine en fenytoïne werd geen verbetering in depressie gezien. [Vigo 2009]
 Twee studies vonden geen effect op depressie bij ethosuximide en pregabaline. [Zhang, Fountoulakis]

Verhoogd risico

Een observationele studie vond bij gebruik van anti-epileptica een verhoogd risico op suïcide bij patiënten met depressie zonder epilepsie, maar niet bij patiënten met depressie en epilepsie. [Arana]
 Het bewijs voor verergering van suïcide/suïcidale gedachten bij depressieve patiënten door anti-epileptica is beperkt tot de observationele studie van Arana 2010. Het bewijs voor verergering van depressie door anti-epileptica is beperkt tot de observationele studie met topiramaat. [Carpenter]
 Andere studies vinden een verbetering van de depressie, en anti-epileptica worden bovendien als add-on medicatie gebruikt bij depressie.

De fabrikant van clonazepam benoemt dat depressie kan voorkomen tijdens de behandeling, maar ook kan komen door het onderliggend ziektebeeld. De fabrikanten van lamotrigine en levetiracetam hebben opgenomen dat een bipolaire depressie kan verergeren bij gebruik van deze middelen. Hier is echter geen bewijs voor gevonden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Case-reports zijn niet opgenomen in dit rapport i.v.m. de overmaat aan studies.
 In deze uitwerking ligt de focus op het gebruik van anti-epilepticum voor een andere indicatie dan epilepsie door patiënten met depressie
 Studies bij patiënten met epilepsie zijn geëxcludeerd vanwege de wisselwerking tussen epilepsie en comorbide depressie. Bovendien worden de antidepressiva bewaakt bij CI epilepsie omdat deze middelen de aanvalsdrempel kunnen verlagen.

PICO

P(atient)	Patiënt met depressie
I(ntervention)	Brivaracetam, carbamazepine, cenobamaat, clonazepam, ethosuximide, felbamaat,

	fenobarbital, fenytoïne, gabapentine, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, pregabaline, primidon, rufinamide, stiripentol, sultiam, topiramaat, valproïnezuur, vigabatrine, zonisamide
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder depressie)
O(utcome)	Invloed op depressie

Zoektermen:

PUBMED: (depressive disorder) AND (brivaracetam OR carbamazepine OR cenobamate OR clonazepam OR ethosuximide OR felbamate OR phenytoin OR gabapentin OR phenobarbital OR lacosamide OR lamotrigine OR levetiracetam OR oxcarbazepine OR perampanel OR pregabalin OR primidone OR rufinamide OR stiripentol OR sultiam OR topiramate OR valproate OR vigabatrine OR zonisamide)

Filter: 2015-2022, human, English

EMBASE: 'depression'/mj AND ('brivaracetam'/mj OR 'carbamazepine'/mj OR 'cenobamate'/mj OR 'clonazepam'/mj OR 'ethosuximide'/mj OR 'felbamate'/mj OR 'phenobarbital'/mj OR 'phenytoin'/mj OR 'gabapentin'/mj OR 'lacosamide'/mj OR 'lamotrigine'/mj OR 'levetiracetam'/mj OR 'oxcarbazepine'/mj OR 'perampanel'/mj OR 'pregabalin'/mj OR 'primidone'/mj OR 'rufinamide'/mj OR 'stiripentol'/mj OR 'sultiam'/mj OR 'topiramate'/mj OR 'valproic acid'/mj OR 'vigabatin'/mj OR 'zonisamide'/mj) AND [2015-2022]/py

filter: human

Dit is een herziening van een rapport uit 2015. Er is daarom gezocht vanaf 2015. Relevante literatuur uit het eerdere rapport is ook opgenomen.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Martin JC, Gainer D. Psychiatric Uses of Gabapentin. Innov Clin Neurosci. 2022 Jul-Sep;19(7-9):55-60. Systematische review	N=27	Resultaten - Er is gekeken naar bewijs voor het gebruik van gabapentine bij psychiatrische aandoeningen, waaronder depressie. - Er werd een retrospectieve studie bij patiënten met MDD geïncludeerd, waarbij de patiënten gemiddeld 15 weken gabapentine 300-1800 mg/dag kregen. Depressieschalen verbeterden bij 10 patiënten t.o.v. de baseline.
Arana A et al. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. N Engl J Med 2010;363:542-51. Observationele studie	n=38642	Resultaten - Gegevens werden geanalyseerd van 477.824 depressiepatiënten zonder zelfmoord in de familie of een eerdere zelfmoordpoging, waarvan 38.642 patiënten carbamazepine, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabaline, tiagabine, topiramaat, valproïnezuur en/of zonisamide gebruikten (7.870 voor epilepsie en 30.772 voor andere indicaties). - De gemiddelde follow-up was 6 jaar. OR's werden berekend uit aparte casecontrol-analyses. In de case-control-analyses konden niet aan alle casus controles worden toegekend. - De incidentie van het aantal zelfmoord(poging)en voor de depressiepatiënten zonder epilepsie was 129,1 per 100.000 persoonsjaren voor niet-gebruikers van anti-epileptica en 177,3 per 100.000 persoonsjaren voor gebruikers van antiepileptica. Gebruik van anti-epileptica verhoogde het risico op een zelfmoord(poging) bij patiënten met depressie (OR = 1,65, 95% BI: 1,24-2,19). - De incidentie van het aantal zelfmoord(poging)en voor de depressiepatiënten met epilepsie was 171,2 per

		100.000 persoonsjaren voor niet-gebruikers van anti-epileptica en 249,7 per 100.000 persoonsjaren voor gebruikers van antiepileptica. • Gebruik van anti-epileptica leidde niet tot een significante verhoging van het risico op een zelfmoord(poging) bij patiënten met depressie en epilepsie: OR = 1,24 (95% BI: 0,56-2,72). Opmerkingen auteurs • Het is niet bekend of het gebruik van anti-epileptica of de indicatie voor het antiepilepticagebruik, de oorzaak is van het toegenomen risico.
--	--	---

Ontkrachtend bewijs

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Vigo DV et al. Anti-convulsants in the treatment of major depressive disorder: an overview. Harv Rev Psychiatry 2009;17:231-41. Systematische review	N= ?	Resultaten • In de systematische review zijn 40 studies (12x carbamazepine, waarvan 3 geblindeerd en gecontroleerd; 11x valproïnezuur; 9x lamotrigine, waarvan 3 geblindeerd en gecontroleerd; 3x gabapentine; 3x topiramaat, waarvan 1 geblindeerd en gecontroleerd; 2x fenytoïne, beide geblindeerd en gecontroleerd) geïncludeerd die keken naar de behandeling van acute episodes en terugkeer van depressie met anti-epileptica. Studies met sedatieve anti-epileptica werden niet meegenomen. • Enkele van de geblindeerde en gecontroleerde studies, evenals 7 studies van mindere kwaliteit, suggereren effectiviteit van carbamazepine, lamotrigine en valproïnezuur, vooral als toevoeging aan antidepressiva. • 20 casus of studies met minder dan 10 patiënten suggereren dat deze anti-epileptica nuttig kunnen zijn als toevoeging aan antidepressiva, vooral bij de behandeling van prikkelbaarheid en agitatie. • Voor gabapentine, fenytoïne en topiramaat werd geen bewijs voor antidepressieve werking gevonden.
Morishita S. Clonazepam as a therapeutic adjunct to improve the management of depression: a brief review. Hum Psychopharmacol 2009;24:191-8. Systematische review	N=691	Resultaten • In 16 casus en studies met in totaal 691 patiënten is een antidepressief effect van clonazepam gevonden. In de studies leidde clonazepam tot een respons bij 43-84% van de patiënten. • Veel van de patiënten hadden een depressie die niet of onvoldoende reageerde op conventionele antidepressiva. • In 14 van de casus en studies werd clonazepam toegevoegd aan bestaande medicatie.
Ghabrash MF, Comai S, Tabaka J, Saint-Laurent M, Booi L, Gobbi G. Valproate augmentation in a subgroup of patients with treatment-resistant unipolar depression. World J Biol Psychiatry. 2016;17(2):165-70. Klinische studie	N=14	Resultaten • Er werd onderzocht of valproïnezuur antidepressief effect heeft bij patiënten met TRD. De patiënten kregen valproïnezuur 375-1000 mg/dag bovenop hun al bestaande antidepressieve behandeling. • Klinische verbetering werd na 1, 4 en 7 maanden getest met twee depressieschalen (MADRS en CGI). • De MADRS-score was zowel na 1 (p<0,001), 4 (p<0,001) en 7 (p<0,001) maanden significant gedaald en kwamen in de buurt van remissiewaarden. • Ook de CGI-scores waren gedaald.

Arnold LM, Sarzi-Puttini P, Arsenault P, Khan T, Bhadra Brown P, Clair A, Scavone JM, Driscoll J, Landen J, Pauer L. Efficacy and Safety of Pregabalin in Patients with Fibromyalgia and Comorbid Depression Taking Concurrent Antidepressant Medication: A Randomized, Placebo-controlled Study. J Rheumatol. 2015 Jul;42(7):1237-44. Cross-over RCT	N=181	Resultaten • Er is gekeken wat het effect van pregabaline en placebo is bij patiënten met fibromyalgie die ook SSRI's gebruikten voor depressie, wat het effect van pregabaline was op de depressie t.o.v. placebo. • Gedurende 6 weken kregen patiënten pregabaline (300-450 mg/dag) of placebo, en wisselden daarna. • Pregabaline verbeterde de schalen voor depressie significant (verschil -0,95 en -0,88, $p < 0,0001$ en $p = 0,0005$ resp.)
Mowla A et al. Topiramate augmentation in patients with resistant major depressive disorder: a double-blind placebocontrolled clinical trial. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35:970-3. RCT	n = 26	Resultaten • Er werden 26 patiënten met ernstige depressie gedurende 8 weken behandeld met topiramaat en 27 met placebo, naast de actuele antidepressieve medicatie. • De geselecteerde patiënten hadden onvoldoende gereageerd op tenminste 8 weken behandeling met een SSRI en ten minste 1 eerdere episode van depressie gehad. • Gestart werd met 25 mg topiramaat per dag. Dit werd in stappen van 25 mg per week verhoogd tot gemiddeld 173,15 mg per dag in 2 doses. • De gemiddelde daling van de HAM-D-score (Hamilton Depression Rating Scale) was voor de topiramaatgroep 32,0% en voor de placebogroep 5,5% (niet significant). • 12 patiënten in de topiramaatgroep werden gerekend tot de 'responders' versus 0 in de placebogroep. Opmerkingen auteurs • De tekortkomingen van de studie zijn de korte duur en het kleine aantal patiënten.
Nickel C et al. Topiramate in the treatment of depressive and anger symptoms in female depressive patients: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. J Affect Disord 2005;87:243-52. RCT	N=32	Resultaten • 64 vrouwen, ouder dan 18 jaar, met terugkerende milde of matige episodes van depressie werden gedurende 10 weken behandeld met topiramaat of placebo, startend met 50 mg topiramaat per dag. Dit werd verhoogd tot 200 mg per dag in de 5e week. • De mate van verandering tussen uitgangswaarde en eindwaarde was voor de topiramaatgroep op bijna alle schalen groter dan voor de placebogroep. Het verschil in verandering in score op de Hamilton Depression Scale was -4,0 (95% BI: -6,1;-1,9). Opmerkingen auteurs • De auteurs zien de kleine groep patiënten, het ontbreken van mannen en patiënten met ernstige episodes van depressie en de korte duur als beperkingen van de studie. • Ze concluderen dat topiramaat nuttig en veilig lijkt voor behandeling van depressieve symptomen en

		boosheid bij vrouwen met milde of matige episodes van terugkerende depressie.
Carpenter LL et al. Do obese depressed patients respond to topiramate? A retrospective chart review. J Affect Disord 2002;69:251-5. Retrospectief statusonderzoek	n = 16	Resultaten • Er werden gegevens geïnccludeerd van 16 vrouwelijke patiënten met depressie en obesitas die waren behandeld met topiramaat. • De initiële dosis was 25-100 mg per dag. Dit werd verhoogd tot maximaal 400 mg per dag in meerdere doses (gemiddeld 277±101 mg per dag). De medicatie die daarnaast gebruikt werd, werd voortgezet. De behandelduur was 1-40 weken, gemiddeld 17,7±13,4 weken. • De IDS-SR (Inventory for Depressive Symptomatology-Self Report) liet een daling van de totale score zien (beginscore 44±15, eindscore 33±13), hoewel slechts bij 2 van de 11 patiënten (18%) de score ≥ 50% was gedaald. Ook de CGI-score (Clinical Global Impressions) verbeterde significant voor de acute fase (beginscore 4,0±0,6, eindscore 3,5±0,9) en de verlengde fase (beginscore 3,9±0,6, eindscore 3,3±1,0). • Uiteindelijk was 44% (7/16) van de patiënten 'responder'. Van de 'nonresponders' werden 4 patiënten gerekend tot 'minimally worse' en 1 tot 'very much worse'.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van anti-epileptica op het ontstaan van depressie en die het effect van anti-epileptica vergeleken tussen patiënten met en zonder depressie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Zhang K, Jia G, Xia L, Du J, Gai G, Wang Z, Cao L, Zhang F, Tao R, Liu H, Hashimoto K, Wang G. Efficacy of anticonvulsant ethosuximide for major depressive disorder: a randomized, placebo-control clinical trial. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2021 Apr;271(3):487-493. RCT	Resultaten • Er is gekeken naar het antidepressieve effect van ethosuximide bij onbehandelde patiënten met MDD (n=40) in vergelijking met placebo. • Patiënten ontvingen in de acute studie 3 doses ethosuximide (500,1000 of 1500 mg) (n=20) of placebo (n=20). In de herhaalde blootstellingsstudie kregen patiënten ethosuximide 1500 mg/dag (n=20) of placebo (n=20) voor 2 weken. Er werden verschillende depressietesten gedaan na afloop. • Er werden in de acute studie geen significante verschillen gezien in depressie en angst t.o.v. placebo. Ook in de herhaalde blootstellingsstudie werd geen significant verschil gezien.
Fountoulakis KN, Karavelas V, Moysidou S, Mavridis D, Pasiadis K, Petalidou N, Nimatoudis I, Kasper S. Efficacy of Add-on Pregabalin in the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder and Unipolar Major Depression With an Early Nonresponse to Escitalopram: A Double-Blind Placebo-Controlled	Resultaten • Er is gekeken naar de effectiviteit van add-on pregabaline ten opzichte van placebo bij patiënten met GAD en comorbide UMD (n=11) die eerder niet hebben gereageerd op escitalopram. • Patiënten kregen pregabaline 75-600 mg/dag of placebo (n=8) gedurende 8 weken. Na deze 8 weken werd gekeken of er een verschil was in verschillende testen, waaronder de CES-D (test voor de mate van depressie). • Er werd geen verschil gevonden in de mate van depressie tussen de pregabaline- en controlegroep. Opmerkingen auteurs

Study. Pharmacopsychiatry. 2019 Jul;52(4):193-202. RCT	• Er werd een lage dosering pregabaline gebruikt in dit onderzoek, waardoor mogelijke effecten van pregabaline zijn gemist. • Veel patiënten stopten met de trial, waardoor een verslechtering of verbetering van GAD of UMD gemist kan zijn.
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
MULTIDISCIPLINAIRE RICHTLIJN DEPRESSIE (3E REVISIE, 2013) Versie 1.0 NHG, Trimbos instituut.	6.12 Stemmingsstoornissen door gebruik van (genees)middelen(versie 2005) Richtlijntekst: VERSIE 2005 Als sprake is van gebruik of misbruik van een genees- of genotmiddel of een ander middel en de depressie ontstond tijdens recent gebruik of het recent staken of verminderen van het gebruik van het betreffende middel, wordt de diagnose „stemmingsstoornis door een middel' gesteld. Het gebruik van of het minderen dan wel stoppen van het middel heeft etiologisch een verondersteld verband met de stoornis. Het kan gaan om de volgende middelen: Antihypertensiva (reserpine, propranolol, clonidine, methyldopa) Anti-arrhythmica (digitalis, procainamide) Anticholesterolmiddelen (cholestyramine, pravastatine) Hormonen (corticosteroïden, anabole steroïden, orale anticonceptiva) Chemotherapeutica (methotrexaat, vincristine, asparaginase, procarbazine, interferon) Antibiotica (ampfotericine, cycloserine, dapson, ethionamide) Malariamiddelen (mefloquine) H2-receptorantagonisten (cimetidine, ranitidine) <u>Anti-epileptica (fenobarbital)</u> Psychofarmaca (antipsychotica, sedativa, hypnotica en/of anxiolytica)

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC brivaracetam^ 09/10/2020	Rubriek 4.8 bijwerkingen Vaak: depressie
SPC carbamazepine 29/04/2022	Rubriek 4.8 bijwerkingen Zelden: depressie
SPC cenobamaat* 26/03/2021	Geen relevante informatie
SPC clonazepam 16/08/2022	Rubriek 4.8 bijwerkingen Depressie kan voorkomen bij patiënten die behandeld worden met Clonazepam Sandoz, maar het kan ook geassocieerd zijn met het onderliggend ziektebeeld. Pre-existente depressie kan manifest worden gedurende het gebruik van benzodiazepinen
SPC felbamaat ' 01/06/2021	Rubriek 4.8 bijwerkingen Soms: depressie
SPC fenobarbital + 23/11/2022	Rubriek 4.4 waarschuwingen Terughoudendheid is gebonden bij lever- en/of nierfunctiestoornissen, bij een ernstige respiratoire insufficiëntie en <u>bij depressieve</u> en suïcidale patiënten

SPC lamotrigine “ 26/01/2022	Rubriek 4.4 waarschuwingen Patiënten met een bipolaire aandoening <u>kunnen een verergering van hun symptomen van depressie</u> en/of het optreden van zelfmoordneiging ervaren, of ze nu medicatie gebruiken voor de bipolaire aandoening (inclusief Lambipol) of niet. Daarom moeten patiënten die Lambipol voor bipolaire aandoening krijgen, nauwkeurig gecontroleerd worden op klinische verergering (waaronder het ontwikkelen van nieuwe symptomen) en zelfmoordneiging, vooral in het begin van een behandeling, of als de dosering wordt gewijzigd.
Pentobarbital~	Geen SPC beschikbaar
SPC topiramaat 20/04/2022	Rubriek 4.4 waarschuwingen Stemmingsstoornissen/depressie Tijdens behandeling met topiramaat is een verhoogde incidentie van stemmingsstoornissen en depressie waargenomen Rubriek 4.8 bijwerkingen Zeer vaak: depressie
SPC vigabatrine 13/01/2021	<u>Depressie was een veel voorkomende reactie in klinische onderzoeken maar het bleek zelden nodig de vigabatrine therapie om deze reden te beëindigen.</u>
SPC zonisamide 21/12/2009	Rubriek 4.8 bijwerkingen Zeer vaak: depressie

* geldt ook voor ethosuximide, perampanel, primidon, runifamide, stiripentol, valproïnezuur

^ geldt ook voor locosamide, levetiracetam, oxcarbazepine, vigabatrine

“ geldt ook voor levetiracetam

‘ geldt ook voor pregebaline

~ geldt ook voor sultiam

+ geldt ook voor vigabatrine

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	4 april 2023