De werkzaamheid en de veiligheid van trazodon en mirtazapine bij slapeloosheid bij volwassenen: een systematische review

Haio: Vanderbauwhede Bert , U.G.
Promotor: VAN LEEUWEN Ellen , U.G.
Praktijkopleider: Cooreman Etienne , FERMON Pascal , LAMBRECHT Emy , LECLUYSE Katrien , VAN INNIS Benoit

Context: Ongeveer 1/3 van de volwassen bevolking zou ooit symptomen van slapeloosheid vertonen en bij 6-10% van de bevolking spreken we zelfs van een slaapstoornis met belangrijke gevolgen overdag. Het is dan ook een veelvoorkomende klacht in de huisartsenpraktijk. Slapeloosheid heeft tal van negatieve gevolgen, zowel voor de patiënt zelf, als voor de maatschappij. Adviezen geven over slaaphygiëne en andere niet-medicamenteuze maatregelen zoals cognitieve gedragstherapie vormen de hoeksteen in de behandeling van slapeloosheid, maar vergen tijd en geduld en zijn soms moeilijk toegankelijk. Daarom wordt er vaak naar slaapmedicatie gegrepen. Volgens recente cijfers gebruikt 1/5 van de Belgen benzodiazepines of Z-producten voor verschillende aandoeningen, waaronder ook slapeloosheid. Helaas hebben deze geneesmiddelen veel (gevaarlijke) bijwerkingen en zijn ze bovendien verslavend. Op zoek naar een veiliger en minder verslavend alternatief worden vaak sederende antidepressiva zoals trazodon en mirtazapine geprobeerd, maar dit gebruik is off-label.

Onderzoeksvraag: Het doel van deze systematische review is om de beschikbare literatuur over trazodon en mirtazapine bij slapeloosheid samen te vatten en na te gaan wat het effect op slapeloosheid is en wat de veiligheid van deze sederende antidepressiva is.

Methode: Na het opstellen van inclusie- en exclusiecriteria werden, aan de hand van zorgvuldig gekozen trefwoorden, zoekopdrachten uitgevoerd in PubMed, EMBASE, Web of Science en de Cochrane Library. Op 19 september 2023 werden de resultaten van de zoekopdracht geïmporteerd in EndNote en duplicaten werden verwijderd. Vervolgens screenden twee auteurs onafhankelijk de overgebleven artikelen.

Resultaten: 3132 resultaten werden doorgenomen en 30 RCT’s voldeden uiteindelijk aan de inclusiecriteria. Er waren 22 RCT’s over trazodon, 4 RCT’s over mirtazapine, 3 RCT’s over esmirtazapine en 1 RCT ging over zowel trazodon als mirtazapine. Verschillende studies die trazodon onderzochten, toonden aan dat het de totale slaapduur, slaap latentie en de wakkere tijd na het slapengaan kan verbeteren en dat deze meer uitgesproken waren bij primaire insomnie dan bij secundaire insomnie. Bovendien verbeterde het ook de resultaten van subjectieve slaapenquêtes. Zowel bij acute als chronische inname werden gelijkaardige resultaten gevonden voor zowel objectieve als subjectieve uitkomsten. Het ziet ernaar uit dat trazodon positieve effecten heeft bij acute toediening, zelfs wanneer het slechts éénmaal werd toegediend en deze effecten blijven aanwezig wanneer het chronisch wordt gebruikt. De meest gebruikte dosissen waren 50mg en 100mg. Trazodon bleek in de onderzochte studies relatief veilig te zijn. De meest voorkomende bijwerkingen waren slaperigheid ‘s morgens, duizeligheid, misselijkheid en hoofdpijn. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld na gebruik van trazodon. Enkele studies die mirtazapine onderzochten, allen bij patiënten met secundaire insomnia, toonden aan dat mirtazapine de totale slaapduur, slaap latentie, tijd wakker na het slapengaan en subjectieve slaapscores kan verbeteren. De studies gebruikten verschillende dosissen (15-60mg). De veiligheid van deze stof was relatief goed in de onderzochte studies. Er werd één ernstige bijwerking gemeld: één patiënt had last van overmatige sedatie na enkelvoudige inname. Andere vaak voorkomende bijwerkingen waren gewichtstoename, slaperigheid en sinusitis. De effecten en veiligheid van trazodon en mirtazapine

leken vergelijkbaar met die van benzodiazepines en Z-producten, maar tolerantie en verslavende eigenschappen werden nog onvoldoende onderzocht.

Conclusie: Zowel trazodon als mirtazapine tonen potentieel om (symptomen van) slapeloosheid te verbeteren, met name bij patiënten met comorbiditeiten of wanneer eerstelijnsbehandeling onvoldoende of niet mogelijk is. Voor trazodon is het beschikbare bewijs uitgebreider: meerdere RCT’s tonen aan dat het, vooral in een acute setting en bij lage doseringen (50–100 mg), doeltreffend kan zijn en het lijkt ook relatief veilig te zijn. Het huidige bewijs blijft echter beperkt en er wordt voorgesteld dat grootschalige en kwalitatieve RCT's worden uitgevoerd om een definitieve uitspraak te doen over de effectiviteit en veiligheid van trazodon en mirtazapine voor de eerstelijnsbehandeling van slapeloosheid. Met name de mogelijke ontwikkeling van tolerantie en het verslavingspotentieel zijn nog onvoldoende onderzocht en er zijn nog te weinig studies die vergelijken met de huidige eerstelijnsbehandeling.