

Medikamentell behandling av søvnproblemer

Pål-Didrik Hoff Roland, cand.pharm.
RELIS fagseminar – 6. november 2018

RELIS Midt-Norge

Avd. Klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital
E-mail: RELIS@legemidler.no
Telefon: 72 82 91 10

RELIS

Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell

Hvilke søvnsykdommer har vi?

Insomni

Innsøvningsproblemer, nattlig/tidlig oppvåkning

Døgnrytmelidelser

Forsinket søvnfaselidelse, jet-lag **Lysterapi, melatonin**

Søvnrelaterte bevegelseslidelser

Urolige ben (restless legs) **Dopaminagonister**

Sentrale hypersomnilidelser

Ekstrem søvnighet, narkolepsi **Amfetaminer, modafinil**

Søvnrelaterte respirasjonslidelser

Obstruktiv søvnapné **CPAP**

Parasomnier

Søvnjengeri, marerittlidelse **Søvnhygiene (klonazepam)**

RELIS

Hvilke legemidler har vi?

N	NERVESYSTEMET
N05	Psykoletika
N05C	Hypnotika og sedativer
N05C D	Benzodiazepinderivater
N05C D02	Nitrazepam
	Apodorm Actavis tabl.
	Mogadon Meda tabl.
N05C D08	Midazolam
	Buccolam Shire munnvann
	Midazolam Accord Accord Healthcare inf./inj.
	Midazolam B. Braun Braun inj.
	Midazolam Panpharma Panpharma inj.
N05C F	Benzodiazepinlignende midler
N05C F01	Zopiklon
	Imovane sanofi-aventis tabl.
	Imovane Orifarm Orifarm tabl.
	Zopiclone Actavis tabl.
	Zopiklon Mylan tabl.
	Zopitin Vitabalans tabl.
N05C F02	Zolpidem
	Stilnoct sanofi-aventis tabl.
	Zolpidem Aurobindo Aurobindo tabl.
	Zolpidem Vitabalans Vitabalans tabl.
N05C H	Melatoninreseptoragonister
N05C H01	Melatonin
	Circadin Neurim depottabl.
N05C M	Andre hypnotika og sedativer
N05C M-	Pasjonsblomst
	Pascoffair Pascoe tabl.
	Sedix Tilman tabl.
N05C M02	Klometiazol
	Heminevriin Cheplapharm kaps., mikst.
N05C M05	Skopolamin
	Skopolamin NAF Apotek inj.*
N05C M09	Valerianarot
	Valerianatinktur NAF Apotek dråper*
	Valerina Forte Pharbio Medical tabl.
	Valerina Natt Pharbio Medical tabl.
N05C M18	Deksmedetomidin
	Dexdor Orion kons. til inf.

Benzodiazepiner

- Nitrazepam
- Midazolam

Andre andre...

- Alimemazin (Vallergan®)
- Doksylamin (Zonat®)
- (Lavdose) kvetiapin

«Z-hypnotika»

- Zopiklon
- Zolpidem

Tredje andre...

- Ramelteon (Rozerem®)
- Tasimelteon (Hetlioz®)
- Suvorexant (Belsomra®)
- Doksepin (Sinequan®)

- Melatonin

Andre

- Pasjonsblomst
- Valerianarot

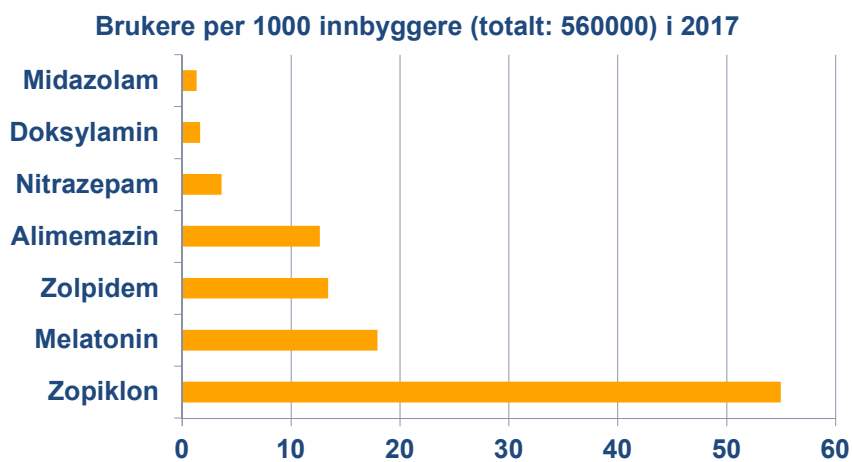
RELIS

«Sovemidler»

- Anxiolytika
 - Hormoner
 - Flora...
 - Antihistaminer
 - Antipsykotika
 - Hormonanaloger
 - Antidepressiva

RELIS

Hvilke legemidler bruker vi?



www.reseptregisteret.no

RELIS

Z-hypnotika vs. benzodiazepiner

- Felles virkningsmekanisme og lik effekt
- Felles bivirkninger og risiko
 - Muligens mindre uttalt for z-hypnotika
- Z-hypnotika har kortere halveringstid
 - Mindre «hangover»
 - Forverrer seponeringsreaksjoner
- Effektive ved kortvarig bruk (dager-uker)

Mellingsæter et al (2006)

RELIS

Z-hypnotika

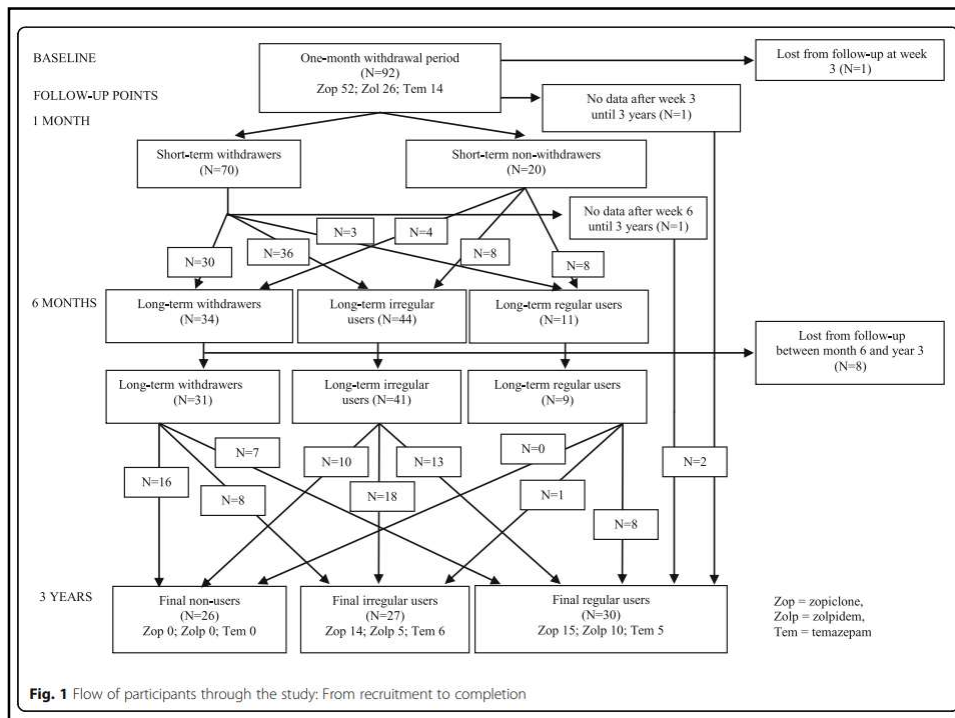
- Seponering av Z-hypnotika med psykososial støtte
 - N=92; 52 zopiklon, 26 zolpidem, 14 temazepam

	Brukte ingen	Av og til	Hver dag
6 måneder	37%	48%	12%
3 år	28%	29%	33%

- Seponering
 - Bedret muskelstyrke og balanse raskt
 - Ga liten eller ingen bedring i kognitiv funksjon
- Melatoninbruk etter seponering
 - Ingen effekt på seponeringssymptomer
 - Ingen sammenheng med Z-hypnotikabruk etter 3 år
 - 27% av de som hadde klart å slutte brukte melatonin etter 3 år

Puustinen et al (2018)

RELIS



Vanedannende

- **Nasjonal faglig veileder vanedannende legemidler – rekvirering og forsvarlighet**
- «Det burde være unødvendig å bruke de midlene som det må søkes godkjenningfritak for, da den kliniske effekten av samtlige av disse legemidlene, er nokså lik.»
- «Behandlere må vise respekt for pasientens symptomer og opplevde plager.»
- «Rekvirent skal informere om mulige bivirkninger herunder toleranseutvikling, abstinens og risiko for avhengighet.»

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/vanedannende-legemidler>

RELIS

Toleranse

- Toleranse oppstår relativt raskt for benzodiazepiner og Z-hypnotika, ofte i løpet av få uker.
- Toleranse inntreffer gjerne først for den søvngivende virkningen.
- Det utvikles mindre grad av (ingen?) toleranse for reduksjon av kognitive og psykomotoriske funksjoner ved langtids bruk.
- Reduserte kognitive og psykomotoriske funksjoner kan også henge igjen i relativt lang tid etter avsluttet behandling. Økt falltendens.
- Når pasienten trapper ned eller slutter med legemidlene vil den kroniske toleranseutviklingen føre til dårligere søvn.

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/vanedannende-legemidler>

RELIS

Forskrivning

- Retningslinjen: «Annengangsresepter og eventuell senere fornyelse av resept på vanedannende legemidler bør skje ved konsultasjon hos fastlegen ... For vanedannende legemidler bør telefonresepter unngås.»
- Sundseth et al (2018): «BZO-drugs are frequently (62%) issued during indirect GP-patient contacts (phone/mail) and in relatively large quantities, indicating regular or long-term use.»
- (148 fastleger, åtte måneder i 2008)...
- Hypnotika *frarådes* ved kronisk insomni fordi effekten taper seg etter få uker og det er risiko for å utvikle avhengighet.

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/vanedannende-legemidler>

RELIS

Melatonin

- Circadin® er eneste markedsførte (=godkjente) melatoninpreparat.
- Monoterapi til kortvarig behandling av primær insomni karakterisert ved dårlig søvnkvalitet hos pasienter ≥ 55 år.
- Bakgrunn:
- Reduserte melatoninnivåer hos eldre \Rightarrow Substitusjonsbehandling!
- Melatonin har $T_{1/2}=0,5-1$ time \Rightarrow Depotformulering! ($T_{1/2}=3,5-4$ timer)
- Ønsket effekt: Hindre oppvåkning og gi økt søvntid, *ikke* innsovning!
- Circadin® (N=334, ≥ 55 år):
 - Tid til innsovning **8,8 minutter** kortere (95% KI: 1,0-16,7 minutter).
 - Total søvntid: Ikke signifikant forskjellig
- Meta-analyse 2013 (N=1683):
 - Tid til innsovning: **7,06 minutter** kortere (95% KI: 4,47-9,75 minutter).
 - Total søvntid: **8,25 minutter** lengre (95% KI: 1,75-14,75 minutter).

Wade et al (2007) + Ferraciola-Oda et al (2013)

RELIS

Melatonin

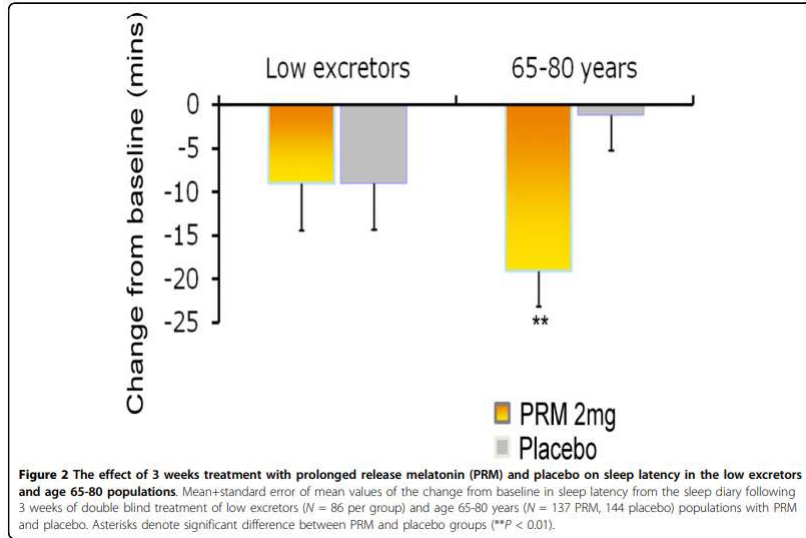
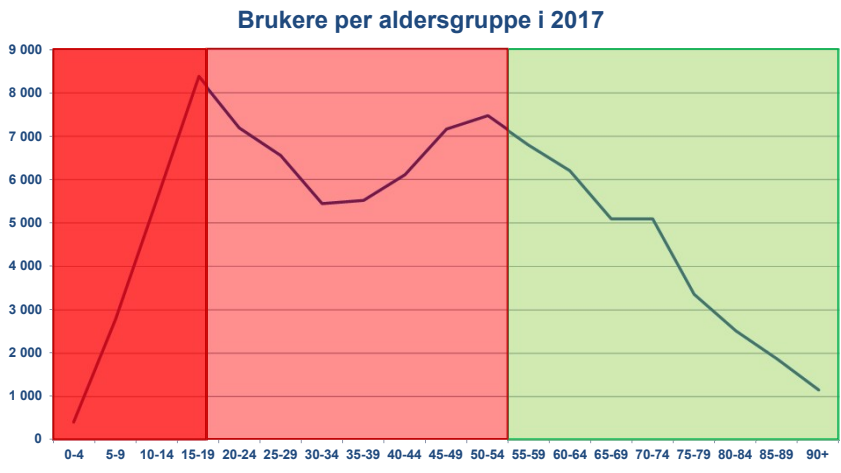


Figure 2 The effect of 3 weeks treatment with prolonged release melatonin (PRM) and placebo on sleep latency in the low excretors and age 65-80 populations. Mean±standard error of mean values of the change from baseline in sleep latency from the sleep diary following 3 weeks of double blind treatment of low excretors (N = 86 per group) and age 65-80 years (N = 137 PRM, 144 placebo) populations with PRM and placebo. Asterisks denote significant difference between PRM and placebo groups (**P < 0.01).

Wade et al (2010)

RELIS

Melatonin



www.reseptregisteret.no

RELIS

Melatonin

- Langtidsbehandling?
- Circadin®-studien: 13 uker (også i godkjent indikasjon)
- Ikke sett tilvenning, reboundeffekt eller redusert endogen melatoninutskillelse ved behandling i opptil ett år.

- Kan ikke utelukke:
- Desensivering/nedregulering av melatoninreseptorer
- Påvirkning av andre hormoner
 - Høydose (75 mg) har vært forsøkt som prevensjon
 - Forsinket pubertet?

RELIS

Plantebaserte midler

- Pasjonsblomst (*Passiflora incarnata*)
- Sedix®

- Legevendelrot (*Valeriana officinalis radix*)
- Valerina Forte®, Valerina Natt®

- «Tradisjonelle plantebaserte legemidler»
 - Data om tradisjonell anvendelse (30 år, inkludert 15 år i EØS-området) er tilstrekkelig for at det kan antas at midlet har effekt og er sikkert i bruk.
 - Ingen krav om kliniske studier (effekt?)
 - Sikkerhetsdokumentasjon er ofte på andre produkter
 - Barn/eldre/gravide/ redusert nyrefunksjon..?



Fleiner et al (2017)

RELIS

Alimemazin & doksyamin

- Uspesifikke virkningmekanismer
 - **A:** antihistaminerg (H1), antikolinerg, antidopaminerg (D2), antiadrenerg (alfa), natriumkanalblokker.
 - **D:** antihistaminerg (H1), antikolinerg, antimuskarinerg, antiserotonerg.

- Bivirkninger:



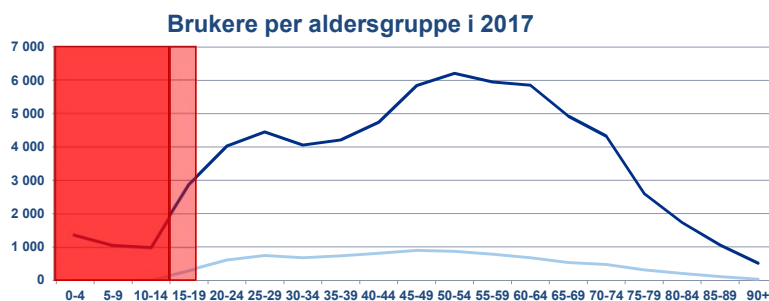
- Lang (variabel) halveringstid, «hangover»
 - **A:** 4-18 timer
 - **D:** 10-16 timer

Slørdal et al (2008) + RELIS (2017/18)

RELIS

Alimemazin og doksyamin

- Barn
 - **A:** Barn 2-14 år: Tilpasses individuelt pasientens alder og tilstand.
 - **D:** <18 år: Ikke anbefalt pga. sikkerhet og effekt ikke fastslått.

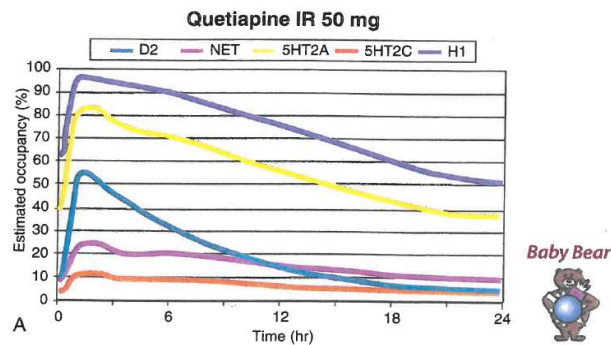


www.reseptregisteret.no

RELIS

«Lavdose» kvetiapin

- Uspesifikk virkningmekanisme
 - Antihistaminerg (H1), antiserotonerg (5HT2A), antidopaminerg (D2), antiadrenerg (noradrenalintransporter).



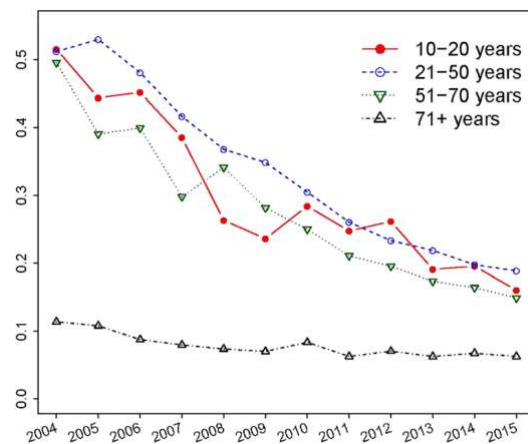
Stahl's Essential Psychopharmacology (2013)

RELIS

«Lavdose» kvetiapin

- Statistikk kompliseres på grunn av doseforskjellen.

- Median DDD →
- Gjennomsnitt:
1,58 → 0,48
(2004) (2015)
- Minst én resept:
1789 → 19703
(2004) (2015)



Gjerden et al (2017)

RELIS

«Lavdose» kvetiapin

- Antipsykotikum
- Søvnighet er en vanlig bivirkning (>10%)
- I utbredt bruk mot søvnvansker
- [Få, små] studier: mulig effekt på noen søvnparametre
- Vanskelig å skille effekt på primærdiagnose vs. søvn
- Usikker nytte/risiko – også ved komorbid indikasjon
- Doseskalering/seponeringsproblemer er beskrevet
- Tilfeller av kvetiapinmisbruk er beskrevet

- Ingen retningslinjer anbefaler kvetiapin ved insomni

Debernard et al (2019?)

RELIS

Ramelteon & tasimelteon

- Melatoninreseptoragonister (MT1 og MT2)

- **Ramelteon**
 - Få og korte studier.
 - Få bivirkninger (somnolens), og liten effekt.
 - MT1 > MT2

- **Tasimelteon**
 - Få, små studier (N=104 i fase III-studier)
 - Non-24 døgnrytme hos blinde
 - MT2 > MT1

Kuriyama et al (2014) + Bonacci et al (2015)

RELIS

Suvoreksant

- Oreksin (hypokretin)-antagonist
- Dosering:
 - Søkt om standarddosering 40 mg
 - USA: 10 mg (maks 20 mg), Japan: 20 mg (eldre: 15 mg)
- Bivirkninger:
 - Lang halveringstid (12 timer), «hangover» (førerkort?)
 - Unormale tanker og oppførsel
 - Forverring av depresjon og selvmordstanker
 - Paralyse i opptil flere minutter under innsovning/oppvåkning
- Interaksjoner:
 - CYP3A4-substrat
 - P-glykoprotein-hemmer

RELIS (2016)

RELIS

Doksepin

- Trisyklisk antidepressivum (TCA)
- Uspesifikk virkningmekanisme
 - *Antihistaminerg (H1), antiserotonerg (5HT2, 5HT1), antiadrenerg (alfa1>alfa2), antimuskarinerg (ACh), antidopaminerg (D2).*
- Lang halveringstid for modersubstans (8-24 timer) og for aktiv metabolitt (33-80 timer), «hangover».
- Få og heterogene studier
- Moderate doser gir rebound insomni
- 1-2 dager med 3-6 mg trolig trygt

Yeung et al (2015)

RELIS

Insomni: Amerikanske retningslinjer

- Estazolam, flurazepam, quazepam, temazepam, triazolam
- Eszopiklon, zaleplon, zolpidem
- Suvorexant
- Ramelteon
- Doksepin

“Most trials were small and short term and enrolled individuals meeting *stringent criteria*. Data were scant for many treatments.”

“Eszopiclone, zolpidem, and suvorexant may improve short-term global and sleep outcomes for adults with insomnia disorder.”

“Comparative effectiveness and long-term efficacy are not known.”

“Pharmacotherapies for insomnia may cause cognitive and behavioral changes and may be associated with infrequent but serious harms.”

RELIS

Insomni: Europeiske retningslinjer

Behandling	Anbefaling	Evidens
Førstelinje:		
Kognitiv adferdsterapi (CBTi)	Sterk	Høy
<4 uker:		
Benzo/Z-hypnotika/antidepressiva	Svak	Moderat
Mangler data:		
Lysterapi, trening	Svak	Svak
Ikke bruk:		
Antihistaminer, antipsykotika, melatonin, plantemidler	Sterk	Svak
Homeopati, akupunktur	Svak	Veldig svak

RELIS

Insomni: Norske anbefalinger

Insomni

- utgjør en betydelig risikofaktor for utvikling av psykiske lidelser. Bidireksjonalt?
- er en betydelig risikofaktor for kardiovaskulære sykdommer
- henger sammen med utvikling av en rekke muskel-/skjelettlidelser
- øker sykefravær og frafall fra arbeidslivet
- øker risikoen for mortalitet

CBTi er førstevalg

Ved akutt insomni regnes kortvarig, sporadisk bruk av hypnotika likevel som trygg og god behandling (< en måned)

Effekten av hypnotika taper seg raskt, og det er betydelig risiko for avhengighet og bivirkninger

Bjorvatn et al (2018)

RELIS

Litteratur

- Roland PDH, Frost J. Medikamentell behandling av insomni [In press]. *Utposten* 2018; 47(7/8): pp.
- Berg C, Sakshaug S et al. [Z-hypnotika – sovemidlene som dominerer markedet i Norge](#). Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 2011; 119(4): 20–3.
- Mellingsæter TC, Bramness JG et al. [Er z-hypnotika bedre og tryggere sovemedisiner enn benzodiazepiner?](#) Tidsskr Nor Legeforen 2006; 126(22): 2954-6.
- Puustinen J, Lähteenmäki R et al. [Long-term persistence of withdrawal of temazepam, zopiclone, and zolpidem in older adults: a 3-year follow-up study](#). BMC Geriatr 2018; 18(1): 142.
- Wade AG, Ford I et al. [Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes](#). Curr Med Res Opin 2007; 23(10): 2597-605.
- Ferracioli-Oda E, Qawasmi A et al. [Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders](#). PLoS One 2013; 8(5): e63773.
- [Melatonin til barn](#). RELIS database 2016; spm.nr. 5888, RELIS Midt-Norge. (www.relis.no)
- Fleiner HF, Roland PDH. [Plantebaserte produkter - hva vet vi?](#) *Utposten* 2017; 46(2): 52-4.
- Slørðal L, Bramness JG. [Er alimemazin et egnet søvnmiddel for barn?](#) Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128(19): 2194-6.

RELIS

Litteratur

- Kuriyama A, Honda M et al. [Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis](#). Sleep Med 2014; 15(4): 385-92.
- Bonacci JM, Venci JV et al. [Tasimelteon \(Hettioz™\): A New Melatonin Receptor Agonist for the Treatment of Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder](#). J Pharm Pract 2015; 28(5): 473-8.
- [Bruk av doksyamin i lengre perioder](#). RELIS database 2017; spm.nr. 9250, RELIS Sør-Øst. (www.relis.no)
- [Intermitterende bruk av doksyamin](#). RELIS database 2018; spm.nr. 12526, RELIS Vest. (www.relis.no)
- Debernard KAB, Frost J, Roland PDH. Kvetiapin er ikke en sovemedisin [Under skriving]. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 138(??): pp.
- Gjerden P, Bramness JG, Tvette IF et al. [The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: dispensed prescriptions in Norway 2004-2015](#). Eur J Clin Pharmacol 2017;73(9):1173-9.
- [Suvoreksant – dokumentasjon og tilgjengelighet](#). RELIS database 2016; spm.nr. 6335, RELIS Midt-Norge. (www.relis.no).
- Yeung WF, Chung KF et al. [Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials](#). Sleep Med Rev 2015; 19: 75-83.

RELIS

Litteratur

- Sateia MJ, Buysse DJ et al. [Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An american academy of sleep medicine clinical practice guideline](#). J Clin Sleep Med 2017;13(2): 307-49.
- Wilt TJ, MacDonald R et al. [Pharmacologic Treatment of Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians](#). Ann Intern Med. 2016; 165(2): 103-12.
- Riemann D, Baglioni C et al. [European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia](#). J Sleep Res 2017; 26(6): 675-700.
- Atkin T, Comai S et al. [Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery](#). Pharmacol Rev 2018; 70(2): 197-245.
- Bjorvatn B. [Medikamentell behandling av insomni blant voksne](#). Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 2016; 124(7-8): 28–31.
- Bjorvatn B, Sivertsen B et al. Nasjonal anbefaling for utredning og behandling av insomni. Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer. (<https://helse-bergen.no/nasjonal-kompetansetjeneste-for-sovnsykdommer-sovno>).
- [Tema: Søvn](#). Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129(18+19).
- [Sovemedisiner til eldre](#). RELIS database 2016; spm.nr. 4406, RELIS Nord-Norge. (www.relis.no)
- Sundseth AC, Gjelstad S et al. [General practitioners' prescriptions of benzodiazepines, Z-hypnotics and opioid analgesics for elderly patients during direct and indirect contacts. A cross-sectional, observational study](#). Scandinavian Journal of Primary Health Care 2018; 36(2): 115-22.
- Helsedirektoratet. [Nasjonal faglig veileder vanedannende legemidler – rekvirering og forsvarlighet](#). (Sist oppdatert: 14. desember 2015).

RELIS