

AANPAK VAN SLAPELOOSHEID

Bij slaapstoornissen is het belangrijk om deze in eerste instantie te omschrijven en om er de oorzaak van op te sporen. De aanpak van de slaapstoornis bestaat voornamelijk uit niet-medicamenteuze maatregelen, gaande van eenvoudige raadgevingen omtrent slaaphygiëne tot cognitieve gedragstherapieën. Een medicamenteuze aanpak dient slechts in specifieke omstandigheden overwogen te worden, bv. wanneer het gaat om een acute ernstige slaapstoornis, die dan gedurende een zeer korte periode met medicatie wordt behandeld. Men opteert in dat geval best voor een halfangwerkend benzodiazepine, aan de laagst mogelijke dosis en dit niet langer dan één week. De risico-batenverhouding van de middelen die verwant zijn aan de benzodiazepines (de « z-drugs »: zolpidem, zopiclon, zaleplon) is niet beter dan die van de benzodiazepines. Bij niet-depressieve patiënten zijn sedatieve antidepressiva zoals trazodon af te raden.

De medicamenteuze behandeling van slape-loosheid en het rationeel gebruik van benzodia-zepines werden reeds besproken in de Folia van april 1999 en oktober 2002. Ook al blijven de boodschappen fundamenteel ongewijzigd, toch lijkt het ons zinvol om dit onderwerp opnieuw aan te kaarten. Op de Internationale Dag van de Slaap die op 21 maart plaatsvond, wees men er opnieuw op dat België een van de landen is met het grootste aantal voorschriften van slaapmid-delen en kalmerende middelen per inwoner. Haast 10% van de Belgische bevolking neemt er regelmatig, en deze cijfers kunnen zelfs oplopen tot 20 à 50% in rust- en verzorgingstehuizen. Het regelmatige gebruik van deze middelen is echter niet zonder gevaar.

Definitie

Slape-loosheid wordt omschreven als slechte of onvoldoende slaap met een ongunstige impact op het functioneren overdag (vermoeid-heid, concentratie- en geheugenstoornissen, verminderd prestatievermogen). Men spreekt van slechte slaap wanneer de patiënt moeilijk inslaapt (meer dan 30 min. om in te slapen), moeilijk in slaap blijft (frequent wakker worden 's nachts) of te vroeg wakker wordt.

Normale slaap

Belangrijk om te weten is dat er geen normen zijn voor de hoeveelheid slaap, en dat verande-ringen in de duur en de kwaliteit van de slaap deel uitmaken van het natuurlijke veroude-ringsproces. Met de leeftijd vervroegt meestal het uur van inslapen 's avonds en het uur van ontwaken 's morgens en wordt de diepe slaap korter, wat de indruk kan geven dat men slecht slaapt terwijl de totale hoeveelheid slaap onveranderd blijft.

Etiologie

Klassiek onderscheidt men:

- de primaire slape-loosheid waarvoor geen eti-ologie kan aangetoond worden;
- de secundaire slape-loosheid die te wijten kan zijn aan een slechte slaaphygiëne (bv. licha-melijke inspanning 's avonds, overmatig eten of het innemen van middelen die het ze-nuwwstelsel stimuleren), psychosociale proble-men (bv. rouw, conflict, stress...), hinderlijke slaapomgeving, psychiatrische stoornissen (depressie...), lichamelijke stoornissen (bv. pijn, nycturie, hoest, dyspneu, gastro-oesofageale reflux), typische slaapstoornis-sen (slaapapneu, "restless legs syndrome",

periodieke bewegingen van de ledematen...), verscheidene geneesmiddelen (bv. antidepressiva, antiparkinsonmiddelen, bèta-blokkers, diuretica, corticosteroiden, sibutramine, pseudo-efedrine) of stoornissen in het circadiaans ritme (bv. in geval van jetlag of ploegenarbeid).

Niet-medicamenteuze behandeling

Er worden verscheidene niet-medicamenteuze maatregelen voorgesteld in de aanpak van slapeloosheid, gaande van eenvoudige informatie naar de patient toe tot meer gespecialiseerde cognitieve gedragstherapieën.

- Om de *slaaphygiëne* te verbeteren, kan men volgende tips geven: stimulerende activiteiten vermijden één à twee uur voor het slapengaan; overmatig drinken of eten en het gebruik van coffeïne, nicotine of alcohol 's avonds vermijden; een rustige, donkere en comfortabele omgeving scheppen; dutjes overdag vermijden; op hetzelfde uur opstaan; lang wakker blijven in bed vermijden.

- De techniek van de *stimuluscontrole* bestaat eruit de slaappleaats opnieuw te associëren met het slapen. Hierbij gaat men slechts slapen wanneer men zich slaperig begint te voelen en staat men terug op indien men geen slaap kan vatten na 10 à 20 minuten.

- *Gedragstechnieken* zoals biofeedback, beperking van de slaaptijd en spierontspanning kunnen ook zinvol zijn. De doeltreffendheid van cognitieve gedragstherapieën bij primaire slapeloosheid werd aangetoond in verschillende gerandomiseerde gecontroleerde studies, ook op lange termijn (gemiddelde follow-up van 6 maanden na de therapie). Sommige studies suggereren dat cognitieve gedragstherapieën doeltreffender zijn wanneer ze niet gelijktijdig met een medicamenteuze behandeling toegepast worden.

Interessante informatie betreffende de niet-medicamenteuze behandelingen die worden voorgesteld aan artsen en apothekers, vindt

men op de site van de Federale Overheidsdienst (FOD) Volksgezondheid, Veiligheid van de voedselketen en Leefmilieu: www.health.fgov.be (klik achtereenvolgens op « Mijn gezondheid », « Verzorging », « Goed gebruik » en « Benzodiazepines »). Er dient wel opgemerkt dat psychotherapie, in het bijzonder de cognitieve gedragstherapie, in de praktijk weinig toegankelijk is in België.

Fytotherapie

Van talrijke planten wordt aangenomen dat ze het inslapen bevorderen, maar voor de meeste bestaat er echter geen evidentie van klinische doeltreffendheid, en ontbreken gegevens omtrent de mogelijke risico's. Meerdere preparaten op basis van meidoorn (*crataegus*), melisse, passiebloem en/of linde werden evenwel geregistreerd als geneesmiddel volgens de vereenvoudigde procedure betreffende het traditionele gebruik van bepaalde planten [zie Folia december 2000].

Valeriaan is onderzocht in meerdere studies bij de aanpak van slaapstoornissen, maar de meeste studies vertonen methodologische tekortkomingen en laten niet toe besluiten te trekken omtrent de doeltreffendheid. In het beste geval zou valeriaan een bescheiden hypnotisch effect uitoefenen, dat vergelijkbaar is met dat van een laaggedoseerd benzodiazepine. Wat de veiligheid van valeriaan betreft, dient opgemerkt te worden dat bepaalde bestanddelen van de wortel mutagene en cytotoxische effecten kunnen veroorzaken, en men gebruikt dus best waterige en hydro-alcoholische laaggetitreerde extracten die deze toxische bestanddelen niet bevatten. Deze bestanddelen zijn niet detecteerbaar in de preparaten op basis van valeriaan die als geneesmiddel geregistreerd zijn in België. Valeriaan dient in ieder geval vermeden te worden bij patiënten met leverlijden.

Gezien het belangrijke placebo-effect bij de aanpak van slaapstoornissen, kan het kortstondig gebruik van planten waarvan het ongewenste effecten-profiel aanvaardbaar lijkt, zoals valeriana, een interessant alternatief zijn voor substanties waarvan men weet dat ze ongewenste effecten en afhankelijkheid kunnen teweegbrengen.

Medicamenteuze behandeling

De plaats van een medicamenteuze behandeling in de aanpak van slapeloosheid is zeer beperkt en zou slechts mogen overwogen worden bij ernstige acute slapeloosheid.

Benzodiazepines

Benzodiazepines zijn werkzaam ter hoogte van bepaalde type A GABA-receptoren en hebben anxiolytische, hypnotische, myorelaxerende, anticonvulsieve en amnesiërende eigenschappen. Voor het gebruik als hypnoticum is een halfangwerkend benzodiazepine een logische keuze (alprazolam, bromazepam, brotizolam, clotiazepam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, oxazepam). Er zijn vermoedelijk geen significante klinische verschillen tussen de verschillende beschikbare benzodiazepines. Men dient het gebruik van flunitrazepam (Rohypnol®), een langwerkend benzodiazepine, zeker te vermijden omwille van het hoge risico van misbruik; flunitrazepam is trouwens een speciaal gereguleerd geneesmiddel [zie Folia van april 2003].

Verschillende gerandomiseerde studies en meta-analyses toonden een gunstig effect op korte termijn van de benzodiazepines op de slaaplatentie en de slaaptijd, maar gewenning en afhankelijkheid (fysieke en psychische) kunnen reeds na 2 weken gebruik optreden. Er is een kruis-afhankelijkheid tussen benzodiazepines onderling en tussen benzodiazepines en aanverwante middelen. Men dient ook rekening

te houden met de andere ongewenste effecten van benzodiazepines, zoals het residueel effect overdag (hangover) met als gevolg: slaperigheid overdag, duizeligheid, gestoorde coördinatie van de motoriek met risico van val en breuken, anterograde amnesie, verwardheid (vooral bij ouderen), paradoxale reacties (met verergering van de slapeloosheid, angst, agitatie, agressiviteit) en ontwenningverschijnselen (frequenter en ernstiger bij kortwerkende molecules) wanneer de behandeling wordt stopgezet. Benzodiazepines vertonen ook interacties, in het bijzonder farmacodynamische interacties met alcohol en andere sederende middelen (zie tabel in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, editie 2009, blz. 25).

Bij gebruik van bepaalde benzodiazepines gedurende het eerste trimester van de zwangerschap, werden craniofaciale afwijkingen (hazenlip, gespleten gehemelte), groeivertraging en afwijkingen ter hoogte van het centrale zenuwstelsel beschreven, vooral met diazepam. Bij pasgeborenen van met benzodiazepines behandelde moeders kunnen ontwenningverschijnselen met respiratoire depressie, hypotonie en zuigproblemen optreden.

Wanneer een benzodiazepine wordt voorgeschreven, dient men over het algemeen de laagst mogelijke dosis te gebruiken en dit niet langer dan één week. Het intermitterend gebruik van benzodiazepines (bv. om de 3 dagen gedurende 1 à 2 weken) stelt in principe geen problemen van gewenning. Het is van belang de patiënt te informeren over de risico's die verbonden zijn aan benzodiazepines en de patiënt na een eerste voorschrift van benzodiazepines snel terug te zien. Bij ziekenhuisopname wordt vaak een behandeling met een benzodiazepine opgestart. In dat geval dient men erop toe te zien dat deze behandeling gestopt wordt van zodra mogelijk, en zeker zodra het verblijf in het ziekenhuis voorbij is.

Geneesmiddelen venvant aan benzodiazepines (« z-drugs »)

De chemische structuur van de « z-drugs » (zolpidem, zopiclon en zaleplon) verschilt van deze van de benzodiazepines maar hun farmacodynamische eigenschappen zijn nauw verwant. Verschillende kortetermijnstudies toonden een gunstig effect van de « z-drugs » op de slaaplantentie en de slaaptijd.

Uit een systematische review van de *National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)* blijkt dat men over geen enkele degelijke gerandomiseerde gecontroleerde studie beschikt die de « z-drugs » vergelijkt met een halfangewerkend benzodiazepine aan een gepaste dosis. Hoewel sommige studies statistisch significante verschillen tussen de « z-drugs » en de benzodiazepines beschreven, zijn de resultaten van de verschillende studies niet congruent, en is de klinische relevantie in de meeste gevallen onduidelijk gezien de verschillen in absolute cijfers gering zijn.

De « z-drugs » hebben dezelfde ongewenste effecten als de benzodiazepines, ook wat het residueel effect, de gewenning, de afhankelijkheid en de ontwenningverschijnselen betreft. Er zijn meldingen van gedragsstoornissen zoals slaapwandelen en automatische handelingen met zolpidem, vooral aan hoge doses of in geval van gelijktijdig gebruik van alcohol, benzodiazepines of antidepressiva. Op basis van de beschikbare gegevens is de risico-batenverhouding van de « z-drugs » niet gunstiger dan die van de benzodiazepines. Gezien deze moleculen bovendien een hogere kostprijs hebben en men er minder lang ervaring mee heeft, zijn ze geen eerste keuze.

Antidepressiva

De sederende antidepressiva zoals trazodon worden vaak gebruikt bij de aanpak van chronische slapeloosheid, ook bij niet-depressieve

patiënten. Er zijn beperkte aanwijzingen van een effect op de duur en de kwaliteit van de slaap, maar degelijke studies ontbreken, en slapeloosheid is geen officiële indicatie van deze geneesmiddelen. Gezien deze antidepressiva bovendien belangrijke ongewenste effecten vertonen, voornamelijk bij ouderen, is het aangeraden deze geneesmiddelen voor te behouden voor de gevallen van slapeloosheid geassocieerd met depressie.

Melatonine

Het hormoon melatonine wordt afgescheiden door de epifyse volgens een 24-uurritme. De plaats van melatonine in de behandeling van slaapstoornissen is echter beperkt.

Melatonine wordt voorgesteld op korte termijn bij jetlag, maar de gegevens blijven tegenstrijdig [zie Folia van mei en oktober 2007].

Wat de aanpak van slapeloosheid betreft, leverden twee meta-analyses van placebo-gecontroleerde studies geen evidentie van doeltreffendheid van melatonine. Vergelijkende studies met hypnotica zijn niet beschikbaar. Er is nog weinig bekend over het veiligheidsprofiel van melatonine, en er zijn beperkte aanwijzingen dat melatonine het effect van orale anticoagulantia inhibeert en de convulsiedrempel verlaagt.

Een specialiteit op basis van melatonine (Circadin®) is beschikbaar in België voor de kortetermijnbehandeling van slapeloosheid bij patiënten van 55 jaar of ouder; jetlag wordt niet als indicatie vermeld in de bijsluiter.

Voor *ramelteon*, een agonist van de melatonine-receptoren, werd er een aanvraag ingediend voor een vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie voor de behandeling van slapeloosheid, maar deze werd geweigerd omwille van het gebrek aan evidentie van doeltreffendheid.

H₁-antihistaminica

Bepaalde H₁-antihistaminica zoals *difenhydramine*, *hydroxyzine* en *promethazine* hebben een sedatief effect en worden soms gebruikt bij slapeloosheid. Deze geneesmiddelen veroorzaken echter anticholinerge ongewenste effecten, een gevoel van duizeligheid en een residueel sederend effect (hangover) met risico van vallen. Gezien hun risico-batenverhouding zijn deze geneesmiddelen in principe niet aangeraden bij de behandeling van slapeloosheid.

Andere

Het gebruik van *barbituraten* is niet meer aanvaardbaar, en er zijn geen specialiteiten meer op basis van barbituraten die geregistreerd zijn voor deze indicatie.

Ook het gebruik van *sederende antipsychotica* zoals de fenothiazines wordt afgeraden, gezien het hoge risico van ongewenste effecten (extrapyramidale stoornissen, val, verlenging van het QT-interval, cardiovasculaire accidenten) [zie ook Folia van november 2003, april 2004 en februari 2006].

Ontwenning na een chronische behandeling met een benzodiazepine of een verwant geneesmiddel

Talrijke patiënten gebruiken chronisch benzodiazepines of verwante geneesmiddelen (« z-drugs ») ondanks het snel optreden van gewenning aan het hypnotisch effect (binnen de enkele weken). Het gebruik van deze geneesmiddelen is echter niet zonder gevaar, en na enkele weken behandeling treedt reeds een fysieke en psychische afhankelijkheid op.

Het bruusk stopzetten van de behandeling gaat gepaard met ontwenningverschijnselen, meestal angstsymptomen, heroptreden van de slapeloosheid, verwardheid, hallucinaties, nacht-

merries..., symptomen die de patiënt er vaak toe aanzetten de behandeling voort te zetten. De ernst van de ontwenningverschijnselen hangt af van de duur van de behandeling, de dosis en de werkingsduur (meer ontwenningverschijnselen bij kortwerkende preparaten). Ouderen lijken ook gevoeliger aan de ontwenningverschijnselen.

Men dient dus de chronische inname van een benzodiazepine of een verwant geneesmiddel progressief af te bouwen, en terzelfder tijd de patiënt te informeren en cognitieve gedragstherapie toe te passen.

In bepaalde gevallen, bv. bij optreden van ontwenningverschijnselen of bij gebruik van kortwerkende benzodiazepines, is het aangeraden om progressief over te gaan naar een langwerkend benzodiazepine zoals diazepam (zie equivalentietabel in het Repertorium editie 2009, blz.197). Eens de equivalente dosis bereikt is, kan de dosis diazepam afgebouwd worden over meerdere maanden (bv. vermindering met 1/10de van de oorspronkelijke dosis om de één à twee weken). Zo nodig kan de bereikte dosis iets langer voortgezet worden maar zonder ze opnieuw te verhogen. Wanneer de dagelijkse dosis diazepam nog slechts 0,5 mg bedraagt, kan men ze in een volgende stap volledig stopzetten. Het gebruik van magistrale bereidingen is hierbij meestal nodig.

Het is afgeraden het kalmerend middel te vervangen door alcohol of door andere geneesmiddelen die afhankelijkheid kunnen teweegbrengen. Het is noodzakelijk de patiënt regelmatig op te volgen.

Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.