

Folia Pharmacotherapeutica juni 2019

Slapeloosheid bij volwassenen. Een evidence-based richtlijn voor de eerste lijn

De evidence-based richtlijn “Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn” van juni 2018 herziet de Domus Medica richtlijn uit 2005. De redactie van het BCFI heeft geen belangrijke commentaren bij deze richtlijn en geeft hier een samenvatting van de farmacotherapeutische elementen. Slaapmedicatie is volgens de auteurs van de richtlijn alleen gerechtvaardigd bij patiënten met ernstige, kortdurende (acute) slapeloosheid of een opflakking van chronische slapeloosheid die gepaard gaat met een hoge lijdensdruk (*‘distress’*). De voorkeur gaat uit naar een benzodiazepine met halflange werkingsduur of een Z-product, aan een zo laag mogelijke dosis en voor een zo kort mogelijke periode. Bij ouderen moet de arts benzodiazepines en Z-producten nog beperkter voorschrijven en de dosis halveren, vanwege de negatieve risicobatenverhouding.

Sederende antidepressiva en antipsychotica hebben geen plaats bij slapeloosheid in de eerste lijn. De auteurs raden sederende antihistaminica af wegens gebrek aan bewijs over de werkzaamheid en het risico van ‘hangover’, dat overigens een gekend probleem is van alle slaapmedicatie. Fytotherapie raden ze af omdat er onduidelijkheid is over de werkzaamheid en veiligheid.

In België is een preparaat met melatonine vergund voor de indicatie “slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar”. De auteurs raden melatonine af wegens onduidelijkheid over de werkzaamheid en veiligheid, in het bijzonder bij langdurig gebruik.

De evidence-based richtlijn “Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn”, gepubliceerd door Domus Medica in juni 2018, herziet de richtlijn uit 2005 (met opvolgrapporten in 2006, 2007 en 2011)¹.

In dit artikel geven we een overzicht van de behandelingsopties voor de huisarts en de (beperkte) plaats van medicatie.

In de richtlijn is ook informatie te vinden over aandachtspunten in de diagnostiek, het opvolgbeleid, en over verwijzen naar andere hulpverleners.

Afbouw van slaapmiddelen en slapeloosheid door ploegenwerk komen niet aan bod. Daarvoor verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (hoofdstuk 10.1.1.) en de Hulpmiddelenboeken voor artsen en apothekers in het kader van de overheids campagnes rond “slaap- en kalmeermiddelen”. Artsen kunnen ook een vorming aanvragen voor hun LOK-groep. De Transparantiefiche slapeloosheid beschrijft de wetenschappelijke evidentie over afbouw van slaapmiddelen en behandeling van slapeloosheid door ploegenwerk.

Niet-medicamenteuze aanpak

Bij milde en matige slaapklachten zet de arts technieken in die onder de noemer “cognitieve gedragstherapie voor insomnie” (Cognitive Behavioral Therapy for insomnia of CBTi) vallen.

- Als eerste stap bevelen de auteurs een eenvoudig slaapdagboek, patiëntenvoorlichting en slaaphygiëne-adviezen aan. Dit volstaat bij sommige patiënten om hen gerust te stellen en beter met hun klachten om te gaan.
- Volstaan deze maatregelen niet, dan zet de arts (een combinatie van) andere niet-medicamenteuze technieken in (spanning-verlagende technieken, cognitieve technieken, stimuluscontrole, slaaprestrictie, beweging).

Bij ernstigere vormen van chronische slapeloosheid is een gespecialiseerde aanpak aangewezen. De arts kan samenwerken met een kinesitherapeut of (eerstelijns)psycholoog, of de patiënt verwijzen voor een slaapcursus.



- Een **slaapdagboek** verzamelt informatie over het dagelijks slaappatroon. De arts krijgt een beeld van de slaap zoals de patiënt het ervaart. Het slaapdagboek is ook een nuttig instrument om na te gaan of de behandeling werkt.
- **Patiëntenvoorlichting** geeft de patiënt een beter inzicht in de slaap, hoe slaapproblemen ontstaan en waarom ze aanhouden.
- Door adviezen rond **slaaphygiëne** worden mensen zich meer bewust van de omgevings- en gedragsfactoren die de slaap beïnvloeden. Eerst gaat de huisarts na wat de patiënt al geprobeerd heeft. Zaken voorstellen die in het verleden geen resultaat opleverden, versterkt het negatief denken en ondergraaft de adviezen.
- Van de vermelde **spanning-verlagende technieken** is relaxatie wellicht het best gekend. De auteurs leggen ook minder gekende technieken uit, zoals het inlassen van een 'decompressie-uur' of een 'constructief piekermoment'.
- **Cognitieve technieken** vertrekken van gedachten die het slaapprobleem mogelijk bestendigen of onderhouden. Een hulpmiddel om de gedachten in kaart te brengen, is het 5G-schema (gebeurtenis, gedachten, gevoel, gedrag, gevolgen). De arts bespreekt de gedachten met de patiënt, stelt ze in vraag en corrigeert waar nodig.
- De techniek van **stimuluscontrole** probeert de associatie tussen bed of slaapkamer en wakker liggen te doorbreken.
- Het principe achter de **'tijd-in-bed'-restrictie** is dat de slaapbehoefte toeneemt door de tijd in bed te beperken tot de werkelijke slaaptijd. Bij stoornissen die gevoelig kunnen reageren op slaapdeprivatie (paniekaanvallen, epilepsie en maniforme stoornissen) is terughoudendheid geboden.
- **Beweging** kan een positief effect hebben op de slaapkwaliteit en hoeft niet doorgedreven te zijn om te werken (wandelen, tuinieren,...). Zware inspanningen kort bij bedtijd kunnen het inslapen wel bemoeilijken.

Voorschrijven van slaapmedicatie

Een slaapmiddel is volgens de auteurs alleen gerechtvaardigd bij patiënten met een acute presentatie van ernstige slapeloosheid die gepaard gaat met een hoge lijdensdruk ('*distress*'). Het gaat dan over een kortdurende (acute) slapeloosheid of over een acute opflakking van chronische slapeloosheid.

Keuze van de medicatie

De wetenschappelijke literatuur bracht de voorbije jaren weinig of geen nieuwe inzichten rond medicatiekeuze. Recente publicaties bevestigen de (zeer) beperkte plaats van medicatie bij slapeloosheid.

Benzodiazepines en Z-producten

De aanbeveling luidt om bij volwassenen een **benzodiazepine met halflange werkingsduur of een Z-product** te overwegen, aan een zo laag mogelijke dosis (vanwege individuele verschillen in gevoeligheid) en voor een zo kort mogelijke periode (maximaal 1 week). Producten met een lange halfwaardetijd zijn te vermijden vanwege de kans op 'hangover'. Evidentie (van lage tot matige kwaliteit) toont geen duidelijke voorkeur voor benzodiazepines of Z-producten. Beide geven op korte termijn een bescheiden verbetering van de slaap en meer ongewenste effecten in vergelijking met placebo. Informatie over de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn is schaars. Z-producten werden aanvankelijk voorgesteld als een veilig alternatief voor benzodiazepines, maar kunnen even goed 'hangover', afhankelijkheid, misbruik veroorzaken, met ontwenningssverschijnselen na stoppen.



- Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) meldde in december 2018 een stijging van het aantal dossiers van misbruik van zolpidem. Uit een analyse van de dossiers blijkt dat de veronderstelde dagelijks ingenomen doses ruim boven de officiële aanbevelingen lagen.
- De regelgeving inzake geneesmiddelenbewaking moedigt het rapporteren van gevallen van geneesmiddelenmisbruik en -verslaving aan. Op de website van het FAGG en in de e-learning van het BCFI Auditorium wordt uitgelegd hoe bijwerkingen te melden.

Benzodiazepines en Z-producten mogen niet gebruikt worden bij:

- myasthenia gravis
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- (onbehandeld) obstructief slaapapneusyndroom (OSA)
- leverinsufficiëntie
- cognitieve stoornissen

Gelijktijdige inname van alcohol en andere sederende geneesmiddelen (bv. psychofarmaca en pijnstillers) kan overdreven sedatie geven (zie het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium hoofdstuk 10.1.1. en 10.1.2. voor de ongewenste effecten, interacties en contra-indicaties van benzodiazepines en Z-producten).

De Folia van januari 2019 waarschuwt voor mogelijk ernstige gevolgen (ademhalingsdepressie, coma, overlijden) van de combinatie opioïden + benzodiazepines (of Z-producten). Het risico van verminderde waakzaamheid en rijvaardigheid bij gebruik van zolpidem en andere hypnotica komt aan bod in de Folia van oktober 2014.

Te vermijden producten

In de eerste lijn hebben antidepressiva met sederende werking (type amitriptylline, lage dosis, bv. 10 mg 's avonds, of mianserine 10 mg) geen plaats in de behandeling van slapeloosheid omdat evidentie ontbreekt. De langere halfwaardetijd verhoogt het risico van 'hangover'. Een recente *Cochrane Review*² bevestigt de nood aan studies van goede kwaliteit over de werkzaamheid en veiligheid van antidepressiva bij slapeloosheid.



- Een *Cochrane review*² verschenen na de zoekdatum van de richtlijn vindt geen studies met amitriptylline.
- De gepoolde resultaten van 3 studies (n=370) met trazodon voor het eindpunt 'subjectieve slaapkwaliteit' toonden een klein effect aan (*standardised mean difference* -0,34; 95%-BI -0,66 tot -0,02). Eén van deze studies onderzocht het effect bij patiënten met slapeloosheid en opioïdenafhankelijkheid na 6 maanden, de andere twee waren kortetermijnstudies (max. 2 weken) bij patiënten met slapeloosheid zonder comorbiditeit.
- Over het risico van ongewenste effecten was geen uitspraak mogelijk door de beperkte rapportage in de originele studies.

Geen enkel antidepressivum heeft slapeloosheid als indicatie in de SKP. Artsen schrijven trazodon vaak off-label voor in een lage dosis (max. 50mg), in de veronderstelling dat dit een veiliger slaapmiddel is dan benzodiazepines of Z-producten. Nochtans kent trazodon heel wat ongewenste effecten: nachtmerries, verminderd kortetermijngeheugen, negatieve invloed op het leerproces, verminderde spiertonus, verstoord evenwicht, cardiovasculaire ongewenste effecten, priapisme. Zelfs bij een dosis van 50 mg kan gebruik van trazodon gepaard gaan met overdreven sedatie. Bij ouderen is extra voorzichtigheid nodig omdat duizeligheid en orthostatische hypotensie het risico van vallen vergroten. In een recente cohortstudie bij rusthuisbewoners gaf een lage dosis trazodon evenveel kans op ernstige valincidenten als een benzodiazepine.^{3,4}



- Het betreft een retrospectieve cohortstudie bij rusthuisbewoners in Canada.
- De studie vergelijkt 8.000 nieuwe gebruikers van trazodon met een groep nieuwe gebruikers van benzodiazepines.
- Het risico op een ernstig valincident is even hoog bij een lage dosis trazodon (50 mg/d) als bij een benzodiazepine. In beide groepen treedt bij ca. 6% een spoedopname of hospitalisatie op binnen de 90 dagen na de opstart van de medicatie (HR 0,94; 95%-BI 0,83 tot 1,08).

Antipsychotica hebben volgens de auteurs geen plaats bij slapeloosheid vanwege de potentieel ernstige ongewenste effecten (o.a. cerebrovasculaire accidenten, maligne neurolepticasyndroom, risico van plotse cardiale dood). Ze raden sederende antihistaminica af omdat evidentie over de werkzaamheid ontbreekt en 'hangover' kan optreden. En fytotherapie (bv. valeriaan, passiflora), omdat de werkzaamheid en veiligheid op korte en lange termijn onduidelijk zijn. Het combineren van fytotherapie met andere sederende geneesmiddelen of met alcohol kan overdreven sedatie geven. Specifiek voor valeriaan zijn maagdarfstoornissen beschreven en 'hangover' bij hoge dosissen.

Er is in België één preparaat met melatonine als geneesmiddel vergund, met als indicatie "slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar". De beschikbare evidentie laat geen duidelijke conclusies toe over de werkzaamheid en veiligheid van melatonine in deze indicatie. Over de effecten van melatonine op lange termijn is niets bekend. De auteurs raden het gebruik veiligheidshalve af. Meer informatie over de ongewenste effecten, interacties en contra-indicaties van melatonine is te vinden in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium hoofdstuk 10.1.3. en in de Folia van april 2019.



- Voor de onderbouwing over melatonine verwijzen de auteurs naar de richtlijn chronische slapeloosheid van de 'American Academy of Sleep Medicine' van 2017.⁵
- De meta-analyse voor melatonine 2 mg (verlengde afgifte) includeert slechts 3 studies (n= 564). Het effect op de slaapkwaliteit is klein en niet statistisch significant (*standardised mean difference* 0,21 (95%-BI -0,36 tot 0,77), very low quality evidence).
- Een analyse van de ongewenste effecten is niet mogelijk.

Ouderen

De auteurs raden slaapmedicatie af bij ouderen in de eerste lijn. Het gebruik van benzodiazepines en Z-producten in die groep is extra problematisch door het verhoogd risico op vallen en heupfracturen. Wanneer de arts toch een slaapmiddel voorschrijft, dient hij de gebruikelijke dosis te halveren.



- Uit een recente publicatie⁶ blijkt dat artsen de adviezen van de Amerikaanse FDA om de ongewenste effecten van zolpidem (meest voorgeschreven slaapmiddel in de VS) te beperken, vaak niet volgen.
- Bij de 65-plussers krijgt 64% (95% BI 53 tot 75) een voorschrift voor een hogere dosis dan aanbevolen (10 of 12,5 mg in plaats van 5 mg per dag). Bij 68% (95% BI 60,7 tot 75,3) is sprake van voortgezet gebruik (3 of meer voorschriften of meer dan 60 dagelijkse dosissen afgeleverd).
- Voor België zijn er geen cijfers.

Enkele commentaren

Het toepassen van eenvoudige technieken bij milde en matige slaapklachten volstaat soms al om de patiënt gerust te stellen en de klachten weg te nemen. Als een arts een slaapmiddel voorschrijft om onmiddellijk soelaas te brengen in een acute crisissituatie, houdt dat een risicomoment in voor de opstap naar chronisch gebruik. In België bestaan er vrijwel geen slaapmiddelen in kleine verpakking, wat het extra moeilijk maakt om de aanbeveling van kortdurend gebruik in de praktijk om te zetten. Een recente

bevraging bij huisartsen en apothekers van het Federaal Agentschap van Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) concludeert dat hier zeker nood aan is.

Huisartsen die meer expertise willen opdoen over de niet-medicamenteuze aanpak, kunnen een vorming aanvragen voor hun LOK-groep of de individuele e-learning 'Rationeel gebruik van benzodiazepines' volgen. Beide zijn ontwikkeld voor de Federale campagnes rond slaap- en kalmeermiddelen. Het laagdrempelig en multidisciplinair aanbieden van niet-medicamenteuze interventies via andere kanalen dan de huisartspraktijk is een andere piste die verder onderzocht dient te worden in de Belgische context, bijvoorbeeld online cognitieve gedragstherapie voor insomnie (CBTi) of een slaapcursus. Het gebrek aan doorverwijsmogelijkheden en de lange wachtlijsten voor psychotherapie zijn een hindernis bij de niet-medicamenteuze aanpak van ernstigere slapeloosheid.

Een slaapmiddel is volgens de aanbeveling enkel toegestaan bij een acute presentatie van ernstige slapeloosheid die gepaard gaat met een hoge lijdensdruk ('distress'). Dat kan ook een acute opflakking van chronische slapeloosheid zijn. De richtlijn van Domus Medica vermeldt niet welke gebruiksinstructies de patiënt moet krijgen bij het voorschrijven van slaapmedicatie. De NHG-Standaard adviseert om de patiënt niet dagelijks slaapmedicatie te laten nemen, maar alleen 'wanneer nodig' of intermitterend (bijvoorbeeld elke derde nacht) en maximaal 5 tot 10 tabletten per keer voor te schrijven⁷. Het *Royal Australian College of General Practitioners* staat toe dat artsen benzodiazepines (en Z-drugs) in uitzonderlijke situaties mogen voorschrijven voor langere termijn op een 'indien nodig' basis. Dit geldt alleen voor patiënten zonder voorgeschiedenis van medicatiemisbruik die niet reageren op andere behandelingen, of als andere behandelingen niet beschikbaar of ongeschikt zijn⁸. De arts stelt een schriftelijk behandelingsplan op, blijft steeds alert voor ongewenste effecten en levert geen herhaalvoorschriften af zonder de patiënt te zien. Dat gebruik 'wanneer nodig' leidt tot een lager risico van tolerantie en afhankelijkheid dan dagelijks gebruik lijkt aannemelijk, maar evidentie ontbreekt. Ook de mogelijke meerwaarde op het vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten is niet aangetoond. Het risico van ongewenste effecten zoals spierverslapping, duizeligheid, en sedatie lijkt zelfs hoger in de eerste weken van gebruik.^{7,9-13}

Bronnen:

- 1 Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Aanpak van slaapklasten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. EBPracticeNet Werkgroep richtlijnen eerste lijn 2018. url: <https://www.ebp-guidelines.be/home>.
- 2 Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, et al. Antidepressants for insomnia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. url: <http://cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010753.pub2>.
- 3 Brett AS. Is Trazodone Safer Than Benzodiazepines? NEJM J Watch 2018. Comment on: Bronskill SE, Campitelli MA, Iaboni A, et al. Low-Dose Trazodone, Benzodiazepines, and Fall-Related Injuries in Nursing Homes: A Matched-Cohort Study. J Am Geriatr Soc 2018;66:1963-71, url: <https://www.jwatch.org/na47624/2018/10/04/trazodone-safer-benzodiazepines>.
- 4 Bronskill SE, Campitelli MA, Iaboni A, et al. Low-Dose Trazodone, Benzodiazepines, and Fall-Related Injuries in Nursing Homes: A Matched-Cohort Study. J Am Geriatr Soc 2018;66:1963-71, Oct. url: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.15519>.
- 5 Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, 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;13:307-49, Feb 15. url: <http://jcsa.aasm.org/ViewAbstract.aspx?pid=30954>.
- 6 Moore TJ, Mattison DR. Assessment of patterns of potentially unsafe use of zolpidem. JAMA Internal Medicine 2018. url: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2687525>.
- 7 Knuistingh Neven A, Lucassen P, K B, et al. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening). Huisarts en Wetenschap 2014;57:352-61. url: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-slaapproblemen-en-slaapmiddelen>.
- 8 RACGP. Prescribing drugs of dependence in general practice, Part B – Benzodiazepines. The Royal Australian College of General Practitioners 2015. url: <https://www.drugsandalcohol.ie/24380/>.
- 9 Brett A. Impaired balance after taking zolpidem. Journal Watch 2011; , Februari 8. Comment on: Frey DL, Ortega JD, Wiseman C, et al. Influence of zolpidem and sleep inertia on balance and cognition during nighttime awakening: a randomized placebo-controlled trial. J Am Geriatr Soc 2011;59:73-81, url: <https://www.jwatch.org/jw201102080000002/2011/02/08/impairment-balance-after-taking-zolpidem>.
- 10 Drummer H. The role of drugs in road safety. Australian Prescriber 2008;31: 33-5. url: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/the-role-of-drugs-in-road-safety>.

11 Kerst A. Benzodiazepinen en verkeersveiligheid. *Geneesmiddelenbulletin* 2009;43: 22-3.

12 BCFI. Zolpidem en andere hypnosedativa: risico van verminderde waakzaamheid en rijvaardigheid. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;41:81. url: <https://www.bcfi.be/nl/articles/2201?folia=2200>.

13 Martindale, the complete drug reference [Internet]. Pharmaceutical Press. 2019. Available from: https://www.pharmpress.com/product/MC_MART/martindale-the-complete-drug-reference.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.