

Focus

Quetiapine voor slapeloosheid?

Het antipsychoticum quetiapine wordt steeds vaker off-label voorgeschreven in lage doseringen (25 tot 100 mg/d) bij slapeloosheid zonder psychiatrische comorbiditeit, hoewel de werkzaamheid niet bewezen is in goed uitgevoerd gerandomiseerd onderzoek.

Een overzichtsartikel van Geneesmiddelenbulletin concludeert op basis van de huidige kennis over de werkzaamheid en potentiële bijwerkingen, dat laaggedoseerd quetiapine af te raden is bij 'primaire slapeloosheid', slapeloosheid die niet veroorzaakt wordt door een andere aandoening. Ook volgens de richtlijnen hebben antipsychotica zoals quetiapine geen plaats bij slapeloosheid. Volgens observationeel onderzoek gaat laaggedoseerd quetiapine gepaard met een verhoogd risico van ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten en gewichtstoename. Dit dient bevestigd te worden in bijkomend onderzoek.

Laaggedoseerd quetiapine voor slapeloosheid

Quetiapine is een atypisch antipsychoticum met als indicaties in de SKP behandeling van schizofrenie, behandeling van bipolaire stoornis, en add-on behandeling van ernstige depressie (bij patiënten met unipolaire depressie die een suboptimale respons hebben op monotherapie met een antidepressivum). De doseringen bij die indicaties variëren van 150 tot 800 mg per dag. De sederende werking van quetiapine wordt voornamelijk veroorzaakt door de blokkade van centrale histamine H₁-receptoren¹. De perceptie leeft bij artsen dat quetiapine in een lage dosering (25-100 mg/d) een veiliger slaapmiddel zou zijn dan klassieke slaapmedicatie².

In Nederlandse huisartspraktijken is het aantal quetiapinevoorschriften voor slapeloosheid gestegen van 5,6% in 2015 naar 9,7% in 2020². Er zijn geen voorschrijfgegevens bekend voor België.

Wat is de wetenschappelijke evidentie voor de werkzaamheid van laaggedoseerd quetiapine bij slapeloosheid die niet veroorzaakt wordt door een andere slaapstoornis (vb. slaapapneu) of door een psychiatrische of somatische aandoening, voorheen 'primaire slapeloosheid' genoemd (zie +meer info)? En wat is er geweten over de veiligheid van een lage dosis?

Volgens de Belgische richtlijn Aanpak van slaapklasten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn³ zijn de termen 'primaire' en 'secundaire' insomnie in onbruik geraakt, omdat oorzaak en gevolg niet altijd even duidelijk zijn. In de DSM-5 is de term 'primaire insomnie' vervangen door de term 'insomniastoorning'. De diagnose slapeloosheid wordt niet alleen toegekend als ze optreedt als een op zichzelf staande aandoening, maar ook als comorbiditeit bij een andere psychische/psychiatrische aandoening, een somatische aandoening of andere slaapstoornis. In dat geval moeten beide aandoeningen (insomnie en bv. comorbide depressie) behandeld worden.

Een recent artikel in ons zusterblad Geneesmiddelenbulletin¹ voerde een systematische zoektocht uit in de medische literatuur om een antwoord te krijgen op deze vragen. We bespreken hierna de belangrijkste bevindingen en vullen verder aan met informatie uit andere BCFI-bronnen en uit de oorspronkelijke studies.

Voor meer informatie over quetiapine zie Repertorium 10.2.4.

Verbetert laaggedoseerd quetiapine de slaap?

Er is geen evidentie voor de werkzaamheid van laaggedoseerd quetiapine bij patiënten met slapeloosheid zonder psychiatrische comorbiditeit. De enige gerandomiseerde studie kan geen effect aantonen op de slaap, maar het klein aantal patiënten, het hoog risico van bias en de korte behandelingsduur laten geen conclusies toe.

De enige gerandomiseerde studie bij patiënten met een **diagnose van 'primaire slapeloosheid'** was een Thaise studie bij 20 deelnemers, waarvan er slechts 13 opgenomen werden in de analyse (diagnose 'primaire slapeloosheid' volgens DSM-IV-TR, gemiddelde leeftijd 45 jaar, 82% vrouwen)³. Na één week slaapregistratie in een dagboek werden de proefpersonen gerandomiseerd over twee weken dagelijkse toediening van quetiapine (25 mg/d) of placebo. Het primaire eindpunt van de studie was de werkzaamheid volgens het oordeel van de patiënt. De inslaapduur, totale slaapduur en slaapsatisfactie vertoonden een trend in het voordeel van quetiapine, maar het verschil met placebo was niet statistisch significant. De auteurs zochten een verklaring in een gebrek aan statistische power van de studie, maar de studie vertoonde ook een hoog risico van bias. Patiënten die quetiapine kregen, hadden bij de randomisatie een veel slechtere slaap dan patiënten in de placebogroep (inslaapduur bij aanvang resp. gemiddeld 163 en 71 minuten; totale slaapduur bij aanvang resp. gemiddeld 223 vs. 290 minuten). Vermoedelijk was de randomisatie niet correct uitgevoerd. Het klein aantal patiënten, het hoog risico van bias en de korte behandelingsduur laten geen conclusies toe.

Geneesmiddelenbulletin vermeldt daarnaast nog twee kleine, gerandomiseerde cross-over studies bij respectievelijk 19 en 18 **gezonde vrijwilligers**, die we hier niet verder bespreken wegens niet relevant voor de klinische praktijk. Ze vonden plaats in een experimentele setting waarbij de slapeloosheid uitgelokt werd door akoestische stress.

The Lancet publiceerde een **netwerkmeta-analyse van dubbel-blinde RCT's** over de werkzaamheid en veiligheid van farmacotherapie bij volwassenen met slapeloosheid die niet verklaard kon worden vanuit comorbiditeit, medicatie- of middelengebruik⁴. De enige RCT over quetiapine was de hogervermelde Thaise studie met een hoog risico van bias, die geen conclusies toelaat³.

Is laaggedoseerd quetiapine veilig te gebruiken bij slapeloosheid?

Een grootschalige cohortstudie vond een verhoogd risico van majeure cardiovasculaire ongewenste effecten en van cardiovasculair overlijden met laaggedoseerd quetiapine in vergelijking met Z-drugs. Een andere grootschalige cohortstudie vond geen verhoogd risico van diabetes in vergelijking met SSRI's. Kleinere studies in een geselecteerde populatie stelden gewichtstoename vast bij langdurige inname van laaggedoseerd quetiapine. Meer onderzoek is nodig om uitspraken te kunnen doen over een causaal verband.

Veiligheidsgegevens uit observationeel onderzoek

- Een **grootschalige retrospectieve cohortstudie** onderzocht het verband tussen laaggedoseerd quetiapine en cardiovasculaire ongewenste effecten met behulp van nationale Deense databases (*Danish National Prescribing Register* en *Danish National Patient Register*)^{1,5}. 60 566 patiënten met een nieuw voorschrift voor laaggedoseerd quetiapine (tabletsterkte van ≤ 50 mg), werden vergeleken met 455 567 patiënten met een nieuw voorschrift voor een Z-drug (zolpidem of zopiclon), gematcht voor leeftijd en geslacht. Patiënten met een voorgeschiedenis van CVA, myocardinfarct, kanker of ernstige psychische aandoening waren uitgesloten. De analyse corrigeerde voor 100 mogelijke *confounders*. De groep die laaggedoseerd quetiapine voorgeschreven kreeg, vertoonde een **hogere incidentie van majeure cardiovasculaire events** (samengesteld eindpunt: niet fataal myocardinfarct, niet fataal CVA, cardiovasculair overlijden; *adjusted hazard ratio* van 1,52 (95% BI 1,35 tot 1,70)) en een bijna-verdubbeling van de incidentie van **cardiovasculair overlijden** (*adjusted hazard ratio* van 1,90; 95% BI 1,64 tot 2,19) in vergelijking met de gematchte controlegroep. In hun antwoord op een kritische lezersbrief⁶ erkenden de onderzoekers dat er geen correctie uitgevoerd was voor roken en lichaamsbeweging, belangrijke risicofactoren van cardiovasculaire aandoeningen waarover geen informatie voorhanden was in de gebruikte databases.
- Een **grootschalige retrospectieve cohortstudie** onderzocht het effect van laaggedoseerd quetiapine op de incidentie van type 2 diabetes^{1,7}. De studie maakte gebruik van Deense nationale databases (cfr. hoger). 57 701 patiënten met een nieuw voorschrift voor laaggedoseerd quetiapine (tabletten van 25 of 50 mg) werden vergeleken met 838 584 patiënten met een nieuw voorschrift voor een SSRI, gematcht voor leeftijd en geslacht. Patiënten met schizofrenie of bipolaire stoornis waren uitgesloten. De analyse corrigeerde voor 50 mogelijke *confounders*. De **incidentie van type 2 diabetes verschilde niet** tussen de groep die quetiapine voorgeschreven kreeg en de gematchte controlegroep (*incidence rate ratio* 0,99; 95% BI 0,87 tot 1,13). De vergelijkende analyse met Z-drugs was in het voordeel van quetiapine, maar de onderzoekers merkten op dat de analyse niet zinvol was. Er waren namelijk onverwacht veel nieuwe gevallen van diabetes in de groep die Z-drugs kreeg. De onderzoekers gaven geen mogelijke verklaring voor die bevinding.
- Dergelijke retrospectieve cohortstudies, die vertrekken vanuit bestaande databases, moeten met de nodige voorzichtigheid bekeken worden omdat de data niet ingevoerd zijn in functie van de onderzoeksvraag.
- Geneesmiddelenbulletin vermeldt drie kleinere **retrospectieve studies** over het effect van laaggedoseerd quetiapine op het

lichaamsgewicht¹. Ze vonden allemaal een statistisch significante **gewichtstoename** (gemiddeld tussen 2 en 5 kg) na langdurig gebruik van quetiapine.

- Een retrospectieve studie onderzocht de evolutie van het lichaamsgewicht bij 534 Amerikaanse militairen die minstens een maand quetiapine voorgeschreven kregen tegen nachtmerries, in een dosis van maximaal 100 mg/d (geen verdere details), en geen voorschrift kregen voor andere antipsychotica. Na 6 maanden was hun gewicht statistisch significant toegenomen met gemiddeld 2 kg en na 12 maanden met gemiddeld 5 kg.
- In een retrospectieve studie bij 43 psychiatrische patiënten die quetiapine kregen voor een slaapprobleem (dosis \leq 200 mg/d, gemiddeld 120 mg/d) nam het gewicht na 11 maanden toe met gemiddeld 2,2 kg en de BMI met gemiddeld 0,8 punten.
- Volgens een retrospectieve studie bij 403 psychiatrische patiënten (dosis \leq 200 mg/d, gemiddelde dosis quetiapine 117 mg/d, reden van inname niet gekend) was er na 44 maanden een gewichtstoename van gemiddeld 1,9 kg en een toename van de BMI van gemiddeld 0,5 punten.

Omdat de studies bij een geselecteerde populatie (militairen of psychiatrische patiënten) uitgevoerd waren, mogen de bevindingen niet zomaar veralgemeend worden naar de eerstelijns. Anderzijds is gewichtstoename een gekend ongewenst effect van antipsychotica en wordt regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen (zie Repertorium 10.2).

Farmacovigilantiegegevens

- Volgens een recente publicatie van de Nederlandse geneesmiddelenbewaking **Lareb**² kunnen patiënten die laaggedoseerd quetiapine voorgeschreven krijgen als slaapmiddel, te maken krijgen met ernstige ongewenste effecten. Gemeld zijn onder andere gewichtstoename, onregelmatig hartritme, verhoogde glucosewaarden en suïcidale gedachten. Een oorzakelijk verband kan uit deze meldingen niet afgeleid worden.

- Lareb ontving over een periode van 18 jaar 176 meldingen van bijwerkingen bij gebruik van quetiapine als slaapmiddel, waarvan 123 bij vrouwen. De mediane leeftijd van de patiënten was 43 jaar.
- Van de cardiovasculaire en metabole bijwerkingen was gewichtstoename het meest gemeld (14 gevallen, waarvan 12 bij een dosering van \leq 100 mg per dag). Bij 6 van de 14 gevallen werd naast quetiapine nog andere medicatie gebruikt die gewichtstoename kan geven (antipsychotica, antidepressiva, antihistaminica of anticonceptiva). Andere meldingen waren tachycardie (n = 4), hypertensie (n = 3), diabetes mellitus (n = 2) en verhoogde bloedglucose (n = 1).
- 95 meldingen gingen over psychische bijwerkingen, waarvan 14 bij patiënten die quetiapine combineerden met antidepressiva of andere antipsychotica. De dosering bedroeg in ongeveer de helft van de gevallen \leq 50 mg/d. Meest gemeld waren hallucinaties (n = 7), suïcidale gedachten (n = 6) en nachtmerries (n = 6). Daarnaast zijn ook suïcidaal gedrag, zelfmoordpogingen en zelfmoord een enkele keer gemeld.

Invloed op de rijvaardigheid

- Omdat quetiapine effect uitoefent op het centraal zenuwstelsel, kan het activiteiten beïnvloeden die mentale alertheid vereisen. Bijgevolg dient aan patiënten geadviseerd te worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de individuele gevoeligheid van de patiënt bekend is (informatie afkomstig uit de SKP's).
- Volgens de verkeersdeelnamedadviezen van de KNMP, de Nederlandse beroepsorganisatie van apothekers, valt quetiapine in categorie II¹: Er mag niet met de auto gereden worden in de **eerste twee weken na opstart of dosisverhoging** bij dagelijks gebruik. Bij **incidenteel gebruik** van quetiapine in een dosering tot en met 25 mg mag tot 16 uur na de inname niet gereden worden; bij een dosering hoger dan 25 mg geldt het rijverbod tot 24 uur na de inname.

Wat zeggen de richtlijnen over gebruik van quetiapine bij slapeloosheid?

Volgens de Belgische richtlijn Aanpak van slaapklasten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn⁸ [zie Folia juni 2019] hebben sederende antipsychotica **geen plaats** bij slapeloosheid in de eerstelijns vanwege de potentieel ernstige ongewenste effecten. De Nederlandse NHG-Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen⁹ stelt dat er geen plaats is voor antipsychotica zoals quetiapine bij de behandeling van slapeloosheid, wegens te weinig bewijs van effectiviteit terwijl de bijwerkingen substantieel zijn.

Conclusie

Off-label gebruik van laaggedoseerd quetiapine bij slapeloosheid zonder psychiatrische comorbiditeit, is niet wetenschappelijk onderbouwd. De ongewenste effecten bij gebruik van laaggedoseerd quetiapine zijn onvoldoende onderzocht. Observationele studies suggereren dat laaggedoseerd quetiapine het risico van ernstige cardiovasculaire aandoeningen en gewichtstoename verhoogt. Dit dient bevestigd te worden in bijkomend onderzoek. Volgens de Belgische richtlijn Aanpak van slaapklasten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn⁸ dient slapeloosheid in de eerste plaats niet-medicamenteus behandeld te worden. Bij patiënten met een acute presentatie van ernstige slapeloosheid die gepaard gaat met een hoge lijdensdruk kan volgens de richtlijn een kortdurende behandeling met een slaapmiddel (benzodiazepine of Z-drug) overwogen worden. Gebruik van quetiapine als slaapmiddel wordt in de Belgische richtlijn afgeraden.

Specialiteitsnamen:

- Quetiapine: Quetiapin(e); Seroquel® (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Stolk LM. Quetiapine bij primaire slapeloosheid? Geneesmiddelenbulletin 2023;57:e2023.3.5.
- 2 Boussaidi M, Zweers P. Quetiapine als slaapmiddel: bijwerkingen die je wakker schudden. Pharmaceutisch Weekblad 2023;158:24-7.
- 3 Kanida T, Suchat P, Sompon T, et al. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial 2010.
- 4 De Crescenzo F, Dalò GL, Ostinelli EG, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet 2022;400:170-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00878-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9).
- 5 Højlund M, Andersen K, Ernst MT, et al. Use of low-dose quetiapine increases the risk of major adverse cardiovascular events: results from a nationwide active comparator-controlled cohort study. World Psychiatry 2022;21:444-51. <http://dx.doi.org/10.1002/wps.21010>.
- 6 Højlund M, Andersen K, Ernst MT, et al. Response to: The use of low-dose quetiapine does not necessarily increase the risk of major adverse cardiovascular events. Acta Neuropsychiatr 2023;35:3-4. <http://dx.doi.org/10.1017/neu.2023.3>.
- 7 Højlund M, Lund LC, Andersen K, et al. Association of Low-Dose Quetiapine and Diabetes. JAMA Netw Open 2021;4:e213209. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3209>.
- 8 Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Aanpak van slaapklasten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. ebpracticienet Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn 2018.
- 9 Knuistingh Neven A, Lucassen P, Bonsema K, et al. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening). Huisarts en Wetenschap 2014;57:352-61.

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.