

Behandeling van slapeloosheid bij volwassenen: welke farmacologische benadering?

Referentie

De Crescenzo F, D'Alò 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. *Lancet* 2022;400:170-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9

Duiding

Perrine Evrard, farmacien
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Welke farmacologische behandelingen verdienen de voorkeur, zowel op korte als op lange termijn, bij volwassen patiënten met slapeloosheid?

Achtergrond

De prevalentie van slapeloosheid in de algemene bevolking ligt tussen 12 en 20% (1) en kan voor veel mensen chronisch worden (tot 59% na 5 jaar (2)). Behandeling van slapeloosheid omvat zowel farmacologische als niet-farmacologische benaderingen. Wegens de slechte toegankelijkheid van niet-farmacologische benaderingen kiest men echter over het algemeen eerst voor een farmacologische benadering, ondanks aanzienlijke risico's van ongewenste effecten (3). Gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van deze geneesmiddelen worden vaak gemeld voor gebruik op korte termijn, maar er zijn weinig gegevens over de lange termijn. Daarom worden farmacologische benaderingen alleen voor gebruik op korte termijn aanbevolen (4-6). Ook vergelijken weinig studies de werkzaamheid van de verschillende beschikbare geneesmiddelen met elkaar. In tegenstelling tot niet-farmacologische benaderingen beoordeelde Minerva maar weinig studies over farmacologische benaderingen (7-12). In deze context heeft deze systematische review en netwerk meta-analyse tot doel de klinische praktijk te sturen door verschillende farmacologische benaderingen te vergelijken bij de kort- en langdurende behandeling van slapeloosheid bij volwassenen (3).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met netwerk meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane central register of controlled trials, MEDLINE, PubMed, Embase, PsycINFO
- WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov en websites van regelgevende agentschappen
- vanaf hun oprichting tot 25 november 2021.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies; alleen dubbelblinde studies werden in de netwerk meta-analyse geïnccludeerd
- vergelijkingen van farmacologische behandelingen voor slapeloosheid, in doses die voldoen aan de gebruiksaanwijzing
- in aanmerking komende behandelingen: benzodiazepinen en verwante producten (Z-drugs), doxepin, melatoninerge middelen (melatonine en ramelteon), orexinereceptoragonisten (lemborexant en suvorexant) en trazodon

- niet in aanmerking komende behandelingen: anticholinergica, antihistaminica, antipsychotica, barbituraten, amitriptyline, mirtazapine (wegens het ontbreken van een officiële indicatie voor de behandeling van slapeloosheid), alsook enkele behandelingen met een zeer hoog risicoprofiel (chloral, ethchlorvynol en triclofos)
- studies die het gebruik van een geneesmiddel combineerden met voorlichting over slaaphygiëne werden geïnccludeerd
- geëxcludeerd werden studies waarin geneesmiddelencombinaties werden geëvalueerd, waarin geneesmiddelencombinaties werden vergeleken met monotherapie of waarin niet-farmacologische benaderingen werden geëvalueerd
- uiteindelijk werden 170 studies geïnccludeerd in de systematische review en 154 in de meta-analyse; in totaal werden 12 670 deelnemers toegewezen aan een placebogroep en kregen 35 280 patiënten een van de volgende geneesmiddelen: benzodiazepinen, daridorexant, diphenhydramine, doxepin, doxylamine, eszopiclone, lemborexant, melatonine, mirtazapine, ramelteon, propiomazine, quetiapine, seltorexant, suvorexant, trazodon, trimipramine, zaleplon, zolpidem of zopiclone.

Bestudeerde populatie

- volwassenen (18 jaar en ouder)
- diagnose van slapeloosheid volgens een gestandaardiseerd diagnostisch criterium
- uitgesloten patiënten:
 - secundaire slapeloosheid
 - lichamelijke of psychiatrische comorbiditeiten
 - behandelingsresistente slapeloosheid.

Uitkomstmeting

- metingen na 4 weken (kortdurende behandeling) en na minstens 3 maanden (langdurige behandeling - de laatste meting heeft de voorkeur)
- primaire uitkomstmaten:
 - werkzaamheid van de behandeling (slaapkwaliteit of slaaptevredeheidsindex)
 - stopzetting van de behandeling voor alle oorzaken
 - tolerantie (percentage stopzettingen als gevolg van een ongewenst effect)
 - veiligheid (aantal patiënten met een ongewenst effect)
- secundaire uitkomstmaten:
 - aanvullende metingen van werkzaamheid zoals slaapduur, waaktijd na slaapinductie, totale slaaptijd, aantal ontwakingen; beoordeeld door polysomnografie en door vragenlijst of slaapdagboek
 - slaperigheid overdag
 - ontweningsverschijnselen of reboundeffect
- de resultaten worden uitgedrukt als gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) of odds ratio (OR).

Resultaten

- op korte termijn:
 - benzodiazepinen, doxylamine, eszopiclone, lemborexant, seltorexant, zolpidem en zopiclone waren werkzamer dan placebo (SMD tussen 0,36 en 0,83; hoge tot matige zekerheid)
 - zopiclone en zolpidem veroorzaakten meer stopzetting van de behandeling in vergelijking met placebo (respectievelijk OR 2,00 met 95% BI van 1,28 tot 3,13; zeer laag niveau van zekerheid en OR 1,79 met 95% BI van 1,25 tot 2,50; matig niveau van zekerheid)
 - het aantal personen met een ongewenst effect was hoger voor benzodiazepinen, eszopiclone, zopiclone en zolpidem in vergelijking met placebo (OR tussen 1,27 en 2,78; hoge tot zeer lage mate van zekerheid)

- op lange termijn:
 - alleen eszopiclone (SMD 0,63 met 95% BI van 0,36 tot 0,90; zeer lage mate van zekerheid) en lemborexant (SMD 0,41 met 95% BI van 0,04 tot 0,78; zeer lage mate van zekerheid) waren werkzaam dan placebo
 - gegevens over benzodiazepinen, daridorexantia, doxepin, doxylamine, melatonine, propiomazine, seltorexantia, suvorexantia, quetiapine, trazodon, trimipramine, zaleplon en zopiclone ontbraken en maakten een beoordeling onmogelijk
- eszopiclone en zolpidem vertoonden meer misselijkheid en duizeligheid, ramelteon meer vermoeidheid en lemborexant meer hoofdpijn dan placebo of andere actieve vergelijkers; benzodiazepinen, doxylamine, eszopiclone, trazodone, zopiclone, zolpidem, lemborexant, suvorexant en ramelteon wekten meer slaperigheid op dan placebo of andere actieve vergelijkers
- er waren onvoldoende gegevens over ontwenning, reboundeffecten en ernstige ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat eszopiclone en lemborexant over het geheel genomen een gunstig profiel hebben, maar dat eszopiclone aanzienlijke ongewenste effecten kan veroorzaken en dat de veiligheidsgegevens over lemborexant onduidelijk zijn. Doxepin, seltorexant en zaleplon worden goed verdragen, maar de gegevens over de werkzaamheid en andere belangrijke uitkomstmaten zijn zwak en laten geen definitieve conclusies toe. Veel toegelaten geneesmiddelen (waaronder benzodiazepinen, daridorexant, suvorexant en trazodon) kunnen werkzaam zijn bij de behandeling van slapeloosheid op korte termijn, maar worden slecht verdragen of er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten op lange termijn. Melatonine, ramelteon en over-the counter-geneesmiddelen hebben geen voordeel opgeleverd.

Financiering van de studie

De verschillende auteurs werden afzonderlijk gefinancierd; de studie zelf werd niet gefinancierd.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Voor deze systematische review met netwerk meta-analyse werden artikels gezocht in talrijke databanken vanaf de oprichting van deze databanken tot 25 november 2021. De selectie van de artikels en het ophalen van de gegevens werden uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers. De geïncludeerde studies waren gerandomiseerde gecontroleerde studies met als onderzoekspopulatie een volwassen populatie (≥ 18 jaar), gediagnosticeerd met slapeloosheid volgens een gestandaardiseerd diagnostisch criterium. Studies met patiënten met secundaire slapeloosheid waren uitgesloten. Ook patiënten met lichamelijke comorbiditeiten of behandelingsresistente slapeloosheid waren uitgesloten. De geïncludeerde studies zijn bedoeld om farmacologische behandelingen voor slapeloosheid te vergelijken, gebruikt in een dosis die overeenkomt met de gebruiksaanwijzing. De inclusie van alleen dubbelblinde studies garandeert dat er a priori sprake is van methodologische kwaliteit en dat er alleen studies met een vergelijkbare opzet worden geïncludeerd. De resultaten van de meta-analyse zijn gebaseerd op een zeer groot aantal studies en er zijn veel patiënten geïncludeerd. Het gebruik van netwerk meta-analyses is in dit geval nuttig omdat het mogelijk maakt verschillende geneesmiddelen met elkaar te vergelijken, ook al zijn ze niet rechtstreeks onderling met elkaar vergeleken.

De kwaliteit van de geïncludeerde studies werd beoordeeld door de RoB2-tool van de Cochrane Collaboration. Wat het risico van bias betreft, werden 82 (48,3%) studies geclassificeerd als laag risico, 33 (19,4%) als onzeker risico en 55 (32,4%) als hoog risico. Er waren geen duidelijke

aanwijzingen voor schending van de **transitiviteitshypothese** bij het vergelijken van studiekenmerken over de vergelijkingen heen; voor de meeste uitkomstmaten was het aantal studies per vergelijking echter klein. De mate van zekerheid van het bewijs werd beoordeeld volgens het conceptuele kader **CINeMA** (confidence in network meta-analysis framework), dat rekening houdt met 6 domeinen: bias binnen de studie, rapporteringsbias, indirectheid, onnauwkeurigheid, heterogeniteit en inconsistentie (13). Men kan zich afvragen wat het verschil is tussen de aangekondigde behandelingen in het aanvankelijke, op OSF (Open Science Framework) gepubliceerde protocol en de behandelingen die daadwerkelijk in de uiteindelijke studie zijn geïncorporeerd. Een deel van de verschillen zou kunnen worden verklaard door een verzoek van de reviewers van het artikel, maar het is niet duidelijk of dit alle toegevoegde geneesmiddelen betreft. Ten slotte selecteerden de auteurs alleen in het Engels gepubliceerde studies, wat zou kunnen leiden tot een selectiebias.

Interpretatie van de resultaten

Het gebruik van een netwerk meta-analyse heeft het mogelijk gemaakt verschillende geneesmiddelen met elkaar te vergelijken, ook al zijn ze niet rechtstreeks onderling met elkaar vergeleken. Doordat directe en indirecte vergelijkingen tussen geneesmiddelen worden samengevoegd, is deze methode echter ook een bron van bias. In het specifieke geval van deze meta-analyse werden veel behandelingen alleen vergeleken met placebo en de vergelijking tussen behandelingen is vaak gebaseerd op indirect bewijs. Het niveau van zekerheid van de resultaten is over het algemeen laag, met veel vergelijkingen die als lage tot zeer lage kwaliteit zijn aangemerkt. Ten slotte zorgt het grote aantal uitgevoerde analyses ervoor dat de resultaten moeilijk te interpreteren zijn.

De resultaten van deze systematische review hebben een beperkte impact op de Belgische praktijk. De twee door de auteurs naar voor geschoven geneesmiddelen, eszopiclone en lemborexant, zijn namelijk niet beschikbaar in België en hebben van het EMA geen vergunning voor het in de handel brengen. Van de orexineagonisten is alleen daridorexant toegelaten door het EMA, maar het is niet beschikbaar in België. Wat betreft benzodiazepinen, die tot de meest gebruikte behandelingen in België behoren, wordt de aandacht gevestigd op het gebrek aan gegevens over langdurig gebruik. Voorts beperkt de uitsluiting van patiënten met lichamelijke en psychiatrische comorbiditeiten de toepasbaarheid van de resultaten op de algemene bevolking. Wat ouderen betreft, moet men ook opmerken dat de gemiddelde leeftijd van de geïncorporeerde patiënten 51,7 jaar (SD 12) bedroeg en dat slechts een klein aantal studies (9,4%) betrekking had op ouderen. Daarom kunnen de door de auteurs voorgestelde resultaten waarschijnlijk niet worden geëxtrapoleerd naar een oudere populatie. Ten slotte is het jammer dat niet kan worden aangegeven of de ongewenste effecten op korte of lange termijn werden waargenomen; deze opmerking is vooral relevant voor de clinicus die de verwachte risico/batenverhouding na het voorschrijven van een geneesmiddel voorstelt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de laatst beschikbare Belgische praktische richtlijnen (WOREL 2018) mag medicamenteuze behandeling van slapeloosheid alleen in een acute situatie worden geadviseerd en altijd in een zo laag mogelijke dosis en voor een zo kort mogelijke duur (6). In deze situatie verdient lorazepam of een Z-hypnoticum de voorkeur. Niet-farmacologische benaderingen blijven de eerste keuze van behandeling (6).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met netwerk meta-analyse, van goede methodologische kwaliteit maar met methodologische beperkingen, stelt eszopiclone en lemborexant voor als de behandelingen met de beste werkzaamheid voor slapeloosheid bij volwassenen, met name op lange termijn. Deze resultaten hebben over het algemeen een lage mate van zekerheid en houden geen rekening met veranderingen in de huidige praktijk in België, waar eszopiclone en lemborexant niet beschikbaar zijn. Laten we ook niet vergeten dat momenteel alleen niet-farmacologische benaderingen worden aanbevolen voor de langdurige behandeling van slapeloosheid.

Referenties

1. Morin CM, Vézina-Im LA, Ivers H, et al. Prevalent, incident, and persistent insomnia in a population-based cohort tested before (2018) and during the first-wave of COVID-19 pandemic (2020). *Sleep* 2022;45:zsab258. DOI: 10.1093/sleep/zsab258
2. Morin CM, Jarrin DC, Ivers H, et al. Incidence, persistence, and remission rates of insomnia over 5 years. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2018782. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.18782
3. De Crescenzo F, D'Alò 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. *Lancet* 2022;400:170-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9
4. 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. DOI: 10.5664/jcsm.6470
5. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675-700. DOI: 10.1111/jsr.12594
6. Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Richtlijn Aanpak van slaapklasten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn 2018, beschikbaar op: www.ebp-guidelines.be
7. Callens J. Heeft digitale cognitieve gedragstherapie voor insomnia ook positieve effecten op dagelijks functioneren, psychologisch welbevinden en levenskwaliteit? *Minerva Duiding* 15/07/2019.
8. Espie CA, Emsley R, Kyle SD, et al. Effect of digital cognitive behavioral therapy for insomnia on health, psychological well-being, and sleep-related quality of life: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2745
9. Declercq T, Poelman T. Helpt muziek luisteren bij slapeloosheid? *Minerva* 2017;16(6):146-9.
10. Jespersen KV, Koenig J, Jennum P, Vuust P. Music for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD010459.pub2
11. Declercq T. Vereenvoudigde vorm van slaaprestrictie als behandeling van slapeloosheid in de eerste lijn? *Minerva* 2016;15(6):136-9.
12. Falloon K, Elley CR, Fernando A 3rd, et al. Simplified sleep restriction for insomnia in general practice. *Br J Gen Pract* 2015;65:e508-15. DOI: 10.3399/bjgp15X686137
13. Nikolakopoulou A, Higgins JP, Papakonstantinou T et al. CINeMA: an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLOS Medicine* 2020;17:e1003082. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003082

Dit artikel kwam tot stand tijdens de Schrijversdag van Minerva in september vorig jaar. Onder begeleiding van ervaren redactieleden werkten nieuwe auteurs, zowel artsen als paramedici, aan de duiding van een artikel dat door Minerva geselecteerd werd. Zoals altijd werd de duiding peer-reviewed door de redactie.