

Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de aanpak van slapeloosheid, gevolgd door de Transparantiefiche van oktober 2010.

# Slapeloosheid

Zoekdatum tot 15 september 2015

## Niet-medicamenteuze behandeling

De werkzaamheid van **cognitieve gedragstherapie bij primaire slapeloosheid** wordt bevestigd in een meta-analyse<sup>a, 1, 2</sup>.

Een meta-analyse concludeert dat **cognitieve gedragstherapie** ook werkzaam is wanneer de *slaapklachten gerelateerd zijn aan een andere aandoening* zoals depressie of pijn (secundaire slapeloosheid). Van de patiënten die cognitieve gedragstherapie kregen, vertoonde 36% geen slapeloosheid meer op het einde van de behandeling, in vergelijking met 17% van de controlegroep. Er werd ook een positief effect van de behandeling vastgesteld op de aandoening waaraan de slapeloosheid gerelateerd was, met een groter effect bij psychiatrische dan bij medische co-morbiditeit. Het effect op de slaapkwaliteit bleef minstens 3 à 12 maanden na het stopzetten van de behandeling behouden. Publicatiebias kan niet uitgesloten worden<sup>b, 3, 4</sup>.

- a. De meta-analyse includeerde 20 studies met in totaal 1.162 patiënten (gemiddelde leeftijd 56 jaar). Aan het einde van de behandeling was er een significante verbetering op de volgende subjectieve slaapparameters:

- Inslaaptijd: 19 minuten (95%-BI 14,1 tot 23,9 minuten)
- “wake after sleep onset” tijd: 26 minuten (95%-BI 15,5 tot 36,5 minuten)
- Slaapefficiëntie: 9,9% (CI, 8,1% tot 11,7%).

Een vergelijkbaar effect werd gevonden op basis van polysomnografie (5 studies). Ook volgens de score op de “Pittsburgh Sleep Quality Index” (5 studies) werd een beter resultaat bereikt met cognitieve gedragstherapie (winst van 2,3 punten, 95%-BI 0,38 tot 4,24). De verbetering in de totale slaapduur van 7,6 minuten (95%-BI -0,5 tot 15,7) was niet statistisch significant. Op basis van de beperkte gegevens over het effect op langere termijn kon geen statistisch significant voordeel van cognitieve gedragstherapie aangetoond worden. Er waren geen aanwijzingen voor publicatiebias.

- b. De meta-analyse includeerde 22 studies met in totaal 1.021 patiënten voor de uitkomst remissie (score <8 op de *Insomnia Severity Index* of ≤5 op de *Pittsburgh Sleep Quality Index*) en vond een OR van 3,28 (95%-BI 2,30 tot 4,68) aan het einde van de behandeling.

De resultaten voor de subjectieve slaapparameters waren als volgt:

- Inslaapduur (20 studies): *effect size* 0,80 (95%-BI 0,60 tot 1,00)
- ‘Wake after sleep onset’ (18 studies): *effect size* 0,68 (95%-BI 0,60 tot 0,98)
- Totale slaapduur (25 studies): *effect size* 0,19 (95%-BI 0,06 tot 0,31)
- Slaapefficiëntie (24 studies): *effect size* 0,91 (95%-BI 0,74 tot 1,08)
- Slaapkwaliteit (24 studies): *effect size* 0,84 (95%-BI 0,69 tot 1,00).

Er was een middelmatig groot effect van de behandeling op de psychiatrische problematiek waarmee de slapeloosheid gepaard ging (depressie, middelenmisbruik,...; *effect size* 0,76; 95%-BI 0,46 tot 1,05; 9

studies) en een klein effect op de fysieke co-morbiditeit (borstkanker, chronische pijn, ...; *effect size* 0,20; 95%-BI 0,09 tot 0,30; 21 studies).

Er was ook een middelmatig effect op de slaapkwaliteit bij follow-up na 3 tot 12 maanden (*effect size* 0,70; 95%-BI 0,25 tot 0,52; 12 studies).

Een kleine RCT onderzocht een groepsinterventie gebaseerd op **mindfulness** (“*mindful awareness practices for daily living*”) bij 49 ouderen met slaapstoornissen (maar zonder formele diagnose van slapeloosheid) en vond meer verbetering in de subjectieve slaapkwaliteit en het dagelijks functioneren na deze interventie in vergelijking met een controlegroep die enkel voorlichting over slaap gekregen had<sup>a, 5, 6</sup>. De resultaten zijn beloftevol, gezien de methode ook toepasbaar is bij minder mobiele ouderen<sup>5</sup>.

- a. De RCT vergeleek ‘*mindful awareness practices for daily living*’ (niet specifiek gericht op de slaapkklachten) met educatie rond slaaphygiëne. Beide interventies werden aangeboden tijdens 2 uur durende, wekelijkse groepsessies plus huiswerkopdrachten over een periode zes weken. De studie includeerde 49 ouderen (gemiddelde leeftijd 66 jaar) met matige slaapkklachten (gemiddelde score 10 punten op de *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI)), die gerekruteerd werden via krantenadvertenties of via de verspreiding van folders in ‘community centers’. De meerderheid van de ouderen volgde alle zes sessies (88%). Met de ‘*mindful awareness practices for daily living*’ interventie daalde de score op de PSQI van 10,2 naar 7,4 punten, versus een daling van 10,2 naar 9,1 met de slaapeducatie. Het verschil in slaapkwaliteit volgens de PSQI bedroeg 1,8 punten (95%-BI 0,6 tot 2,9), met een *effect size* van 0,89 (groot effect). Er werd ook een beter effect vastgesteld met de ‘*mindful awareness practices for daily living*’ interventie op de volgende secundaire eindpunten:
  - depressieve symptomen volgens de “*Beck Depression Inventory*”: ES= 0,68 (95%-BI 0,11 tot 1,26)
  - verstoord functioneren door vermoeidheid volgens de “*Fatigue Symptom Inventory-Interference*”: ES= 1,02 (95%-BI 0,43 tot 1,62)
  - ernst van de vermoeidheid volgens de “*Fatigue Symptom Inventory-Severity*”: ES= 1,50 (95%-BI 0,86 tot 2,13)

Er was geen effect op de secundaire eindpunten angst en stress.

Volgens de resultaten van een Cochrane *review* heeft het beluisteren van **muziek**, een relatief eenvoudige en goedkope interventie, een gunstig effect op de subjectieve slaapkwaliteit van patiënten met slapeloosheid volgens een zelfbeoordelvingsvragenlijst (geen klinische diagnose)<sup>a, 7</sup>. Het effect op objectieve slaapparameters en het functioneren overdag is niet onderzocht.

- a. De meta-analyse includeerde 5 RCT’s (n=264, duur 21-35 dagen) over de werkzaamheid van het dagelijks 25 tot 60 minuten naar muziek luisteren bij patiënten (2 studies bij ouderen) met slapeloosheid volgens de score op de *Pittsburgh Sleep Quality Index* (>5 punten op een schaal van 0 tot 21, geen klinische diagnose). Het tijdstip waarop de patiënten de muziek beluisterden was in 3 studies bij het slapengaan, 2 studies gaven geen instructies. In twee studies bevatte de CD eveneens relaxatie-instructies. Twee studies lieten de patiënten kiezen uit meerdere genres. Het verschil op de PSQI na de interventie bedroeg gemiddeld -2,8 punten (95%-BI -3,42 tot -2,17) en kwam overeen met een winst van 1 standaarddeviatie, met andere woorden een klinisch relevant effect. Een subgroepanalyse vond geen verschil tussen de studies die enkel muziek aanboden en de studies die muziek combineerden met relaxatie-instructies.

## Medicamenteuze behandeling

De resultaten van een Canadese *case-control* studie suggereren dat langdurig gebruik (drie maanden of langer) van **benzodiazepines** een risicofactor is voor het ontstaan van de ziekte van Alzheimer<sup>8</sup>. Een inverse causale associatie in dit type studie kan nooit helemaal

uitgesloten worden. Benzodiazepines worden immers vaak voorgeschreven bij insomnie en angst, klachten die voorkomen bij een beginnend dementieel syndroom<sup>a, 8, 9</sup>. De auteurs hebben ook de link met het gebruik van andere psychofarmaca dan benzodiazepines niet onderzocht, nodig om na te gaan of de vastgestelde associatie specifiek is voor benzodiazepines<sup>10</sup>. Dit neemt niet weg dat benzodiazepines een nadelig effect hebben op het geheugen en cognitieve functies, zodat bij ouderen de nodige voorzichtigheid aan de dag moet gelegd worden, met een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen<sup>11</sup>.

- a. Ouderen (>66 jaar, n=1.796) die voor het eerst gediagnosticeerd werden met de ziekte van Alzheimer na een follow-up periode van tenminste 6 jaar, werden vergeleken met een controlegroep (n=7.184) gematcht voor leeftijd, geslacht en opvolgingsduur. De inname van benzodiazepines moest tenminste vijf jaar eerder opgestart zijn, om de kans op een inverse causale associatie te verminderen. Er werd rekening gehouden met de cumulatieve dagelijkse dosis en halfwaardetijd in de analyse. De 'adjusted odds' ratio' waarbij onder meer gecorrigeerd werd voor de aanwezigheid van angst, depressie, en insomnie, bedroeg 1,43 (95%-BI 1,28 tot 1,60). Een hogere cumulatieve dosis en een langere halfwaardetijd gingen gepaard met een hogere odds' ratio. Er was geen informatie over socio-economische status of gebruik van andere psychofarmaca in deze studie.

Naar aanleiding van de herevaluatie van **zolpidem** op Europees niveau werd beslist om de waarschuwingen in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) te versterken wat betreft het risico van verminderde waakzaamheid en rijvaardigheid de dag na de inname (zie ook update 2014). Analoge aanbevelingen gelden voor andere Z-producten en voor benzodiazepines. De duur van het sederend effect kan wel variëren. De theoretische aanname dat stoffen met lange halfwaardetijd meer accumuleren in het lichaam en dus meer sedatie geven, is in de praktijk immers niet zo duidelijk. Ook individuele gevoeligheid speelt een rol. Vooral bij ouderen, verzwakte patiënten en patiënten met nier- en leverinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden en dient zo laag mogelijk gedoseerd worden<sup>12</sup>.

Er is een toename van off-label gebruik van **quetiapine** in een lage dosis bij slapeloosheid in de eerste lijn, ondanks het gebrek aan evidentie over de werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie<sup>a, 13</sup>. Quetiapine gaat gepaard met een verhoogd risico van metabole complicaties en plots cardiaal overlijden. Bij ouderen is er bovendien een verhoogd risico van fatale pneumonie, stroke, heupfractuur en cognitieve deterioratie vastgesteld.

- a. Een systematische review over de werkzaamheid van quetiapine bij slapeloosheid zonder comorbiditeit concludeerde op basis van 2 kleine placebogecontroleerde RCT's (n=31) dat de werkzaamheid voor deze indicatie niet bewezen is.  
Er is een verhoogd risico van plots cardiaal overlijden bij gebruik van atypische antipsychotica in lage dosis (RR= 1,59, 95%-BI 1,03 tot 2,46). Voor quetiapine wordt er alleen een verhoogd risico gevonden bij een middelmatige tot hoge dosis<sup>14</sup>.

Twee placebogecontroleerde RCT's bij in totaal 2.030 patiënten met primaire slapeloosheid konden een statistisch significant effect aantonen van de orexine-receptorantagonist **suvorexant** (30/40 mg) op enkele slaapparameters na drie maanden behandeling. De klinische relevantie van de gevonden winst kan in vraag gesteld worden. Suvorexant werd goed verdragen, minder dan 5% van de patiënten zetten de studie stop wegens ongewenste effecten. Het meest voorkomend ongewenst effect was somnolentie bij de hoge dosis suvorexant. Rebound slapeloosheid en ontwenningverschijnselen kunnen optreden na gebruik van de hoge dosis<sup>a 15, 16</sup>. Suvorexant is niet geregistreerd als geneesmiddel in Europa.

- a. De dosis suvorexant bedroeg 20/40 mg bij volwassenen < 60 jaar en 15/30 mg bij ouderen. Primaire eindpunten waren de inslaapduur en "wake after sleep onset" na drie maanden behandeling.  
*Studie 1 (n=1.021):*

Met de dosis van 30/40 mg werd een statistisch significant effect gevonden op de volgende parameters: subjectieve inslaapduur (8 minuten winst vs. placebo), subjectieve totale slaapduur (20 minuten winst vs. placebo), “*latency to onset of persistent sleep*” (polysomnografie, 9 minuten winst vs. placebo), “*wake after sleep onset*” (polysomnografie, 23 minuten winst vs. placebo).

Er kon geen effect van de hoge dosis aangetoond worden op de subjectieve “*wake after sleep onset*”, het aantal keer wakker worden, de slaapkwaliteit en het gevoel van uitgerust te zijn bij het wakker worden.

De lage dosis van 15/20 mg had enkel een effect op de totale slaapduur (11 minuten winst vs. placebo) en de “*wake after sleep onset*” (polysomnografie, 17 minuten winst vs. placebo) in deze studie.

*Studie 2 (n= 1.019):*

Met de dosis van 30/40 mg werd een statistisch significant effect gevonden op de volgende parameters: subjectieve inslaapduur (13 minuten winst vs. placebo), subjectieve totale slaapduur (25 minuten winst vs. placebo), “*wake after sleep onset*” (polysomnografie, 29 minuten winst vs. placebo).

Er kon geen effect van de 30/40mg dosis aangetoond worden op de subjectieve “*wake after sleep onset*”, het aantal keer wakker worden, de slaapkwaliteit, het gevoel van uitgerust te zijn bij het wakker worden en de “*latency to onset of persistent sleep*” (polysomnografie).

Met de dosis van 15/20 mg werd op geen enkele parameter een statistisch significant effect aangetoond in deze studie.

Somnolentie was het meest voorkomende ongewenste effect: in studie 1 trad dit effect op bij 5% van de patiënten met de lage dosis, 11% met de hoge dosis, 3% met placebo; in studie 2 bij respectievelijk 8%, 10% en 3%.

Het aantal patiënten met rebound slapeloosheid lag in studie 2 significant hoger met de hoge dosis suvorexant (50%) dan met placebo (34%); in studie 1 was het verschil niet statistisch significant (39% vs. 32%).

In studie 2 (maar niet in studie 1) waren er ook significant meer patiënten met ontweningsverschijnselen in de eerste nacht na overschakeling van de hoge dosis suvorexant op placebo (6,6% vs. 1,4% bij verder zetten suvorexant).

## Afbouw

De auteurs van een meta-analyse besluiten dat gesuperviseerde afbouw van benzodiazepines in combinatie met psychotherapie moet overwogen worden bij ouderen<sup>a</sup>. Strategieën die gericht zijn op het voorschrijfgedrag, zoals ‘*medication review*’, zijn eveneens werkzaam gebleken en kunnen om pragmatische redenen een noodzakelijk alternatief zijn<sup>b</sup>. De studies includeerden patiënten uit verschillende settings met slapeloosheid of angst, de interventies waren niet duidelijk omschreven, en andere belangrijke klinische uitkomsten naast het gebruik van benzodiazepines werden niet vermeld (vallen, cognitief functioneren,...), wat een zinvolle interpretatie van de resultaten bemoeilijkt<sup>17, 18</sup>.

- a. Meta-analyse van 9 RCT's over afbouw van benzodiazepines (gemiddelde leeftijd patiënten 73 jaar). Gesuperviseerde afbouw met psychotherapie (cognitieve gedragstherapie, gedragstherapie of ‘*consulting*’) bleek superieur aan een controlegroep (OR= 4,97; 95%-BI 2,46 tot 10,04). Het effect bleef minstens 12 maanden behouden (OR= 3,14; 95%-BI 1,50 tot 6,56). Gesuperviseerde afbouw met behulp van medicatie (melatonine, carbamazepine, of placebo pil) was niet werkzaam in vergelijking met de controlegroep (OR= 1,70; 95%-BI 0,76 tot 3,82).
- b. Meta-analyse van 8 RCT's over interventies op het voorschrijfgedrag (gemiddelde leeftijd patiënten 79 jaar). Interventies op het voorschrijfgedrag zijn superieur (OR= 1,43; 95%-BI 1,02 tot 2,02).

Om te onderzoeken hoe patiënten nog beter gemotiveerd kunnen worden tijdens het afbouwen van benzodiazepines, werd in een RCT bij langdurige gebruikers uit 21 eerstelijnspraktijken in Spanje afbouwadvies met schriftelijke instructies vergeleken met afbouwadvies met tweewekelijkse opvolgconsulten en met een controlegroep die enkel gangbare zorg kreeg<sup>a, 19</sup>:

in beide interventiegroepen was 45% van de patiënten gestopt na 12 maanden, versus 15% in de groep die gangbare zorg kreeg.

- a. De RCT verdeelde 75 huisartsen uit 21 eerstelijnspraktijken in Spanje over drie groepen: individueel afbouwadvies + tweewekelijkse opvolgconsulten, individueel afbouwadvies + schriftelijke instructies, en gebruikelijke zorg. Het individueel afbouwadvies werd verstrekt in een individuele consultatie en omhelsde informatie over benzodiazepines, een afbouwschema op maat (dosisvermindering van 10 tot 25% om de 2 à 3 weken, mogelijkheid om over te schakelen naar diazepam) en een brochure met slaaptips voor patiënten met slapeloosheid. Alle patiënten uit de eerste groep kregen tweewekelijkse opvolgconsulten. Patiënten uit de tweede groep, die na het eerste consult enkel schriftelijke instructies kregen (waarin de adviezen en het afbouwschema uit het eerste consult herhaald werden), konden een opvolgconsultatie aanvragen indien zij dit wensten.  
Het eerste consult duurde in beide groepen gemiddeld ca. 20 minuten, de opvolgconsulten ca. 12 minuten. Er vonden gemiddeld 4,6 consulten plaats in de groep patiënten bij wie opvolgconsulten voorzien waren, 1,2 in de groep patiënten bij wie enkel schriftelijk advies gepland was, en 0,7 in de controlegroep.  
Na 12 maanden was 45% van de patiënten in beide interventiegroepen gestopt (gedefinieerd als geen gebruik of gebruik van minder dan 4 doses benzodiazepines in de afgelopen maand) versus 15% in de controlegroep (RR 3,01 met 95% BI van 2,03 tot 4,46 voor de eerste interventiegroep en RR 3,00 met 95% BI van 2,04 tot 4,40 voor de tweede interventiegroep). Er was geen significante toename van de angst- of depressiesymptomen, ontevredenheid over slaap, of alcoholgebruik. Het succespercentage (45% gestopte patiënten na zes maanden) is uitzonderlijk hoog in vergelijking met andere studies (zie Transparantiefiche).

Een Cochrane *review* onderzocht het effect van diverse niet-medicamenteuze interventies geassocieerd met de afbouw van benzodiazepines. Het toevoegen van cognitieve gedragstherapie resulteert in een grotere stopkans op korte termijn, maar heeft op lange termijn geen meerwaarde. Er is onvoldoende evidentie om het gebruik van ‘*motivational interviewing*’ (waarbij via specifieke gesprekstechnieken getracht wordt de motivatie om te stoppen te verhogen) aan te raden. De evidentie suggereert dat de huisarts die problematisch benzodiazepinegebruik bij zijn patiënten wil aanpakken, beter een brief verstuurt die op maat van de individuele patiënt geschreven is dan een standaardbrief<sup>a 20, 21</sup>.

- a. De evidentie voor een beter effect bij het toevoegen van cognitieve gedragstherapie (CGT) was van middelmatige kwaliteit, met een RR= 1,40 (95%-BI 1,05 tot 1,86) aan het einde van de behandeling. Het effect bleef drie maanden behouden (RR=1,51, 95%-BI 1,15 tot 1,98), maar was niet statistisch significant op langere termijn (6, 12, 15 en 24 maanden).  
Vier kleine studies (n=80) konden geen statistisch significant effect aantonen van *motivational interviewing* na drie maanden (RR=3,46, 95%-BI 0,53 tot 22,45).  
Eén studie (n= 322) vond een beter resultaat met een brief van de huisarts op maat van de patiënt dan een standaard brief na 1 jaar (RR=1,70, 95%-BI 1,07 tot 2,70).  
Eén studie (n=139) vond een beter resultaat met een standaard interview dan met gangbare zorg na 1 jaar (RR=4,97, 95%-BI 2,23 tot 11,11).  
Eén studie (n=60) vond een beter resultaat met relaxatie dan met gangbare zorg na 3 maanden (RR=2,20, 95%-BI 1,23 tot 3,94).

## Referenties

1. Morin CM. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: State of the Science Versus Current Clinical Practices. *Ann Intern Med* 2015, Jun 9. DOI: 10.7326/M15-1246.
2. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015, Jun 9. DOI: 10.7326/M14-2841.

3. Wu JQ, Appleman ER, Salazar RD, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Comorbid With Psychiatric and Medical Conditions: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1461-72, Sep 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.3006.
4. Grandner MA, Perlis ML. Treating Insomnia Disorder in the Context of Medical and Psychiatric Comorbidities. *JAMA Intern Med* 2015;175:1472-3, Sep 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.3015.
5. Spira AP. Being mindful of later-life sleep quality and its potential role in prevention. *JAMA Intern Med* 2015;175:502-3, Apr 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8093.
6. Black DS, O'Reilly GA, Olmstead R, et al. Mindfulness Meditation and Improvement in Sleep Quality and Daytime Impairment Among Older Adults With Sleep Disturbances: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015, Feb 16. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8081.
7. Jespersen KV, Koenig J, Jennum P, et al. Music for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD010459, Aug 13. DOI: 10.1002/14651858.CD010459.pub2.
8. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205, September 9. DOI: 10.1136/bmj.g5205.
9. Yaffe K, Boustani M. Benzodiazepines and risk of Alzheimer's disease. *BMJ* 2014;349:g5312, September 9. DOI: 10.1136/bmj.g5312.
10. Rosenberg PB. Benzodiazepine exposure increases risk of Alzheimer's disease. *Evid Based Med* 2015;20:75, Apr. Comment on: Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205, DOI: 10.1136/ebmed-2014-110117.
11. Kmietowicz Z. Benzodiazepines may be linked to Alzheimer's disease, study finds. *BMJ* 2014;349:g5555. DOI: 10.1136/bmj.g5555.
12. BCFI. Zolpidem en andere hypnosedaiva: risico van verminderde waakzaamheid en rijvaardigheid. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;41:81.
13. Brett J. Concerns about quetiapine. *Australian Prescriber* 2015;38:95-7.
14. Ray W, Chung C, Murray T, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
15. Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, et al. Suvorexant in Patients with Insomnia: Results from Two 3-month Randomized Controlled Clinical Trials. *Biological Psychiatry* 2014. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.003.
16. Dubovsky S. An orexin antagonist for insomnia: a careful look. *NEJM Journal Watch* 2014, November 14. Comment on: Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, et al. Suvorexant in Patients with Insomnia: Results from Two 3-month Randomized Controlled Clinical Trials. *Biological Psychiatry* 2014. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.003.
17. De Jonghe M, Fraipont B. Benzodiazepinegebruik verminderen bij ouderen: welke interventies werken best? *Minerva* 2015;14:2-3. Comment on: Gould RL, Coulson MC, Patel N, et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014;204:98-107.
18. Gould RL, Coulson MC, Patel N, et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *The British Journal of Psychiatry* 2014;204:98-107. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.126003.
19. Habraken H. Afbouw van langdurig benzodiazepinegebruik: is regelmatige individuele opvolging noodzakelijk? *Minerva Online* 2014, October 15. Comment on: Vicens C, Bejarano F, Sempere E, et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue

- long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry* 2014;204:471-9.
20. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, et al. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD009652, May 11. DOI: 10.1002/14651858.CD009652.pub2.
  21. Anonymous. Interventions for benzodiazepine misuse. *Drug Ther Bull* 2015;53:87-8.

# Slapeloosheid

Publicatiedatum tot 1 september 2014

## Niet-medicamenteuze behandeling

In de herziening van de NHG-standaard Slapeloosheid worden enkele recente RCT's vermeld, die bevestigen dat een gedragsmatige interventie effectief is bij langdurige slapeloosheid in vergelijking met een wachtlijstbeleid, ook op langere termijn<sup>1</sup>.

Er zijn maar weinig studies bij patiënten met slapeloosheid die informatie geven over het effect van cognitieve gedragstherapie op het functioneren overdag. Een kleine RCT bij 45 patiënten met chronische slapeloosheid ten gevolge van posttraumatische stressstoornis vond niet enkel een positief effect van cognitieve gedragstherapie op diverse objectieve en subjectieve slaapparameters, maar ook op het psychosociale functioneren. In de groep die cognitieve gedragstherapie kreeg, was 41% in remissie volgens de *Insomnia Severity Index*, versus geen enkele patiënt van de wachtlijst<sup>2,3</sup>. De verbetering bleef ten minste zes maanden behouden.

Ook over zelfhulp zijn enkele recente RCT's verschenen die nog niet besproken werden in de Transparantiefiche<sup>1</sup>. Zelfhulp heeft, in vergelijking met wachtlijstbeleid, een klein tot matig groot effect, en behandeling via internet lijkt even werkzaam als schriftelijke behandeling. Begeleide zelfhulp werkt beter dan niet-begeleide zelfhulp. Het is niet duidelijk in hoeverre het effect aanhoudt op langere termijn.

In de herziene NHG-standaard wordt een recente systematische review en een bijkomende RCT besproken over het effect van lichaamsbeweging op slapeloosheid<sup>a,1</sup>. In vergelijking met niets doen of educatie over een gezonde levensstijl heeft structurele lichaamsbeweging een matig groot effect op slaapparameters bij patiënten met langdurige slapeloosheid, maar niet bij vrouwen met menopauzale klachten. In de NHG-standaard wordt aanbevolen om matig intensieve lichamelijke inspanning (minstens drie keer per week gedurende 40 tot 60 minuten) te adviseren aan gemotiveerde patiënten voor wie dit advies praktisch haalbaar is.

- a. De systematische review includeerde 6 RCT's (305 patiënten, leeftijd 48 tot 72 jaar). Eén RCT werd uitgevoerd bij vrouwen met slaapklachten ten gevolge van menopauzale klachten. In vijf RCT's was de interventie een aerobe trainingsprogramma (duurtraining, lopen, tai chi) gedurende 40 à 60 minuten, drie tot vijf keer per week. De overige RCT onderzocht het effect van krachttraining. De controlegroep kreeg geen behandeling of enkel informatie over een gezonde leefstijl en beweging. Er was een statistisch significante verbetering voor de volgende slaapparameters: subjectieve slaapkwaliteit (*effect size* 0,47), tijd tot inslapen (*effect size* 0,58) en medicatiegebruik (*effect size* 0,44). Voor totale slaapduur, slaapefficiëntie en het functioneren overdag kon geen effect aangetoond worden. In de bijkomende RCT werd het effect van aerobe training (50 minuten vier keer per week) onderzocht bij 176 vrouwen (43 tot 63 jaar) met slapeloosheid ten gevolge van menopauzale klachten. De controlegroep kreeg enkel informatie over een gezonde leefstijl. Er werd een positief, niet klinisch relevant effect op de slaap aangetoond.



## Medicamenteuze behandeling

Suvorexant, een orexine-receptorantagonist, is in een gerandomiseerde studie van 1 jaar werkzaam gebleken dan placebo bij primaire slapeloosheid (onderzochte dosis 30 tot 40 mg) <sup>4, 5, a</sup>. In deze studie, die uitgevoerd werd door de producent van suvorexant, werd in de eerste plaats onderzocht of dit product veilig is en goed verdragen wordt (primair eindpunt). Secundaire uitkomsten waren de subjectieve inslaapduur en totale slaapduur in de eerste maand van behandeling, met statistisch significante winst voor beide uitkomsten (resp. 39 en 18 minuten winst t.o.v. placebo). De werkzaamheid op latere tijdstippen (2-12 maanden) werd onderzocht op exploratieve basis maar vanwege de grote studieuitval na één jaar (63% follow-up) kunnen deze cijfers niet betrouwbaar geïnterpreteerd worden.

Ongewenste effecten traden niet significant vaker op met suvorexant dan met placebo. In de eerste maand werd wel vaker milde tot matige slaperigheid in de ochtend gerapporteerd. Er waren vier meldingen van zelfmoordgedachten, één geval van slaapwandelen, vier gevallen van hallucinaties, twee gevallen van slaapverlamming en twee verkeersongevallen met suvorexant (geen met placebo). De auteurs rapporteerden al deze verschijnselen afzonderlijk waardoor het niveau van statistische significantie niet bereikt werd. Met suvorexant werd ook vaker slaperigheid overdag vermeld. Meer onderzoek is nodig over de werkzaamheid en veiligheid bij langdurig gebruik vooraleer dit product kan aanbevolen worden.

- a. 781 volwassenen met primaire slapeloosheid werden gerandomiseerd in een 2:1 ratio over dubbelblinde behandeling met suvorexant (30 mg voor 65-plussers, 40 mg voor jongere patiënten) of placebo. Na een maand gaf suvorexant statistisch significante winst in de subjectieve slaapduur (39 minuten winst versus 15 minuten met placebo, verschil van 23 minuten, 95% BI 16 tot 29) en inslaapduur (18 minuten winst versus 8 minuten winst met placebo, verschil van 10 minuten, 95% BI 15 tot 5). Er was veel uitval: slechts 63% van de patiënten voltooidde de studie. Ongewenste effecten traden op bij 69% van de patiënten die suvorexant namen versus 64% in de placebogroep (niet statistisch significant). In de eerste maand trad met suvorexant statistisch significant vaker milde tot matige slaperigheid op dan met placebo (13% vs. 3%), alsook vermoeidheid (7% vs. 2%) en monddroogte (5% vs. 2%). Klinisch relevante ongewenste events zoals parasomnia en zelfmoordgedachten werden eveneens geregistreerd en traden enkel op in de groep die suvorexant nam.

Slaapstoornissen bij personen die in een **ploegenstelsel** werken, zijn een bekend probleem. Een *Cochrane Review* vond (op basis van studies van lage kwaliteit) een gunstig effect van melatonine op de slaapduur, maar niet op de inslaapduur. De winst in slaapduur was eerder beperkt (17 minuten 's nachts, 24 minuten overdag). Voor zopiclon kon geen statistisch significante winst in de slaapduur aangetoond worden in een kleine studie. In de enige studie over benzodiazepines ontbrak de informatie nodig voor de meta-analyse. Er werden geen studies gevonden met antidepressiva. Armodafinil en modafinil verminderen de slaperigheid en verbeteren de alertheid. Armodafinil geeft ook een hoger risico van ernstige ongewenste effecten <sup>6, a</sup>. Er is meer onderzoek nodig, zeker ook met andere geneesmiddelen, over de medicamenteuze aanpak van dit belangrijk probleem.

- a. De *Cochrane review* includeerde gegevens van 14 RCT's bij in totaal 718 deelnemers: 9 over melatonine, 2 over armodafinil, 1 over modafinil, 1 over zolpidem en 1 over coffeïne. De primaire eindpunten waren enerzijds slaapduur en slaapkwaliteit, en anderzijds alertheid en slaperigheid/vermoeidheid tijdens het werk. In vergelijking met placebo gaf melatonine 24 minuten winst in de slaapduur overdag (95%-BI 9,8 tot 38,9, 7 studies, n=263, *low quality evidence*) en 17 minuten winst in de slaapduur 's nachts (95%-BI 3,7 tot 30,2, 3 studies, n=234, *low quality evidence*). Voor het eindpunt 'inslaapduur' werd geen winst gevonden (verschil met placebo 0,37 minuten, 5 studies, n=74, *low quality evidence*).

Zopiclon gaf geen statistisch significante winst in slaapduur (verschil met placebo 44 minuten, 95%-BI -22,7 tot 110,7) volgens één kleine studie (n=28) van lage kwaliteit. De studie met lormetazepam leverde geen informatie over de primaire eindpunten van de meta-analyse.

Armodafinil (2 studies, n=572, *moderate quality evidence*) en modafinil (1 studie, n=183, *moderate quality evidence*) verminderden de slaperigheid en verbeterden de alertheid. Armodafinil gaf echter ook meer kans op ernstige ongewenste effecten (RR=3,97; 95%-BI 1,15 tot 13,71, 1 studie, n=245). Voor modafinil werd geen hoger risico van ernstige ongewenste effecten vastgesteld (RR=1,13, 95%-BI 0,38 tot 3,37, 1 studie, n=204).

## Afbouw van benzodiazepines

In de Transparantiefiche werd reeds vermeld dat een **minimale interventie** in de vorm van een stopbrief van de arts de kans op succesvolle afbouw van benzodiazepines verhoogt. Gerandomiseerd onderzoek bij 303 thuiswonende ouderen die langdurig benzodiazepines namen, heeft nu ook het succes van een minimale interventie door de apotheker aangetoond<sup>7, 8, a</sup>. Het bezorgen van een brochure met informatie over de nadelen van benzodiazepines en suggesties voor geleidelijke afbouw kon 27% van de ouderen aanzetten tot een volledige benzodiazepinestop, in vergelijking met slechts 5% in de controlegroep. Er werden geen ernstige ontwenningssverschijnselen gemeld. Dementerenden en ouderen met een ernstige psychische stoornis waren in dit onderzoek wel uitgesloten. Eén op drie ouderen uit de interventiegroep gaven de ontradende reactie van hun huisarts of apotheker op als reden om niet te stoppen. Bij 13% van de gestopte ouderen was het benzodiazepinevoorschrift vervangen door een voorschrift voor antidepressiva.

- a. De RCT includeerde 303 thuiswonende 65-plussers uit 30 apotheken (gemiddelde leeftijd 75 jaar, 70% vrouwen) die ten minste vijf voorschriften voor medicatie kregen, waarvan minstens één voor benzodiazepines. De gemiddelde gebruiksduur van het benzodiazepine bedroeg 10 jaar en de gemiddelde dagdosis 1,3 mg lorazepam-equivalenten. Exclusiecriteria waren een ernstige mentale aandoening of dementie, een voorschrift voor antipsychotica, cholinesterase-inhibitoren of memantine in de voorbije drie maanden, en verblijf in een verzorgingsinstelling. Apotheken en ouderen waren blind voor de werkelijke doelstelling van de studie, die gepresenteerd werd als een studie over de veiligheid van geneesmiddelen bij ouderen. De interventiegroep (n=148) kreeg een brochure opgestuurd met informatie over de nadelen van benzodiazepines en concrete voorstellen voor afbouw met instructies om dit te bespreken met hun huisarts of apotheker; de controlegroep (n= 155) kreeg gangbare zorg. Na zes maanden was 27% van de ouderen in de interventiegroep volledig gestopt in vergelijking met 5% in de controlegroep (gem. verschil 23%, 95%-BI 14 tot 32, NNT=4). Uit een telefonische bevraging na zes maanden bleek dat 13% van de

ouderen die gestopt waren, een voorschrift voor antidepressiva (trazodon, paroxetine of amitriptyline) gekregen had ter vervanging van het benzodiazepine.

## Ongewenste effecten

Volgens een analyse van ruim 89.000 bezoeken aan Amerikaanse spoedgevallendiensten vanwege ongewenste effecten was bijna één op tien bezoeken (9,6%, 95%-BI 8,3 tot 11) toe te schrijven aan psychofarmaca en 20% van deze bezoeken mondde uit in een hospitalisatie<sup>9, 10</sup>. De meeste bezoeken hadden betrekking op antipsychotica (voornamelijk extrapiramidale ongewenste effecten) en lithium. Van de individuele producten gaf zolpidem het vaakst aanleiding tot een bezoek aan de spoedgevallendienst wegens ongewenste effecten: resp. 11,5% van alle bezoeken door volwassenen en 21% van alle bezoeken door ouderen.

Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) heeft aanbevelingen geformuleerd om de SKP en de bijsluiters aan te passen van zolpidem omtrent de bekende risico's van een verminderde rijvaardigheid en mentale alertheid (waaronder slaapwandelen) de dag na de inname<sup>11</sup>. De aanbevolen dosis van 10 mg/d mag niet overschreden worden; bij ouderen en patiënten met verminderde leverfunctie blijft de aanbevolen dosis 5 mg/d. Bovendien is het raadzaam niet te rijden of activiteiten die mentale alertheid vereisen, uit te voeren tot acht uur na de inname. Zolpidem mag niet ingenomen worden samen met andere stoffen die een effect hebben op het centrale zenuwstelsel.

Een cohortstudie in het Verenigd Koninkrijk met een opvolgingsduur van acht jaar stelde een verhoogde mortaliteit vast bij gebruikers van benzodiazepines, Z-drugs of andere hypnotica en sedativa (geen barbituraten). Na correctie voor *confounders* hadden patiënten die hypnotica of sedativa voorgeschreven kregen dubbel zoveel kans om te overlijden in de periode van opvolging<sup>a, 12</sup>. Zoals bij elke niet-gerandomiseerde studie kan bias vanwege *confounding* nooit volledig uitgesloten worden.

- a. 34.727 patiënten (16+) uit 273 eerstelijnspraktijken in de UK die voor het eerst een voorschrift voor anxiolytica of hypnotica kregen, werden vergeleken met 69.418 patiënten die geen voorschriften voor deze medicatie kregen en die gematcht waren voor leeftijd, geslacht en praktijk. Er werden drie groepen geneesmiddelen bekeken: benzodiazepines (64%), Z-drugs (23%) en 'andere' (melatonine, hydroxyzine, ..., met uitzondering van barbituraten, 13%). De opvolgingsduur bedroeg gemiddeld 7,6 jaar (range 0,1 tot 13,4 jaar). Enkel de overlijdens vanaf het tweede jaar na rekrutering werden meegenomen in de analyse om overlijdens vanwege terminale aandoeningen uit te sluiten. Lichamelijke en psychiatrische comorbiditeit en gebruik van andere geneesmiddelen kwam vaker voor in de groep patiënten die hypnotica of anxiolytica voorgeschreven kreeg. De *hazard ratio* van mortaliteit over de totale opvolgingsperiode bedroeg 3,32 (95% BI 3,19 tot 3,45) na correctie voor *confounders* (leeftijd, geslacht, slaapstoornis, angststoornis, andere psychiatrische aandoeningen, medische aandoeningen, voorschriften voor andere geneesmiddelen, roken en alcoholgebruik). Voor de drie geneesmiddelenklassen kon de analyse een positief verband en een dosis-responsrelatie aantonen.

In de Transparantiefiche werd reeds gesteld dat benzodiazepines meermaals in verband gebracht zijn met vallen en dat kortwerkende benzodiazepines bij ouderen mogelijk niet veiliger zijn dan langwerkende. Ook voor Z-drugs werd in retrospectief onderzoek een verhoogd risico gevonden. Een recent Nederlands cohortonderzoek bij 404 patiënten die een geriater bezochten, vond ook na correctie voor confounders (leeftijd, geslacht, cognitieve stoornis, depressie, polyfarmacie, woonsituatie en wandelafstand) een hogere kans op herhaald vallen bij gebruik van langwerkende benzodiazepines, van kortwerkende benzodiazepine en Z-drugs, van antipsychotica en van antidepressiva<sup>1, 13</sup>.

In de Transparantiefiche werd reeds gemeld dat benzodiazepines geassocieerd worden met een verhoogd risico van verkeersongevallen. Dit wordt bevestigd in een meta-analyse van epidemiologisch onderzoek: bij gebruik van benzodiazepines neemt het risico van verkeersongevallen gemiddeld met 60% (case-control studies) tot 80% (cohortstudies) toe<sup>1, 14</sup>. Het risico is het grootst bij jongeren en zowel lang- als kortwerkende benzodiazepines verhogen het risico, al is het bewijs voor langwerkende middelen overtuigender. De duur van het gebruik lijkt geen invloed te hebben op de grootte van het risico. Er is wel een toename bij hogere doseringen. Bij gelijktijdig gebruik van alcohol is er bijna acht keer meer kans op een verkeersongeval. Ook gelijktijdig gebruik van sederende antidepressiva lijkt het rijvermogen nadelig te beïnvloeden en het risico van ongevallen te verhogen. Bij ouderen lijken ook TCA's te leiden tot meer risico van verkeersongevallen en verstoorde rijvaardigheid kort na de inname<sup>14</sup>.

Zoals reeds vermeld in de Transparantiefiche wordt van talrijke planten aangenomen dat ze het inslapen bevorderen, maar dat voor de meeste geen evidentie voor hun werkzaamheid bestaat. In een overzichtsartikel van La Revue Prescrire wordt er bovendien op gewezen dat planten als cimicifuga, anemone pulsatilla en ballote een negatieve risico-batenverhouding hebben en dus af te raden zijn bij slapeloosheid<sup>15</sup>.

## Referenties

1. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen. NHG 2014.
2. Cowley D. CBT for insomnia in patients with PTSD. NEJM Journal Watch 2014, March 10. Comment on: Talbot LS, Maguen S, Metzler TJ, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. Sleep 2014;37:327-41. DOI: 10.5665/sleep.3408, DOI: 10.5665/sleep.3408.
3. Talbot LS, Maguen S, Metzler TJ, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. Sleep 2014;37:327-41. DOI: 10.5665/sleep.3408.
4. Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology 2014;13:461-71, May. DOI: 10.1016/s1474-4422(14)70053-5.
5. Toro J. A new drug for insomnia? NEJM Journal Watch 2014, May 27. Comment on: Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology 2014;13:461-71, May. DOI: 10.1016/s1474-4422(14)70053-5.

6. Liira J, Verbeek JH, Costa G, et al. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD009776. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD009776.pub2.
7. Schwenk TL. Direct-to-patient education limits benzodiazepine use in older adults. . *NEJM Journal Watch* 2014, April 24. Comment on: Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med* 2014, Apr 14. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.949.
8. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med* 2014, Apr 14. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.949.
9. Dubovsky S. How risky are psychiatric medications? *NEJM Journal Watch* 2014, July 9. Comment on: Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, et al. Emergency Department Visits by Adults for Psychiatric Medication Adverse Events. *JAMA Psychiatry* 2014, Jul 9. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.436.
10. Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, et al. Emergency Department Visits by Adults for Psychiatric Medication Adverse Events. *JAMA Psychiatry* 2014, Jul 9. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.436.
11. PRAC recommends product information of zolpidem be updated with new advice to minimise the risk of next morning impaired driving ability and mental alertness. EMA 2014.
12. Elia J. Anxiolytics and Hypnotics Associated with Long-Term Mortality Hazard *Jwatch* 2014. Comment on: Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1996. DOI: 10.1136/bmj.g1996.
13. van Strien AM, Koek HL, van Marum RJ, et al. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. *Maturitas* 2013;74:357-62, Apr. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.01.004.
14. Dassanayake T, Michie P, Carter G, et al. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf* 2011;34:125-56, Feb 1. DOI: 10.2165/11539050-000000000-00000.
15. Prescrire Rédaction. Mauvais sommeil: l'essentiel sur les soins de premier choix. *La Revue Prescrire* 2014;34:206.

# Slapeloosheid

Zoekdatum tot 1 september 2013

## Nieuwe gegevens over niet-medicamenteuze behandeling

Een nieuwe meta-analyse komt tot dezelfde bevindingen als eerdere meta-analyses, namelijk dat cognitieve gedragstherapie werkzaam is bij patiënten met primaire slapeloosheid<sup>a,1,2</sup>. De auteurs van de meta-analyse merken op het effect mogelijk overschat is vanwege aanwijzingen voor publicatiebias.

Een systematische review van gerandomiseerde studies die cognitieve gedragstherapie vergeleken met slaapmedicatie bij slapeloosheid, vond dat cognitieve gedragstherapie op korte termijn (6 tot 10 weken) minstens even werkzaam is als slaapmedicatie en dat het effect tot drie jaar behouden blijft<sup>b,1,3</sup>.

Een meta-analyse van gerandomiseerde studies vond dat cognitieve gedragstherapie met behulp van een computer werkzaam is bij patiënten met slapeloosheid<sup>c,1,4</sup>. Computertherapie kan een optie zijn in de trapsgewijze aanpak van slapeloosheid.

Een RCT bij ouderen met chronische slapeloosheid stelde een beter effect vast op de slaap met een zelfhulpprogramma dan met een folder over slaaphygiëne<sup>d,5,6</sup>. De zelfhulp bestond uit het wekelijks opsturen van een nieuwe brochure met voorlichting over cognitieve strategieën gedurende 6 weken en het aanbieden van (vrijblijvende) telefonische ondersteuning. Een week na het versturen van de laatste brochure werd een betere subjectieve slaapkwaliteit en -efficiëntie vastgesteld in de groep die het zelfhulpprogramma kreeg dan in de controlegroep. Er was ook minder gebruik van slaapmedicatie in de interventiegroep (33,3% gebruikers vs. 51,3% in de controlegroep). Het effect op de slaap bleef behouden op lange termijn (drie en zes maanden), maar het verschil in gebruik van slaapmedicatie was niet meer statistisch significant (39,3% vs. 46,3% na zes maanden). Zeer weinig ouderen maakten gebruik van de telefonische ondersteuning.

In een kleine RCT bij 30 volwassenen met chronische slapeloosheid gaf cognitieve gedragstherapie per telefoon vaker remissie (80%) in vergelijking met een controlegroep (42%) die een informatiefolder en eenmalige telefonische toelichting bij de folder ontving<sup>e,7,8</sup>. Telefoontherapie kan een optie zijn in de trapsgewijze aanpak van chronische slapeloosheid.

- a. De meta-analyse includeerde 14 RCT's (n=958) die cognitieve gedragstherapie vergeleken met een controlegroep. De analyse maakte geen onderscheid tussen studies bij volwassenen en studies bij ouderen. Er werd een middelmatig tot groot effect gevonden voor alle subjectieve slaapuitkomsten aan het einde van de behandeling (effect size variërend van 0,44 voor inslaapduur tot 1,09 voor *early morning awakening*), behalve voor de totale slaapduur. Voor de objectieve slaapuitkomsten werd een statistisch significant effect gevonden op de *total wake time* (ES=0,73), *wake after sleep onset* (ES=0,42), en slaapefficiëntie (ES=0,53), maar niet op de inslaapduur en de totale slaapduur. Na 12 maanden scoorde de interventiegroep beter dan de controlegroep voor de subjectieve slaapuitkomsten inslaapduur (ES=0,45), *wake after sleep onset* (ES=0,47), slaapefficiëntie (ES=0,054), en totale slaapduur (ES=0,42). Voor de objectieve

slaapuitkomsten werden de gegevens over de verschillende follow-up periodes (1 tot 24 maanden) samengevoegd en werd een statistisch significante winst gevonden op de inslaapduur (ES=0,59), totale slaapduur (ES=0,71) en slaapefficiëntie (ES=0,78).

- b. De systematische review includeerde 5 RCT's bij 294 patiënten met primaire slapeloosheid, die het effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) vergeleken met een slaapmiddel. Alle RCT's werden reeds besproken in de Transparantiefiche. De kwaliteit van de evidentie werd beoordeeld met GRADE. Cognitieve gedragstherapie was werkzamer dan benzodiazepines (*moderate level of evidence*) en z-drugs (*low level of evidence*) in het verbeteren van slaapuitkomsten op lange termijn. Benzodiazepines waren werkzamer in het verbeteren van slaapuitkomsten op korte termijn (*very low level of evidence*).
- c. De meta-analyse includeerde 6 RCT's bij 433 patiënten met primaire of secundaire slapeloosheid, die cognitieve gedragstherapie via de computer (duur 2 tot 9 weken; 5 studies *internet-based*; 1 d.m.v. een minicomputer die aan de pols of aan het bed vastgemaakt werd voor het in *real-time* toepassen van slaaprestrictie en stimuluscontrole) vergeleken met een controlegroep die op de wachtlijst stond (in 1 studie kreeg de controlegroep zelfhulp met o.a. relaxatietapes en bibliotherapie). In vier studies werd geen enkel contact met een therapeut voorzien; in 2 studies was er minimale ondersteuning in de vorm van 1 of 2 e-mails. Aan het einde van de computertherapie werd een beter resultaat gevonden voor de slaapkwaliteit, slaapefficiëntie, aantal keer wakker worden, inslaapduur en de *Insomnia Severity Index*, maar niet voor de *wake after sleep onset* en de totale slaapduur. De NNT was gemiddeld 4 (range 1,4 tot 5,4) en er was een hoge graad van therapietrouw (78% voltooide het programma).
- d. De studie includeerde 193 patiënten tussen 55 en 87 jaar (gemiddelde leeftijd 67 jaar) die zich aangemeld hadden voor deelname na een oproep via verschillende kanalen. Alle patiënten hadden chronische slapeloosheid en nog tenminste één andere medische aandoening. De brochures bevatten adviezen over cognitief-gedragstherapeutische strategieën zoals zelf-monitoring, slaaprestrictie, stimuluscontrole en cognitieve technieken. Deelnemers konden ook gebruik maken van een telefonische helpdesk. Het primaire eindpunt was subjectieve slaapkwaliteit volgens de *Pittsburg Sleep Quality Index*, en deze was significant beter aan het einde van de interventieperiode in de groep die zelfhulp kreeg dan in de controlegroep (*effect size* 0,69; 95%-BI 0,35 tot 1,03,  $p < 0,001$ ). Ook op de volgende secundaire eindpunten werd een verschil vastgesteld: de *Insomnia Severity Index* (*effect size* 0,74; 95%-BI 0,40 tot 1,09,  $p < 0,001$ ), de subjectieve slaapefficiëntie (*effect size* 0,75; 95%-BI 0,41 tot 1,09,  $p < 0,001$ ), en gebruik van slaapmedicatie (OR voor niet-gebruik = 2,1; 95%-BI 1,1 tot 4,2). Er was geen winst op de *Fatigue Severity Scale* (*effect size* -0,14; 95%-BI -0,48 tot 0,19,  $p = 0,41$ ). Na zes maanden was er nog steeds winst op de subjectieve slaapparameters (*effect size* variërend tussen 0,51 tot 0,62) maar niet op het gebruik van slaapmedicatie (OR voor niet-gebruik = 1,34; 95%-BI 0,65 tot 2,77,  $p = 0,43$ ).
- e. De RCT randomiseerde 33 volwassenen (gemiddelde leeftijd 39 jaar) met chronische slapeloosheid. Deelnemers werden gerekruteerd via huisartsenpraktijken en krantenadvertenties. De interventiegroep kreeg gedurende vier tot acht weken cognitieve gedragstherapie per telefoon in wekelijkse sessies (duur tussen 15 en 60 minuten). De controlegroep ontving een informatiefolder over slapeloosheid per post

en werd nadien opgebeld door een therapeut om algemene toelichting te geven bij de inhoud van de folder. Geen enkele deelnemer nam slaapmedicatie op voorschrift. Aan het einde van de behandeling en bij de opvolging na 12 weken vertoonden beide groepen verbetering in de subjectieve slaapuitkomsten en het functioneren overdag (geen verschil tussen de interventie- en de controlegroep). In de interventiegroep trad vaker remissie op en waren er minder foutieve opvattingen over slaap dan in de controlegroep.

## Nieuwe gegevens over medicamenteuze behandeling

Een meta-analyse over de werkzaamheid van Z-drugs bevestigt dat de winst beperkt is. De meta-analyse includeerde alle placebogecontroleerde studies die ingediend waren bij de Amerikaanse *Food and Drug Administration* bij volwassenen met slapeloosheid<sup>9</sup>. De studies die opgenomen werden in de analyse, duurden 14 tot 45 dagen. *Effect sizes* wezen op een statistisch significant maar klein effect op de inslaapduur. Het absoluut verschil in objectieve inslaapduur in vergelijking met placebo bedroeg 22 minuten (95%-BI 11 tot 33 minuten); het verschil in subjectieve inslaapduur bedroeg 7 minuten (niet statistisch significant). De weinige studies die het effect van Z-drugs op andere slaapparameters rapporteerden, zoals op de totale slaapduur of het aantal keer wakker worden 's nachts, konden geen winst van de medicatie aantonen in vergelijking met placebo<sup>a</sup>.

- a. De meta-analyse includeerde 13 placebogecontroleerde studies over "Z-drugs" (8 studies met zolpidem, 3 met eszopiclone en 3 met zaleplon) bij patiënten met primaire slapeloosheid (n=4.378) met in totaal 65 vergelijkingen. Op één na waren alle studies van korte duur (14 tot 45 nachten). De langdurende studie onderzocht het effect van eszopiclon over 6 maanden en werd niet opgenomen in de meta-analyse (reden niet vermeld).

Z-drugs konden de objectieve inslaapduur statistisch significant verminderden, maar het effect was klein (objectieve inslaapduur *effect size* van 0,36 (95%-BI 0,16 tot 0,57) ; subjectieve inslaapduur *effect size* van 0,33 (95%-BI 0,04 tot 0,62). In aantal minuten betekende dit een winst van respectievelijk 22 (95%-BI 11 tot 33) en 7 (95%-BI 12 tot 26) minuten. Voor geen enkele secundaire uitkomst kon een statistisch significant verschil met placebo aangetoond worden.

## Nieuwe gegevens over ongewenste effecten

De Amerikaanse FDA beveelt lagere doses aan voor zolpidem, omdat uit nieuwe onderzoeksgegevens gebleken is dat een dosis van 10 mg aanleiding kan geven tot problemen met rijvaardigheid en een verhoogd risico van ongevallen<sup>10</sup>.

Retrospectief onderzoek bij Amerikaanse ouderen die opgenomen waren in een ziekenhuis of woonzorgcentrum, vond een associatie tussen het risico van vallen of heupfractuur bij gebruik van Z-drugs<sup>a,11-14</sup>. Met dit type studies kan geen oorzakelijk verband bewezen worden, maar het signaal is wel verontrustend. In één van de studies werd ook gecorrigeerd voor het gebruik van andere sederende middelen en voor de aanwezigheid van slapeloosheid<sup>12</sup>. Zelfs na correctie voor deze factoren bleef het risico bij gebruik van zolpidem beduidend hoger. Slapeloosheid evenals het gebruik van Z-drugs waren onafhankelijke voorspellers van vallen. Om het valrisico te verminderen bij ouderen die in een zorginstelling verblijven, moet dus zowel het probleem van de slapeloosheid als het probleem van slaapmedicatie aangepakt worden<sup>15</sup>. Ook benzodiazepines werden reeds in verband gebracht met een verhoogd risico van vallen en heupfractuur.



Een prospectieve cohort studie bij ouderen in twee Franse regio's stelde een verhoogde incidentie vast van dementie bij nieuwe gebruikers van benzodiazepines<sup>b,16,17</sup>. Er werd gecorrigeerd voor gekende risicofactoren van dementie, zoals sociodemografische kenmerken en gebruik van andere medicatie (niet voor gebruik van andere psychofarmaca). De gevonden associatie tussen benzodiazepinegebruik en dementie wijst niet noodzakelijk op een oorzaak-gevolg relatie. Benzodiazepines worden immers vooral voorgeschreven bij slapeloosheid en angst, aandoeningen die vaak optreden in de beginfase van een zich ontwikkelende dementie<sup>16</sup>.

a. In een eerste retrospectieve cohort studie werden gegevens verzameld van 15.528 rusthuisbewoners met een heupfractuur, waarvan 11% een Z-drug (zolpidem, eszopiclon of zaleplon) namen<sup>13</sup>. Gebruik van Z-drugs in de maand voorafgaand aan de heupfractuur werd vergeleken met ouder gebruik (respectievelijk 60 tot 89 dagen en 120 tot 149 dagen voorafgaand aan de fractuur). Recente inname van z-drugs was geassocieerd met een hoger risico van heupfracturen (OR= 1,66; 95%-BI 1,45 tot 1,90). Het risico was meest uitgesproken in de eerste 15 dagen na de opstart van de medicatie (OR=2.20; 95%-BI 1,76 tot 2,74).

De tweede retrospectieve cohort studie vond plaats in een groot ziekenhuis<sup>12</sup>. Het risico van vallen werd vergeleken tussen patiënten die hun voorgeschreven zolpidem niet innamen (n=11.358) en patiënten die hun voorgeschreven zolpidem wel innamen (n=4.962). Het innemen van zolpidem in de 24u voorafgaand aan de val ging gepaard met een verhoogd risico van vallen, ook na correctie voor alle andere risicofactoren. De *adjusted odds ratio* bedroeg 6,39 (95%-BI 3,07 tot 14,49, p<0,001). Ook slapeloosheid bleek een onafhankelijke risicofactor voor vallen, maar de associatie was minder uitgesproken (*adjusted OR*= 1,60; 95%-BI 1,17 tot 2,17; p=0,003).

b. De gegevens waren afkomstig uit de PAQUID studie die als doel had neurologische veroudering bij de Franse bevolking te bestuderen. Personen (n=1.063) kwamen in aanmerking voor de analyse wanneer ze in de voorbije vijf jaar geen diagnose van dementie gekregen hadden. Nieuwe gebruikers van benzodiazepines (n=95) werden vergeleken met niet-gebruikers (n=968) over een opvolgingsduur van mediaan 6 jaar. De incidentie van dementie in de opvolgingsperiode bedroeg 4,8 per 100 persoonsjaren in de benzodiazepinegroep versus 3,2 per 100 persoonsjaren bij de niet-gebruikers. De *hazard ratio* na correctie voor *confounders* bedroeg 1,60 (95%-BI 1,08 tot 2,38).

## Referenties

1. Buysse DJ. Insomnia. JAMA 2013;309:706-16
2. Okajima I, Komada Y, Inoue Y. A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia. Sleep and Biological Rhythms 2011;9:24-34
3. Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. BMC Family Practice 2012;13:40 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2296/13/40>)

4. Cheng SK, Dizon J. Computerised cognitive behavioural therapy for insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2012;81:206-16. DOI: 10.1159/000335379
5. Zuger A. Self-help course combats insomnia. *Journal Watch General Medicine* 2012; October 25. Comment on: Morgan K et al. Self-help treatment for insomnia symptoms associated with chronic conditions in older adults: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1803
6. Morgan K, Gregory P, Tomeny M, et al. Self-help treatment for insomnia symptoms associated with chronic conditions in older adults: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1803
7. Cowley D. Disseminating cognitive-behavioral therapy for insomnia. *Journal Watch Psychiatry* April 1, 2013. Comment on: Arnedt JT et al. Randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive behavioral therapy for chronic insomnia. *Sleep* 2013 Mar 1;36:353. (<http://dx.doi.org/10.5665/sleep.2448>)
8. Arnedt JT, Cuddihy L, Swanson LM, et al. Randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive behavioral therapy for chronic insomnia. *Sleep* 2013 Mar 1;36:353. (<http://dx.doi.org/10.5665/sleep.2448>)
9. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, et al. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* 2012;345:e8343 doi:10.1136/bmj.e8343 (Published 17 December 2012)
10. Anonymous. FDA reduces dosage for zolpidem. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2013;51:28
11. Schwenk TL. Excess risk for hip fracture among nursing home residents who take nonbenzodiazepine hypnotics. *Journal Watch General Medicine* March 28, 2013. Comment on: Berry SD, et al. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med*. Published online March 4, 2013. Doi:10.1001/jamainternmed.2013.3795
12. Kolla BP, Lovely JK, Mansukhani MP, Morentaler TI. Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. *Journal of Hospital Medicine* 2013;8:1-6
13. Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med*. Published online March 4, 2013. Doi:10.1001/jamainternmed.2013.3795
14. Voelker R. Zolpidem increases patients' fall risk, study shows. *JAMA* 2012;308:2247.

15. Widera E. What's to blame for falls and fractures? Poor sleep or the sleeping medication? *JAMA Intern Med.* Published online March 4, 2013. Doi:10.1001/jamainternmed.2013.3801
16. Mueller PS. New benzodiazepine use is associated with risk for dementia. *Journal Watch General Medicine* November 6, 2012. Comment on: Billioti de Gage SB et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e6231 doi:10.1136/bmj.e6231 (Published 27 September 2012)
17. Billioti de Gage SB, Bégaud B, Bazin Fabienne, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e6231 doi:10.1136/bmj.e6231 (Published 27 September 2012)

## Aanpak van slapeloosheid

(zoekdatum tot 1 september 2012)

### Is er nieuwe evidentie over de niet-medicamenteuze aanpak van slapeloosheid?

#### *Cognitief-gedragstherapeutische technieken online*

Volgens een RCT bij volwassenen met chronische slapeloosheid bleek online cognitieve gedragstherapie werkzamer dan placebobehandeling of gangbare zorg, tenminste op korte termijn. De mogelijkheid tot 'peer-support' was een extra element van de online interventie, zodat het niet duidelijk is aan welke component van de interventie de positieve resultaten toe te schrijven zijn. Studies met een langere follow-up zijn nodig om na te gaan of het effect behouden blijft<sup>a</sup>.

- a. De RCT includeerde 164 volwassenen met chronische insomnie. De behandeling bestond uit cognitieve gedragstherapie (CGT) of placebo *imagery relief*-therapie (IRT), beide in de vorm van 6 online sessies met geautomatiseerde web- en email support. Patiënten van de CGT-groep hadden ook toegang tot een online community. De primaire uitkomst was de subjectieve slaapefficiëntie. Online CGT ging gepaard met grotere verbetering op deze uitkomst (20% winst in de slaapefficiëntie) dan placebo IRT (6% winst) en de groep die gangbare zorg kreeg (6% winst). Deze winst bleek grotendeels behouden tijdens de follow-up 8 weken na de behandeling<sup>1</sup>.

### Is er nieuwe evidentie over de medicamenteuze aanpak van slapeloosheid?

Almorexant, een antagonist van hypocretine receptoren, geeft volgens de resultaten van één cross-over RCT bij 153 patiënten met chronische slapeloosheid een verbetering op diverse slaapuitkomsten na eenmalige toediening, en dit zonder weerslag op het functioneren overdag<sup>2</sup>. Meer onderzoek is nodig over de werkzaamheid en de veiligheid van dit nieuw product.

### Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten?

Een grootschalige cohortstudie in de VS vond een positief verband tussen het gebruik van hypnotica en mortaliteit. Zoals bij elke niet-gerandomiseerde studie is er mogelijk sprake van *confounding*: waren de patiënten in beide groepen wel vergelijkbaar? De grootste tekortkoming van deze studie is immers het ontbreken van informatie over psychiatrische diagnoses zoals depressie en angst en over het gebruik van andere medicatie. Dit neemt niet weg dat hypnotica moeten voorbehouden worden bij patiënten met acute slapeloosheid en niet langer dan enkele weken mogen toegediend worden<sup>3-6</sup>.

Het Australische TGA (*Therapeutic Goods Administration*) bleef de voorbije jaren meldingen ontvangen over het optreden van parasomnieën, amnesie en

hallucinaties bij gebruik van zolpidem. Artsen die overwegen om zolpidem voor te schrijven, moeten hun patiënten informeren over het risico van deze potentieel ernstige ongewenste effecten die vrij specifiek zijn voor zolpidem<sup>7</sup>.

### **Is er nieuwe evidentie over afbouw van benzodiazepines?**

Een nieuwe meta-analyse bevestigt wat reeds in de Transparantiefiche vermeld werd, nl dat een minimale interventie in de vorm van een stopbrief de kans op succesvolle afbouw van benzodiazepines verhoogt<sup>a</sup>.

- a. De meta-analyse includeerde drie studies met in totaal 615 patiënten (gemiddelde leeftijd 60 jaar). De kans op stoppen verdubbelde na een minimale interventie door de huisarts (14% gestopt na interventie vs. 6% in de controlegroep, RR=2,31; 95% BI 1,29 tot 4,17), met een NNT van 13 na zes maanden<sup>8,9</sup>.

### **Referenties**

1. Moore M. Looking for a good night's sleep. *Lancet* 2012;380:322.
2. Dubovsky S. A new approach to insomnia. *J Watch Psychiatry* June 11, 2012. Comment on: Hoever P et al. Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:975.
3. Levine M. Hypnotic drugs were associated with increased risk for mortality. *ACP Journal Club* 2012;156:13. Comment on: Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000850.
4. Mueller PS. Insomnia drugs linked to increased mortality. *J Watch General Medicine*, March 13, 2012. Comment on: Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000850.
5. Anonymous. Hypnotics linked to increased mortality? *Drug Ther Bull* 2012;50:38.
6. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gebruik van hypnotica en sterfte en kanker: een recente cohortstudie levert een signaal maar geen evidentie. *Folia Farmacotherapeutica* 2012;39:32-3.
7. Anonymous. Zolpidem: continued reporting of abnormal sleep-related events and amnesia. *Australian Prescriber* 2012;35:99.
8. Anthierens S. Zijn minimale interventies doeltreffend om chronisch gebruik van benzodiazepines te reduceren in de eerste lijn? *Minerva Online* 2012-06-28. Bespreking van: Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2011;61:e573-8.
9. Primack BA. Review: minimal interventions (e.g. a letter) reduce long-term benzodiazepine use in primary care. *ACP Journal Club* 2012;156:8. Comment on:

Mugunthan et al. Minimal intervention to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2011;61:573-8.

# Aanpak van slapeloosheid

(zoekdatum tot 1 september 2011)

## Is er nieuwe evidentie over niet-medicamenteuze behandeling van slapeloosheid?

Recente studies tonen aan dat kortdurende cognitieve gedragstherapie van 4 sessies een aanzienlijke verbetering van de slaap kan teweegbrengen, ook bij ouderen<sup>a, 1-3</sup>.

- a. Een RCT bij 81 patiënten (gem. leeftijd 54 jaar) met primaire slapeloosheid of slapeloosheid met comorbiditeit (voornamelijk depressie of posttraumatische stressstoornis) onderzocht het effect van een kortdurende vorm van cognitieve gedragstherapie (CGT, 4 tweewekelijkse sessies van 30 tot 60 minuten)<sup>1,2</sup>. De controlegroep kreeg enkel voorlichting over slaaphygiëne (eveneens 4 tweewekelijkse sessies). De behandeling werd gegeven door een klinisch psycholoog met expertise in gedragstherapie voor slapeloosheid. De slaap werd beoordeeld met vragenlijsten, een dagboek en actigrafie (geen polysomnografie). Cognitieve gedragstherapie gaf op enkele uitkomsten een grotere verbetering dan slaaphygiëne: de subjectieve inslaapduur (ES=-0,48, p=0,05) en slaapefficiëntie (ES=0,46, p=0,005) waren beter aan het einde van de behandeling; de WASO (wake after sleep onset, ES=-0,43, p=0,02) was sterker gedaald na zes maanden. Er was geen verschil in effect tussen patiënten met primaire slapeloosheid en slapeloosheid met comorbiditeit voor de meeste uitkomsten. Remissie (score <5 op de Pittsburg Sleep Quality Index) werd vaker bereikt na CGT bij patiënten met primaire slapeloosheid (76%) dan in de andere groepen (19% na CGT bij patiënten met comorbiditeit, 27% na slaaphygiëne bij patiënten met primaire slapeloosheid, 22% na slaaphygiëne bij patiënten met comorbiditeit, p=0,004)<sup>1,2</sup>.

Een RCT bij 82 ouderen (gemiddelde leeftijd 72 jaar) met chronische slapeloosheid en medische comorbiditeit onderzocht het effect van kortdurende gedragstherapie in vergelijking met schriftelijke voorlichting over slaap (controlegroep)<sup>3</sup>. De deelnemers werden gerekruteerd via advertenties of een eerstelijnskliniek. De interventie bestond uit het verminderen van de tijd in bed, elke dag op hetzelfde uur opstaan, pas naar bed gaan als men zich slaperig voelt, alleen in bed blijven wanneer men slaapt. De interventiegroep kreeg 2 individuele sessies en 2 telefonische consulten (totale duur 2 uren) over een periode van drie weken, gegeven door een verpleegkundige die niet getraind was in 'sleep medicine'. Na vier weken (n=79) scoorde de interventiegroep op de meeste subjectieve slaapparameters (slaapkwaliteit, inslaapduur, WASO, slaapefficiëntie) en volgens de 'Pittsburg Sleep Quality Index' beter dan de controlegroep, maar niet volgens polysomnografie. De totale slaapduur was niet verbeterd volgens het dagboek en de polysomnografie, maar wel volgens actigrafie. Het percentage personen dat niet meer voldeed aan de criteria voor slapeloosheid bedroeg 55% in de interventiegroep vs. 13% in de controlegroep. De interventiegroep vertoonde een grotere daling op depressieve symptomen volgens de 'Hamilton Rating Scale for Depression' (ES=0,64) en meer verbetering in het dagelijks functioneren volgens de SF36 (ES=0,57). Het verschil in angstsymptomen was niet statistisch significant. Er werd geen verschil in effect gevonden tussen gebruikers van hypnotica of antidepressiva en niet-gebruikers. De resultaten werden behouden na zes maanden in de beperkte groep die kon opgevolgd worden (n=25)<sup>3</sup>.

## Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze behandeling van slapeloosheid?

Volgens het beperkte beschikbaar onderzoek is het antipsychoticum quetiapine is niet werkzaam bij primaire slapeloosheid<sup>a</sup>. De ongewenste effecten van een lage dosis zijn onvoldoende gekend.

Dagelijkse toediening van een combinatiepreparaat met melatonine (5 mg/d), zink (11,25 mg/d) en magnesium (225 mg/d) gedurende 60 dagen, had in een kleine gerandomiseerde studie van acht weken een positief effect op de slaap- en levenskwaliteit van rusthuisbewoners met primaire slapeloosheid, zonder dat dit gepaard ging met ongewenste effecten<sup>b</sup>. Bijkomende studies in andere populaties zijn nodig om te bevindingen te bevestigen en de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn te onderzoeken<sup>5</sup>.

- a. Een systematische review over quetiapine bij slapeloosheid vond 1 kleine RCT (n=50) die geen verschil kon aantonen tussen een dosis van 25 mg en placebo voor de primaire slaapuitkomsten beoordeeld met een slaapdagboek (totale slaapduur, inslaapduur, alertheid overdag en slaapsatisfactie). Volgens dezelfde review suggereren case reports dat acathisie en andere extrapiramidale symptomen kunnen optreden bij gebruik van een lage dosis<sup>4</sup>.
- b. Van de 250 gescreende rusthuisbewoners voldeden er 44 aan de inclusiecriteria (o.a. primaire slapeloosheid en geen gebruik van medicatie die het centraal zenuwstelsel kan beïnvloeden) en werden er 43 gerandomiseerd over de interventie- en placebogroep. Na 60 dagen scoorde de interventiegroep beter op het primair eindpunt dan de placebogroep (verschil van 6,8 punten (95% BI 5,4 tot 8,3) op de Pittsburg Sleep Quality Inventory met een scorebereik van 21 punten). De scores op de andere vragenlijsten over slaap, depressieve symptomen en fysieke levenskwaliteit waren eveneens significant beter geëvolueerd in de interventiegroep dan in de placebogroep. Actigrafie toonde een betere slaapduur na de interventie (geen cijfers vermeld); andere objectieve slaapuitkomsten waren niet beschikbaar<sup>5,6</sup>.

### **Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten?**

In een kleine gerandomiseerde studie werd twee uur na de inname van zolpidem 5 mg een verstoorde balans en cognitie gevonden bij gezonde volwassenen en ouderen die uit hun slaap gewekt werden. De ongewenste effecten waren meest uitgesproken bij ouderen<sup>a</sup>.

Informatie over de effecten van z-drugs op de rijvaardigheid van ouderen is schaars. In een kleine crossover-studie bij gezonde personen van middelbare leeftijd, gaf een eenmalige inname van een therapeutische dosis zolpidem of zopiclon voor het slapengaan de ochtend erna problemen met de rijvaardigheid<sup>b</sup>. Patiënten worden best gewaarschuwd voor het risico van sedatie bij het opstarten of sporadisch gebruik van deze producten<sup>8,9</sup>.

- a. 11 jongvolwassenen (gemiddelde leeftijd 22 jaar) en 12 ouderen (gemiddelde leeftijd 67 jaar) kregen 5 mg zolpidem of placebo toegediend voor bedtijd in een cross-over studie. De deelnemers werden 2 uur later wakker gemaakt en moesten onmiddellijk enkele opdrachten uitvoeren. Zeven van de 12 ouderen faalden voor de balanstest na toediening van zolpidem vs. geen enkele voor placebo (NNH=1,7; 95% BI= 1,4 tot 2,0). Bij de jongvolwassenen faalden er drie na zolpidem en één na placebo (NNH= 5,5; 95% BI 5,2 tot 5,8). In beide leeftijdsgroepen was de prestatie op alle cognitieve tests slechter na zolpidem dan na placebo<sup>7</sup>.
- b. Bij 16 gezonde volwassenen tussen 55 en 65 jaar werd het effect van eenmalige gebruik van zolpidem 10 mg, zopiclon 7,5 mg, flunitrazepam 1 mg of placebo op het rijgedrag onderzocht in een dubbelblinde cross-over studie. Alle deelnemers hadden minstens 30 jaar rijervaring en normaal zicht. De medicatie werd toegediend om 11u 's avonds en de rijvaardigheidstest vond de volgende ochtend plaats (om 9u). In vergelijking met placebo gaven zolpidem en zopiclon meer problemen met het aanhouden van dezelfde positie op



de rijbaan, het aanhouden van dezelfde snelheid en het van de weg afrijden. De inname van zolpidem ging eveneens gepaard met een subjectief gevoel van verminderde alertheid in de ochtend. Met de lage dosis flunitrazepam werd enkel een trend gevonden voor het aanhouden van dezelfde positie op de rijbaan<sup>9</sup>.

## Referenties

1. Edinger JD, Olsen MK, Stechuchak KM, et al. Cognitive behavioral therapy for patients with primary insomnia or insomnia associated predominantly with mixed psychiatric disorders: a randomized clinical trial. *Sleep* 2009;32:499-510.
2. Falloon K, Arroll B, Elley CR, Fernando A. The assessment and management of insomnia in primary care. *BMJ* 2011;342:1251-5.
3. Buysse DJ, Germain A, Moul D, et al. Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Arch Intern Med* 2011;171:887-95.
4. Anonymous. Is use of quetiapine for sleep evidence-based? *Therapeutics Letter Issue* 79: sep-dec 2010.
5. Brett AS. A new treatment for insomnia? *J Watch* February 3, 2011. Comment on: Rondanelli M, et al. The effect of melatonin, magnesium and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:82-90.
6. Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, et al. The effect of melatonin, magnesium and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:82-90.
7. Brett AS. Impaired balance after taking zolpidem. *J Watch* Februari 8, 2011. 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.
8. Cowley D. Zolpidem and driving. *Journal Watch* April 11, 2011. Commentary on: Bocca ML, et al. Zolpidem and zopiclone impair similarly monotonous driving performance after a single nighttime intake in aged subjects. *Psychopharmacology* 2011;214:699-706.
9. Bocca ML, Sullivan M, Lelong-Boulouard V, et al. Zolpidem and zopiclone impair similarly monotonous driving performance after a single nighttime intake in aged subjects. *Psychopharmacology* 2011;214:699-706.

# Aanpak van slapeloosheid

Oktober 2010

Deze online versie bevat alle informatie van de Transparantiefiche van februari 2010 plus alle informatie uit de update van oktober 2010.

## Inhoudsopgave

Kernboodschappen	
Samenvatting en conclusies	2
1. Definitie en epidemiologie	4
2. Natuurlijk verloop - doelstelling van de behandeling	5
3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling	5
4. Aanpak van slapeloosheid	6
4.1. Niet-medicamenteuze aanpak	6
4.2. Medicamenteuze aanpak	8
4.2.1. Medicatie versus placebo	8
4.2.2. Medicatie onderling	15
4.3. Niet-medicamenteuze versus medicamenteuze aanpak	17
4.4. Medicatie in combinatie met cognitieve gedragstherapie	18
5. Aanpak van jetlag	20
5.1. Niet-medicamenteuze aanpak	20
5.2. Medicamenteuze aanpak	20
6. Afbouw van benzodiazepines en "z-drugs"	22
7. Begrippenlijst	24
8. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties	25
9. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij slapeloosheid	27
Referenties	31

### Kernboodschappen

- Bij patiënten met slapeloosheid zonder onderliggende problematiek geeft cognitieve gedragstherapie minstens evenveel kans op een verbeterde slaap als toediening van hypnotica.
- Benzodiazepines kunnen in de eerste weken de slaapduur met gemiddeld een uur verlengen. Deze winst moet afgewogen worden tegen het risico van ongewenste effecten en van afhankelijkheid, in het bijzonder bij ouderen.
- Voor de "z-drugs" is er geen overtuigend bewijs dat ze superieur zijn aan benzodiazepines op het vlak van werkzaamheid, ongewenste effecten, afhankelijkheid of rebound.
- De werkzaamheid van melatonine bij slaapklachten is onvoldoende aangetoond en er is niets geweten over de veiligheid bij langdurig gebruik. Bij jetlag kan melatonine de symptomen overdag mogelijk wel verbeteren.
- Valeriaan lijkt veilig in gebruik maar de evidentie voor de werkzaamheid bij slapeloosheid is niet overtuigend.
- Sederende antidepressiva en neuroleptica dienen voorbehouden voor patiënten met een psychiatrisch ziektebeeld.
- Van geen enkele behandeling is aangetoond dat ze het functioneren van de patiënt overdag verbetert.

*De Transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)*

## Samenvatting en conclusies

Bij patiënten met slapeloosheid is het belangrijk om onderliggende problemen op te sporen: aandoeningen van psychische aard, lichamelijke aandoeningen, middelengebruik (zowel drugs en alcohol als medicatiegebruik), en specifieke slaapaandoeningen. Slapeloosheid kan ook worden veroorzaakt door een discrepantie tussen slaappatroon en slaap-waakritme, zoals bij jetlag en ploegenarbeid. Slechts bij een kleine minderheid (ca. 10% in studies) van de patiënten met slapeloosheid heeft de verstoorde slaap een negatieve weerslag op het functioneren overdag. Niettemin vinden veel patiënten de slaapklasten zelf storend.

De aanpak van slaapstoornissen bij kinderen en van specifieke slaapaandoeningen zoals bv. slaapapneu, narcolepsie, restless legs syndroom en wordt in deze Transparantiefiche niet besproken.

### **Niet-medicamenteuze aanpak**

Een cognitief-gedragstherapeutische aanpak heeft een bewezen positief effect op de slaap bij patiënten met insomnia, ook bij ouderen. Of deze aanpak ook resulteert in een verbeterd functioneren overdag is niet onderzocht.

Een heel gamma van niet-medicamenteuze technieken wordt tot de cognitief-gedragstherapeutische aanpak gerekend. Welke technieken precies gecombineerd worden, varieert naargelang het onderzoek; in principe is er steeds een motivationeel en een educatief luik opgenomen. Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat bepaalde technieken beter zouden werken dan andere.

Fysieke inspanning blijkt bevorderlijk voor de slaap; zware fysieke inspanningen 's avonds kunnen echter een nadelig effect hebben op het inslapen. Voor lichttherapie, acupunctuur en zelfhulp is de werkzaamheid onvoldoende aangetoond in onderzoek van goede methodologische kwaliteit.

### **Medicamenteuze aanpak**

Dat benzodiazepines en "z-drugs" gedurende enkele weken de hoeveelheid slaap doen toenemen, staat niet ter discussie: gemiddeld wordt per nacht een half tot een uur slaap gewonnen. De vraag of dit zich ook vertaalt in een verbeterd functioneren overdag, wordt in de studies echter niet beantwoord. Ondanks het feit dat deze middelen in de praktijk vaak voor langere periodes gebruikt worden, werd geen goed uitgevoerd onderzoek gevonden dat een effect aantoonde langer dan enkele weken. Van benzodiazepines is goed gekend dat zij aanleiding kunnen geven tot restverschijnselen zoals slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid, en problemen met de concentratie en het geheugen, met een verhoogd risico van vallen en verkeersongevallen. Ouderen zijn extra vatbaar omdat ze de middelen langzamer elimineren, gevoeliger zijn voor de sederende effecten op het centraal zenuwstelsel en vaak gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken. Bovendien is in deze leeftijdsgroep het effect - met name een half uur winst in de totale slaapduur - eerder bescheiden te noemen. "Z-drugs" hebben geen meerwaarde t.o.v. benzodiazepines op het vlak van werkzaamheid; er is evenmin overtuigend bewijs dat ze minder ongewenste effecten geven. Zowel benzodiazepines als "z-drugs" worden in verband gebracht met fysieke of psychische afhankelijkheid bij ten minste een deel van de patiënten en kunnen bij staken van de behandeling aanleiding geven tot rebound slapeloosheid en andere onttrekkingsverschijnselen.

De plaats van melatonine bij slapeloosheid is beperkt. Er is geen effect op de slaapkwantiteit- en kwaliteit aangetoond van kortwerkend melatonine. Vergelijkend onderzoek met de klassieke slaapmiddelen ontbreekt. Melatonine is veilig gebleken bij kortdurend gebruik; over de veiligheid op lange termijn is niets bekend.

Hoewel sedatieve antidepressiva (trazodon, doxepine, amitriptyline, mirtazapine) vaak voorgeschreven worden bij patiënten met slapeloosheid zonder depressie, is hiervoor nauwelijks evidentie. Vanwege hun potentieel ernstige ongewenste effecten dient het gebruik ervan voorbehouden te worden bij patiënten met een psychiatrisch ziektebeeld. Hetzelfde geldt ook voor antipsychotica.

Sedatieve antihistaminica worden soms gebruikt als slaapmiddel. Er is beperkt bewijs voor de werkzaamheid van difenhydramine en doxylamine bij kortdurend gebruik. Nadelen zijn de anticholinerge effecten en het optreden van slaperigheid en sufheid overdag.

Van talrijke planten wordt aangenomen dat ze het inslapen bevorderen, maar voor de meeste bestaat geen evidentie. Valeriaan is het meest onderzocht en zou mogelijk een bescheiden effect hebben, maar de bevindingen uit onderzoek zijn niet eensluidend.

Uit vergelijkend onderzoek blijkt dat een cognitief-gedragstherapeutische aanpak minstens evenveel effect heeft op de slaap als de inname van hypnotica, ook bij ouderen. Het effect wordt ook beter behouden op lange termijn. De eventuele winst van een gecombineerde aanpak blijft niet behouden na het stopzetten van de behandeling; op termijn geeft het tijdelijk toedienen van medicatie een verminderd effect van de cognitief-gedragstherapeutische aanpak.

### **Aanpak van jetlag**

Voor geen enkele niet-medicamenteuze maatregel is aangetoond dat de symptomen van jetlag erdoor verbeteren. Onderzoek omtrent het effect van benzodiazepines en "z-drugs" bij jetlag toont een verbetering van de slaap en soms ook van de prestaties overdag. Melatonine kan de symptomen van jetlag zoals vermoeidheid en agitatie verbeteren, maar resulteert niet in een verbeterde slaap.

### **Afbouw van benzodiazepines en "z-drugs"**

Wanneer benzodiazepines of "z-drugs" afgebouwd worden, dient dit steeds zeer geleidelijk te gebeuren om het risico van ontwenningsverschijnselen te beperken. Overschakelen op een product met een lange halfwaardetijd wordt aangeraden. Voor geen enkele hulpmedicatie ( $\beta$ -blokkers, tricyclische antidepressiva, antihistaminica, anti-epileptica, melatonine) is er overtuigend bewijs geleverd dat het de ontwenningsverschijnselen vermindert of de kans op slagen verhoogt. Cognitief-gedragstherapeutische technieken kunnen de kans op slagen wel verhogen.

### **Conclusie**

Men kan stellen dat voor de zeer frequente klacht van slapeloosheid, waarvoor heel vaak geneesmiddelen worden gegeven, zeer weinig klinisch relevant onderzoek is gebeurd. Een gestructureerde niet-medicamenteuze aanpak is zeker zinvol. Kortdurende toediening van een benzodiazepine of een "z-drug" met duidelijke afspraken vooraf is onderbouwd. Over hun werkzaamheid bij langdurig gebruik hebben we nauwelijks gegevens, maar ze geven wel ontwenningsverschijnselen bij het stoppen zoals slecht slapen. Melatonine en valeriana hebben het voordeel dat ze relatief veilig zijn maar er is te weinig geweten over de winst en veiligheid op lange termijn. Antidepressiva en antipsychotica hebben alleen een plaats bij patiënten met comorbiditeit.

## 1. Definitie en epidemiologie

Slapeloosheid of insomnia wordt gedefinieerd als een subjectief probleem met inslapen, met doorslapen of met te vroeg wakker worden, of een probleem van een onvoldoende herstellende slaap, ondanks gunstige omstandigheden om te slapen, met als gevolg een verstoord functioneren overdag<sup>1-5</sup>. Slapeloosheid is volgens deze definitie steeds een 24-uursprobleem<sup>5</sup>. Klachten over een slechte slaap gaan gepaard met overdag vermoeidheid, een gebrek aan energie, concentratie- en geheugenstoornissen<sup>6</sup>. Als de slaapklasten geen hinder veroorzaken overdag wordt (zelfs indien patiënten hun slapeloosheid storend vinden) gesproken van pseudo-insomnia<sup>1</sup>.

In de studies wordt slapeloosheid meestal gedefinieerd aan de hand van arbitraire criteria, bijvoorbeeld een inslaapduur boven de 30 minuten, of een slaapefficiëntie (verhouding van de tijd dat men slaapt tot de tijd die men in bed doorbrengt, zie begrippenlijst) beneden de 85%<sup>1,7</sup>.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen kortdurende slapeloosheid (minder dan 3 of 4 weken) en langdurige of chronische slapeloosheid<sup>2,4,5</sup>.

De term secundaire insomnia (ook insomnia met comorbiditeit genoemd) wordt voorbehouden voor slapeloosheid waarbij een onderliggend probleem vastgesteld kan worden. Mogelijke onderliggende problemen zijn problemen van psychische aard (emotionele crisis, angstproblematiek, depressie,...), problemen van lichamelijke aard (pijn, ademhalingsstoornis, endocriene stoornis, dementie...), specifieke slaapaandoeningen (slaapapneu, narcolepsie, "restless legs" syndroom, "periodic limb movement disorder") en middelen- of medicatiegebruik (alcohol, drugs, eetlustremmers, bepaalde antidepressiva, diuretica, corticosteroiden, hormonen, sympathicomimetica, bèta-blokkers,...)<sup>2,5,8</sup>. Chronische slapeloosheid kan ook aanwezig zijn zonder een onderliggende te duiden psychiatrische of medische oorzaak<sup>2,5,9</sup>. Wanneer de slaapproblemen het gevolg zijn van een negatief conditioneringsproces, waarbij het bed na verloop van tijd geassocieerd wordt met slecht slapen, spreekt men van psychofysiologische insomnia<sup>1</sup>.

Slapeloosheid kan ook worden veroorzaakt door een discrepantie tussen het vereiste slaappatroon en het eigen circadiaans ritme. Jetlag en ploegenwerk zijn de meest voorkomende oorzaken<sup>2</sup>. Specifieke slaapaandoeningen zoals slaapapneu, narcolepsie, restless legs syndroom, kunnen ook slaapklasten geven maar worden niet besproken in deze Transparantiefiche.

De prevalentie van slapeloosheid varieert naargelang de gebruikte onderzoeksmethode en definitie<sup>7</sup>. Volgens buitenlands onderzoek meldt tussen de 9 en 30% van de bevolking slaapklasten in het voorafgaande jaar<sup>2</sup>. Slechts 10% van de patiënten met slaapklasten heeft ook last van een verstoord functioneren overdag<sup>3</sup>.

In de Belgische gezondheidsenquête vermeldt 1 persoon op vijf (van vijftien jaar of ouder) slaapproblemen in de afgelopen twee weken<sup>10</sup>. Slaapproblemen worden vaker vermeld door vrouwen (23%) dan door mannen (17%) en met toenemende leeftijd (van 15% bij de jongeren tot 25% bij personen van 75 jaar en ouder)<sup>10</sup>. Andere geassocieerde factoren zijn sociaal-economische deprivatie (lagere opleiding, werkloosheid), somatische of psychiatrische aandoeningen en burgerlijke status, met een hogere frequentie bij gescheiden personen, alleenstaanden, weduwen en weduwnaars dan bij gehuwden. Ook tijdens periodes van stress komen slaapproblemen vaker voor.

Het is niet duidelijk in hoeverre een hogere leeftijd op zich slapeloosheid veroorzaakt, dan wel of de klachten het gevolg zijn van een aan de leeftijd gebonden hogere comorbiditeit. Slaappatronen veranderen wel met de leeftijd: ouderen worden vaker wakker tijdens de nacht, hebben een lichtere slaap en een lagere slaapefficiëntie dan jongere volwassenen<sup>3</sup>. Ouderen gaan over het algemeen ook vroeger slapen en worden vroeger wakker dan jongeren<sup>6</sup>.

Volgens gegevens uit Nederland consulteert slechts 10 tot 15% van de patiënten met slaapklasten de huisarts<sup>4</sup>. In België bedroeg de incidentie van slaapklasten in het algemeen (slapeloosheid of een andere slaapprobleem) in de huisartspraktijk 3,2 per duizend mannen en 4,05 per duizend vrouwen voor de periode 2004 tot 2006<sup>11</sup>.

## 2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

Er is zeer weinig geweten over het natuurlijke verloop en de duur van slapeloosheid<sup>3</sup>. Beperkte gegevens suggereren dat slapeloosheid een chronische en persisterende aandoening is met een lage kans op spontane remissie en mogelijk herval na een periode van remissie<sup>3,9</sup>. In een longitudinale studie bij 4.885 at random geselecteerde patiënten in de huisartspraktijk had 69% van de personen met klachten van slapeloosheid bij de eerste bevraging na 1 jaar nog steeds klachten<sup>12</sup>. Een andere studie stelde bij slechts 13,1% van de personen met chronische slapeloosheid spontane remissie vast na 4 maanden<sup>13</sup>.

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat langdurige slapeloosheid gepaard gaat met problemen op het vlak van functioneren thuis en op het werk (met o.a. toegenomen absenteïsme), een verhoogd risico van verkeersongevallen, arbeidsongevallen, valpartijen, psychiatrische problemen (depressie, angst, dementie), en verslavingsproblemen<sup>2,3,5,7</sup>. Over de associatie tussen slapeloosheid en depressie is er discussie, maar het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over oorzaak en gevolg<sup>7</sup>. Er zijn geen studies die aantonen dat een succesvolle behandeling van slapeloosheid het risico van psychiatrische stoornissen zoals bijvoorbeeld depressie kan verminderen<sup>7</sup>. Ook is er geen duidelijkheid in welke mate behandeling van met slapeloosheid geassocieerde fysieke aandoeningen de slapeloosheid zelf verbetert<sup>3</sup>. In longitudinaal onderzoek (opvolging over zes jaar) werd geen verband vastgesteld tussen slapeloosheid en mortaliteit<sup>3</sup>. Verder grootschalig onderzoek is nodig<sup>3</sup>.

Doelstelling van de behandeling bij slapeloosheid is de slaapkwantiteit en slaapkwaliteit doen toenemen, slaperigheid overdag vermijden en het functioneren overdag verbeteren<sup>9</sup>.

## 3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling

In de beschikbare studies beperkt de evaluatie zich meestal tot een aantal slaapparameters; de weerslag van de behandeling op de levenskwaliteit en het functioneren overdag werd weinig onderzocht. Gerapporteerde uitkomsten zijn de inslaapduur, het aantal keren wakker worden na het inslapen, de duur van het wakker liggen na inslapen ("wake after sleep onset" of WASO), vroegtijdig wakker worden, slaapefficiëntie, slaapkwaliteit. Ook ongewenste effecten van de behandeling worden opgevolgd<sup>9</sup>. De meest gebruikte evaluatiemethode is zelfrapportering met behulp van evaluatieschalen. Polysomnografie is in de klinische praktijk niet aangewezen tenzij bij vermoeden van een slaapstoornis, maar wordt wel regelmatig gebruikt om het effect te meten van een interventie in studies. Een probleem bij de interpretatie van studies bij patiënten met slapeloosheid is dat er verschillen bestaan tussen de objectieve registratie van de slaapduur en de subjectieve schatting ervan door de patiënt zelf. Na gebruik van slaapmiddelen overschatten patiënten hun slaaptijd, terwijl zij na medicatieloze nachten hun slaaptijd dan weer onderschatten<sup>4</sup>.

### Evaluatieschalen in de studies

De *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) meet de slaapkwaliteit van de voorbije maand op basis van zelfrapportering. De range ligt tussen 0 en 21; een score boven 5 is een aanwijzing voor slapeloosheid<sup>9</sup>.

De *Insomnia Severity Index* geeft het oordeel van de patiënt over de ernst van de slapeloosheid weer aan de hand van 7 vragen (score range van 0 tot 28), met de volgende onderverdeling: afwezigheid van slapeloosheid (score 0-7), "subthreshold" slapeloosheid (score 8-14), matige slapeloosheid (score 15-21), ernstige slapeloosheid (score 22-28)<sup>14</sup>.

In enkele studies wordt de levenskwaliteit onderzocht met behulp van de *SF-36 vragenlijst*. De SF-36 bestaat uit 8 subschalen over diverse domeinen van het dagelijks functioneren met een score van 0 tot 100; een hogere score betekent een beter functioneren.

## 4. Aanpak van slapeloosheid

Begrippenlijst zie 7.

### 4.1. Niet-medicamenteuze aanpak

#### 4.1.1. Slaaphygiëne

Hoewel verondersteld wordt dat toepassing van de klassieke slaaphygiënetips (bv. vermijd roken, alcohol, coffeïne 's avonds; op een regelmatig tijdstip opstaan,...) de slapeloosheid verbetert, zijn er geen studies die dit hebben aangetoond<sup>3</sup>. Als onderdeel van een meer omvattende cognitief-gedragsmatige aanpak hebben ze wel hun nut bewezen (zie verder).

#### 4.1.2. Fysieke oefening

Een Cochrane review (zoekdatum tot januari 2002) vond 1 gerandomiseerde studie die het effect van een fysiek oefenprogramma gedurende vier maanden onderzocht bij ouderen met slaapproblemen. De inslaapduur, de totale slaapduur en de score op de Pittsburgh Sleep Quality Index verbeterden significant in vergelijking met patiënten op een wachtlijst. Er waren geen follow-up gegevens beschikbaar<sup>15</sup>. Een na 2002 verschenen gerandomiseerde studie bij 173 postmenopauzale vrouwen stelde eveneens een beter effect vast op de inslaapduur en de totale slaapduur bij het volgen van een oefenprogramma gedurende een jaar dan bij stretchoefeningen<sup>6</sup>. Het tijdstip en de duur van de oefeningen had een invloed: vrouwen die 's avonds veel oefenden, hadden meer moeite om in slaap te vallen<sup>16</sup>. Het oefenprogramma in deze studies was van middelmatige intensiteit en moest vier of vijf keer per week tussen 30 en 45 minuten volgehouden worden.

#### 4.1.3. Lichttherapie

Lichttherapie houdt in dat de patiënt dagelijks gedurende een tweetal uur voor een lichtbak plaatsneemt die intens wit licht geeft (meestal 10.000 lux). Een juiste timing van de lichttherapie is belangrijk, bv. vroeg in de dag wanneer het moment van inslapen moet vervroegd worden. Er is geen uitspraak mogelijk over de werkzaamheid van lichttherapie bij slapeloosheid. Een Cochrane review met zoekdatum tot februari 2002 vond geen RCT's over het effect van lichttherapie op de slaapkachten van ouderen<sup>17</sup>.

#### 4.1.4. Acupunctuur

Het beschikbare onderzoek laat niet toe om definitieve uitspraken te doen over het nut van acupunctuur bij slapeloosheid. De weinige beschikbare studies zijn van lage methodologische kwaliteit en over de langetermijneffecten is niets bekend<sup>a</sup>.

- a. De Cochrane review vond 7 RCT's bij 590 personen (leeftijd tussen 15 en 98 jaar) met chronische slapeloosheid. Het gepoolde effect van drie studies (n=194) voor de uitkomst "slaapverbetering" toonde geen significant verschil met de controlegroep aan. De studies waren van lage kwaliteit en heterogeen<sup>18</sup>.

#### 4.1.5. Zelfhulp

Zelfhulpinterventies met behulp van boeken, audiotapes of internet zouden werkzamer zijn dan geen behandeling maar minder effect hebben dan therapie waarbij er 'face-to-face' contact is met een hulpverlener<sup>a</sup>. Deze bevindingen moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden vanwege de lage methodologische kwaliteit van de beschikbare studies, en de aanwijzingen voor publicatiebias.

- a. RCT's die een zelfhulpinterventie (in de vorm van boeken, internet of audiotape) vergeleken met een controlegroep op de wachtlijst gaven een significante verbetering van de slaap. De effect size voor de combinatie van de verschillende slaapparameters bedroeg 0,36, m.a.w. een middelmatig effect (12 studievergelijkingen, 95% BI 0,16 tot 0,57). De inslaapduur, WASO, slaapefficiëntie en slaapkwaliteit waren significant verbeterd; voor de totale slaapduur werd geen effect vastgesteld. In vergelijking met face-to-face therapie scoorde zelfhulp minder goed vanwege de langere inslaapduur (effect size 0,37, 95% BI 0,02 tot 0,73)<sup>2,19</sup>.

#### 4.1.6. Cognitief-gedragstherapeutische technieken

De volgende cognitief-gedragstherapeutische technieken zijn onderzocht bij patiënten met slapeloosheid: patiëntenvoorlichting, slaaphygiëne, stimuluscontrole, slaaprestrictie, relaxatie, paradoxale behandeling, cognitieve therapie, gedragstherapie, cognitieve gedragstherapie. De technieken kunnen zowel afzonderlijk als in combinatie worden gebruikt, in het laatste geval worden ze meestal onder de noemer "cognitieve gedragstherapie" geplaatst<sup>7</sup>. De technieken die deel uitmaken van cognitieve gedragstherapie kunnen variëren naargelang de studie; in principe wordt altijd een motivationeel en een educatief luik opgenomen.

Een aantal systematische overzichten naar het effect van de cognitief-gedragstherapeutische aanpak includeren naast RCT's ook niet-gerandomiseerde studies en niet-gecontroleerde studies, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Hier worden enkel die systematische overzichten besproken die zich beperkt hebben tot RCT's.

In een meta-analyse bij volwassenen vanaf middelbare leeftijd met primaire insomnia wordt winst vastgesteld na toepassing van cognitief-gedragstherapeutische technieken t.o.v. een controlegroep die geen behandeling krijgt<sup>a</sup>. Er is een matige tot grote verbetering merkbaar in de slaapkwiteit, de inslaapduur, de frequentie van wakker worden na het inslapen, en de slaapefficiëntie. Het effect op het functioneren overdag wordt in deze meta-analyse niet vermeld. Indirecte vergelijkingen tussen de studies tonen geen verschil tussen de verschillende therapievormen (cognitieve gedragstherapie, relaxatiestrategieën, gedragstherapie) op het vlak van werkzaamheid voor de meeste uitkomsten; voor de uitkomst slaapefficiëntie wordt alleen een significante winst gevonden met gedragstherapie en cognitieve gedragstherapie.

Bij ouderen voldoen slaaprestrictie, cognitieve gedragstherapie met een combinatie van verschillende technieken, en mogelijk ook stimuluscontrole aan de criteria van evidence based behandeling<sup>a</sup>.

Ook met cognitieve gedragstherapie aangeboden door getrainde verpleegkundigen kan een positief effect bereikt worden bij volwassenen met chronische slapeloosheid in de eerste lijn. Het effect is niet alleen merkbaar voor de slaap maar er wordt ook een verbeterd mentaal functioneren en meer vitaliteit vastgesteld. Het effect is wel kleiner dan bij patiënten in slaapklinieken, en na zes maanden blijkt slechts een minderheid van de personen nog in remissie<sup>b</sup>.

Er zijn geen aanwijzingen dat cognitieve gedragstherapie ongewenste effecten veroorzaakt, maar dit aspect is weinig onderzocht<sup>3</sup>.

De beperkingen op het vlak van toegankelijkheid en kostprijs kunnen een barrière vormen om aan cognitieve gedragstherapie deel te nemen<sup>21</sup>.

- a. Een meta-analyse includeerde 23 RCT's bij volwassenen met primaire insomnia (niet nader omschreven, aantal patiënten en studieduur niet vermeld). De uitkomstmeting was gebaseerd op zelfrapportering. Een duidelijk effect werd vastgesteld voor de uitkomsten slaapkwiteit (effect size 0,79; 95% BI 0,46 tot 1,1), slaapefficiëntie (effect size 0,74; 95% BI 0,11 tot 1,38), frequentie van wakker worden na het inslapen (WASO, effect size -0,69; 95% BI -0,91 tot -0,45), en inslaapduur (effect size -0,50; 95% BI -0,82 tot -0,19). Voor de totale slaapduur was het effect niet significant (effect size 0,17; 95% BI -0,13 tot 0,48). Afzonderlijke analyses voor de verschillende therapievormen vonden vergelijkbare effecten op de meeste uitkomsten, behalve op de uitkomst slaapefficiëntie, waarvoor met cognitieve gedragstherapie en gedragstherapie een significante winst bereikt werd, en niet met relaxatietherapie. Een analyse volgens leeftijdsgroep vond ook in de groep van 55-plussers een significante winst voor de onderzochte uitkomsten, met uitzondering van de totale slaapduur.

De totale slaapduur was wel significant verbeterd bij de patiënten van middelbare leeftijd<sup>20-22</sup>.

Een Cochrane Review naar het effect van cognitieve gedragstherapie bij 60-plussers met primaire insomnia maakte geen onderscheid volgens de onderzochte therapievorm en vond een winst op sommige, maar niet op alle slaapuitkomsten.

In de meta-analyse werden 6 RCT's met in totaal 282 patiënten opgenomen (gemiddelde leeftijd 66 jaar, studieduur tot 1 jaar). De tijd tot inslapen was niet significant verbeterd t.o.v. de controlegroep. De WASO-tijd was wel significant verbeterd aan het einde van de behandeling, zowel volgens de gegevens in het slaapwaakdagboek (4 RCT's, n=159, WMD= 21,9 minuten (95% BI 6,4 tot 37,3)) als volgens de polysomnografie (2 studies, n=59, WMD= 24,4 minuten (95% BI 7,6 tot 41,1)). Na drie maanden bedroeg de winst volgens het slaapwaakdagboek zelfs 33 minuten (95% BI -57,19 tot -8,35, 1 studie). Resultaten op basis van polysomnografie waren voor dit tijdstip niet beschikbaar. Na een jaar was de winst in de WASO-tijd (1 studie, n=74) niet meer significant. De bevindingen voor de totale slaapduur en de slaapefficiëntie zijn tegenstrijdig. De score op de Pittsburgh Sleep Quality Index (range 0-21) was aan het einde van de behandeling significant lager in de interventiegroep dan in de controlegroep (gemiddeld scoreverschil 2,8 punten, 95% BI= -5,44 tot -0,16)<sup>23,24</sup>.

Een andere meta-analyse die wel een onderscheid maakte tussen de onderzochte therapievormen, besloot dat bij ouderen enkel slaaprestrictie, cognitieve gedragstherapie (waarin verschillende technieken gecombineerd worden), en mogelijks ook stimuluscontrole aan de criteria van evidence based behandeling voldoen. De meta-analyse includeerde studies met een focus op ouderen (gemiddelde leeftijd van 60 jaar of ouder). Drie studies



(n=254) onderzochten slaaprestrictie en stelden een effect vast op de onderzochte uitkomsten in vergelijking met een controlegroep of een niet-medicamenteuze placebotherapie, met een gemiddelde effect size van 0,77 (geen BI vermeld). Zeven studies (n=316) onderzochten cognitieve gedragstherapie (korte of lange vorm, individueel of in groep). In alle studies werd een groter effect gevonden in de interventiegroep dan in de controlegroep (wachtlust of placebo therapie/medicatie) voor de onderzochte uitkomsten, met een gemiddelde effect size van 0,97 (geen BI vermeld)<sup>25</sup>. Over andere technieken werden geen RCT's specifiek bij ouderen gevonden. Alternatieve therapieën zoals lichttherapie, oefentherapie en massage werden niet in de reviews opgenomen.

Na de publicatie van deze systematische reviews zijn nog twee nieuwe studies verschenen, die beide een effect aantonen van cognitieve gedragstherapie bij ouderen met chronische insomnia<sup>22</sup>. In een RCT bij 35 ouderen met slapeloosheid (gemiddelde leeftijd 70 jaar) was een kortdurende gedragstherapie (1 sessie van 45 minuten gevolgd door een herhalingsessie na twee weken) na vier weken werkzamer dan enkel het geven van informatie. In de therapiegroep beantwoordde 53% van de deelnemers aan de criteria voor remissie vs. 17% in de controlegroep<sup>26</sup>. Een andere RCT onderzocht het effect van cognitieve gedragstherapie bij 47 ouderen (leeftijd tussen 50 en 85 jaar) die chronisch slaapmedicatie gebruikten maar desondanks last hadden van slapeloosheid. De patiënten mochten hun slaapmedicatie niet wijzigen tijdens de interventie. Aan het einde van de therapie (geen studieduur vermeld) slapen de patiënten beter dan degenen die placebo biofeedback (m.n. feedback op basis van de bevindingen van een andere willekeurige persoon die eveneens biofeedback ondergaan had) gekregen hadden. De door de patiënten gerapporteerde inslaapduur bedroeg 19,4 minuten na de therapie vs. 30,9 minuten met placebo (effect size 0,55); de tijd van wakker liggen na het inslapen bedroeg 26 vs. 38,4 minuten (effect size 0,53), en de slaapefficiëntie 86,7 vs. 79,4% (effect size 0,89). De verbeterde slaap ging echter niet gepaard met een verbetering in het functioneren overdag<sup>27</sup>.

- b. De studie onderzocht 201 patiënten met chronische slapeloosheid in de huisartspraktijk (gemiddelde leeftijd 54 jaar). Patiënten met lichamelijke of psychische aandoeningen en patiënten die slaapmedicatie namen, kwamen eveneens in aanmerking voor deelname. De patiënten van de interventiegroep namen deel aan 5 wekelijkse sessies van cognitieve gedragstherapie in kleine groepjes (4 tot 6 personen). In de controlegroep werd gangbare zorg verstrekt. De resultaten op basis van zelfrapportering gaven een significante winst te zien aan het einde van de behandeling voor de inslaapduur, het wakker worden na inslapen, de slaapefficiëntie, en de Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Er werd ook een significante winst vastgesteld voor de SF36 dimensies 'mentaal functioneren' en 'energie/vitaliteit'. Dertig procent had een inslaapduur van 30 minuten of minder na cognitieve gedragstherapie vs. 18% in de controlegroep (p=0,022). De effect size bedroeg 0,58 voor de inslaapduur en 0,35 voor de frequentie van wakker worden na het inslapen. Na 6 maanden was het effect alleen nog significant voor de PSQI (gemiddelde daling van 4,3 punten vs. 1,1 punt in de controlegroep, p=0,002), en slechts een minderheid van de patiënten voldeed aan de criteria van remissie voor de afzonderlijke slaapparameters (20 tot 30% in vergelijking met 10 tot 20% van de patiënten in de controlegroep)<sup>28</sup>.

## 4.2. Medicamenteuze aanpak

### 4.2.1. Medicatie versus placebo

#### ◆ BENZODIAZEPINES

Hoewel benzodiazepines vaak voor langere periodes gebruikt worden door patiënten met slapeloosheid, zijn de beschikbare studies alle van korte duur (hooguit 8 weken)<sup>7</sup>. Bij kortdurend gebruik kunnen benzodiazepines de inslaapduur verkorten en de totale slaapduur verlengen, maar de winst is eerder bescheiden<sup>5,6,13,29</sup>. De zelfgerapporteerde inslaapduur vermindert met ca. 15 minuten en de totale slaapduur neemt toe met 39 à 49 minuten. Resultaten op basis van polysomnografie tonen geen winst in de inslaapduur maar wel in de totale slaapduur, die gemiddeld 62 minuten hoger ligt met een benzodiazepine dan met placebo<sup>a</sup>. Studies van meer dan vier weken zijn schaars en kunnen geen statistisch significant effect van benzodiazepines op de inslaapduur aantonen<sup>b</sup>.

Of de tijdelijke winst in inslaapduur en totale slaapduur zich ook weerspiegelt in een beter functioneren overdag is in geen enkele placebo-gecontroleerde studie onderzocht<sup>31</sup>. Dit is opvallend, omdat in de richtlijnen een verstoord dagelijks functioneren een voorwaarde is om te kunnen spreken van slapeloosheid.

Van benzodiazepines is ondertussen voldoende bekend dat ze gepaard gaan met een verhoogd risico van ongewenste effecten. Wanneer in de studies zeven patiënten behandeld werden had één extra patiënt last van ongewenste effecten in vergelijking met placebo (number needed to harm van 7; 95% BI 5 tot 10)<sup>13,29</sup>. Meest gerapporteerd zijn slaperigheid overdag (hangover), hoofdpijn, duizeligheid, nausea en vermoeidheid<sup>13</sup>. Benzodiazepines hebben ook een nadelig effect op het geheugen en de concentratie. Deze cognitieve ongewenste effecten blijken volgens niet-gerandomiseerd onderzoek ook aanwezig bij langdurig gebruik<sup>c</sup>. Andere mogelijke ongewenste effecten zijn: anterograde amnesie, verwardheid, paradoxale reacties (met verergering van slapeloosheid, angst, agitatie, agressiviteit) en ontwenningssverschijnselen bij stopzetten van de behandeling<sup>33</sup>.

Ook bij ouderen is de werkzaamheid van benzodiazepines op de slapeloosheid aangetoond in kortetermijnstudies, maar de winst is ook hier eerder bescheiden. Bij 60-plussers bedraagt de winst in de totale slaapduur t.o.v placebo na gemiddeld drie weken toediening 34 minuten (95% BI 16 tot 53 minuten). Gegevens over het effect op het functioneren overdag ontbreken. Bij inname van hypnotica in het algemeen (benzodiazepines, "z-drugs", chloormethiazol, antihistaminica) worden bij ouderen vaker cognitieve ongewenste effecten en "hangover" vastgesteld dan met placebo<sup>d</sup>. De meest voorkomende ongewenste effecten zijn slaperigheid of vermoeidheid overdag, hoofdpijn, nachtmerries, misselijkheid en gastro-intestinale klachten<sup>35</sup>. Ouderen zijn extra kwetsbaar omdat ze de middelen langzamer elimineren, gevoeliger zijn voor sederende effecten op het centrale zenuwstelsel en er een grotere kans is dat ze tegelijk andere geneesmiddelen gebruiken met een risico van interacties<sup>36</sup>. Ouderen vertonen ook sneller paradoxale reacties. Zelfs lage doseringen kunnen leiden tot acute verwardheid, slaapwandelen en paradoxale opwindning. De gevolgen van de behandeling kunnen ook verkeerd worden geïnterpreteerd als kenmerken van dementie<sup>36</sup>.

Benzodiazepines zijn meermaals in verband gebracht met een verhoogd risico van vallen<sup>e</sup>. Het risico is vastgesteld in prospectieve en retrospectieve studies in verschillende landen, zowel bij geïnstitutionaliseerde als bij thuiswonende ouderen<sup>38</sup>.

Er is gesuggereerd dat kortwerkende benzodiazepines veiliger zijn dan langwerkende op het vlak van valrisico; dit geldt mogelijk niet voor ouderen. In een prospectief onderzoek bij bejaarde vrouwen verschilden kortwerkende en langwerkende benzodiazepines inderdaad niet wat betreft het risico van vallen<sup>38</sup>. De relatie tussen benzodiazepinegebruik en heupfracturen is minder duidelijk. Afzonderlijke studies geven tegenstrijdige resultaten<sup>39</sup>, maar een meta-analyse stelt een toename vast van het risico met 34% in vergelijking met niet-gebruikers<sup>37</sup>. Het risico lijkt meest uitgesproken in het begin van de behandeling<sup>f</sup>. Een drastische vermindering in het aantal voorschriften na het invoeren van een systeem voor monitoring in de Amerikaanse staat New York, leidde niet tot een vermindering van het aantal fracturen in vergelijking met een andere staat waar geen monitoring ingevoerd werd<sup>39</sup>.

Volgens de resultaten van hoofdzakelijk observationeel onderzoek geeft gebruik van benzodiazepines met een lange halfwaardetijd en in hoge doses een verhoogd risico van verkeersongevallen, vooral in de eerste weken van gebruik<sup>40,41</sup>.

Bij regelmatig gebruik van benzodiazepines ontwikkelt zich binnen een aantal weken tolerantie voor de hypnotische effecten. Het abrupt staken kan gevolgd worden door "rebound" slapeloosheid, vooral bij de kortwerkende middelen<sup>36</sup>.

Alle hypnotica worden in verband gebracht met bepaalde vormen van fysieke of psychische afhankelijkheid en hebben een risico van misbruik en dosisescalatie bij ten minste een deel van de patiënten. Afhangelijkheid kan zich manifesteren als chronisch gebruik, niet-geslaagde pogingen tot verminderen of staken van het gebruik, en rebound slapeloosheid of andere onttrekkings symptomen bij staken van de behandeling. Onttrekkingsverschijnselen treden op bij ongeveer 30 tot 45% van de patiënten die langdurig gebruik maken van benzodiazepines aan therapeutische dosis. Deze betreffen onder meer acute angstsymptomen, waarnemingsstoornissen, hallucinaties, depressie en, hoewel ongebruikelijk, convulsies en delirium<sup>36</sup>.

In richtlijnen wordt aangeraden om benzodiazepines bij slapeloosheid eerder op intermitterende dan op chronische basis toe te dienen, vanuit de assumptie dat het effect beter behouden wordt en de kans op ongewenste effecten vermindert, maar dit is niet aangetoond in gerandomiseerd onderzoek<sup>1,2,7</sup>.

- a. Een meta-analyse bij patiënten met primaire insomnia (niet nader gedefinieerd) includeerde 27 placebo-gecontroleerde studies. De onderzochte benzodiazepines waren flurazepam, temazepam, midazolam, nitrazepam, estazolam, lorazepam, diazepam, brotizolam, quazepam, loprozepam en flunitrazepam. De inslaapduur (volgens de patiënt) werd onderzocht voor flurazepam, temazepam, triazolam en midazolam (8 studies, n= 539, studieduur 1 tot 5 weken) en verbeterde met 14,3 minuten (95% BI 10,6 tot 18,0) ten opzichte van placebo. De totale slaapduur verbeterde met 48,4 minuten (n=566, studieduur 1 tot 5 weken, 95% BI 39,6 tot 57,1). De gegevens op basis van polysomnografie toonden een niet-significant verschil in inslaapduur tussen benzodiazepines en placebo van 4,2 minuten (4 studies, n=159, duur 1 tot 5 weken, 95% BI -0,07 tot 9,2). Twee studies (n=35, duur resp. 1 en 5 weken) rapporteerden de slaapduur op basis van polysomnografie, waarbij een winst van 61,8 minuten (95% BI 37,4 tot 86,2) gevonden werd t.o.v. placebo. Het risico van ongewenste effecten na 3 tot 7 dagen behandeling lag significant hoger met de onderzochte benzodiazepines (brotizolam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, temazepam, triazolam) dan met placebo (OR= 1,8; 95% BI 1,4 tot 2,4). Het risico van ongewenste effecten lag hoger bij gebruik van benzodiazepines (OR=1,8; 95% BI 1,4 tot 2,4). Er werd significant meer hangover vastgesteld met benzodiazepines dan met placebo (OR=2,4; 95% BI 1,8 tot 3,4)<sup>29</sup>.

Een andere meta-analyse includeerde 32 placebo-gecontroleerde studies bij patiënten met chronische slapeloosheid (aanwezigheid van een slaapstoornis gedurende minstens 4 weken, patiënten met een chronische/langdurende/persisterende slaapstoornis, of patiënten afkomstig van een slaaplabo). Voor de uitkomst inslaapduur werd een statistisch significant maar eerder bescheiden verschil van 16,5 minuten (95%

BI 12,5 tot 20,5) gevonden in het voordeel van benzodiazepines. De onderzochte producten waren brotizolam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, lormetazepam, nitrazepam, quazepam, temazepam, en triazolam. Een subgroepanalyse vond een grotere winst in de subjectieve inslaapduur dan met polysomnografie. De winst in inslaapduur volgens de perceptie van de patiënt bedroeg gemiddeld 18,3 minuten (25 studies bij in totaal 2058 patiënten, 95% BI 12,4 tot 22). De winst in inslaapduur volgens polysomnografie bedroeg slechts 7,1 minuten (9 studies bij in totaal 351 patiënten, 95% BI 1,7 tot 12,5 minuten). Acht studies (n= 290) rapporteerden de (subjectieve of objectieve) WASO-tijd, met een significante verbetering van 23,1 minuten t.o.v. placebo (95% BI 10,5 tot 35,7 minuten). De (subjectieve of objectieve) totale slaapduur werd gerapporteerd in 17 studies (n=820) en nam significant toe met gemiddeld 39,1 minuten (95% BI 27,2 tot 51 minuten) in vergelijking met placebo<sup>13</sup>.

- b. Een meta-analyse vond twee studies met in totaal 133 patiënten van meer dan 4 weken (studieduur respectievelijk 5 en 8 weken). De inslaapduur verminderde met 18,5 minuten t.o.v. placebo maar het verschil was niet significant (95% BI -51,3 tot 14,4). Informatie over de totale slaapduur werd niet gegeven<sup>13</sup>. In de studie van 8 weken werd de dosis geleidelijk opgedreven, waardoor een gewenningseffect kon vermeden worden.

Een kleine studie verschenen na de meta-analyse, bij 71 patiënten met chronische, primaire insomnia, vergeleek o.a. 8 weken behandeling met temazepam (aanvangsdosis 7,5 mg, geleidelijk vermeerderd tot 30 mg na 6 weken en 15 mg in de laatste week) met placebo a.h.v. zelfrapportering en polysomnografie. De studie vond een duidelijke winst in de inslaapduur met temazepam (winst volgens de patiënt van 53 minuten vs. 15 minuten met placebo; winst volgens polysomnografie van 45 minuten vs. 4 minuten met placebo), de slaapefficiëntie (stijging van 15% vs. daling van 2% met placebo volgens de patiënt, stijging van 14% vs. 0,4% met placebo volgens polysomnografie) en de totale slaapduur (volgens de patiënt: toename van 74 minuten vs. daling van 18 minuten met placebo, polysomnografie: toename van 67 minuten vs. daling van 31 minuten met placebo) in vergelijking met placebo na 8 weken behandeling. In deze studie wordt het gewenningseffect echter vermeden door de dosis geleidelijk op te drijven. De resultaten zijn bijgevolg niet representatief voor patiënten die langer dan vier weken eenzelfde dosis nemen. In een opvolging na 8 maanden was de inslaapduur terug toegenomen (volgens de patiënt: 52 minuten vs. 63 minuten met placebo, polysomnografie: 43 minuten vs. 48 minuten met placebo) en was de totale slaapduur terug afgenomen (volgens de patiënt: gemiddelde duur 5u 30min vs. 5u 12min met placebo, polysomnografie: gemiddelde duur 5u 47min vs. 5u 25 min met placebo)<sup>30</sup>.

- c. Een meta-analyse van 13 patiënt-controle studies (n=384, 41% mannen, leeftijd tussen 21 en 75 jaar) vergeleek het cognitief functioneren van langdurige benzodiazepinegebruikers (innameduur minstens 1 jaar) met een controlegroep van niet-gebruikers (in de meeste studies gematcht op basis van geslacht en leeftijd) aan de hand van neuropsychologische testen. De gemiddelde dagelijkse dosis benzodiazepines bedroeg 17,2 mg diazepam equivalenten en de gemiddelde innameduur was 9,8 jaar. De meeste studies excludeerden patiënten met een voorgeschiedenis van ernstig alcoholgebruik. Alle testen toonden significant slechtere resultaten bij de gebruikers, met effect sizes tussen -1,30 en -0,42. De gemiddelde effect-size voor alle cognitieve testen samen bedroeg -0,74<sup>6,32</sup>.
- d. Van de 24 geïncludeerde studies onderzochten er 21 een benzodiazepine. Zeven studies bij in totaal 277 patiënten (studieduur tussen 5 en 21 dagen) werden gepoold voor de uitkomst slaapkwaliteit, waaruit een middelmatig effect bleek (ES= 0,37, 95% BI 0,01 tot 0,73). Het aantal keren wakker worden verminderde met 0,6 (95% BI 0,4 tot 0,8) voor benzodiazepines vs. placebo. Over de inslaapduur waren onvoldoende gegevens voorhanden voor een meta-analyse. De analyse van ongewenste effecten maakte geen onderscheid tussen de onderzochte hypnotica naar medicatiegroep, halfwaardetijd of dosering. De resultaten hebben dus niet uitsluitend betrekking op benzodiazepines, de meest voorgeschreven groep van sedativa. Voor de cognitieve ongewenste effecten bedroeg de odd's ratio 4,78 (10 studies, n=712, 95% BI 1,47 tot 15,47); voor hangover bedroeg de odd's ratio 3,82 (7 studies, n=829, 95% BI 1,88 tot 7,80)<sup>34,35</sup>.
- e. Een meta-analyse met in totaal 5.653 patiënten toonde een toename in het risico om te vallen met 48% bij gebruikers van benzodiazepines in vergelijking bij niet-gebruikers (OR=1,48, 95% BI 1,23 tot 1,77). Alle cohort studies vertoonden een verhoogd risico en het risico was meest uitgesproken bij ouderen (OR van 2,2 tot 2,7 bij de 80-plussers)<sup>37</sup>.
- f. In een meta-analyse van 23 studies, 16 patiënt-controle studies en 7 cohort studies, werd een significant verhoogd risico van fracturen vastgesteld (OR= 1,34, 95% BI 1,24 tot 1,45). Drie patiënt- controle studies en één cohort studie vonden een verhoogd risico wanneer het benzodiazepine sedert 1 week of minder ingenomen werd, in vergelijking met regelmatig gebruikers of een inname sedert 30 dagen of langer<sup>37</sup>.

## ◆ “Z-DRUGS”

De “z-drugs” zopiclon, zolpidem, en zaleplon zijn hypnotica verwant aan de benzodiazepines en worden gepromoot als alternatief om ongewenste effecten als sedatie, afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen te vermijden<sup>2</sup>. Ze hebben een korte halfwaardetijd: ca. 1 uur voor zaleplon, 2 tot 3 uur voor zolpidem en ca. 5 uur voor zopiclon<sup>42</sup>. Voor vergelijkende studies tussen “z-drugs” en benzodiazepines zie 4.2.2.

Uit placebo-gecontroleerd onderzoek is gebleken dat kortdurend gebruik van “z-drugs” de inslaapduur van patiënten met chronische slapeloosheid kan verkorten, met een winst t.o.v. placebo die varieert tussen 13 en 31 minuten<sup>a</sup>. De meeste studies zijn echter van korte duur (maximaal 4 weken); enkele studies op langere termijn geven vergelijkbare resultaten<sup>13</sup>.

De kortetermijnstudies tonen aan dat de totale slaapduur verbetert, maar de winst is bescheiden: een toename met 28 minuten t.o.v. placebo volgens een meta-analyse<sup>13</sup>. Zolpidem en zopiclon geven ook een bescheiden winst op de duur van wakker liggen na het inslapen (WASO) van 13 minuten; voor zaleplon zijn hierover geen gegevens beschikbaar<sup>13,43</sup>. Of “z-drugs” ook het functioneren overdag gunstig beïnvloeden is nauwelijks onderzocht. Slechts in 1 studie werd de levenskwaliteit gerapporteerd, waarbij zopiclon na twee weken dagelijkse inname matig beter scoorde dan placebo<sup>a</sup>.

De gegevens over ongewenste effecten bij kortdurend gebruik van “z-drugs” zijn niet eenduidig. Volgens één meta-analyse wordt niet meer uitval wegens ongewenste effecten vastgesteld dan met placebo<sup>43</sup>; volgens een andere meta-analyse is het risico van ongewenste effecten verhoogd bij gebruik van “z-drugs” met een number needed to harm van 20 (95% BI 11 tot 100)<sup>13</sup>. Met zolpidem zijn gevallen gemeld van hallucinaties, amnesie en parasomnieën<sup>42</sup>. Parasomnieën (o.a. slaapwandelen, maar ook complexer gedrag zoals “sleep eating” of “sleep driving”, nachtelijk eten of autorijden met anterograde amnesie) zijn zeldzaam maar kunnen leiden tot gevaarlijke situaties voor de gebruiker en zijn omgeving<sup>45</sup>. Uit postmarketing gegevens van de FDA i.v.m. “sleep driving” bleek dat bij de meerderheid van de patiënten sprake was van gelijktijdig gebruik van “z-drugs” met benzodiazepines, alcohol of narcotica<sup>46,47</sup>. De gebruiker wordt best op dit risico gewezen en bij het optreden van dergelijke ongewenste effecten dient de inname te worden gestaakt of de dosis vermindert<sup>45,46</sup>.

Er zijn ook meldingen van hallucinaties en slaapwandelen na gebruik van zaleplon<sup>43</sup>.

Volgens een retrospectieve studie in Noorwegen is het risico van auto-ongevallen verhoogd bij gebruik van “z-drugs” (relatief risico van 2,3; 95% BI 2,0 tot 2,7)<sup>42,48</sup>.

Informatie over de veiligheid van “z-drugs” op lange termijn is schaars, wat eigenlijk ook het geval is voor benzodiazepines bij gebruik als slaapmiddel. In een open-label follow-up van zaleplon gedurende 1 jaar waren hoofdpijn (27%) en infectie (13%) de meest gerapporteerde ongewenste effecten. Pijn (5%), slaperigheid of duizeligheid (4%), en gastro-intestinale symptomen (2%) gaven het meest aanleiding tot stopzetten van de medicatie. In twee open-label studies met zolpidem zette ca. 7% van de patiënten de medicatie stop wegens ongewenste effecten in de opvolgingsperiode van zes maanden. Over zopiclon zijn geen gegevens m.b.t. de veiligheid op lange termijn voorhanden<sup>43</sup>.

Afhankelijkheid en misbruik, met ontwenningsverschijnselen na het stoppen, zijn gemeld bij gebruik van zopiclon en zolpidem<sup>43,49</sup>. Uit een overzicht van epidemiologische en gevalstudies bleek dat de meeste patiënten die afhankelijkheid of misbruik vertoonden een psychiatrische aandoening of een voorgeschiedenis van alcohol- of geneesmiddelenmisbruik (o.a. van benzodiazepines) hadden<sup>43</sup>. De ontwenningsverschijnselen die meest optreden bij het stopzetten van een hoge dosis zijn angst, tachycardie, beven en zweten; rebound slapeloosheid komt ook voor<sup>49</sup>.

Wanneer gekozen wordt voor een behandeling met “z-drugs”, zijn de maatregelen om het risico van tolerantie en afhankelijkheid aan benzodiazepines te verminderen ook van toepassing. Dit betekent dat de dosis zo laag mogelijk, en de behandelingsduur zo kort mogelijk moeten worden gehouden. Dit is zeker belangrijk bij patiënten met antecedenten van verslaving aan alcohol of geneesmiddelen<sup>50</sup>.

- a. In de meta-analyse van Carson et al.<sup>43</sup> werden studies geëxcludeerd als ze geen door de patiënt beoordeelde slaapuitkomsten vermeldden, als ze alleen intermitterend gebruik onderzochten, of als ze uitgevoerd waren bij patiënten met acute slapeloosheid of co-morbiditeit zoals depressie of slaapapneu. De studieresultaten werden gerapporteerd per z-drug afzonderlijk.
  - Inslaapduur: 2 studies (n=232) met zaleplon 5 mg vonden geen winst in de inslaapduur t.o.v. placebo; 4 studies (n=704) met zaleplon 10 mg vonden wel een winst (WMD= -13,7 minuten; 95% BI -19,7 tot -7,8). De winst met zolpidem 5 mg (1 studie, n=152) bedroeg 17,4 minuten (95% BI 4,9 tot 30) en met zolpidem 10 mg 20,1 minuten (6 studies, n=544, 95% BI 8,5 tot 31,7). Met zopiclon 7,5 mg werd de inslaapduur verkort met gemiddeld 28,4 minuten (3 studies, n=198, 95% BI 5,6 tot 51,3) in vergelijking met placebo

- Totale slaapduur: deze nam toe bij inname van zopiclon met 45,8 minuten (3 studies, 95% BI 1,8 tot 89,8) maar de studies waren heterogeen en het betrouwbaarheidsinterval is erg breed. Voor de andere "z-drugs" was de winst t.o.v. placebo niet significant<sup>43</sup>.

Volgens de meta-analyse van Buscemi et al.<sup>13</sup> verminderde de inslaapduur volgens de patiënt met gemiddeld 20,1 minuten (95% BI 10,2 tot 29,8) voor zaleplon, met 12,8 minuten (95% BI 9,1 tot 16,4) voor zolpidem en met 30,9 minuten (12,4 tot 49,4) voor zopiclon. Een afzonderlijke analyse van de studies met een langere duur (1 studie 5 weken zolpidem, 1 studie 6 maanden eszopiclon) gaf gelijkaardige resultaten (winst in inslaapduur van 16,8 minuten, 95% BI 8,6 tot 25,1 minuten).

De gegevens voor de andere uitkomsten werden voor alle "z-drugs" samen gerapporteerd, waaronder een studie bij 788 patiënten met escopiclon (niet in België beschikbaar). De inslaapduur volgens polysomnografie nam af met 16,7 minuten in vergelijking met placebo (9 studies, n=463, 95% BI 9 tot 24,3). De totale slaapduur nam significant toe met 28 minuten (23 studies, n=3752, 95% BI 21,3 tot 34,6). De winst in de WASO-tijd was niet significant voor de analyse van de "z-drugs" afzonderlijk: verschil vs. placebo van 8,46 minuten (7 studies, n=690, 95% BI afname van 20,2 minuten tot toename van 3,3 minuten) voor zolpidem; van 28,2 minuten (1 studie, n=24, 95% BI afname van 66 minuten tot toename van 9,6 minuten) voor zopiclon; geen gegevens voor zaleplon. Wanneer alle gegevens samengevoegd werden, was het verschil van 12,6 minuten wel statistisch significant (9 studies, n=1502, 95% BI 2,27 tot 22,99)<sup>13</sup>. De levenskwaliteit werd gerapporteerd in 1 studie en gaf een significant beter resultaat voor zopiclon 7,5 mg dan voor placebo na twee weken dagelijkse toediening (n=458, SMD=0,45; 95% BI 0,27 tot 0,64). Er was wel veel uitval in deze studie (37%), waarvan twee derde in de eerste twee weken van behandeling. Met zolpidem werden vaker ongewenste effecten gerapporteerd (21%) dan met placebo (12%)<sup>44</sup>.

## ◆ MELATONINE

Uit het beschikbaar onderzoek blijkt dat de plaats van melatonine bij slapeloosheid beperkt is. Een meta-analyse bij volwassenen met primaire insomnia kon enkel kleine studies includeren en vond geen significante verbetering van de inslaapduur, het nachtelijk wakker worden, de totale slaapduur, en de slaapefficiëntie na kortdurend gebruik van melatonine met gewone of vertraagde vrijstelling. Bij ouderen werd in dezelfde meta-analyse geen winst in de inslaapduur en de slaapefficiëntie vastgesteld; het effect op andere uitkomsten was niet vermeld<sup>a</sup>.

Bij patiënten met secundaire slaapstoornissen is evenmin evidentie voor een verbeterde slaap gevonden; het effect van melatonine op de vermoeidheidsverschijnselen overdag werd niet bestudeerd<sup>b</sup>.

Na het verschijnen van deze twee meta-analyses zijn nog twee nieuwe studies verschenen met melatonine in vertraagde vrijstelling, bij ouderen met primaire insomnia<sup>53,54</sup>. De resultaten tonen een verbetering in de slaapkwaliteit volgens de beoordeling van de patiënt op een visueel-analoge schaal na een behandeling van drie weken, met een NNT tussen 5 en 9<sup>54,55</sup>. Beperkte polysomnografische gegevens tonen enkel een daling van de inslaapduur met 9 minuten<sup>c</sup>.

In een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd bij ouderen met dementie in rusthuizen, had melatonine een bescheiden effect van 8 minuten op de inslaapduur en nam de totale slaapduur met 27 minuten toe. Melatonine had echter ook een negatieve weerslag op het emotionele welbevinden; in combinatie met lichttherapie was dit niet het geval<sup>d</sup>.

Melatonine is veilig gebleken bij kortdurend gebruik; over de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn zijn geen gegevens bekend<sup>53</sup>. Langetermijnstudies zijn nodig vooraleer men met zekerheid kan stellen dat er met melatonine geen risico van afhankelijkheid is<sup>55</sup>.

In België is sinds 2006 magistraal te bereiden melatonine op voorschrift verkrijgbaar. Sinds januari 2008 is ook een specialiteit op basis van melatonine (in vertraagde vrijstelling) beschikbaar, voor de kortetermijnbehandeling van slapeloosheid bij patiënten van 55 jaar of ouder<sup>59</sup>. De aanbevolen dosis is 1x2 mg/d, in te nemen 1 tot 2 uur voor het slapengaan. Jetlag wordt niet als indicatie vermeld in de bijsluiter; voor de werkzaamheid van melatonine bij jetlag, zie 5.

- a. Een meta-analyse bij kinderen en volwassenen met primaire insomnia onderzocht het effect van melatonine op de slaap a.h.v. polysomnografie. Bij volwassenen nam de inslaapduur af met 11,2 minuten in vergelijking met placebo, maar het verschil was niet significant (7 studies, 95% BI afname met 27,7 minuten tot toename met 5,4 minuten). In de subgroep van volwassenen met het "delayed sleep phase" syndroom was de winst in inslaapduur 38,8 minuten vs. placebo (2 studies, 95% BI 27,3 tot 50,3). Bij ouderen (> 65 jaar) was het verschil in inslaapduur van 7,8 minuten vs. placebo niet significant (4 studies, 95% BI afname met 17,4 minuten tot toename met 1,7 minuten). Er werden niet meer ongewenste effecten vastgesteld met melatonine dan met placebo in deze meta-analyse<sup>51</sup>.
- b. De meta-analyse includeerde zowel studies bij kinderen als bij volwassenen. Enkel de resultaten voor volwassenen worden hier besproken. Bij de volwassenen met secundaire slaapstoornissen waren de onderliggende aandoeningen divers: 'tuberous sclerosis', dementie, depressie, schizofrenie, ziekte van Alzheimer. De studieduur varieerde tussen 2 en 8 weken. De onderzochte dosis bedroeg 2 tot 10 mg. Drie

RCT's bij in totaal 97 volwassenen met secundaire slaapproblemen vonden geen significant effect van melatonine op de inslaapduur (WMD= -6,6 minuten; 95% BI -24,6 tot 11,4). Voor de andere uitkomsten werd geen afzonderlijke analyse uitgevoerd bij volwassenen.

De 9 RCT's bij in totaal 427 volwassenen met slaapproblemen ten gevolge van jetlag of ploegenwerk vonden evenmin een effect op de inslaapduur (WMD=1,0 minuten; 95% BI -0,3 tot 2,3).

Zeventien studies met 651 patiënten vonden niet meer ongewenste effecten met melatonine bij kortdurend gebruik (maximaal 3 maanden)<sup>52</sup>.

- c. Twee studies onderzochten het effect van 2 mg melatonine SR bij ouderen met primaire insomnia (volgens DSM-IV of ICD-10 criteria) gedurende drie weken. Een studie bij 334 ouderen (gemiddelde leeftijd 65,7 jaar) vond 26% responders (tenminste 10 mm verbetering van de slaapkwaliteit op een 100 mm VAS-schaal) met melatonine vs. 15% met placebo (NNT=9). De inslaapduur verminderde met 8,8 minuten in vergelijking met placebo (95% BI 1,0 tot 16,7, p=0,028). De levenskwaliteit verbeterde ook significant met melatonine (p=0,034). De totale slaapduur nam niet toe. Een andere studie bij 170 ouderen (gemiddelde leeftijd 68,5 jaar) vond eveneens een significante winst op de slaapkwaliteit volgens een VAS-schaal (winst van 6 mm; 95% BI 0,1 tot 11,9 mm, p=0,047). De inslaapduur werd niet gemeten; gemak van inslapen en wakker worden na het inslapen waren niet significant verschillend van placebo. Met melatonine werd een grotere verbetering in de alertheid 's morgens vastgesteld (-15,67 mm vs. -6,79 mm met placebo, p=0,002). De gepoolde gegevens van beide studies toonden 32,4% responders (betere slaapkwaliteit en meer uitgerust 's morgens) aan met melatonine vs. 18,7% met placebo (p= 0,0003). In een studie bij 40 patiënten in het slaaplabo werd een kortere inslaapduur vastgesteld met melatonine (9 minuten winst, p=0,011); voor de andere polysomnografische uitkomsten (o.a. de primaire uitkomst duur van wakker liggen na het inslapen) kon geen winst aangetoond worden. Ongewenste effecten kwamen niet significant vaker voor met melatonine (37% vs. 31,8% met placebo)<sup>53-57</sup>.
- d. In een RCT bij 189 rusthuisbewoners, waarvan het overgrote deel met dementie (87%), werden vier behandelingen onderzocht: lichttherapie, melatonine 2,5 mg, lichttherapie + melatonine 2,5 mg, en placebo. De gemiddelde opvolgingsduur bedroeg 15 maanden (maximum 3,5 jaar). Met monotherapie van melatonine verminderde de inslaapduur met 8,2 minuten (95% BI 1,1 tot 15,4) en nam de totale slaapduur toe met 27 minuten (95% BI 9 tot 46). Op schalen die verschillende gedragsuitingen van de stemming beoordeelden, was het resultaat echter in het nadeel van melatonine (verschil voor uitingen van een positieve stemming van 0,55 (95% BI 0,1 tot 1) op een 15-puntenschaal; verschil van 0,82 punten (95% BI 0,20 tot 1,44) voor uitingen van een negatieve stemming op een 15-puntenschaal). Vanwege de grote studie-uitval vanaf het tweede jaar opvolging werd een analyse uitgevoerd met de gegevens verzameld tot 1,5 jaar na inclusie. Deze toonden geen significante winst op de inslaapduur (7,2 minuten; 95% BI afname met 14,5 minuten tot toename met 0,2 minuten) maar wel op de totale slaapduur (20,3 minuten; 95% BI 4 tot 36,5 minuten)<sup>58</sup>.

#### ◆ ANTIDEPRESSIVA

Patiënten bij wie de slaapproblemen een uiting is van een onderliggende depressie, kunnen eventueel worden behandeld met een antidepressivum met sederende eigenschappen<sup>36</sup>. Sederende antidepressiva worden echter ook vaak voorgeschreven bij insomnia zonder onderliggende depressie, ondanks het feit dat er nauwelijks evidentie voor is op basis van gerandomiseerd onderzoek<sup>31</sup>.

De meest gerapporteerde ongewenste effecten van antidepressiva in de studies bij patiënten met slapeloosheid waren slaperigheid overdag, hoofdpijn, duizeligheid en nausea<sup>13</sup>.

- a. Over doxepine, trazodon, pivalgabine en trimipramine (de twee laatste zijn niet op de markt in België) zijn enkele studies met een korte opvolgingsduur (maximaal 5 weken) beschikbaar. Geen van de vermelde studies onderzocht de levenskwaliteit.
  - Over doxepine (25 - 50 mg) werden drie kleine studies (n=80, duur 1 dag tot 5 weken) gevonden, alle bij patiënten met primaire insomnia. De gemiddelde winst in inslaapduur bedroeg 6,7 minuten (95% BI 2,6 tot 10,7)<sup>13</sup>.
  - Trazodon werd in twee studies onderzocht. Een zeer kleine cross-over studie bij 7 patiënten met depressie en insomnia als gevolg van brofarominegebruik vond geen significant verschil in inslaapduur t.o.v. placebo na 1 week toediening van trazodon 150 tot 250 mg. Een andere studie bij uitsluitend patiënten met primaire insomnia (n=194) vond na twee weken behandeling met trazodon 50 mg geen significant verschil in inslaapduur (verschil 10,3 minuten; 95% BI -1,5 tot 22,1). Wanneer beide studies samengevoegd werden was het verschil van 12,2 minuten wel statistisch significant (95% BI 2,2 tot 22,3)<sup>13</sup>.
  - Trimipramine werd onderzocht in 1 studie met 37 patiënten en toonde geen significant verschil in inslaapduur op (verschil 15,4 minuten, 95% BI -6,0 tot +36,8). De gegevens van patiënten met primaire insomnia werden gepoold met de gegevens van patiënten met depressie en insomnia in een meta-analyse. Drie studies (n=254) onderzochten de WASO-duur (duur van wakker liggen na het inslapen) en vonden een significante winst van 11,4 minuten (95% BI 6,6 tot 16,2) voor de onderzochte antidepressiva. De inslaapduur (6 studies, n=325) verminderde met 7,4 minuten (95% BI 4,4 tot 10,5). De totale slaapduur (5 studies, n=131) was toegenomen met 53,1 minuten (95% BI 2,8 tot 103,5). De slaapkwaliteit toonde een middelmatige verbetering (SMD=0,63; 95% BI 0,27 tot 0,99). Drie studies (n=288) rapporteerden ongewenste effecten, met een SMD=0,09 (95% BI 0,01 tot 0,18) in het nadeel van antidepressiva<sup>13</sup>.

In een ander overzichtartikel werd nog een kleine studie met trazodon vermeld die niet in de meta-analyse van Buscemi et al opgenomen was. De studie onderzocht het effect van een week toediening van trazodon (50 tot 100 mg per dag) bij depressieve patiënten met insomnia vanwege hun antidepressivagebruik en vond een winst t.o.v. placebo in de totale slaapduur en de slaapkwaliteit volgens de Pittsburgh Sleep Quality Index, maar niet in het gemak van inslapen of het functioneren overdag<sup>7</sup>.

#### ◆ MIDDELEN OP BASIS VAN PLANTEN

Van talrijke planten wordt aangenomen dat ze het inslapen bevorderen, maar voor de meeste bestaat geen evidentie voor hun werkzaamheid<sup>6,33</sup>. Valeriaan is het meest onderzocht, maar de resultaten zijn niet eenduidig<sup>a</sup>. Valeriaan zou mogelijk een bescheiden hypnotisch effect uitoefenen, dat vergelijkbaar is met dat van een laaggedoseerd benzodiazepine<sup>33</sup>. Er is nood aan grotere studies van goede kwaliteit die aandacht hebben voor ongewenste effecten en het risico van afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen onderzoeken<sup>22</sup>. Valeriaan blijkt veilig in de vorm van extracten die geen bestanddelen van de wortel bevatten, bestanddelen welke mutagene en cytotoxische effecten hebben<sup>33,60</sup>. Dergelijke bestanddelen zijn niet detecteerbaar in de preparaten op basis van valeriaan die als geneesmiddel geregistreerd zijn in België<sup>33</sup>. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijke interacties van valeriaan met andere geneesmiddelen en bij patiënten met een voorgeschiedenis van leverlijden is voorzichtigheid geboden<sup>22,33</sup>.

- a. Een meta-analyse van 16 placebo-gecontroleerde RCT's bij in totaal 1.093 patiënten onderzocht het effect van valeriaan op de slaapkwaliteit. De meeste studies vertoonden methodologische tekortkomingen en de onderzochte dosis (tussen 225 en 1215 mg/d) en toedieningsvorm varieerden aanzienlijk. Ook de bestudeerde uitkomsten waren divers. Een dichotome uitkomst om de slaapkwaliteit te beoordelen (verbeterd of niet) was beschikbaar in 6 studies en toonde een statistisch significante winst met valeriaan (RR=1,8; 95% BI 1,2 tot 2,9). De auteurs besloten dat valeriaan de slaapkwaliteit mogelijk verbetert, maar dat methodologische problemen geen duidelijke conclusies toelaten<sup>61</sup>. Een systematische review van 37 studies, waarvan 23 RCT's, stelde geen verschil in werkzaamheid van valeriaan vast bij inname van valeriaan t.o.v. placebo. De meest recente studies, die methodologisch van goede kwaliteit waren, stelden evenmin een significant effect vast<sup>62</sup>.

#### ◆ VARIA

Sederende antihistaminica worden vaak gebruikt als slaapmiddel; alleen difenhydramine heeft als indicatie slapeloosheid in de Belgische bijsluiter. Er is beperkt bewijs voor de werkzaamheid van difenhydramine en doxylamine bij slapeloosheid op korte termijn. Over hydroxyzine werden geen studies gevonden<sup>6</sup>. Een nadeel van sederende antihistaminica zijn hun anticholinerge effecten en het optreden van slaperigheid en sufheid overdag, "hangover"<sup>a</sup>. Ouderen zijn nog gevoeliger aan deze ongewenste effecten, en duizeligheid en sedatie kunnen het risico van vallen verhogen<sup>6</sup>. "Rebound" slapeloosheid kan optreden na langdurig gebruik van sederende antihistaminica<sup>36</sup>.

Antipsychotica kunnen niet aanbevolen worden voor de behandeling van slapeloosheid vanwege het ontbreken van studies en wegens hun ongunstig risicoprofiel<sup>3</sup>.

- a. In een systematische review werden vier placebo-gecontroleerde studies met difenhydramine vermeld<sup>6,63</sup>:
  - In 1 kleine studie (n=25) werd geen significant verschil vastgesteld in de slaap- en waakduur na 1 week toediening van difenhydramine 25 mg vs. placebo bij geriatrische patiënten met insomnia en psychiatrische problemen (gem. leeftijd 77 jaar).
  - Toediening van difenhydramine 50 mg gedurende 1 week gaf een significante verbetering in alle slaapparameters (inslaapduur, wakker worden, slaapduur, slaapkwaliteit) in vergelijking met placebo bij 111 patiënten (gemiddelde leeftijd van 45 jaar) met inslaapproblemen. In deze studie werd ook vermeld dat difenhydramine meer slaperigheid, sufheid, duizeligheid, droge mond, vermoeidheid en gevoel van zwakte gaf dan placebo, maar er werd geen significantietoets gegeven.
  - In een studie bij 144 psychiatrische patiënten werd difenhydramine in verschillende doses (12,5 mg, 25 mg, 50 mg) vergeleken met placebo over twee weken. De slapeloosheid verbeterde meer met difenhydramine, maar alleen met de dosis van 12,5 mg werd een statistisch significant verschil t.o.v. placebo bereikt.
  - In een studie waarbij difenhydramine 50 mg vergeleken werd met placebo en temazepam 15 mg bij 17 rusthuisbewoners gedurende vijf nachten, was de inslaapduur korter met difenhydramine dan met placebo.
  - Over doxylamine werd 1 placebo-gecontroleerde studie gevonden. De studie onderzocht een week toediening van doxylaminesuccinaat 25 mg bij 111 patiënten met slapeloosheid en een gemiddelde leeftijd van 46 jaar. Alle slaapparameters (inslaapduur, wakker worden, slaapduur, slaapkwaliteit, gevoel van uitgeslapen te zijn) waren significant beter met doxylamine dan met placebo. Doxylamine gaf wel significant meer ongewenste effecten dan placebo; meest frequent waren slaperigheid, sufheid, duizeligheid, droge mond, vermoeidheid en zwakte<sup>63</sup>.

## 4.2.2. Medicatie onderling

### ◇ BENZODIAZEPINES VS. "Z-DRUGS" (ZOPICLON, ZOLPIDEM EN ZALEPLON)

Uit twee systematische reviews werd geconcludeerd dat er geen overtuigend bewijs is van een verschil tussen de "z-drugs" en de kortwerkende benzodiazepines op het vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten in de behandeling van slapeloosheid<sup>a</sup>. Zelfs de algemene veronderstelling dat "z-drugs" minder "hangover" en "rebound" veroorzaken dan benzodiazepines, is nauwelijks onderbouwd: er zijn studies die een voordeel aantonen voor de "z-drugs", maar ook studies die geen verschil vinden of een voordeel aantonen voor benzodiazepines<sup>b,48</sup>. Resultaten van niet-gerandomiseerd onderzoek suggereren dat ook "z-drugs" gepaard gaan met een verhoogd risico van auto-ongevallen. Ze zijn geen veilig alternatief voor patiënten die een auto moeten besturen, evenmin voor patiënten die problemen van afhankelijkheid met benzodiazepines vertonen<sup>42</sup>.

- a. De geïncludeerde studies vergeleken zolpidem en zopiclon met de benzodiazepines nitrazepam, temazepam (niet meer beschikbaar in België), of lormetazepam en de studieduur bedroeg maximum 6 weken. Vaak rapporteerden de studies alleen de vergelijking met placebo en waren er onvoldoende gegevens om een directe vergelijking tussen de actieve producten uit te voeren. Er was ook sprake van multiële uitkomstmeting met evidentie voor het selectief rapporteren van de significante uitkomsten, wat de resultaten kan vertekend hebben<sup>64</sup>.

*Zolpidem vs. nitrazepam (2 studies, n= 278, duur 1w):*

Nitrazepam is een benzodiazepine met een lange werkingsduur<sup>65</sup>. Er was geen significant verschil in de uitkomsten inslaapduur, totale slaapduur, en de globale beoordeling over de behandeling. Een studie vermeldde dat minder patiënten met zolpidem 10 mg herhaaldelijk wakker werden tijdens de nacht dan patiënten die nitrazepam 5 mg kregen (47% vs 61% patiënten werden meer dan 1 keer wakker). Geen van beide studies vond een verschil tussen beide producten in de mate van alertheid overdag. Er was geen informatie over rebound. Het risico van ongewenste effecten was in beide studies niet significant verschillend tussen zolpidem en nitrazepam (OR= 0,70; 95% BI 0,37 tot 1,30)<sup>64</sup>.

*Zopiclon vs. lormetazepam (1 studie, n= 54, duur 5 d)*

Lormetazepam is een benzodiazepine met een halflange werkingsduur<sup>65</sup>. Er werd voor slechts 1 uitkomst een significant verschil gevonden in het voordeel van lormetazepam: lormetazepam 1 mg resulteerde in een kortere inslaapduur dan zopiclon 5 mg (1 punt verschil op een vijf-puntenschaal, p=0,013). Er was geen informatie over de alertheid overdag en over rebound. Het percentage patiënten met ongewenste effecten was vergelijkbaar tussen beide producten<sup>64</sup>.

*Zopiclon vs. nitrazepam (8 studies, n= 658, duur 1-6 w)*

Nitrazepam is een benzodiazepine met een lange werkingsduur<sup>65</sup>. De dosisvergelijkingen waren zopiclon 7,5 mg vs. nitrazepam 5 mg, zopiclon 5 mg vs. nitrazepam 5 mg, en zopiclon 7,5 of 15 mg vs. nitrazepam 5 of 10 mg. Een meta-analyse was niet mogelijk vanwege verschillen in de gerapporteerde uitkomstmaten. Zes studies gaven informatie over de inslaapduur, waarvan één studie een significant verschil vaststelde in het voordeel van nitrazepam maar slechts op 1 van de 7 dagen behandeling; aan het einde van de behandeling was de inslaapduur met 18,2 minuten verbeterd met nitrazepam vs. 15,6 minuten met zopiclon (niet significant). Van de 7 studies die de totale slaapduur rapporteerden, stelde er 1 een significant beter resultaat vast met zopiclon 7,5mg dan met nitrazepam 5 mg (42% vs. 28% vond de medicatie werkzaam tot zeer werkzaam), in de andere studies was er geen verschil. Van de 6 studies die het aantal keer wakker worden rapporteerden, vond geen enkele een significant verschil tussen zopiclon en nitrazepam.

Van de 2 studies die de mate van alertheid bij het wakker worden rapporteerden, vond er 1 een significant verschil in het voordeel van zopiclon (geen cijfers vermeld). De mate van alertheid overdag (op basis van een zelfbeoordelingsschaal of een psychometrische test) was in 4 van de 7 studies beter met zopiclon dan met nitrazepam (geen cijfers). Twee studies gaven informatie over rebound slapeloosheid maar de beschikbare gegevens lieten geen vergelijking tussen de producten onderling toe.

Slechts 2 studies vermeldden de uitkomst ongewenste effecten en deze vonden geen significant verschil tussen zopiclon en nitrazepam (OR zopiclon vs. nitrazepam= 1,46; 95% BI 0,65 tot 3,30)<sup>64</sup>.

*Zolpidem vs. temazepam (2 studies, n=194, duur 10d-4w) en zopiclon vs temazepam (4 studies, n=196, duur 1-3w)<sup>64</sup>.*

Gezien temazepam niet meer beschikbaar is in België worden de resultaten van deze studies niet in detail besproken.

- b. Hoewel "z-drugs" gepromoot worden als alternatief voor benzodiazepines vanwege minder ongewenste effecten, zijn de gegevens hierover schaars. Slechts vijf van de 18 studies rapporteren de uitkomst hangover: 2 vinden een beter resultaat met "z-drugs", 1 stelt minder hangover vast met benzodiazepines, en 2 studies vinden geen verschil. Een statistische toets voor de uitkomst rebound wordt gerapporteerd in vier studies: 2 vinden een beter resultaat met "z-drugs", 1 met benzodiazepines, en 1 vindt geen verschil<sup>43</sup>.



#### *Zolpidem vs. flurazepam*

Eén studie vergeleek zolpidem 10 of 20 mg met flurazepam 30 mg (langwerkend benzodiazepine) bij 52 patiënten gedurende 3 weken. De slaapkwaliteit was beter met zolpidem dan met flurazepam. Voor de inslaapduur werd geen statistische toets gerapporteerd (zolpidem 10 mg winst van 14,7 minuten, zolpidem 20 mg winst van 28,4 minuten, flurazepam winst van 11,8 minuten). Met zolpidem 20 mg werden wel meer ongewenste effecten vastgesteld dan met flurazepam. Er was geen informatie over het optreden van hangover of rebound<sup>43</sup>.

#### *Zolpidem vs. triazolam*

Vier studies (n=602, duur 2 tot 4w) vergeleken zolpidem met triazolam (kortwerkend benzodiazepine). Eén studie rapporteerde dat zolpidem 5 mg werkzamer was dan triazolam 0,125 mg, maar rapporteerde alleen cijfers voor de totale slaapduur en inslaapduur na 4 weken. De totale slaapduur bedroeg 363 minuten met zolpidem, 360 minuten met triazolam, en 363 minuten met placebo (p-waarde niet vermeld). De inslaapduur bedroeg 41 minuten met zolpidem, 48 minuten met triazolam, en 58 minuten met placebo (p-waarde niet vermeld). Twee studies die zolpidem 10 mg vergeleken met triazolam 0,25 mg vonden geen verschil, terwijl een andere studie wel een beter resultaat vond met zolpidem 10 mg dan met triazolam 0,5 mg (totale slaaptijd verbeterd met 113 minuten voor zolpidem vs. 41 minuten voor triazolam, p-waarde niet vermeld). Hangover werd in 1 studie vermeld, en was niet significant verschillend tussen zolpidem 10 mg en triazolam 0,25 mg. Drie studies rapporteerden minder rebound met zolpidem 5 of 10 mg dan met triazolam 0,25 of 0,5 mg (in twee van deze studies werd geen p-waarde vermeld)<sup>43</sup>.

#### *Zopiclon vs. flurazepam*

Vijf studies (n=236, duur 7 tot 24 dagen) vergeleken zopiclon met flurazepam (langwerkend benzodiazepine), waarvan er slechts 1 een betere werkzaamheid met zopiclon vond voor 1 van de 5 gerapporteerde uitkomsten. De enige studie die hangover vergeleek vond een beter resultaat met zopiclon 3,75 mg dan met flurazepam 30 mg, maar niet met de hogere dosis (7,5 of 11,5 of 15 mg). De aanbevolen dosis voor zopiclon volgens de bijsluiter bedraagt 7,5 mg voor volwassenen. Resultaten voor rebound werden vermeld in twee studies, maar slechts 1 ervan rapporteerde een significantietoets: er werd minder rebound vastgesteld met flurazepam 30 mg dan met zopiclon 7,5 mg<sup>43</sup>.

#### *Zopiclon vs. triazolam*

Zopiclon was even werkzaam als triazolam (kortwerkend benzodiazepine) volgens de resultaten van 4 studies (n= 1.733, duur 2 tot 4 w). Slechts 1 studie rapporteerde gegevens m.b.t. hangover, met een beter resultaat voor triazolam 0,25 mg dan voor zopiclon 7,5 mg (82% vs. 56% zonder concentratieproblemen bij het ontwaken, p=0,04). Voor rebound waren de resultaten uit twee studies niet eenduidig: 1 studie vond minder rebound met zopiclon en 1 studie vond geen verschil<sup>43</sup>.

#### *Zopiclon vs. nitrazepam*

Zopiclon 7,5 mg was even werkzaam als nitrazepam 5 mg (langwerkend benzodiazepine) volgens de resultaten van twee studies (n= 193, duur 1 tot 2w). Beide studies rapporteerden resultaten voor de uitkomst hangover: de eerste vond geen significant verschil tussen beide producten in verandering van de score t.o.v. de basismeting; de tweede stelde dat er een beter resultaat bekomen werd met zopiclon (p=0,02) maar gaf geen cijfers. Er was geen informatie over rebound<sup>43</sup>.

#### *Zaleplon vs. triazolam*

In twee studies (n= 172, duur 2 tot 14 d) werd zaleplon vergeleken met triazolam (kortwerkend benzodiazepine), met een vergelijkbaar resultaat voor werkzaamheid en ongewenste effecten. In 1 van beide studies gaf triazolam 0,25 mg meer nausea dan zaleplon 5 mg, een lage dosis. Met de door de fabrikant aanbevolen dosis van 10 mg werd geen verschil in ongewenste effecten t.o.v. triazolam gevonden. Er was geen informatie over hangover of rebound<sup>43</sup>.

### ◆ “Z-DRUGS” ONDERLING

In een systematische review werd geconcludeerd dat er geen overtuigend bewijs is van een onderscheid tussen de “z-drugs” onderling op het vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten. Er werden alleen rechtstreekse vergelijkingen tussen zaleplon en zolpidem en tussen zolpidem en zopiclon gevonden, niet tussen zaleplon en zopiclon. Het is moeilijk om de klinische relevantie in te schatten van de soms vastgestelde verschillen tussen producten in de studies. Zolpidem resulteert mogelijk in een kortere inslaapduur dan zopiclon. Met zaleplon wordt een kortere inslaapduur gevonden dan met zolpidem, maar tegelijk ook minder slaapkwaliteit<sup>a</sup>. In absolute cijfers zijn de verschillen echter beperkt en daarom kan de meerwaarde van een bepaald product in vraag gesteld worden<sup>2</sup>.

#### a. *Zaleplon vs. zolpidem (6 studies, n=1539, duur 2d-4w)*

Eén studie rapporteerde een significantietest voor de rechtstreekse vergelijking van de inslaapduur, die korter was met zaleplon 10 mg dan met zolpidem 5 mg. In 1 van de 3 studies die de totale slaapduur vergeleken, werd een beter resultaat bereikt met zaleplon 5 mg dan met zolpidem 5 mg, de andere studie rapporteerde geen statistische toets. Er waren geen studies die het aantal keren wakker worden vergeleken tussen beide producten. Patiënten die zaleplon kregen, hadden significant minder kans op een verbeterde slaapkwaliteit

dan de patiënten die zolpidem kregen (3 studies, OR= 0,66; 95% BI 0,51 tot 0,87). Twee studies rapporteerden voldoende gegevens om de ongewenste effecten te vergelijken; de meta-analyse toonde geen verschil tussen zaleplon en zolpidem (OR= 0,86; 95% BI 0,62 tot 1,20). Er waren geen studies die de alertheid overdag vergeleken tussen beide producten<sup>64</sup>.

*Zolpidem vs. zopiclon (1 studie, n= 449, duur 2w)*

Eén studie vergeleek twee weken behandeling met zolpidem 10 mg vs. zopiclon 7,5 mg bij 449 patiënten. Patiënten die zolpidem kregen vertoonden vaker een verbetering van de inslaapduur dan patiënten die zopiclon namen (85,8 vs. 77,5%, OR= 1,72 (95% BI 1,04 tot 2,84)). Andere slaapgerelateerde uitkomsten werden niet vergeleken tussen zolpidem en zopiclon. Er was geen significant verschil in het aantal patiënten dat volgens de onderzoeker matig of sterk verbeterde volgens een globale beoordelingsschaal. Met zolpidem was de kans op ongewenste effecten lager dan met zopiclon (OR=0,55; 95% BI 0,37 tot 0,81)<sup>64</sup>.

#### ◆ SEDERENDE ANTIHISTAMINICA VS. BENZODIAZEPINES EN “Z-DRUGS”

Volgens een kleine studie is difenhydramine niet minder werkzaam dan temazepam<sup>63</sup>. In een studie die doxylamine vergeleek met zopiclon werd evenmin een verschil in werkzaamheid gevonden tussen beide producten<sup>3</sup>. Doxylamine gaf wel bij meer patiënten slaperigheid overdag<sup>6</sup>.

- a. In een studie waarbij difenhydramine 50 mg vergeleken werd met placebo en temazepam 15 mg bij 17 rusthuisbewoners gedurende vijf nachten, werd alleen een verschil met temazepam gevonden in de vijfde nacht: met difenhydramine 50 mg werd een langere slaapduur bereikt dan met temazepam<sup>6</sup>. Een vergelijkende studie bij 338 patiënten vond geen verschil in werkzaamheid tussen twee weken toediening van doxylamine 15 mg of zopiclon 10 mg voor het slapengaan. Met doxylamine rapporteerde 11% van de patiënten slaperigheid overdag vs. 4% met zolpidem ( $p=0,02$ )<sup>6</sup>.

#### ◆ MELATONINE VS. BENZODIAZEPINES EN “Z-DRUGS”

Er werden geen vergelijkende studies gevonden tussen melatonine en benzodiazepines of “z-drugs” bij patiënten met slapeloosheid<sup>15,66,67</sup>.

#### ◆ ANTIDEPRESSIVA VS. BENZODIAZEPINES EN “Z-DRUGS”

In de geraadpleegde bronnen werden geen vergelijkende studies gevonden tussen in België verkrijgbare antidepressiva en benzodiazepines of “z-drugs” bij patiënten met primaire insomnia.

### 4.3. Niet-medicamenteuze vs. medicamenteuze aanpak

Cognitieve gedragstherapie heeft bij gemotiveerde patiënten met primaire insomnia volgens gerandomiseerd onderzoek minstens evenveel effect op de slaap als gebruik van hypnotica, ook bij ouderen<sup>a</sup>. De onderzochte hypnotica waren de benzodiazepines temazepam (halflangwerkend) en triazolam (kortwerkend), en de “z-drugs” zolpidem en zopiclon. Op lange termijn wordt het effect beter behouden met de niet-medicamenteuze aanpak. Gegevens over de impact op het dagelijks functioneren zijn schaars; een studie die dit vermeldde vond een voordeel op lange termijn (3 tot 8 maanden) van cognitieve gedragstherapie in vergelijking met medicatie<sup>b</sup>. Vergelijkende studies tussen cognitieve gedragstherapie en hypnotica bij slapeloosheid die gerelateerd is aan psychiatrische of medische aandoeningen (secundaire insomnia), werden niet gevonden in de geraadpleegde bronnen.

- a.
  - Een studie bij 30 patiënten tussen 19 en 45 jaar met een inslaapstoornis vergeleek gedragstherapie (relaxatie en stimuluscontrole) met dagelijkse toediening van *triazolam* (0,5 mg gedurende 7 dagen gevolgd door afbouw over 7 dagen) over de periode van 1 maand. Triazolam toonde een beter effect op het inslapen dan cognitieve gedragstherapie na twee weken, maar niet meer na vier weken. Er was geen opvolging op langere termijn<sup>5,68</sup>.
  - Een studie bij 78 ouderen (>55 jaar) vergeleek het effect van cognitieve gedragstherapie (slaaprestrictie, stimuluscontrole, cognitieve therapie, educatie en slaaphygiëne) met temazepam (min. 2x per week, aanvangsdosis 7,5 mg en indien nodig verhoogd tot max. 30 mg) onmiddellijk na de behandeling (8 weken) en op langere termijn (3, 12, en 24 maanden). De slaap werd geregistreerd a.h.v. polysomnografie, dagboeken en een vragenlijst die peilde naar slaapproblemen. Zowel cognitieve gedragstherapie als temazepam brachten aanvankelijk een verbetering teweeg in de meeste

- slaapparameters; alleen met de niet-medicamenteuze aanpak bleef de verbetering ook op lange termijn behouden<sup>5,69,70</sup>.
- Een studie bij 46 ouderen (>55 jaar) met chronische, primaire insomnia, vergeleek het effect van 6 weken behandeling met cognitieve gedragstherapie (slaaphygiëne, slaaprestrictie, stimuluscontrole en cognitieve therapie) vs. *zopiclon* 7,5 mg en placebo. De slaapparameters werden geregistreerd a.h.v. polysomnografie. Aan het einde van de behandeling vertoonden patiënten die niet-medicamenteuze therapie kregen meer diepe slaap (toename van 27%) dan patiënten die zolpidem of placebo kregen (resp. afname van 20% en 13%). Bij patiënten in de niet-medicamenteuze groep werd ook een grotere afname in de WASO-tijd vastgesteld (relatieve daling van 52%) in vergelijking met zolpidem (4%) en placebo (16%). De totale slaapduur en de slaapefficiëntie waren niet verschillend tussen beide therapieën. Opvallend was dat zopiclon voor de meeste uitkomsten niet beter scoorde dan placebo. Op basis van de dagboeken werd geen significant verschil tussen de drie studiegroepen vastgesteld aan het einde van de acute fase. De patiënten uit de actieve studiegroepen werden na zes maanden opnieuw opgevolgd a.h.v. polysomnografie. De slaapefficiëntie, WASO-tijd en diepe slaap waren significant beter in de niet-medicamenteuze groep dan in de zolpidem-groep; voor de totale slaapduur was er geen verschil<sup>71</sup>.
  - Een studie bij 63 patiënten met een inslaapstoornis vergeleek een behandeling met *zolpidem* gedurende vier weken (gevolgd door afbouw over vier weken) met cognitieve gedragstherapie (cognitieve component, gedragscomponent, relaxatie, educatie), met de combinatie van beide en met placebo. Tijdens de behandeling bleek cognitieve gedragstherapie werkzamer dan zolpidem of placebo. Bij het stopzetten van de therapie met zolpidem verergerde de slapeloosheid opnieuw tot op het niveau van voor de behandeling; met gedragstherapie werd het effect daarentegen behouden<sup>5</sup>.
- b. Een studie bij 71 patiënten met chronische, primaire insomnia vergeleek vier groepen<sup>30</sup>: een groep die enkel cognitieve gedragstherapie kreeg (2x per week gedurende 8 weken), een groep die enkel temazepam kreeg (toediening gedurende 8 weken, aanvangsdosis 7,5 mg, geleidelijk vermeerderd tot 30 mg en na zes weken verminderd tot 15 mg), een groep die de combinatie kreeg en een placebogroep. Onmiddellijk na de behandeling werd een beter resultaat bereikt met temazepam dan met cognitieve gedragstherapie voor de slaapparameters. De inslaapduur volgens de patiënt was teruggevallen van 73 naar 17 minuten in de medicatiegroep vs. van 69 naar 32 minuten met CGT ( $p < 0,001$ ); de inslaapduur volgens polysomnografie van 61 naar 16 minuten vs. van 57 naar 21 minuten ( $p < 0,01$ ). De totale slaapduur volgens de patiënt nam toe met 74 minuten met temazepam vs. met 39 minuten met CGT ( $p < 0,01$ ); de slaapduur volgens polysomnografie met 67 minuten vs. 22 minuten ( $p < 0,004$ ). Het aantal responders (inslaaptijd korter dan 30 minuten en slaapefficiëntie minstens 85%) was vergelijkbaar: 36% met CGT vs. 35% met temazepam (verschil niet significant) en ook het functioneren overdag was niet verschillend. Dit laatste, samen met de vaststelling dat de totale slaapduur niet toenam, kan er volgens de auteurs op wijzen dat de slaapkwaliteit in de niet-medicamenteuze groep verbeterd was. Na drie en acht maanden waren de slaapparameters (volgens de patiënt en volgens polysomnografie) en het functioneren overdag dan weer significant beter in de groep die cognitieve gedragstherapie gekregen had dan in de groep die temazepam genomen had. De inslaapduur volgens polysomnografie bedroeg 18 minuten vs. 37 minuten na drie maanden en 24 vs. 43 minuten na acht maanden; de totale slaapduur volgens polysomnografie 6u 47min vs. 6u 23 min na drie maanden en 6u 18min vs. 5u 37min na acht maanden<sup>30</sup>.

#### 4.4. Medicatie in combinatie met cognitieve gedragstherapie

Hoewel in sommige studies een onmiddellijk voordeel gevonden wordt van de combinatie van cognitieve gedragstherapie met medicatie in vergelijking met enkel cognitieve gedragstherapie, blijft de winst niet behouden op langere termijn<sup>a</sup>. In een aantal studies geeft tijdelijk toedienen van medicatie een verminderd effect van cognitieve gedragstherapie<sup>30,70,72</sup>. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de patiënten hun bereikte verbetering toeschrijven aan de medicatie en niet aan de cognitieve gedragstherapie<sup>30,72</sup>. Het tijdelijk combineren van de niet-medicamenteuze aanpak met medicatie, geeft volgens de bevindingen uit één studie evenveel en voor sommige parameters zelfs meer resultaat dan het verder nemen van de medicatie na de acute behandeling op een 'indien nodig' basis<sup>14</sup>.

- a.
- Een studie bij 78 personen ouder dan 55 jaar vergeleek het effect van cognitieve gedragstherapie (slaaprestrictie, stimuluscontrole, cognitieve therapie, educatie en slaaphygiëne) met dagelijkse toediening van *temazepam* (min. 2x per week, aanvangsdosis 7,5 mg en indien nodig verhoogd tot max. 30 mg). Aanvankelijk gaf de combinatie voor sommige slaapparameters betere resultaten dan beide therapieën afzonderlijk: de zelfgerapporteerde totale slaapduur en de totale duur van wakker liggen waren significant beter bij de combinatie (geen cijfers). Het voordeel van de combinatietherapie verdween echter op termijn. Na 2 jaar werd de verbetering in slaapuitkomsten behouden met cognitieve gedragstherapie, terwijl de totale slaapduur, slaapefficiëntie en WASO-tijd significant verslechterden met de combinatietherapie (geen statistische toets voor het verschil tussen beide groepen)<sup>5,70</sup>.
  - Een studie bij 26 patiënten stelde vast dat het effect van cognitieve gedragstherapie (slaaphygiëne, relaxatie, eventueel ondersteunende therapie of cognitieve therapie) niet toenam met het occasioneel

- innemen van *triazolam* (maximaal 1x per week) op korte of op lange termijn (follow-up 10 maanden na het einde van een behandeling van 6 weken)<sup>5,73</sup>.
- Een studie bij 63 patiënten met een inslaapstoornis vergeleek een behandeling met *zolpidem* gedurende vier weken (gevolgd door afbouw over vier weken), met cognitieve gedragstherapie (cognitieve component, gedragscomponent, relaxatie, educatie), met de combinatie van beide en met placebo. Tijdens de behandeling bleek de combinatie beter dan *zolpidem* of placebo. Daarna scoorde cognitieve gedragstherapie minstens even goed en voor sommige uitkomsten zelfs beter dan combinatietherapie. Na het stopzetten van de combinatietherapie trad een achteruitgang op in de geboekte winst<sup>5,72</sup>.
  - Een studie bij 71 patiënten met chronische, primaire insomnia vergeleek vier groepen: een groep die enkel cognitieve gedragstherapie kreeg (2x per week gedurende 8 weken), een groep die enkel temazepam kreeg (toediening gedurende 8 weken, aanvangsdosis 7,5 mg, geleidelijk vermeerderd tot 30 mg en na zes weken verminderd tot 15 mg), een groep die de combinatie kreeg en een placebogroep. Onmiddellijk na de behandeling werd met de combinatietherapie 67% responders bereikt (inslaapduur < 30 minuten en slaapefficiëntie minstens 85%), in vergelijking met 64% met enkel medicatie en 57% met enkel cognitieve gedragstherapie. Bij geen enkele uitkomst werd een significantietoets vermeld voor de vergelijking tussen de combinatie en monotherapie, maar de cijfers tonen een winst voor de combinatie die vergelijkbaar is met de winst met temazepam in monotherapie (polysomnografie: inslaapduur van 15 minuten totale slaapduur 6u 50 minuten). Op termijn werd de met combinatietherapie bereikte winst echter niet behouden: na acht maanden was de inslaapduur volgens polysomnografie terug toegenomen tot 38 minuten en was de totale slaapduur afgenomen tot 5u 47 minuten. Het functioneren overdag viel terug tot op het niveau van voor de behandeling<sup>30</sup>.
  - Een studie bij 160 volwassenen met chronische slapeloosheid (gemiddelde leeftijd 50 jaar) vergeleek het effect van cognitieve gedragstherapie vs. cognitieve gedragstherapie in combinatie met *zolpidem* 10 mg, beide toegediend gedurende 6 weken (wekelijkse sessies voor de gedragstherapie, dagelijkse toediening van *zolpidem*)<sup>14</sup>. De meeste patiënten in deze studie vertoonden zowel inslaap- als doorslaapproblemen. Na de behandeling van zes weken was 60% van de patiënten die cognitieve gedragstherapie kregen vs. 61% van de patiënten die de gecombineerde aanpak kregen ( $p=0,84$ ) responder (score meer dan 7 punten gedaald op de 'Insomnia Severity Index'). Het aantal personen in remissie bedroeg resp. 39% en 44% ( $p=0,52$ ). Polysomnografie toonde vergelijkbare resultaten op de slaapparameters: een significante maar bescheiden afname in de inslaapduur van 6,4 minuten met cognitieve gedragstherapie vs. 2,8 minuten met de combinatie en een significante en grotere winst in de WASO-tijd van 27 minuten in beide groepen. De totale slaapduur verminderde in beide groepen (26 minuten met de monotherapie en 18,5 minuten met de combinatietherapie). De dagboeken toonden een grotere winst dan polysomnografie in de inslaapduur (20 minuten bij cognitieve gedragstherapie en 12 minuten bij de combinatie) en de WASO-tijd (resp. 69 minuten en 83 minuten). De totale slaapduur nam af met 6 minuten na monotherapie en nam toe met 10 minuten na combinatietherapie. Alleen voor deze uitkomst was het verschil (15,9 minuten; 95% BI 1,0 tot 30,8) tussen beide groepen significant. Het aantal patiënten dat volgens een onafhankelijke beoordelaar verbeterd was na de acute behandeling, was niet significant verschillend (89% vs. 83%).
  - Aan het einde van de acute behandelingsfase werden de patiënten in beide groepen opnieuw gerandomiseerd. De patiënten die de gecombineerde aanpak gekregen hadden, werden at random verdeeld over een groep bij wie de medicatie stopgezet werd en een groep die verder medicatie nam indien nodig. Beide groepen kregen ook voortgezette cognitieve gedragstherapie (1x per maand). De slaapparameters en het aantal patiënten met respons of remissie waren niet verschillend tussen beide groepen aan het einde van de voortgezette behandeling van zes maanden. Evenmin was er een significant verschil in het aantal patiënten die volgens een onafhankelijke beoordelaar verbeterd waren op dit ogenblik (resp. 87,5% en 73,1%).
  - In de opvolging 6 maanden na het einde van de voortgezette behandeling waren er geen verdere veranderingen in de slaapparameters op basis van slaap-waakdagboeken in de groepen die aanvankelijk cognitieve gedragstherapie en *zolpidem* kregen. Het aantal patiënten in remissie lag wel beduidend hoger bij de personen die alleen cognitieve gedragstherapie gekregen hadden in de voortgezette fase (68%) dan bij dezen die de niet-medicamenteuze therapie verder gecombineerd hadden met *zolpidem* (42%, verschil tussen beide groepen  $p=0,04$ ). Op dit tijdstip werden geen gegevens a.h.v. polysomnografie verzameld<sup>70</sup>.

## 5. Aanpak van jetlag

Jetlag treedt op wanneer mensen vijf of meer tijdzones oversteken in één of twee dagen en dan een tijdje op hun bestemming blijven. De biologische klok moet zich bijgevolg aanpassen aan de kloktijd op de plaats van bestemming<sup>74,75</sup>. Mogelijke symptomen van jetlag naast slaapklachten (slecht inslapen, vroeg wakker worden, een onderbroken slaap) zijn vermoeidheid, hoofdpijn, prikkelbaarheid, verminderde concentratie, verminderde fysieke en mentale prestaties, gastro-intestinale stoornissen (indigestie, defecatieproblemen) en verstoorde eetlust<sup>74</sup>. Een westelijke reisrichting geeft minder last van jetlag dan een oostelijke<sup>76</sup>.

### 5.1. Niet-medicamenteuze aanpak

Er zijn geen wetenschappelijke gegevens die ontegensprekelijk bevestigen dat een fysiek oefenprogramma, een bepaald dieet, chiropraxie of blootstelling aan licht op regelmatige tijdstippen de symptomen van jetlag verminderen<sup>a</sup>.

- a. Er zijn geen gegevens over het effect van een fysiek oefenprogramma. Over de mogelijke rol van een aangepaste voeding bestaan geen goed uitgevoerde studies. Een studie toonde een lichte verbetering van de jetlag symptomen met een Argonne dieet (afwisselend een dag vasten en een dag eiwitrijk ontbijt en een koolhydraatrijk avondmaal gedurende vier dagen voor de vlucht). Dergelijk dieet heeft echter beperkingen op het vlak van haalbaarheid. Chiropraxie kan volgens de resultaten van één studie de symptomen van jetlag niet verminderen. Een strategie die soms toegepast wordt om het circadiaans ritme sneller aan de nieuwe tijdzone aan te passen is de gereguleerde blootstelling aan licht. Een mogelijkheid is om, wanneer de lichaamsklok moet worden vooruit gezet (bij een oostwaartse vlucht), de tijd van blootstelling aan licht met ca. 1 uur per dag te vervroegen, en wanneer de lichaamsklok achteruit moet gezet worden (bij een westwaartse vlucht) de blootstelling aan licht met 2 u per dag uit te stellen. Er zijn echter geen studies die onderzoeken of met deze strategie de symptomen van jetlag verminderen<sup>74</sup>.

### 5.2. Medicamenteuze aanpak

Benzodiazepines en “z-drugs” zijn vooral onderzocht bij militairen en hebben over het algemeen een verbeterde slaap aangetoond. In sommige studies werd ook toegenomen alertheid en een betere fysieke prestatie in de dag na de behandeling vastgesteld<sup>74</sup>.

Producten die onderzocht werden met als doel een hogere alertheid te bewerkstelligen, zijn modafinil, armodafinil, dextro-amfetamine en coffeïne<sup>74</sup>. Voor coffeïne<sup>a</sup> en armodafinil<sup>b</sup> is placebo-gecontroleerd onderzoek bij personen met jet-lag beschikbaar. De klinische relevantie van de bevindingen is onduidelijk. Armodafinil is niet beschikbaar in België.

- a. Er zijn twee kleine placebo-gecontroleerde RCT's uitgevoerd bij militairen met toediening van 300mg coffeïne (vertraagde vrijstelling): in de eerste studie (n=27) werden de deelnemers niet alleen blootgesteld aan jet-lag maar ook aan 33 uren slaapdeprivatie<sup>89</sup>; in de tweede studie (n=27) werd gekeken naar de fysieke prestatie a.h.v. uithoudings- en krachttesten<sup>89</sup>.
- b. Armodafinil werd onderzocht in een dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT bij 427 personen. De deelnemers namen 's morgens een dosis van 50 of 150 mg en kregen de opdracht om tijdens de volgende drie dagen op vaste tijdstippen in een verduisterde kamer te gaan liggen en te proberen inslapen. Met de dosis van 150 mg/d vielen de deelnemers in de eerste twee dagen minder snel in slaap (de inslaapduur nam toe van 5 naar 12 minuten) en voelden zij zich over het algemeen beter (gemiddelde score van 1,6 met armodafinil vs. 1,9 met placebo op een algemene beoordelingsschaal van 7 punten). Met de dagelijkse dosis van 50 mg werd eveneens een significant verschil gevonden op de inslaapduur (inslaapduur van 8 minuten), maar niet op de algemene beoordelingsschaal. Meer patiënten hadden last van ongewenste effecten met armodafinil 150 mg/d dan met placebo, voornamelijk hoofdpijn (27% vs. 12%, p=0,002) en misselijkheid (13% vs. 4%, p=0,008)<sup>89,90</sup>.

Melatonine, dat een belangrijke rol speelt in de regeling van het biologische ritme, is onderzocht als hulpmiddel bij jetlag<sup>77</sup>. Toediening van melatonine (onderzochte dosis tussen 0,5 en 5 mg) omstreeks bedtijd in de eerste dagen na aankomst in de nieuwe tijdzone kan de symptomen van jetlag (bv. vermoeidheid, agitatie) verbeteren, maar een effect op de slaap werd niet aangetoond<sup>a</sup>. Er zijn geen studies met een behandelingsduur van minder dan twee dagen. Het tijdstip van inname, met name na het intreden van de duisternis en voor het slapengaan, is belangrijk: wanneer melatonine te vroeg genomen wordt zal het eerder slaperigheid veroorzaken en een aanpassing aan de nieuwe tijdzone vertragen. Toevoeging van zolpidem aan melatonine lijkt meer hangover te veroorzaken<sup>a</sup>. Over de combinatie van melatonine met benzodiazepines zijn geen gegevens gevonden.

Melatonine is veilig gebleken bij kortdurend gebruik; over de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn zijn geen gegevens bekend<sup>13,53</sup>.

a.

- Volgens een meta-analyse van 3 studies bij personen met jetlag heeft melatonine geen invloed op de slaap. Het verschil in inslaapduur tussen melatonine en placebo bedroeg volgens de resultaten van 3 studies 4,7 minuten (95% BI -12,6 tot 3,1 minuten) en was niet significant. Eén studie vermeldde het effect van melatonine op de slaapefficiëntie en vond evenmin een significant verschil met placebo. De meta-analyse deed geen uitspraak over de andere verschijnselen waarmee de jetlag gepaard gaat, zoals agitatie en vermoeidheid<sup>13</sup>.
- Volgens een andere meta-analyse kon melatonine, toegediend omstreeks bedtijd in de eerste dagen na aankomst in de nieuwe tijdzone (onderzochte dosis tussen 0,5 en 5 mg), de symptomen van jetlag aanzienlijk verbeteren. De review vond 10 placebo-gecontroleerde studies, waarvan er 8 een effect op de ondervonden jetlag konden aantonen. Vier studies (n=142) konden samengevoegd worden voor de invloed van melatonine op oostwaartse jetlag, met een betere score voor melatonine dan voor placebo (gemiddeld verschil van 19,52 (95% BI 10,92 tot 28,13) op een 100-puntenschaal). Twee studies (n= 90) gaven resultaten voor westwaartse vluchten, met eveneens een beter resultaat voor melatonine (gemiddeld verschil 17,27 (95% BI 7,26 tot 27,28) op een 100-puntenschaal). Voor de effecten op de slaap werd geen meta-analyse uitgevoerd. Een dosis van 5 mg zou volgens de resultaten van 1 studie (n=320) resulteren in betere slaapgerelateerde uitkomsten dan een dosis van 0,5 mg, maar had geen meerwaarde voor de andere symptomen van jetlag (geen statistische toets vermeld). Melatonine 2 mg in vertraagde vrijstelling was volgens diezelfde studie minder werkzaam dan melatonine in gewone vrijstelling (geen p-waarde vermeld). In 1 studie (n=160) werd significant meer slaperigheid, verwardheid en misselijkheid vastgesteld wanneer melatonine 5 mg gecombineerd werd met zolpidem 10 mg in vergelijking met alleen melatonine 5 mg<sup>77</sup>.

## 6. Afbouw van benzodiazepines en “z-drugs”

Uit onderzoek blijkt dat benzodiazepines tenminste bij een deel van de patiënten afgebouwd kunnen worden indien dit geleidelijk gebeurt, ook bij ouderen<sup>78-82, a</sup>. Een probleem bij dergelijke studies is de selectiebias, waardoor de geïncludeerde patiënten mogelijk meer gemotiveerd zijn om te stoppen<sup>91</sup>. Geleidelijke afbouw van benzodiazepines geeft betere resultaten dan abrupt stoppen. Het gebruik van hulpmedicatie kan de slaagkans van een plotse stop niet verhogen<sup>a, 92, 93</sup>.

Abrupt stoppen van de behandeling met benzodiazepines kan gepaard gaan met ontweningsverschijnselen, zoals angstsymptomen, slapeloosheid, verwardheid, hallucinaties, en nachtmerries<sup>33</sup>. Hoewel de strategie om over te schakelen op een benzodiazepine met lange halfwaardetijd niet onderbouwd is met onderzoek, bevelen richtlijnen deze strategie toch aan, vooral wanneer de patiënt problemen ondervindt om af te bouwen of wanneer een kortwerkend product gebruikt wordt<sup>b,4</sup>. Ontweningsverschijnselen worden zelden opgemerkt bij afbouw van langwerkende benzodiazepines en zijn mild bij halflangwerkende benzodiazepines<sup>1</sup>. Uitgesproken “rebound” slapeloosheid werd gemeld na afbouw van triazolam, een kortwerkend benzodiazepine<sup>1</sup>. Bij ouderen is een snelle afbouw over een week tijd tijdens een ziekenhuisopname mogelijk gebleken<sup>c</sup>.

Een minimale interventie door de huisarts (versturen van een stopbrief of brochure) kan de kans op een succesvolle afbouw van benzodiazepines verhogen. Het percentage patiënten dat stopt na dergelijke interventie, varieert naargelang de studie tussen 8% en 40%, versus tussen 4% en 10% in de controlegroep<sup>d,92,93</sup>.

Het toevoegen van een psychologische interventie aan geleidelijke afbouw in de eerste lijn verhoogt eveneens de kans op succesvol stoppen, en dit effect blijft behouden in de periode van opvolging<sup>e,92,93</sup>. Ook bij ouderen wordt een grotere kans op slagen vastgesteld wanneer de afbouw gepaard gaat met een psychologische interventie, meer bepaald cognitieve gedragstherapie<sup>e</sup>.

Voor geen enkel product (o.a. anti-depressiva, melatonine, anti-epileptica) is er overtuigend bewijs dat het een winst oplevert als hulpmedicatie bij de afbouw van benzodiazepines in de huisartspraktijk. De meeste studies met dergelijke hulpmedicatie vonden plaats in een gespecialiseerde setting en werden uitgevoerd bij patiënten die al meerdere mislukte stoppogingen achter de rug hadden. Indien al een winst vastgesteld werd tijdens de afbouw, kon deze niet behouden worden op langere termijn<sup>f</sup>.

Volgens prospectief en retrospectief onderzoek heeft het afbouwen van benzodiazepines bij ouderen een gunstig effect op de cognitieve en psychomotorische functies<sup>84</sup>. Gerandomiseerd onderzoek is nodig om deze bevindingen te bevestigen.

Onderzoek naar strategieën voor het afbouwen van “z-drugs” werd niet gevonden. In richtlijnen worden dezelfde principes voor afbouw gehanteerd als bij de benzodiazepines.

- a.
- In een meta-analyse varieerden de slaagpercentages van geleidelijke afbouw zonder hulpmedicatie of psychotherapie tussen 25 en 89% onmiddellijk na de afbouw, in de periode van follow-up was tussen de 32 en 66% nog steeds gestopt<sup>93</sup>. In de RCT die geleidelijke afbouw vergeleek met gangbare zorg bedroegen de slaagpercentages respectievelijk 51% en 15% (n=107, OR= 5,96; 95% BI 2,08 tot 17,11)<sup>91,93</sup>.
  - Een bijkomende RCT in de huisartspraktijk bij 104 ouderen (gemiddelde leeftijd 77 jaar) met chronisch gebruik van benzodiazepines, randomiseerde patiënten die bereid waren om af te bouwen over een groep die geleidelijk afbouwde over 8 tot 9 weken gevolgd door 3 weken placebo (groep A), en een groep die gedurende 12 weken verder benzodiazepines nam en nadien een gelijkaardig afbouwprogramma volgde (groep B)<sup>80</sup>. De patiënten die afbouwden, hadden niet meer ontweningsverschijnselen dan patiënten die verder benzodiazepines namen. Drie weken na de afbouw verschilde groep A niet van groep B op tests die de cognitie en het psychomotorisch functioneren onderzochten. Er waren evenmin verschillen op de stemming, lichamelijke symptomen, slaapproblemen en levenskwaliteit volgens zelfrapportering. Zes maanden na de start van de studie was 80% van de deelnemers succesvol afgebouwd.
  - De slaagkans bij plots stoppen in combinatie met hulpmedicatie was volgens de meta-analyse kleiner dan met geleidelijke afbouw zonder hulpmedicatie (OR= 0,30 (95% BI 0,14 tot 0,64; 3 studies met 260 patiënten) en niet verschillend van de slaagkans bij plots stoppen zonder hulpmedicatie (OR= 1,69; 95% BI 0,60 tot 4,74).
  - In een Cochrane review werd nog een bijkomende RCT vermeld bij 154 patiënten in de huisartspraktijk (gemiddelde leeftijd 54 jaar)<sup>79</sup>. Die vond dat geleidelijke afbouw van lorazepam (met of zonder hydroxyzine als hulpmedicatie) minder kans op uitval gaf en meer tevredenheid bij de patiënt dan abrupt stoppen (geen cijfers vermeld).
- b. In een Cochrane review werd slechts 1 kleine studie gevonden die afbouw d. m. v. benzodiazepines met een verschillende werkingsduur vergeleek<sup>79</sup>. 68 patiënten met benzodiazepine afhankelijkheid werden at random verdeeld over drie groepen: overschakeling op lorazepam, diazepam, of bromazepam, in een dosis equivalent

aan het oorspronkelijk gebruikte benzodiazepine. Er waren geen significante verschillen in ontwenningverschijnselen of uitval tussen de drie groepen na de overschakeling. De studie had mogelijk te weinig power om een klinisch relevant verschil aan te tonen. De ietwat hogere uitval met lorazepam dan met diazepam of bromazepam kon niet verklaard worden door de werkingsduur omdat bromazepam een vergelijkbare halfwaardetijd heeft als lorazepam<sup>79,82,83</sup>.

- c. Petrovic et al. onderzochten in een placebo-gecontroleerde RCT toediening van een lage dosis lormetazepam (1 mg/d) of placebo gedurende de week waarin het benzodiazepine afgebouwd werd. Patiënten die lormetazepam kregen tijdens de afbouwweek vertoonden minder ontwenningverschijnselen en minder achteruitgang in de slaapkwaliteit dan patiënten die placebo kregen<sup>84</sup>.
- d. De minimale interventie bestond uit het versturen van een stopbrief of een brochure met tips voor zelfhulp. Volgens een meta-analyse resulteerde dergelijke interventie in een hogere kans op stoppen dan gangbare zorg: 3 studies randomiseerden de patiënten (OR=4,37; 95% BI 2,28 tot 8,40) en 2 studies randomiseerden de praktijken (OR= 2,21; 95% BI 1,92 tot 2,55).
- e. Geleidelijke afbouw in combinatie met psychotherapie werd vergeleken met geleidelijke afbouw zonder psychotherapie in een meta-analyse van zeven studies met 454 patiënten. De slaagkans aan het einde van de afbouwperiode was hoger met psychotherapie (OR=1,82; 95% BI 1,25 tot 2,67). Zes studies met 308 patiënten rapporteerden eveneens resultaten op langere termijn, waaruit bleek dat de winst behouden werd (OR= 1,88; 95% BI 1,19 tot 2,97, termijn follow-up niet vermeld). Twee studies werden bij ouderen uitgevoerd<sup>81,85,87</sup>.
  - Een eerste studie bij 65 ouderen die chronisch benzodiazepines namen voor slapeloosheid (gemiddelde leeftijd 67,4 jaar), toonde aan dat meer patiënten de inname stopten wanneer zij naast het afbouwprogramma (tweewekelijkse consultatie van 15 tot 20 minuten gedurende 8 weken) ook cognitieve gedragstherapie in groep kregen (wekelijkse sessies van 90 minuten en 1 opvolgessie)<sup>85</sup>. Aan het einde van de 8 weken afbouw was 77% van de patiënten die cognitieve gedragstherapie kregen volledig gestopt, versus 38% van de patiënten die enkel het afbouwprogramma kregen (p= 0,002). Na een jaar was nog steeds 70% van de eerste groep gestopt, in vergelijking met 24% in de tweede groep. Er werd geen informatie gegeven over de evolutie van de slaap of het algemeen functioneren tijdens en na de afbouw.
  - Een tweede studie bij 76 ouderen (gemiddelde leeftijd 62,5 jaar) met chronisch gebruik van benzodiazepines voor primaire insomnia, vergeleek drie strategieën (duur 10 weken): een groep die geleidelijk verminderde, een groep die enkel cognitieve gedragstherapie kreeg, en een groep die beide combineerde<sup>81</sup>. De afbouw ging niet gepaard met ontwenningverschijnselen. Met elke strategie werd een significante vermindering in het gebruik vastgesteld aan het einde van de interventie, maar het effect was meer uitgesproken bij de combinatietherapie (85% gestopt) dan bij cognitieve gedragstherapie (54%) of geleidelijke afbouw (48%). De patiënten die cognitieve gedragstherapie (met of zonder afbouwschema) gekregen hadden, rapporteerden meer verbetering in de slaap dan de patiënten die het afbouwschema gevolgd hadden. In alle groepen werd meer diepe slaap en REM-slaap vastgesteld en daalde de totale slaapduur aan het einde van de behandeling. Na 12 maanden was het verschil tussen de drie groepen in het aantal gestopte patiënten niet meer statistisch significant (stoppercentages resp. 59% vs. 52% en 33%).
- f. In de Cochrane review werden de gegevens niet gepoold vanwege heterogeniteit in de interventie en studie-uitkomsten. De resultaten werden besproken voor de afzonderlijke RCT's:
  - 1 RCT (n=154) stelde vast dat hydroxyzine de angst meer verminderde dan placebo (p<0,012) maar de studie vertoonde methodologische tekortkomingen
  - 1 RCT (n= 34) vond geen voordeel van propranolol terwijl in een andere RCT (n=44) de ontwenningssymptomen verminderden bij inname van propranolol
  - 1 RCT (n=87) vond dat het antidepressivum dothiepine de intensiteit van de ontwenningverschijnselen verminderde, maar geen invloed had op de slaagkans en minder werkzaam was dan placebo in het verminderen van de symptomen van depressie.
  - 1 RCT (n=24) vond geen effect van buspiron op de symptomen
  - 1 RCT (n=43) vond geen winst van progesteron op het vlak van ontwenningverschijnselen of het aantal gestopte patiënten
  - 1 RCT (n=55) vond een winst met carbamazepine vijf weken na de afbouw (95% gestopt vs. 62% met placebo, p<0,03), maar het verschil was niet meer significant na 12 weken follow-up (74% vs. 52% afgebouwde patiënten).

In een meta-analyse werd geen winst gevonden voor de afzonderlijke bovenvermelde producten<sup>86</sup>. Imipramine gaf volgens deze meta-analyse wel een hogere kans op succesvolle afbouw (OR= 2,3, 95% BI 1,1 tot 9,4), maar de resultaten waren gebaseerd op twee kleine studies (n= 47 en n= 28). De volgende producten waren in telkens 1 kleine studie significant beter dan placebo: natrium valproaat, flumazenil en melatonine.

In een andere meta-analyse werd evenmin een significant verschil gevonden tussen hulpmedicatie en placebo na de afbouw (14 studies, n=927, OR = 1,30, 95% BI 0,97 tot 1,73) of in de periode van follow-up (5 studies, n=389, OR= 1,30, 95% BI 0,77 tot 2,20)<sup>93</sup>. Wanneer de studies gegroepeerd werden per type hulpmedicatie, bleek volgens de resultaten van telkens 1 kleine studie per product een statistisch significante winst aan het einde van de afbouwperiode voor melatonine (n=34, OR=4,71; 95% BI 1,08 tot 20,63), trazodon (n=59, OR=4,47; 95% BI 1,25 tot 15,94) en valproaat (n=37, OR= 4,81; 95% BI 1,14 tot 20,25), maar het betrouwbaarheidsinterval was erg breed. Met paroxetine waren er twee studies uitgevoerd (n=244) en werd onmiddellijk na de afbouw een hogere slaagkans vastgesteld (OR= 1,73; 95% BI 1,01 tot 2,96).



## 7. Begrippenlijst<sup>5,9,88</sup>

**Stimuluscontrole** heeft als uitgangspunt dat een neutrale stimulus (het bed bijvoorbeeld) door de combinatie met een negatief gewaardeerde prikkel (wakker liggen) na enkele weken een voorspeller wordt van een negatieve situatie. Het bed zien en erin gaan liggen worden voorspellers van wakker liggen. De bedoeling van stimuluscontrole is deze conditionering te doorbreken en aan de stimulus "bed" zijn oorspronkelijke neutrale betekenis te geven. De patiënt wordt opgedragen niet langer dan 20 minuten in bed wakker te liggen. Is dat wel het geval, dan moet hij opstaan en de slaapkamer verlaten om zich bezig te houden met een ontspannende of saaie taak. Hij mag alleen naar bed terugkeren als hij zich slaperig voelt.

**Slaaphygiëne** is het geheel van adviezen die door de arts aan de patiënt worden gegeven teneinde uitlokkende of onderhoudende factoren van slaapklachten te behandelen. Klassieke adviezen zijn: steeds opstaan en gaan slapen op hetzelfde uur, geen overmatige beweging vóór het slapengaan, bij voorkeur lichamelijke activiteit overdag, het bed dient alleen om te slapen of te vrijen, geen nicotine, coffeïne, theïne of zware maaltijden vóór het slapengaan, een goed verluchte kamer en aangename temperatuur, geen dutjes overdag.

**Patiëntenvoorlichting of psycho-educatie** slaat op alle informatie die de arts aan de patiënt verstrekt omtrent de aard van zijn aandoening en diens epidemiologie en etiologie, alsook informatie omtrent de maatregelen die de patiënt kan nemen met betrekking tot de behandeling of het voorkomen van herval.

**Slaaprestrictie** is een gedragstherapeutische techniek, waarbij de tijd die de patiënt in bed mag doorbrengen met slapen, gereduceerd wordt door het moment van naar bed gaan te verleggen naar een later uur en dit volgens een geijkte formule. Nadien, bij succesvolle slaapefficiëntie wordt het moment van naar bed gaan terug vervroegd.

**Slaapefficiëntie** kan berekend worden door het aantal uren effectieve slaap te delen door het aantal uren dat men in bed spendeerde en te vermenigvuldigen met 100. Grosso modo komt de techniek van de slaaprestrictie er op neer dat het toegelaten aantal uren in bed in eerste instantie gereduceerd wordt tot de tijd die de patiënt effectief slaapt. Nadien, bij voldoende slaapefficiëntie (in de literatuur wordt een slaapefficiëntie-index van 80 tot 90 vermeld), wordt het uur van slapengaan gradueel vervroegd met 15 minuten.

**Relaxatie** beoogt een toestand van mentale en fysieke ontspanning door middel van bepaalde instructies, gebaseerd op opspanning/ontspanning van spieren en/of zelfsuggestie. Er bestaan verschillende relaxatietechnieken (o.a. progressieve relaxatie, autogene training, biofeedback).

**Cognitieve gedragstherapie** combineert elementen uit de gedragstherapie en de cognitieve therapie. Het doel van de behandeling is het wijzigen van de denk- en gedragspatronen van de patiënt die de stoornis in stand houden. Wat de behandeling van slapeloosheid betreft, impliceert dit dat men vooral aandacht heeft voor de opvattingen van de patiënt over slapen, zijn slapeloosheid, en omtrent de aanpak hiervan. Cognitieve gedragstherapie wordt vaak gecombineerd met relaxatie en slaaprestrictie.

**De paradoxale benadering** is een behandeling gericht op het wegnemen van de angst van de patiënt om niet in slaap te kunnen vallen. De patiënt wordt gemotiveerd zo lang mogelijk wakker te blijven.

**WASO ("wake time after sleep onset")** is de totale tijd dat de patiënt wakker ligt tussen het moment dat hij in slaap is gevallen en de laatste keer wakker worden. Als de patiënt na 20 minuten inslaapt, maar later in de nacht wakker wordt en dan bijvoorbeeld 80 minuten wakker ligt, dan is de WASO 80 minuten.

**Polysomnografie:** elektrografische monitoring van de slaap met EEG (elektro-encefalogram), EMG (elektromyogram) en EOG (elektro-oculogram) en monitoring van de cardiorespiratoire functie (ademhaling, ademhalingsbewegingen, transcutane zuurstofsaturatie, en electrocardiogram).

## 8. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties

	<b>Ongewenste effecten</b>	<b>Contra-indicaties / Voorzorgen</b>	<b>Interacties</b>
<b>benzodiazepines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Slaperigheid overdag, afvlakking van het gevoel, spierzwakte, duizeligheid, verwardheid, moeheid, dubbelzien</li> <li>- Risico's van misbruik en afhankelijkheid</li> <li>- Tolerantie</li> <li>- Rebound en ontwenningverschijnselen bij stoppen behandeling</li> <li>- Paradoxale reacties, vooral bij ouderen</li> <li>- Anterograde amnesie, manifest worden van een onopgemerkte depressie</li> </ul>	<p><b>Contra-indicaties</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Myasthenia gravis</li> <li>- Ernstige respiratoire insufficiëntie, slaapapneusyndroom</li> <li>- Ernstige leverinsufficiëntie</li> <li>- Kinderen en adolescenten</li> <li>- Zwangerschap en borstvoeding</li> </ul> <p><b>Voorzorgen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis verlagen bij ouderen.</li> <li>- De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verminderen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sedatief effect versterkt door alcohol en andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken.</li> <li>- Stijging van de plasmaconcentratie door CYP3A4-inhibitoren.</li> </ul>
<b>Z-drugs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Slaperigheid overdag, afvlakking van het gevoel, spierzwakte, duizeligheid, verwardheid, moeheid, dubbelzien</li> <li>- Risico's van misbruik en afhankelijkheid</li> <li>- Tolerantie</li> <li>- Rebound en ontwenningverschijnselen bij stoppen behandeling</li> <li>- Paradoxale reacties, vooral bij ouderen</li> <li>- Anterograde amnesie, manifest worden van een onopgemerkte depressie</li> </ul> <p>Zolpidem: parasomnieën zoals slaapwandelen met amnesie hiervoor</p> <p>Zopiclon: bittere of metaalachtige smaak, droge mond</p>	<p><b>Contra-indicaties</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Myasthenia gravis</li> <li>- Ernstige respiratoire insufficiëntie, slaapapneusyndroom</li> <li>- Ernstige leverinsufficiëntie</li> <li>- Kinderen en adolescenten</li> <li>- Zwangerschap en borstvoeding</li> <li>- Zaleplon: ernstige nierinsufficiëntie</li> </ul> <p><b>Voorzorgen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis verlagen bij ouderen.</li> <li>- De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verminderen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sedatief effect versterkt door alcohol en andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken.</li> <li>- Stijging van de plasmaconcentratie door CYP3A4-inhibitoren.</li> </ul>

<b>valerian</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bij hoge doses: slaperigheid overdag</li> <li>- Gastro-intestinale last: misselijkheid, buikkrampen</li> </ul>	<p><b>Contra-indicaties</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinderen</li> <li>- Zwangerschap en borstvoeding</li> </ul> <p><b>Voorzorgen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verminderen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sedatief effect versterkt door alcohol en andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken.</li> </ul>
<b>melatonine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geïrriteerdheid, psychomotorische hyperactiviteit, duizeligheid, overmatige slaperigheid.</li> </ul>	<p><b>Contra-indicaties</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leverfunctiestoornis</li> <li>- Kinderen en adolescenten</li> <li>- Zwangerschap en borstvoeding</li> </ul> <p><b>Voorzorgen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verminderen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sedatief effect versterkt door alcohol en andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken.</li> <li>- Daling, respectievelijk stijging van de plasmaconcentratie door inductoren, respectievelijk CYP1A2-inhibitoren.</li> </ul>
<b>difenhydramine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticholinerge effecten</li> <li>- Slaperigheid overdag</li> <li>- Risico van misbruik</li> <li>- Extrapiramidale reacties</li> <li>- Gastro-intestinale last: nausea, braken, diarree, obstipatie, buikpijn</li> </ul> <p><b>Zelden maar ernstig:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dyskinesie na langdurige toediening</li> <li>- Leukopenie, agranulocytose</li> </ul>	<p><b>Contra-indicaties</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Porfyrie</li> <li>- Geslotenhoekglaucoom, prostaatstoornissen</li> <li>- Kinderen en adolescenten</li> <li>- Zwangerschap en borstvoeding</li> </ul> <p><b>Voorzorgen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan verminderen.</li> <li>- Myasthenia gravis</li> <li>- Ouderen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sedatief effect versterkt door alcohol en andere middelen die het CZS onderdrukken.</li> <li>- Niet voorschrijven samen met MAO-inhibitoren</li> <li>- Additief anticholinerg effect in geval van associatie met andere stoffen met anticholinerg effect.</li> </ul>
















Deze tabel beperkt zich tot de frequente of ernstige ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties. Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen. Voor de voornaamste CYP-iso-enzymen, met hun voornaamste substraten, inductoren en inhibitoren: zie lijst in inleiding Gecommentarieerd Geneesmiddelenreperatorium.

Bronnen: geneesmiddelenbijsluiters, Gecommentarieerd Geneesmiddelenreperatorium, Martindale, British National Formulary, Farmacotherapeutisch Kompas.

## 9. Prijsvergelijking van de geneesmiddelen bij de aanpak van slapeloosheid<sup>1</sup>

Product / maximale dagdosis <sup>2</sup>	Merknaam / dosering	Publieksprijs voor 1 dag behandeling <sup>3,4</sup>
<b>BENZODIAZEPINES</b>		
brotizolam 0,25 mg	Lendormin compr. (deelb.) à 0,25 mg	0,40
clotiazepam 10 mg	Clozan compr. (deelb.) à 10 mg	0,20
ethylloflazepaat 4 mg	Victan compr. (deelb.) à 2 mg	0,40
flurazepam 27 mg	Staurodorm compr. (deelb.) à 27 mg	0,45
loprazolam 1 mg	Dormonoct compr. (deelb.) à 1 mg	0,40
lorazepam 2,5 mg	Docloraze compr. (deelb.) à 2,5 mg	0,15
	Lorazemed compr. à 2,5 mg	0,15
	Lorazepam EG compr. (deelb.) à 2,5 mg	0,15
	Lorazepam Far compr. (deelb.) à 2,5 mg	0,25
	Lorazepam Teva compr. (deelb.) à 2,5 mg	0,15
	Lorazetop compr. à 2,5 mg	0,15
	Loridem compr. (deelb.) à 2,5 mg	0,15

	Serenase	compr. (deelb.) à 2,5 mg	█
	Temesta	compr. (deelb.) à 2,5 mg	█
lormetazepam 1 mg	Doclormeta	compr. (deelb.) à 2 mg	█
	Loramet	compr. (deelb.) à 1 mg	█
	Loranka	compr. (deelb.) à 2 mg	█
	Lormetazepam-Ratiopharm	compr. (deelb.) à 1 mg	█
	Lormetazepam EG	compr. (deelb.) à 1 mg	█
	Lormetazepam Kela	compr. (deelb.) à 1 mg	█
	Lormetazepam Teva	compr. (deelb.) à 1 mg	█
	Noctacalm	compr. à 1 mg	█
	Noctamid	compr. (deelb.) à 1 mg	█
	Octonox	compr. (deelb.) à 2 mg	█
	Sedaben	compr. (deelb.) à 2 mg	█
	Stilaze	compr. (deelb.) à 2 mg	█

nitrazepam	5 mg	Mogadon	compr. (deelb.) à 5 mg	
		Nitrazepam Teva	compr. (deelb.) à 5 mg	
triazolam	0,25 mg	Halcion	compr. (deelb.) à 0,25 mg	
<b>MIDDELEN VERWANT AAN DE BENZODIAZEPINES</b>				
zaleplon	10 mg	Sonata	caps. à 10 mg	
zolpidem	10 mg	Stilnoct	compr. (deelb.) à 10 mg	
		Zolpidem-Ratiopharm	compr. (deelb.) à 10 mg	
		Zolpidem EG	compr. (deelb.) à 10 mg	
		Zolpidem Mylan	compr. (deelb.) à 10 mg	
		Zolpidem Sandoz	compr. (deelb.) à 10 mg	
		Zolpidem Teva	compr. (deelb.) à 10 mg	
		Zolpitop	compr. (deelb.) à 10 mg	
zopiclon	7,5 mg	Imovane	compr. (deelb.) à 7,5 mg	
		Zopiclone-Ratiopharm	compr. (deelb.) à 7,5 mg	
		Zopiclone EG	compr. (deelb.) à 7,5 mg	
		Zopiclone Mylan	compr. (deelb.) à 7,5 mg	

	Zopiclone Teva	compr. (deelb.) à 7,5 mg	
<b>DIVERSE MIDDELEN</b>			
melatonine 2 mg	Circadin	compr. (vertr.vrijst.) à 2 mg	
difenhydramine <sup>5</sup> 50 mg	Nustasium	compr. (deelb.) à 50 mg	
<b>MIDDELEN OP BASIS VAN PLANTEN</b>			
valeriaanextract 1 g	Dormiplant Mono	compr. à 500 mg	
	Relaxine	compr. à 500 mg	
	Valerial	compr. à 500 mg	

1. Enkel producten met de indicatie 'slapeloosheid' zoals vermeld in het Gecommuniseerd Geneesmiddelenrepertorium 2009 en de wetenschappelijke bijsluiters. Specialiteiten op basis van flunitrazepam werden niet opgenomen aangezien dit een speciaal gereguleerd geneesmiddel is.

2. Voor de prijsberekening wordt de maximale dagdosis voor de indicatie 'slapeloosheid' zoals aanbevolen in het Gecommuniseerd Geneesmiddelenrepertorium 2009 en de wetenschappelijke bijsluiters gegeven. Men zal echter de laagst effectieve dosis nastreven en de behandelingsduur beperken.

3. Voor de prijsberekening werd de grootste verpakking per specialiteit geselecteerd. Bij het opstarten zal men een kleine verpakking verkiezen.

4. Bron prijzen: website BCFI ([www.bcfi.be](http://www.bcfi.be): prijzen december 2009)

5. Hoewel de specialiteit op basis van difenhydramine geregistreerd is voor de behandeling van slapeloosheid, is het gebruik af te raden wegens een ongunstige risico-batenverhouding.

## Referenties

1. Silber MH. Chronic insomnia. *N Engl J Med* 2005;353:803-10.
2. Clinical Knowledge Summaries. Insomnia. 2009. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)
3. National Institutes of Health. Manifestations and management of chronic insomnia in adults. 2005;22:2. <http://consensus.nih.gov>
4. Knuistingh Neven A, Lucassen PL, Bonsema K, et al. NHG Standaard Slaapproblemen en slaapmiddelen. *Huisarts Wet* 2005;48:402-15.
5. De Clercq T, Rogiers R, Habraken H, et al. Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn. *Huisarts Nu*; 2005; 34:346-71.
6. Anonymous. Plaintes de mauvais sommeil. Autant que possible, éviter les somnifères. *La Revue Prescrire* 2008;28:111-8.
7. Sateia MJ, Nowel PD. Insomnia. *Lancet* 2004;364:1959-73.
8. Tiller J. The management of insomnia: an update. *Austr Prescr* 2003;26:78-81.
9. Montgomery P, Lilly J. Insomnia in the elderly. *Clinical Evidence* [online] 2009 [cited July 2009]. <http://clinicalevidence.bmj.com>
10. Bayingana K, Demarest S, Gisle L, et al. Gezondheidsenquête, België, 2004. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. [www.iph.fgov.be](http://www.iph.fgov.be)
11. Intego-netwerk. Morbiditeitsregistratie van ziekten in de huisartspraktijk. [www.intego.be](http://www.intego.be)
12. Cowley D. The burden of insomnia. *Journal Watch* 30 april 2007. Comment on: Morphy H et al. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in an UK population. *Sleep* 2007;30:274-80.
13. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, Klassen TP, Witmans M. Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. Evidence Report/Technology Assessment No. 125. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center, under Contract No. C400000021.) AHRQ Publication No. 05-E021-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. June 2005.
14. Morin CM, Vallières A, Guay B. Cognitive-behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2005-15.
15. Montgomery P, Dennis JA. Physical exercise for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003404. DOI: 10.1002/14651858.CD003404.
16. Tworoger SS, Yasui Y, Vitiello MV, Schwartz RS, et al. Effects of a yearlong moderate-intensity exercise and a stretching intervention on sleep quality in postmenopausal women. *Sleep* 2003;26:830-6.
17. Montgomery P, Dennis JA. Bright light therapy for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003403. DOI: 10.1002/14651858.CD003403.
18. Cheuk DKL, Yeung J, Chung KF, Wong V. Acupuncture for insomnia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD005472. DOI: 10.1002/14651858.CD005472.pub2.
19. van Straten A, Cuijpers P. Self-help therapy for insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2009;13:61-71.
20. Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychology* 2006;25:3-14.
21. Beghe C. Review: behaviour therapy is effective for insomnia. *Evid Based Med* 2006;11:147. Comment on: Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychology* 2006;25:3-14.
22. Declercq T, Habraken H, Rogiers R. Opvolg rapport aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn. Update November 2007. [www2.domusmedica.be/files/AB\\_slapeloosheid\\_Opvolg rapport\\_1.pdf](http://www2.domusmedica.be/files/AB_slapeloosheid_Opvolg rapport_1.pdf)
23. Montgomery P, Dennis JA. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003161. DOI: 10.1002/14651858.CD003161.
24. Partonen T. Review: Review: cognitive behavioural interventions improve some sleep outcomes in older adults. *Evid Based Ment Health* 2002;5:118. Comment on: Montgomery P, Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003161.
25. McCurry S, Logsdon R, Teri L et al. Evidence-based psychological treatments for insomnia in older adults. *Psychol Aging* 2007;1:18-27.
26. Germain A, Moul D, Franzen P et al. Effects of a brief behavioral treatment for late-life insomnia: preliminary findings. *J Clin Sleep Med* 2006; 4:403-6.
27. Soeffing J, Lichstein K, Nau S et al. Psychological treatment of insomnia in hypnotic-dependant older adults. *Sleep Med* 2008;9:165-71.
28. Espie C, MacMahon K, Kelly H, et al. Randomized clinical effectiveness trial of nurse-administered small-group cognitive behavior therapy for persistent insomnia in general practice. *Sleep* 2007; 5:574-84.
29. Holbrook A.M., Crowther R, Lotter A et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000; 162:225-233.
30. Wu R, Bao J, Zhang C, et al. Comparison of sleep condition and sleep-related psychological activity after cognitive-behavior and pharmacological therapy for chronic insomnia. *Psychother Psychosom* 2006;75:220-8.
31. Furukawa T. Review: benzodiazepines increase sleep duration but also lead to adverse effects in adults with insomnia. *Evid Based Ment Health* 2000;3:81. Comment on: Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000; 162:225-33.



32. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use. *CNS Drugs* 2004;18:37-48.
33. Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. Aanpak van slapeloosheid. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:37-41.
34. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.
35. Habraken H, Declercq T. Sedativa bij bejaarden met insomnia. *Minerva* 2006;5:114-6. Comment on: Glass J, Lanctot KL, Herrmann N. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.
36. Anonymous. Wat is verkeerd aan het voorschrijven van slaapmiddelen? *Geneesmiddelenbulletin* 2005;39:73-9.
37. Haute Autorité de la santé. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Décembre 2006. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
38. Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. Geneesmiddelen en risico van vallen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:78.
39. Wagner AK, Ross-Degnan D, Gurwitz JH. Effect of New York state regulatory action on benzodiazepine prescribing and hip fracture rates. *Ann Intern Med* 2007;146:96-103.
40. Kerst AJ. Benzodiazepinen en verkeersveiligheid. *Geneesmiddelenbulletin* 2009;43:22-3.
41. Drummer H. The role of drugs in road safety. *Austr Prescr* 2008;31:33-5.
42. Olson LG. Hypnotic hazards: adverse effects of zolpidem and other z-drugs. *Austr Prescr* 2008;31:146-9.
43. Carson S, McDonagh M, Thakurta S, Yen P. Drug class review: Insomnia. 2008. <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/final.cfm>
44. Goldenberg F, Hindmarch I, Joyce CRB, et al. Zopiclone, sleep and health-related quality of life. *Hum Psychopharmacol* 1994;9:245-51.
45. Lareb. Zolpidem en slaapwandelen. *Geneesmiddelenbulletin* 2008;42:44.
46. Southworth MR. Nonbenzodiazepine hypnotic use and cases of "sleep driving". *Ann Int Med* 2008;148:486-7.
47. Anonymous. Zolpidem (Stilnox u.a.): Schlafwandeln, "Schlafessen" und "Schlaffaren". *Arznei-Telegramm* 2007;38:31-2.
48. National Prescribing Centre. Z-drugs increase the risk of road traffic accidents. 12/2008. [www.npci.org.uk/blog](http://www.npci.org.uk/blog)
49. Anonymous. Dépendance aux hypnotiques: zolpidem et zopiclone aussi. *La Revue Prescrire* 2000;20:675-6.
50. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Risico van afhankelijkheid aan zolpidem en zopiclon. *Folia Pharmacotherapeutica* 2001;28:112.
51. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. Evidence Report, Technology Assessment no. 108. Agency for Healthcare Research and Quality 2004. [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov)
52. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006;332:385-93.
53. Anonymous. Melatonin für Ältere mit Schlafstörungen. *Arznei-Telegramm* 2008;39:45.
54. Anonymous. Melatonin – ein Schlafmittel für Ältere? *Arzneimittelbrief* 2008;42:96-7.
55. National Prescribing Centre. Modified-release melatonin launched for short-term treatment of primary insomnia. 5/06/2008. [www.npci.org.uk/blog](http://www.npci.org.uk/blog)
56. Anonymous. Melatonin for primary insomnia? *Drug Ther Bull* 2009;47:74-7.
57. European Medicines Agency-CHMP. European public assessment report 2007. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/circadin/H-695-en6.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/circadin/H-695-en6.pdf)
58. Riemersma RF, Swaab DF, Twisk J, et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities. *JAMA* 2008;299:2642-55.
59. Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. Recente informatie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:14.
60. Anonymous. Plainte d'insomnie: une place pour la phytothérapie traditionnelle. *La Revue Prescrire* 2005;25:110-4.
61. Bent S, Padula A, Moore D, et al. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:1005-12.
62. Taibi DM, Landis Ca, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev* 2007;11:209-30.
63. Meoli AL, Rosen C, Kristo D. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *J Clin Sleep Med* 2005;1:173-87.
64. Dundar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8:24. [www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk)
65. Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2009. [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)
66. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Melatonin for the treatment of primary insomnia. January 2009. [www.mtrac.co.uk](http://www.mtrac.co.uk)
67. Anonymous. Melatonin for primary insomnia? *Drug Ther Bull* 2009;47:74-7.
68. McClusky HY, Milby JB, Switzer PK, et al. Efficacy of behavioral versus triazolam treatment in persistent sleep-onset insomnia. *Am J Psychiatry* 1991;148:121-6.
69. Lebow R. Cognitive behaviour therapy or temazepam, or both, improved short term outcomes for older adults with persistent insomnia. *Evid Based Ment Health* 1999;2:117. Comment on: Morin CM, Colecchi C, Stone J, et

- al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:991-9.
70. Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:991-9.
  71. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, et al. Cognitive behavioral therapy vs. zopiclone for treatment of chronic primary insomnia. *JAMA* 2006;295:2851-8.
  72. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia. A randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med* 2004;164:1888-96.
  73. Hauri PJ. Can we mix behavioral therapy with hypnotics when treating insomnia? *Sleep* 1997; 20: 1111-8.
  74. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet* 2007;369:1117-29.
  75. Herxheimer A. Does melatonin help people sleep? *BMJ* 2006;332:373-4.
  76. Kerst AJ. Melatonine ter preventie en behandeling van jetlag. *Geneesmiddelenbulletin* 2002;36:142.
  77. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001520. DOI: 10.1002/14651858.CD001520.
  78. Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. Verantwoord gebruik van benzodiazepines. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:82-90.
  79. Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005194. DOI: 10.1002/14651858.CD005194.pub2.
  80. Curran HV, Collins R, Fletcher S, et al. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med* 2003;33:1223-37.
  81. Morin C, Bastien C, Guay B, et al. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:332-42.
  82. Clinical Knowledge Summaries. Benzodiazepine and z-drug withdrawal. March 2009. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)
  83. Murphy SM, Tyrer P. A double-blind comparison of the effects of gradual withdrawal of lorazepam, diazepam and bromazepam in benzodiazepine dependence. *Br J Psychiatry* 1991;158:511-6.
  84. Haute Autorité de Santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. *Recommandations* Octobre 2007. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
  85. Anonymous. Insomnie: augmenter les chances de réussite du sevrage en benzodiazépine. *La Revue Prescrire* 2004;24:854-5.
  86. Oude Voshaar RC, Couvee JE, Van Balkom AJ, et al. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006;189:213-20.
  87. O'Malley PG, Reed W. CBT added to tapering helped patients with chronic insomnia discontinue benzodiazepine use. *Evid Based Med* 2004;9:147. Comment on: Morin C, Bastien C, Guay B, et al. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161:332-42.
  88. Anonymous. Les psychothérapies comportementales. *La Revue Prescrire* 1991;11:251-7.
  89. Rosenberg RP, Bogan RK, Tiller JM et al. A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study of armodafinil for excessive sleepiness associated with jet lag disorder. *Mayo Clin Proc* 2010;85:630-8.
  90. Sack RL. Jet lag. *N Engl J Med* 2010;362:440-7.
  91. Boyce P. Gradual reduction of benzodiazepines, with or without cognitive behavioural therapy, increases successful withdrawal rates compared with no support in long-term users. Comment on: Voshaar R, et al. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without Group cognitive-behavioural therapy: three condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:498-504. *Evidence-Based Mental Health* 2003;6:119.
  92. Anonymous. Réussir l'arrêt d'une benzodiazépine. *La Revue Prescrire* 2010;319:372.
  93. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, et al. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction* 2008;104:13-24.