

Effekten af lavdosis quetiapin på søvn – et litteraturstudie



Navne på gruppen: Anne Kathrine Ifversen, Kim Sonne Mortensen og Henning Koch

Holdnummer: FT58

Navn på vejleder: Janus Laust Thomsen

Indholdsfortegnelse

Introduktion	3
Forskningsspørgsmål.....	3
Metode	4
<i>Inklusionskriterier:.....</i>	<i>4</i>
<i>Søgestrategi:</i>	<i>4</i>
<i>Selektion af studier:.....</i>	<i>5</i>
<i>Vurdering af kvalitet:.....</i>	<i>7</i>
Resultater	7
<i>Raske personer og patienter med primær insomni:.....</i>	<i>8</i>
<i>Patienter med angst eller PTSD-diagnose:</i>	<i>9</i>
<i>Patienter med depression eller Parkinsons sygdom:.....</i>	<i>9</i>
<i>Bivirkninger:</i>	<i>9</i>
<i>Resultatskema:</i>	<i>11</i>
Diskussion	13
<i>Effekten af lavdosis quetiapin på søvn:</i>	<i>13</i>
<i>Bivirkninger:</i>	<i>14</i>
<i>Opgavens styrker og svagheder:</i>	<i>15</i>
Konklusion.....	16
Bilag.....	19
<i>Bilag 1:.....</i>	<i>19</i>

Introduktion

Der har gennem det seneste årti været et stort fokus på at nedsætte forbruget af benzodiazepiner og benzodiazepinlignende lægemidler og ifølge Sundhedsdatastyrelsen var der fra 2011 til 2020 sket et generelt fald på 8 % i forbruget af lægemidler mod søvnløshed og angsttilstande. I denne periode faldt forbruget af benzodiazepiner med 40 % og benzodiazepinlignende lægemidler med 30 %. Samtidig steg forbruget af melatonin med 240 %, promethazin med 360 % og quetiapin i lavdosis med 180 %. (1)

Et dansk registerstudie viste, at 92 % af lægemidlet quetiapin i lavdosis blev udskrevet uden for hospitalet og den gennemsnitlige dosis var 100 mg. (2) Forbruget af quetiapin var overvejende stigende i aldersgruppen 18- til 65-årige. Omkring halvdelen indløste recept på over 300 tabletter over 1 år, mens det kun var 29 %, der indløste 100 tabletter på et år. Sundhedsstyrelsen tolker det som, at der generelt er tale om et længerevarende forbrug. (3)

quetiapin er et 2. generations antipsykotika, der er godkendt til behandling af skizofreni, bipolar affektiv sindslidelse og som supplerende behandling ved unipolar depression (4). Lavdosis defineres som under eller lig med 150 mikrogram dagligt. (3) Stoffet binder sig til både serotonerge, dopaminerge, histaminerge, muskarinerge og adrenerge receptorer. Det formodes, at det især er den stærkt bindende histaminerge (H1) receptor og den serotonerge (5-HT2) receptor, der giver den sedative effekt. quetiapin binder sig mindre kraftigt til de dopaminerge receptorer, hvilket medfører færre ekstrapyramidale bivirkninger. (5)

Rationel Farmakoterapi har i 2018 lavet en anbefaling i forhold til behandlingen af primær insomni i almen praksis. Her anbefaler man ikke brug af quetiapin, medmindre der også en underliggende psykiatrisk lidelse. Dette er på baggrund af den europæiske guideline fra 2017 for insomni, hvor det konkluderes, at der er vist positiv effekt på søvn ved patienter med skizofreni, men at der ikke foreligger sufficient evidens for patienter uden psykiatrisk lidelse, når der i øvrigt også tages højde for bivirkningsprofilen. (6)

I forhold til kortvarigt brug af quetiapin, som defineres ved brug under fire uger, har der været sparsom viden i forhold til omfanget for bivirkninger. (7) Det anbefales at lave EKG forud for start af behandling på grund af risiko for forlænget QTc-interval. Grundet den antikolinerge belastning vil der desuden være forbehold for ældre og patienter med polyfarmaci. Ved brug over fire uger, eller længere tids behandling, anbefales det, at man følger de generelle rekommandationer for antipsykotisk medicin. (7)

Forskningsspørgsmål

På baggrund af det ændrede forbrug af quetiapin og det store forbrug især fra almen praksis vil vi gerne undersøge effekten af lavdosis quetiapin i forhold til søvn og sekundært undersøge bivirkningsprofilen.

Metode

Inklusionskriterier:

Studier medtaget i denne opgave, og resultaterne herfra, blev identificeret via systematisk søgning i databasen PubMed. Med henblik på at afdække baggrundsinformation til brug i opgavens introduktion og diskussion, blev der foretaget frittekstsøgninger og gennemgange af relevante studiers referencelister.

I resultatafsnittet blev kun engelsk litteratur gennemgået, som var publiceret i peer-reviewed videnskabelige tidsskrifter. Kun primære studier, som undersøgte quetiapins effekt på søvn hos voksne personer - målt ved enten objektive eller subjektive søvnmål - blev inkluderet. Hvis der var tale om case-reports eller kasuistikker, blev studierne ekskluderet. Ligeledes blev studier der undersøgte patienter med diagnoserne skizofreni, psykose, delir eller kendt stof- eller alkoholmisbrug ekskluderet. Studier som anvendte quetiapin i en dosis på mellem 25-200 mg blev inkluderet.

Primære resultater er i opgaven defineret som quetiapins effekt på søvn (målt objektivt og/eller subjektivt), og dette skulle være rapporteret i alle de inkluderede studier. I de inkluderede studier blev bivirkninger til behandling med quetiapin sekundært registeret. Det var ikke et krav at bivirkningerne til quetiapin skulle være systematisk rapporteret i studierne for at blive inkluderet. For et overblik over inklusions- og eksklusionskriterier, se boks 1 og 2.

Boks 1: Inklusionskriterier:

- Engelsksprogede studier
- Primære studier
- Skal undersøge quetiapins effekt på søvn (målt ved enten objektivt og/eller subjektive søvnmål)
- Personer > 18 år
- Dosis på 25 mg - 200 mg
- Humane studier

Boks 2: Eksklusionskriterier:

- Kasuistikker eller case-reports
- Patienter med en skizofreni diagnose, delirøse patienter, patienter med psykotiske symptomer samt stof- eller alkoholmisbrugere

Søgestrategi:

Nøgleord som blev anvendt i søgestrategien var “quetiapin”, “quetiapin fumerate”, “seroquel”, “sleep” og “insomnia”. Forfattere refererer ofte til samme koncept på forskellige måder. Med henblik på at identificere flest mulige relevante artikler, anvendte vi følgende MeSH-termer: “quetiapine Fumarate”[Mesh], “sleep[Mesh]” og insomnia[Mesh]”. Hvert MeSH-term gav PubMed en række forskellige ord og fraser for samme koncept. Den endelige søgestreng i PubMed med boolske operatorer blev følgende:

("quetiapine Fumarate"[Mesh] OR quetiapine OR seroquel) AND (sleep[Mesh] OR insomnia[Mesh]). Søgningen blev foretaget d. 10/5-2023 og gav i alt 127 artikler.

Selektion af studier:

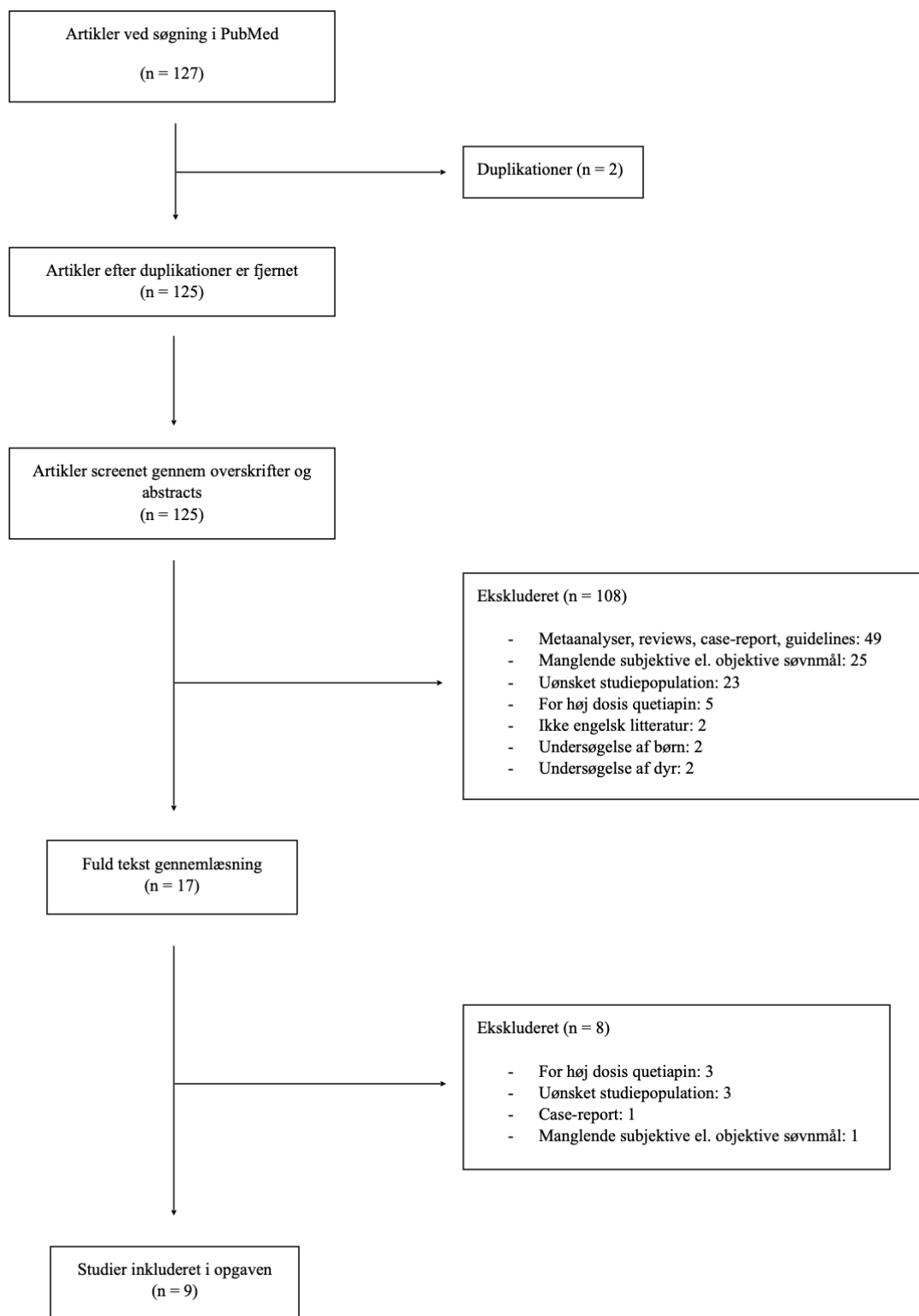
Ovenstående søgestreng identificerede 127 artikler, hvoraf to var duplikationer. Alle tre gruppemedlemmer foretog individuelle gennemlæsninger af de resterende 125 artiklers overskrifter og abstracts. I de tilfælde hvor der var uenigheder mellem de ekskluderede studier, blev det respektive studie gennemgået nærmere med henblik på afklaring af egnethed.

Ved gennemlæsning af overskrifter og abstracts kunne 108 studier ekskluderes, da de ikke opfyldte de opstillede kriterier.: 49 artikler var enten reviews/metaanalyser, case-reports, kommentarer til artikler eller guidelines. 25 studier undersøgte ikke specifikt (objektivt eller subjektivt) quetiapins effekt på søvn, men fx effekten på depression. 23 studier undersøgte en anden studiepopulation end ønsket, fx personer med diagnoserne skizofreni eller med kendt stof- eller alkoholmisbrug. Fem studier anvendte en for høj dosis af quetiapin. To studier var ikke skrevet på engelsk. To studier undersøgte quetiapins effekt på børn. To studier undersøgte quetiapins effekt på dyr.

De resterende 17 studier blev af alle tre gruppemedlemmer individuelt gennemlæst i fuld længde og efterfølgende gennemgået i gruppen for at afklare eventuelle uenigheder for inklusion. Otte artikler blev ekskluderet, da de ikke opfyldte de opstillede kriterier.: Tre af disse studier anvendte en for høj dosis quetiapin. Tre studier undersøgte ikke den relevante studiepopulation, men derimod fx patienter med stof- eller alkoholmisbrug eller diagnosen delir. Et studie undersøgte ikke direkte søvnen. Et studie var en case-report.

Ni studier blev efter gennemlæsning medtaget (se flowchart 1).

Flowchart 1:



Vurdering af kvalitet:

I forbindelse med gennemlæsning af de ni inkluderede studier har vi opstillet en række kvalitetskriterier til en overordnet vurdering af studiernes kvalitet. Valg af kriterier er inspireret af forskellige metaanalyser som har kvalitetsvurderet på lignende parametre. Dette er gjort i et forsøg på at vurdere studiernes individuelle styrker og svagheder. Vi har valgt at vurdere studierne ud fra følgende parametre: studiestørrelse, studiedesign, gennemskuelighed af metoden anvendt i studiet samt i hvor høj grad studierne anvender validerede søvnmål. For at give et visuelt overblik over kvaliteten, har vi valgt at anvende et farvesystem (se bilag 1).

Resultater

Af de i alt ni inkluderede studier var der seks randomiserede kontrollerede studier (RCT) samt tre kohortestudier. Studierne undersøgte effekten på søvn ved brug af subjektive og/eller objektive søvnmål. Fire studier brugte objektive søvnmål, hvor tre anvendte polysomnografi (PSG), mens ét studie brugte aktigrafi. Otte studier gjorde brug af subjektive søvnmål, hvor fire brugte Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI, se Boks 3), et studie brugte Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ), et studie brugte spørgeskemaer og to studier brugte søvndagbog. Således har der i studierne været anvendt en række forskellige søvnmål, som angiver flere underliggende søvnparametre, fx total søvnlængde. Endvidere har der i studierne været anvendt forskellige doseringer af quetiapin samt varierende behandlingsvarighed. Dette vanskeliggør en præcis sammenligning af studiernes resultater (se resultatskema).

De inkluderede studier undersøgte forskellige patientgrupper. I et forsøg på at skabe et overblik har vi valgt at inddele resultaterne i følgende tre grupper: raske personer og patienter med primær insomni, patienter med angst- eller PTSD-diagnose samt patienter med depression eller parkinsons sygdom.

Ud fra et klinisk perspektiv har vi i opgaven valgt at sammenligne følgende søvnparametre: total søvnlængde, tid til indsovning samt patienternes oplevelse af søvnkvaliteten.

Raske personer og patienter med primær insomni:

Fem studier undersøgte effekten af quetiapin på en rask studiepopulation eller patienter med primær insomni. Fire studier var randomiserede, placebokontrollerede studier, mens et studie var et prospektivt kohortestudie. Studierne inkluderede fra 13 til 40 patienter (se resultatskema). Doseringen af quetiapin varierede fra 25 til 150 mg.

Fire af studierne fandt en signifikant effekt på den totale søvnslængde hos dem som fik quetiapin. Tre af studierne var RCT (8–10) og ét var et prospektivt kohortestudie.(11) Øgningen af den totale søvnslængde hos dem som fik quetiapin varierede fra 14 minutter (Karsten et al., 452 til 466 minutter, $p<0,01$) til 61 minutter (Rock et al., 386 til 447 minutter, $p<0,01$). Studiet der fandt den største effekt på søvnslængden, var samtidig det studie, som anvendte den højeste dosis quetiapin (150 mg).(9) Placebogrupperne oplevede ingen signifikant ændring på søvnslængden.

Cohrs et al. undersøgte effekten af både 25 mg og 100 mg quetiapin. Disse grupper oplevede en signifikant øget søvnslængde på henholdsvis 28,5 minutter (25 mg) og 30,0 minutter (100 mg). Tassniyom et al. (12) som undersøgte effekten af 25 mg quetiapin over for placebo, fandt en øget total søvnslængde i både quetiapingruppen og placebogruppen: 124,9 min i quetiapingruppen mod 72,2 min i placebogruppen. Forskellen mellem grupperne var imidlertid ikke statistisk signifikant ($p=0,193$).

Med hensyn til indsovning viser studierne, at der er en tendens til, at quetiapin ikke giver forbedret indsovning. Hverken Tassniyom et al., Wiegand et al. eller Rock et al. rapporterer om signifikant forbedret indsovning. Karsten et al., som anvender både objektive og subjektive søvnmål finder ved PSG ikke nedsat tid til indsovning i forhold til placebogruppen (11,7 min mod 9,2 min, $p>0,05$). Dog angiver patienter i dette studie en subjektiv, signifikant forbedret indsovning ($p<0,01$). Cohrs et al. som også undersøger både objektive og subjektive søvnmål fandt ingen subjektiv signifikant forbedret indsovning, men rapporterer om signifikant nedsat tid til indsovning ved PSG fra 15,4 min i placebogruppen til 8,2 min ved 25 mg quetiapin og 7,4 min ved 100 mg quetiapin ($p<0,05$).

Angående søvnkvalitet har fire studier (8,10–12) undersøgt dette ved brug af forskellige subjektive søvnmål. Et studie (Rock et al.) undersøgte kun objektive søvnmål. I alle studierne rapporteres om forbedret søvnkvalitet. I studierne Karsten et al., Cohrs et al. og Tassniyom et al. er dette målt op mod en placebogruppe hvorimod Wiegand et al. følger en kohorte over tid. Effekten af quetiapin på søvnkvaliteten var ikke signifikant i studiet fra Tassniyom et al., mens de resterende studier opnåede signifikante resultater.

Boks 3: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Et selvrapporterende spørgeskema der vurderer søvnkvaliteten. Angiver en samlet søvnscore (0 til 21*) samt 7 underkategorier (score 0 til 3):

- Søvnkvalitet
- Indsovning
- Total søvnslængde
- Søvneffektivitet
- Opvågninger
- Anvendelse af søvnmedicin
- Dagtræthed

Jo lavere score jo bedre søvnkvalitet.

*Enkelte studier angiver tidsangivelse i stedet for en score.

Patienter med angst eller PTSD-diagnose:

Sheehan et al. inkluderede i et randomiserede kontrolleret studie 432 patienter med generaliseret angst.(13) Patienter modtog enten placebo eller quetiapin i en dosis fra 50 mg op til 300 mg (gennemsnitlig daglig dosis på 160,4 mg). Vilibić et al. fulgte 52 mænd med PTSD i et prospektivt kohortestudie hvor 100 mg quetiapin blev tilføjet til en stabil dosering SSRI og benzodiazepin. (14) Begge studier rapporterer om quetiapins effekt på søvnen ved brug af subjektive søvnmål. Angående søvnlængden fandt Sheehan et al. en signifikant effekt med en forbedring i PSQI-scoren på 0,27 ($p < 0,001$) i quetiapingruppen sammenlignet med placebogruppen. Vilibić et al. viste en signifikant øget søvnlængde fra fem til seks timer ved brug af søvndagbog ($p < 0,001$). I relation til indsovningen fandt Sheehan et al. en forbedret PSQI-score for indsovning på 0,29 ($p < 0,001$) ved sammenligning mellem quetiapingruppen og placebogruppen. Vilibić et al. fandt tilsvarende at indsovningstiden blev reduceret fra 80 minutter inden behandling til 27,5 minutter efter fem ugers behandling med quetiapin ($p < 0,001$). Med hensyn til søvnkvaliteten fandt Sheehan et al. en forbedring i PSQI-score på 0,27 ($p < 0,001$) for patienterne som fik quetiapin. Vilibić et al. har ikke forholdt sig til søvnkvaliteten.

Patienter med depression eller Parkinsons sygdom:

Locke et al. undersøgte i et randomiseret kontrolleret studieeffekten af quetiapin overfor placebo i en patientgruppe med diagnosen depression. (15) 338 patienter over 66 år blev inkluderet og behandlet med 50 til 300 mg quetiapin (median dosering 58,7 mg hvor 76,5 % fik dosis under 200 mg daglig). Resultaterne blev rapporteret subjektivt ved brug af PSQI. Studiet angiver en signifikant forbedret forskel imellem quetiapingruppen og placebogruppen for henholdsvis totale søvnlængde, indsovning samt søvnkvalitet ($p < 0,001$). Studiet angiver for disse parametre ikke de eksakte tal, men derimod præsenteret i et diagram.

Et andet prospektivt kohortestudie med en ældre patientpopulation (gennemsnitlig alder 67,6 år) inkluderede 14 patienter med parkinsons sygdom. Patienterne blev behandlet med 12,5 mg til 50 mg og fulgt over tre måneder.(16) Studiet angiver, at der var signifikant effekt på søvnparametrene total søvnlængde, indsovning og søvnkvalitet. Størst var effekten på indsovningen, som blev reduceret fra gennemsnitlig 82 til 28,6 minutter ($p < 0,05$). For de øvre parametre er forbedringens størrelse ikke angivet.

Bivirkninger:

Af de i alt ni inkluderede studier har otte rapporteret om observerede bivirkninger.(8–13,15,16) Det er her vigtigt at holde sig for øje, at behandlingsvarigheden i studierne har været meget varierende. Nogle bivirkninger er således set efter få dages behandling, mens andre studier har vurderet bivirkningerne efter flere ugers behandling. Overordnet har studierne i deres metode kun i begrænset omfang gjort rede for hvordan bivirkningerne er blevet opgjort.

Studiet af Rock et al. angiver, at patienterne efter behandling med 150 mg quetiapin ikke følte sig mere trætte dagen efter behandlingen. Modsat dette har flere studier observeret døsighed dagen efter behandling som en hyppig bivirkning. (8,11–13,15) Således fandt Karsten et al. en signifikant

øget døslghed to timer efter opvågningen sammenlignet med placebogruppen. De øvrige fire studier angiver ikke hvorvidt de observerede forskelle i forekomsten af bivirkninger er signifikante. I studiet af Sheehan et al. beskrives, at 4,6 % af behandlingsgruppen oplevede døslghed mod 0,5 % i placebogruppen. Døslgheden beskrives som let til moderat, men en enkelt deltager måtte udgå af studiet grundet denne bivirkning.

Også studierne af Lockclear et al., Tassniyom et al. samt Wiegand et al. fandt døslghed som bivirkning. Således fandt førstnævnte studie, at 33,1 % angav døslghed som bivirkning i quetiapingruppen mod 8,1 % i placebogruppen. Alle disse tre studier rapporterer endvidere om mundtørhed som hyppig bivirkning. Lockclear et al., som undersøger ældre patienter, beskriver ud over døslghed og mundtørhed, foruden hovedpine og svimmelhed som hyppige bivirkninger. Af mere alvorlige bivirkninger har studiet rapporteret, at der samlet blev set syv af disse. Fire i quetiapingruppen fordelt på fire patienter (2,4 %) samt tre i placebogruppen fordelt på to patienter (1,2 %). Af de alvorlige bivirkninger i quetiapingruppen nævnes akut nyresvigt, polymyalgi reumatica, selvmordsforsøg og depressive symptomer. Samlet var incidensen af bivirkninger i quetiapingruppen på 80,7 %, mens dette tal var 61,0 % i placebogruppen. I behandlingsgruppen måtte 9,6 % ophøre behandling grundet bivirkninger, mens dette gjaldt for 3,5 % i placebogruppen. Hvad angår kardiovaskulære bivirkninger måtte to patienter i studiet ved Cohrs et al. udgå grundet ortostatisk hypotension. Dette ved en behandling på 100 mg quetiapin. Juri et al. fandt ingen tilfælde af ortostatisk hypotension eller signifikante ændringer i blodtrykket efter opstart af behandling. I dette studie blev patienterne behandlet med op til 50 mg. I pågældende studie måtte to patienter udgå grundet oplevelsen af uro i benene ("restless legs").

Resultatskema:

Studie	n	Population	Studiedesign	Intervention	quetiapin dosis	Behandlingsvarighed	Subjektive søvn mål	Objektive søvn mål	Effekt	Bivirkninger
Karsten et al., 2017, NL	19	Raske mænd	RCT	quetiapin vs Mirtazapin vs placebo	50 mg	3 dage	LSEQ	PSG	PSG: Øget total søvnlængde samt nedsat antal opvågninger. Ingen effekt på indsovningstiden. Undersøger ikke søvneffektivitet. Ved LSEQ: Forbedret indsovning og kvalitet. Undersøger ikke total søvnlængde.	+
Sheehan et al., 2013, USA	432	Ptt. med GAD	RCT	quetiapin vs. placebo	50-300 mg	52 uger	PSQI	-	Forbedret total score, total søvnlængde, indsovning og søvnkvalitet	+
Rock et al., 2016, USA og UK	40	Raske mænd og kvinder	RCT	quetiapin vs. placebo	150 mg	7 dage	-	Aktigrafi	Øget total søvnlængde og forbedret søvneffektivitet. Ingen effekt på indsovningstiden. Undersøger ikke antal opvågninger.	+
Lockclear et al., 2013, USA	338	Ældre ptt. med depression	RCT	quetiapin vs. placebo	50-300 mg	9 uger	PSQI	-	Forbedret total score, total søvnlængde, indsovning og søvnkvalitet.	+
Vilibić et al., 2022, HR	52	Mænd med PTSD	Prospektivt kohortestudie	quetiapin som tillæg til SSRI og benzodiazepin	100 mg	5 uger	Søvndagbog	-	Øget total søvnlængde, kortere indsovningstid samt færre opvågninger. Undersøger ikke søvnkvalitet.	-
Tassniyom et al., 2010, TH	13	Ptt. med primær insomni	RCT	quetiapin vs. placebo	25 mg	2 uger	Søvndagbog	-	Ingen effekt på total søvnlængde, indsovningstiden og søvnkvaliteten.	+

Juri et al, 2005, CL	14	Ptt. med parkinsons sygdom	Prospektivt kohortestudie	quetiapin	12,5 - 50 mg	3 måneder	PSQI	-	Forbedret total score, total søvnslængde, indsovning og søvnkvalitet.	+
Cohrs et al, 2004, DE	18	Raske mænd	RCT	quetiapin vs. placebo	25 mg eller 100 mg	3 dage	Spørgeskema (VIS-M, SF-A)	PSG	PSG: Øget total søvnslængde. Kortere indsovningstid samt forbedret søvneffektivitet. Ingen effekt på antal opvågninger. Spørgeskema: Forbedret søvnkvalitet og søvnslængde samt antal opvågninger. Ingen effekt på indsovning.	+
Wiegand et al 2007, DE	18	Ptt. med primær insomni	Prospektivt kohortestudie	quetiapin	25-75 mg	6 uger	PSQI	PSG	PSG: Øget total søvnslængde samt forbedret søvneffektivitet. Ingen effekt på indsovningstid. Undersøger ikke antal opvågninger. PSQI: Forbedret total score, total søvnslængde og søvnkvalitet. Ingen effekt på indsovning.	+

PSG: Polysomnografi LSEQ: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index CAPS: Clinician Administered PTSD Scale
GAD: General anxiety disorder

Diskussion

Effekten af lavdosis quetiapin på søvn:

Alle de inkluderede studier finder, at lavdosis quetiapin øger den totale søvnlængde. I et enkelt studie af Tassniyom et al. er dette dog ikke signifikant. Studiet angiver selv den lave studiepopulation, som en mulig årsag til den manglende påvisning af signifikans.

For gruppen med raske personer og patienter med primær insomni ses, at der i det studie med den højeste dosering quetiapin også findes den største forbedring i total søvnlængde. Sammenlignes med de resterende studier kan en klar dosis respons sammenhæng ikke påvises. Cohrs et al. sammenligner effekten mellem 25 mg og 100 mg. Her findes en forskel i søvnlængden på 1,5 min. Studiet angiver ikke, hvorvidt denne forskel er signifikant, men forskellen synes at være uden klinisk relevans. Desuden må man forvente en større bivirkningsbyrde ved brug af 100 mg fremfor 25 mg. Der kan således sættes spørgsmålstejn ved, hvorvidt det i klinisk praksis er hensigtsmæssigt at øge dosis til 100 mg.

Det bemærkes, at selv i studier med behandling i få dage opnås en effekt på søvnlængden. Det kan ved sammenligning af studier ikke sikkert konkluderes, at en længerevarende behandling giver en øget effekt på søvnlængden.

Sammenlignes effekten på søvnlængden mellem raske eller patienter med primær insomni og patienter med komorbiditet i form af depression, angst, PTSD eller parkinsons sygdom, kan vi ud fra studierne hverken be- eller afkræfte en forskel i effekten af quetiapin. Dette skyldes enten manglende angivelse af den præcise forbedring i tid og/eller forskellige studiedesign.

Der er i 2023 lavet en større metaanalyse som inkluderer 21 studier og undersøger quetiapins effekt på søvn i doser på mellem 25-300 mg. (17) I en subanalyse i dette studie findes, at søvnlængden i gennemsnit øges med 47 minutter. Dette i overensstemmelse med fundene i denne opgave. Der er i det studie endvidere undersøgt, hvorvidt effekten af quetiapin er signifikant bedre end haloperidol eller mirtazapin, hvilket ikke kunne påvises.

Studierne viser generelt en effekt af lavdosis quetiapin på søvnlængden. Resultaterne må dog tolkes med forsigtighed da de baseres på få studier med relativ få deltagere.

I forhold til tid til indsovningen ses der en forskel mellem gruppen af raske eller patienter med primær insomni og gruppen med komorbiditet i form af PTSD, depression, angst og parkinsons sygdom. Hos gruppen med raske eller patienter med primær insomni er der ikke en generel effekt på indsovningen. Studiet fra Cohrs et al. fandt dog en signifikant effekt på syv minutter hvilket synes at være uden større klinisk betydning. I grupperne med komorbiditet fandt studierne signifikant effekt på indsovningen. Det bemærkes, at de to prospektive kohortestudier fandt betydelig effekt på indsovning.(14,16) Grundet studiernes design kan en vis del af denne effekt dog ikke udelukkes at være placebo betinget. Det synes interessant om quetiapin kan have en rolle i behandling af indsovningsbesvær hos denne gruppe. En endelig afklaring af dette vil dog kræve yderligere RCT-studier.

Alle studier, som forholder sig til patienternes subjektive angivelse af søvnkvalitet, finder denne forbedret. Dette gælder for både raske eller patienter med primær insomni og patientgruppen med komorbiditet. Resultaterne var signifikante fraset studiet ved Tassniyom et al. Dette støttes af den i 2023 udførte metanalyse.(17) Det skal bemærkes, at studierne anvender en række forskellige spørgeskemaer til vurdering af søvnkvaliteten. Dette giver således usikkerhed omkring sammenligneligheden af resultaterne men overordnet set vurderes, at søvnkvaliteten forbedres. I metaanalysen fra 2023 findes der effekt på søvnkvaliteten ved en quetiapin dosis på 50 til 300 mg, men ikke ved en dosering på 25 mg. Der skal dog bemærkes, at der i analysen kun er medtaget to mindre studier som anvender 25 mg dagligt, hvilket kan vanskeliggøre en reel vurdering af, hvorvidt der er effekt af 25 mg.

Bivirkninger:

Selektionen af studierne til denne artikel er baseret på effekten af quetiapin på søvn. Dermed er studiernes primære fokus ikke quetiapins bivirkningsprofil og bivirkningerne er ofte kun beskrevet sparsomt og fremstår ikke indrapporteret ved en systematisk metode. Hyppigst nævnte bivirkninger er døsighed dagen efter behandling og mundtørhed. Et enkelt studie angiver incidensen af bivirkninger i quetiapingruppen til at være 80,7 %. Det bemærkes at incidensen af bivirkninger i placebogruppen er 61,0 %.(15)

Af kardiovaskulære bivirkninger beskriver et enkelt studie, at to deltagere måtte udgå på baggrund af ortostatisk hypotension.(10) Et enkelt studie har ikke set ændringer i patienternes blodtryk efter opstart af behandling.(16) Der ses i studierne derudover ikke beskrevet yderligere vurdering af patienternes kardiovaskulære eller metaboliske bivirkninger. Dette kan i nogle tilfælde skyldes den korte behandlingsvarighed i studierne.

For quetiapin er der i litteraturen beskrevet en række velkendte bivirkninger samt forsigtighedsregler som bør overvejes i forbindelse med opstart og længerevarende behandling.(4) Bivirknings- og risikoprofilen for quetiapin er primært afhængig af dosering samt varighed af behandling. Dette danner grundlag for de i Danmark udgivne vejledninger for brugen af quetiapin.(7,18) Ved lave dosering ses der primært påvirkning af de histaminerge receptorer og dermed bivirkning i form af sedation. Ved stigende dosering påvirkes i tiltagende grad de serotonerge, muskarinerge, adrenerge og dopaminerge receptorer og dermed risiko for bivirkninger i form af blandt andet antikolinerge belastning samt blodtryksfald. Ved længerevarende behandling (>4 uger) tilkommer desuden risiko for metaboliske bivirkninger i form af vægtøgning, hyperkolesterolæmi, insulinresistens samt diabetes. Derfor anbefales disse parametre kontrolleret ved længerevarende brug.(18) Dette også ved lav dosering.

Ved behandling med quetiapin anbefales foretaget EKG med henblik på vurdering af QTc intervallet. Dette også ved kortvarig behandling i lav dosis.(19) (5)

Specielt ved ældre patienter og patienter med polyfarmaci bør der udvises forsigtighed grundet den større antikolinerge belastning i denne patientgruppe. (7)

Risikoen ved langvarig brug af quetiapin i lav dosering er i litteraturen sparsomt belyst. Et retrospektivt registerstudie fra Højlund et al. fra 2022 har vist en sammenhæng mellem brugen af

lavdosis quetiapin og risikoen for kardiovaskulær død og iskæmisk stroke.(20) Det bør bemærkes, at der i dette studie sammenlignes en gruppe quetiapin-bruger med patienter som tager enten benzodiazepiner eller SSRI. Generelt kan der på baggrund af dette registerstudie ikke konkluderes om der er en kausal sammenhæng mellem lavdosis quetiapin og kardiovaskulær sygdom.

Opgavens styrker og svagheder:

De ni studier, som er blevet inkluderet i opgaven, har vi valgt at inddele i patientgrupper. Denne inddeling kunne principielt være anderledes, fx efter dosis af quetiapin. Inddelingen er lavet i et forsøg på at hjælpe praktiserende læger i deres daglige kliniske arbejde. Når dette er sagt, er gruppeinddelingerne konstruerede og arbitrære, hvilket potentielt kan påvirke hvordan resultaterne sammenlignes.

Vi har til denne opgave grundet tidsbegrænsning valgt kun at foretage litteratursøgning i databasen PubMed. Det kan af den grund tænkes, at der i andre databaser kunne findes andre relevante artikler, der belyser opgavens problemformulering. Endvidere kunne en selvstændig søgestreng omhandlende lav dosis quetiapin og bivirkning havde belyst problemstillingen yderligere.

I et forsøg på at gøre resultaterne overskuelige har vi i gruppen valgt at fokusere på bestemte søvnparametre. Dette med risiko for at overse andre relevante observationer i studierne.

I et forsøg på at vurdere studierne kvalitet har vi udarbejdet et kvalitetsskema. Der er i analysen efterfølgende ikke foretaget en egentlig vægtning af studierne. Dette kan potentielt medføre, at et mindre studiets resultat får en uforholdsvist større betydning for det samlede effektmål.

Lav dosis af quetiapin er ikke egentlig defineret, men i litteraturen ses en konsensus om, at lav dosis er 0-150 mg. Vi har valgt at medtage to studier, hvor den mediane/gennemsnitlige dosis ligger omkring 150 mg, men hvor patienter potentielt kan have modtaget en dosis på op til 300 mg. Dette kan eventuelt medføre en overestimering af effekten af lavdosis quetiapin på søvn.

Litteratursøgninger er foretaget systematisk og vi ser det som en styrke, at der er foretaget individuel gennemlæsning af litteraturen, som efterfølgende i fællesskab er gennemgået for egnethed og relevans. Dette for at sikre færrest mulige fejl i udvælgelsen af artiklerne.

I opgaven er det forsøgt at tilpasse selektionen til en praksisrelevant målgruppe. Dette f.eks. i forhold til dosering af quetiapin samt ekskludering af patientgrupper som sjældent ses i praksis som f.eks. patienter med skizofreni.

I studierne vurderes søvn på en række forskellige måder og for bedre at kunne sammenligne studierne, har vi valgt at være konsistent i udvælgelsen af søvnparametrene.

Konklusion

På baggrund af stigningen af forbruget af lavdosis quetiapin i almen praksis har vi fundet det interessant at undersøge, hvorvidt quetiapin er effektiv som søvnstøtte og holdt dette op imod bivirkningsprofilen. Vi fandt i de inkluderede studier, at quetiapin har en positiv effekt på den totale søvnlængde og søvnkvalitet. Dette gældende for både raske personer samt patientgrupper med komorbiditet som blandt andet depression og angst. Angående tid til indsovning blev denne primært reduceret hos patienter med komorbiditet, mens denne effekt ikke blev set hos raske personer. De inkluderede studier har i sparsom grad opgjort bivirkninger, hvor døsighed dagen efter behandling og mundtørhed er de hyppigste forekommende. Ved at se nærmere på de givne nationale retningslinjer for brugen af quetiapin vides det, at brugen af quetiapin generelt er forbundet med en række bivirkninger, herunder nogle potentielt alvorlige.

Sundhedsstyrelsen har i 2018 udgivet en vejledning omhandlende håndtering af insomni i almen praksis. Her anbefales, at quetiapin ikke bruges til dette formål på baggrund af insufficient evidens, specielt holdt op mod den kendte bivirkningsprofil.

Opgaven har således belyst, at lavdosis quetiapin har en positiv effekt på visse søvnparametre, men det ses også tydeligt, at disse resultater er baseret på relativt små studier, som i begrænset grad belyser bivirkninger. Det kan således på grundlag af aktuelt evidens være vanskeligt at udtale sig om, hvorvidt lavdosis quetiapin har en berettiget plads i behandling af søvnløshed i almen praksis. På baggrund af det stigende forbrug af lavdosis quetiapin i almen praksis har Sundhedsstyrelsen i 2023 udgivet en vejledning angående brugen af quetiapin til uro- og angsttilstande. Ud fra et almen praksis synspunkt vil det være ønskeligt om lignende kunne udarbejdes til brugen af lavdosis quetiapin som søvnstøtte.

For endeligt at kunne afklare effektiviteten af lavdosis quetiapin som behandling mod søvnløshed kræves et større randomiseret kontrolleret studie som baseres på en almen praksis population og også belyser bivirkningsbyrden ved langvarigt brug.

1. Sundhedsdatastyrelsen. Skift i behandlingen af søvnløshed og angsttilstande over de seneste 10 år. 2021;
2. Sundhedsstyrelsen. Månedssbladet Rationel Farmakoterapi. 2023;3(Juni).
3. Sundhedsdatastyrelsen. Tredobling i forbrug af det antipsykotiske middel quetiapin i lavdosis gennem de sidste 10 år . 2021;
4. quetiapin "Accord" - information til sundhedsfaglige - Medicin.dk [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/6761>
5. Lavdosis quetiapin [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://psykiatriensyddanmark.dk/fagpersoner/radgivning-om-psykofarmaka/artikler-om-psykofarmaka-og-kliniske-retningslinjer/antipsykotika/behandling-med-quetiapin-i-lav-dosis>
6. Håndtering af insomni hos voksne i almen praksis - Artikel fra Rationel Farmakoterapi 8, 2018 - Sundhedsstyrelsen [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/rationel-farmakoterapi-8-2018/h%C3%A5ndtering-af-insomni-hos-voksne-i-almen-praksis>
7. Sundhedsstyrelsen. National klinisk anbefaling for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst-og urosymptomer hos voksne. 2023;
8. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. J Psychopharmacol [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Jun 26];31(3):327–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093029/>
9. Rock PL, Goodwin GM, Wulff K, McTavish SFB, Harmer CJ. Effects of short-term quetiapine treatment on emotional processing, sleep and circadian rhythms. J Psychopharmacol [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Jun 26];30(3):273–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26869012/>
10. Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, Pohlmann K, Jordan W, Meier A, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. Psychopharmacology (Berl) [Internet]. 2004 [cited 2023 Jun 26];174(3):421–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15029469/>
11. Wiegand MH, Landry F, Brückner T, Pohl C, Veselý Z, Jahn T. quetiapine in primary insomnia: A pilot study. Psychopharmacology (Berl). 2008 Feb;196(2):337–8.
12. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. quetiapine for primary insomnia: A double blind, randomized controlled trial. Journal of the Medical Association of Thailand. 2010 Jun;93(6):729–34.
13. Sheehan D V., Svedsäter H, Locklear JC, Eriksson H. Effects of extended-release quetiapine fumarate on long-term functioning and sleep quality in patients with Generalized Anxiety Disorder (GAD): data from a randomized-withdrawal, placebo-controlled maintenance study. J Affect Disord [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Jun 26];151(3):906–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135509/>
14. Vilibić M, Peitl V, Živković M, Vlatković S, Bistrović IL, Ljubičić R, et al. quetiapine Add-On Therapy May Improve Persistent Sleep Disturbances in Patients with PTSD on Stable Combined SSRI and Benzodiazepine Combination: A One-Group Pretest-Posttest Study. Psychiatr Danub [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 26];34(2):245–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35772134/>
15. Locklear JC, Svedsäter H, Datto C, Endicott J. Effects of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) on quality of life and sleep in elderly patients with

- major depressive disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Jun 26];149(1–3):189–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23639212/>
16. Juri C, Chaná P, Tapia J, Kunstmann C, Parrao T. quetiapine for insomnia in Parkinson disease: results from an open-label trial. *Clin Neuropharmacol* [Internet]. 2005 Jul [cited 2023 Jun 26];28(4):185–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16062098/>
 17. Lin CY, Chiang CH, Tseng MCM, Tam KW, Loh EW. Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *European Neuropsychopharmacology*. 2023 Feb 1;67:22–36.
 18. Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser [Internet]. [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2014/9276>
 19. MedicinNyt nr. 2, 2023 - sundhed.dk [Internet]. [cited 2023 Jun 28]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/laegemidler/nyheder/medicinnyt/medicinnyt-2023/medicinnyt-nr2-2023/>
 20. Højlund M, Andersen K, Ernst MT, Correll CU, Hallas J. Use of low-dose quetiapine increases the risk of major adverse cardiovascular events: results from a nationwide active comparator-controlled cohort study. *World Psychiatry*. 2022 Oct 1;21(3):444–51.

Bilag

Bilag 1: Kvalitetsskema

Studie	Populationsstørrelse, n	Studiedesign	Gennemskuelig og reproducerbar metode	Søvnmaal
Karsten et al., 2017, NL				
<u>Sheehan</u> et al., 2013, USA			 ¹	
Rock et al., 2016, USA og UK				
<u>Lockclear</u> et al., 2013, USA			 ²	
<u>Vilibić</u> et al., 2022, HR				
<u>Tassnivom</u> et al., 2010, TH				
Juri et al, 2005, CL				
<u>Cohrs</u> et al, 2004, DE			 ³	
<u>Wiegand</u> et al 2007, DE			 ⁴	

¹ Uklar fordeling af slutdosis quetiapin. Gennemsnitlig daglig dosis quetiapin på 160,4 mg

² AstraZeneca som hovedforfatter. Median daglig dosis quetiapin på 158,7 mg hvor 76,5 % fik dosis under 200 mg daglig

³ Studiet er støttet økonomisk af AstraZeneca

⁴ Sparsom karakteristik af studiepopulationen

Kriterier for kvalitetsskema

Populationsstørrelse:

- Rød 1-10 patienter
- Gul 11-50 patienter
- Grøn over 50 patienter

Studiedesign:

- Rød: Pilotstudie
- Gul: Case/kontrol studier, tværsnitsstudier og kohorte studie
- Grøn: RCT-studier

Gennemskuelig og reproducerbar metode:

Inddeles i grøn, gul og rød

Effektmål

- Rød: Ingen validerede subjektive søvnmaal eller objektive søvnmaal
- Gul: Enten validerede subjektive søvnmaal eller objektive søvnmaal
- Grøn: Validerede subjektive søvnmaal og objektive søvnmaal