



Sóley María Bogadóttir

mastersnemi í opinberri stjórnsýslu og hagfræði,
University of Colorado
sotley.bogadottir@ucdenver.edu



Sólveig Dóra Magnúsdóttir

læknir, MyCardio LLC, Denver, Colorado
solveig.magnusdottir@sleepimage.com

Er hugsanlegt samhengi á milli samdráttar í notkun á bensódíazepín-skyldum lyfjum og aukningar í notkun melatóníns og „off-label notkun” quetiapíns?

Í 3. tölublaði *Læknablaðsins* í ár¹ má finna áhugaverða umfjöllun frá Embætti landlæknis varðandi Lyfjagagnagrunn, reglugerð nr. 740/2020 og ávísanir lyfja með sambærilega verkun til sama einstaklings, en markmið með reglugerðinni er að auka öryggi og gæði lyfjameðferðar en einnig að stuðla að auknu hagræði í heilbrigðisþjónustu. Samkvæmt pistlinum er algengast að ávísun lyfja með sambærilega verkun til sama einstaklings eigi við um flokk róandi lyfja og svefnlyfja og hefur fjöldi þeirra sem fá samhliða ávísað svefnlyfjum (Z-lyfjunum zópíklón, zolpídem) og róandi bensódíazepín-lyfjum (BDZ) lítið dregist saman síðan 2011.

Notkun svefnlyfja er mikil og hefur farið vaxandi í hinum vestræna heimi síðustu áratugina, sem er verulegt áhyggjuefni vegna aukaverkana og hættu á ávanamyndun, og þegar borið er saman við hin Norðurlöndin má leiða að því líkur að svefnlyf séu ofnotuð á Íslandi.² Í þessu samhengi væri áhugavert að sjá samantekt á sambærilegum upplýsingum byggðum á gögnum úr Lyfjagagnagrunni á notkunarmynstri þeirra lyfja sem hafa slævandi og/ eða svefnbætandi áhrif og eru í ákveðnum tilfellum notuð í meðhöndlun á svefnleysi, jafnvel þó Lyfjaeftirlit hafi ekki samþykkt þessi lyf til notkunar við svefnleysi („off-label notkun“). Þau lyf sem algengast er að notuð séu með þessum hætti eru: A. þunglyndislyfið amitryptiline (Amitriptylin); B. geðrofslyfin quetiapín (Quetiapín, Serpoquoel) og olanzapín (Olanzapín, Zalasta, Zypadhera, Zyprexa); C. krampalyfin gabapentinum (Gabapentin, Gabapenstad, Neurontin) og pregabalinum (Brieka, Lyrica, Pregabalin). Þessi lyf geta haft alvarlegar aukaverkanir og þau skyldi því fyrst og fremst nota í þeim

tilfellum þegar svefnleysi er fylgikvilli annarra sjúkdóma.³

Þegar gögn Lyfjastofnunar eru skoðuð yfir tímabilið frá 2016 og fram á mitt ár 2019 má sjá að notkun þeirra lyfja sem algengast er að séu notuð í meðferð við svefnleysi, lyfja í flokki BDZ-lyfja og Z-lyfja, var tiltölulega stöðug árin 2016 og 2017, en heldur dró úr notkun Z-lyfja árið 2018. Á sama tímabili varð hins vegar töluverð aukning í notkun lyfja sem innihalda melatónín, eða 27% (úr 538.395 í 682.509 skammta) og 11% aukning í notkun á lyfjum sem innihalda virka efnið quetiapín (úr 2.586.877 í 2.870.254 skammta) (mynd 1).

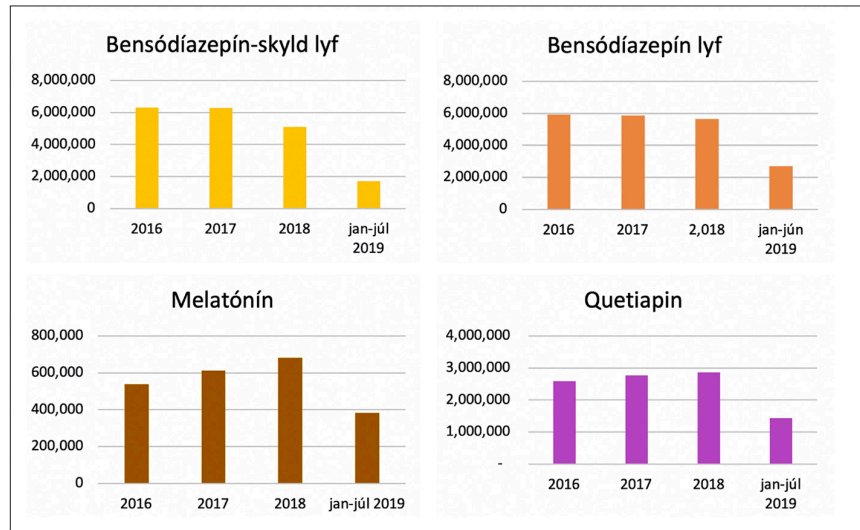
Þó melatónín sé ekki talið ávanabindandi og aukaverkanir fátíðar er vert að velja þessari miklu aukningu í notkun yfir tveggja ára tímabil fyrir sér, þar sem fyrirbyggjandi vitneskja varðandi aukaverkanir er fyrst og fremst byggð á skammtíma rannsóknum og upplýsingar um langvarandi áhrif liggja ekki fyrir. Ekki er mælt með að nota lyfið hjá börnum nema í undantekningartilfellum, þar sem þekkt er að langtímanotkun getur haft áhrif á kynþroska og frjósemi barna og ungmenna. Eftir miðjan aldur hefur melatónín-viðtökum í miðtaugakerfi fækkað verulega, jafnvel um meira en 50%, og getur virkni melatónín-lyfja í þeim aldurshóp því verið takmörkuð. Byggt á gögnum Lyfjagagnagrunns væri áhugavert að skoða hvort þessi aukna notkun melatóníns er bundin ákveðnum aldurshópum og einnig hvort lyfið er notað samhliða öðrum lyfjum með svefnbætandi áhrif.

Quetiapín er ætlað til meðferðar á geðrofi og samkvæmt leiðbeiningum er ráðlagður dagsskammtur 300 mg eða hærri. Þegar gögn Lyfjastofnunar eru

skoðuð kemur í ljós að langstærsti hluti þeirra skammta sem skrifaðir eru út af quetiapíni eru 100 mg eða lægri skammtar (mynd 2). Langmest var skrifað út af 25 mg skömmtum af lyfinu á Íslandi árið 2016, en til ársins 2019 dregst hlutfallslega saman notkun á þeirri skammtastærð (úr 74% í 59%) á meðan notkun á 50 mg skömmtum (úr 2% í 7%) og 100 mg skömmtum (úr 17% í 25%) eykst. Þetta notkunarmynstur endurspeglar hugsanlega sambærilega þróun og hefur átt sér stað í Noregi, þar sem meðaldagsskammtur af quetiapíni er einnig lægri en 100 mg og einungis 4% þeirra sem fá uppáskrift fyrir lyfinu eru í samræmi við samþykktar leiðbeiningar fyrir notkun lyfsins.⁴ Ekki er hægt að lesa úr gögnum Lyfjastofnunar hver ástæðan er fyrir ávísun lyfja sem innihalda quetiapín. En notkunarmynstur sem byggir á því að ávísa skammtastærðum undir ráðlagðri skammtastærð vekur upp spurningar um það hvort læknar séu í auknum mæli farnir að ávísa lyfinu við meðferð á svefnleysi og einnig má velja fyrir sér hvort breytt notkunarmynstur tengist þolmyndun og að með langtímanotkun þurfi aukna skammtastærð.⁵

Ávinningur af notkun quetiapíns í meðhöndlun á svefnleysi hefur lítið verið rannsakaður og ekki hefur verið sýnt fram á ávinning af notkun lyfsins, en aukaverkanir eru algengar jafnvel þó lyfið sé notað í lágum skömmtum. Algengustu aukaverkanir eru „hang-over-effect“, ávanamyndun og að sjúklingar eigi í erfiðleikum með að hætta notkun lyfsins jafnvel eftir notkun lágra skammta. Þekkt er að notkun lyfsins valdi hækkun á blóðfitum og þyngdaraukningu sem haft getur neikvæð áhrif á meðal annars hjarta- og æðakerfi og ýtt undir þróun

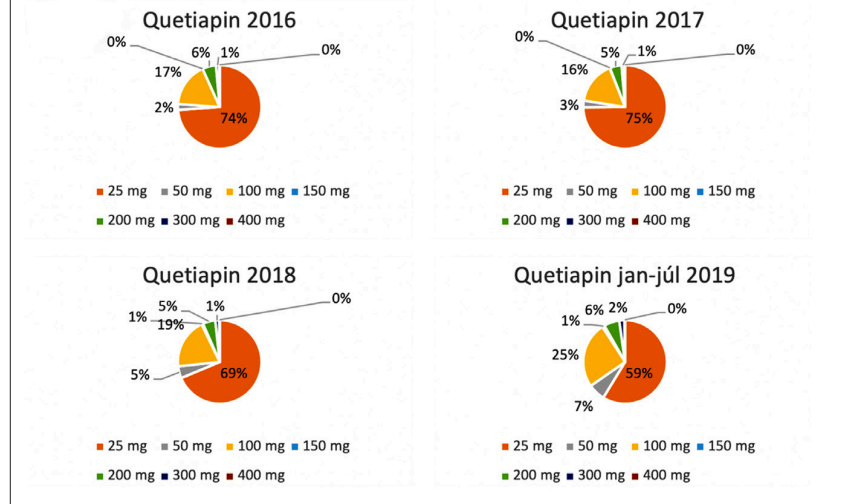
Mynd 1. Breytingar í notkun lyfja sem skráð eru við meðferð á svefnleysi (bensódiazepín-lyf, bensódiazepínskyld lyf, melatónín) og lyfja sem innihalda quetiapín. Slævandi áhrif quetiapíns hjálpa til við að innleiða svefn og þekkt er að lyfið sé án samþykkis lyfjaeftirlits („off-label“) við meðferð á svefnleysi. Y-ás sýnir fjölda lyfjaskammta sem seldir voru hvert ár. Bensódiazepín-skyld lyf (zolpiclonum, zolpidemum). Bensódiazepín-lyf (diazepamum, chlórdiazepoxidum, oxazepamum, triazolamum, midazolamum, alprazolamum). Melatónín-lyf (melatónín, circadin). Quetiapín (quetiapín).



*Lyfjastofnun. Seld lyf, byggt á vörunúmerum 2016-2019. sjukra.is/lyf-og-hjalpartaeki/lyfvoeltutolur-og-fleira-fyrir-lyfsala-og-adral

hjarta- og æðasjúkdóma. Þrátt fyrir að mælt sé gegn því að nota quetiapín í meðferð við svefnleysi, hefur notkun í þeim tilgangi aukist („off-label use“).³ Í samantekt frá Kanada kemur fram að þar varð tíföld aukning í notkun quetiapíns við svefnleysi á árunum 2005-2014 og var þessi aukning að mestu í notkun á 25 mg-skömmtum sem ávísað var innan heilsugæslunnar.⁶ Hvort það sama gildir um notkun lyfsins á Íslandi er ekki möglegt að lesa úr gögnum Lyfjastofnunar, en athyglisvert er að samhliða aukningu á notkun á quetiapín hefur notkun á Z-lyfjum dregist saman. Vekur þetta mynstur spurningar um hvort samhengi sé þar á milli og hvort aukin notkun á quetiapíni í lágum skömmtum geti tengst greiðslufyrirkomulagi lyfja. Sjúkratryggingar Íslands taka þátt í greiðslu fyrir notkun melatóníns og quetiapíns meðan nánast allur kostnaður af BDZ- og Z-lyfjum falla í hlut sjúklings. Þegar greiðslufyrirkomulagi í Hollandi var breytt og ekki lengur greitt með BDZ- og Z-lyfjum, mátti sjá sambærilegar breytingar í notkunarmynstri quetiapín-lyfja.⁷ Mikilvægt er að lækna séu meðvitaðir um að svefnleysi er ekki skráð ábending fyrir notkun quetiapíns og þeir því ábyrgir fyrir þeim aukaverkunum og ávanahættu sem slík notkun getur haft í för með sér.⁵

Vegna þessarar auknu notkunar á quetiapíni og melatóníni sem sést þegar gögn Lyfjastofnunar eru skoðuð og þeirrar þróunar sem átt hefur sér stað í öðrum löndum, væri áhugavert að skoða gögn Lyfjagagnagrunns með tilliti til þess hvaða ástæður liggja að baki þessari aukningu og hvort hún sé bundin við ákveðna aldurshópa. Einnig væri fróðlegt að skoða hvort þessi notkun tengist með einhverjum hætti notkun á öðrum svefnlyfjum svo sem BDZ- og Z-lyfjum.



Mynd 2. Hlutfall seldra skammta af quetiapíni miðað miðað við styrkleika (mg).*

*Lyfjastofnun. Seld lyf, byggt á vörunúmerum 2016-2019. sjukra.is/lyf-og-hjalpartaeki/lyfvoeltutolur-og-fleira-fyrir-lyfsala-og-adral

Heimildir

1. Einarsson ÓE, Möller AD. Embætti landlæknis, 37. pistill. Bensódiazepín og Z-lyf, ólíkar ábendingar en sama verun. Læknablaðið 2021; 107: 158.
2. landlaeknir.is/um-empaettid/frettir/frettir/item35978/margir-sem-ofnota-svefnlyf-a-islandi - apríl 2021.
3. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, et al. Antidepressants for insomnia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018; 5: CD010753.
4. Gjerden P, Bramness JG, Tvette IF, et al. The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: dispensed prescriptions in Norway 2004-2015. Eur J Clin Pharmacol 2017; 73): 1173-9.
5. Cornelis C, Van Gastel A, Dumont G, et al. A case of dose escalation of quetiapine in persistent insomnia disorder. Acta Clin Belg 2017; 72: 346-8.
6. Pringsheim T, Gardner DM. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. CMAJ Open 2014; 2: E225-32.
7. Kamphuis J, Taxis K, Schuling-Veninga CC, et al. Off-Label Prescriptions of Low-Dose Quetiapine and Mirtazapine for Insomnia in The Netherlands. J Clin Psychopharmacol 2015; 35: 468-70.