

Behandling av sömnbesvär hos vuxna

En systematisk litteraturöversikt

Juni 2010

(preliminär version webbpublicerad 10-05-12)



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I ”SBU Utvärderar” har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). ”SBU Kommenterar” sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på www.sbu.se.

Denna utvärdering publicerades år 2010. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

Denna rapport (nr 199) kan beställas från:

SBU, Box 3657, 103 59 Stockholm
Besöksadress: Olof Palmes Gata 17
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av Åsa Svensson, SBU
Rapportnr: 199 • ISBN 978-91-85413-35-5 • ISSN 1400-1403

Behandling av sömnbesvär hos vuxna

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Ragnar Asplund	Jerker Hetta
Susanna Axelsson (biträdande projektledare)	(ordförande) Markus Jansson- Fröjmark
Kristina Bengtsson Boström	Jonas Lindblom Lena Mallon
Jan-Erik Broman	Ulf Rydberg
Ove Dehlin	Ewalotte Ränzlöv
Ingemar Eckerlund (projektledare)	(projektassistent) Torbjörn Åkerstedt

Adjungerade

Thor-Henrik Brodtkorb (Kapitel 7)	Gert Helgesson (Kapitel 6)
Thomas Davidson (Kapitel 7)	

Externa granskare

Gerhard Andersson	Thorarinn Gislason
Lars Borgquist	Eva Svanborg
Ingvar Krakau	

Innehåll

SBU:s sammanfattning och slutsatser	15
1. Inledning	33
1.1 Bakgrund och syfte	33
Sjukdomsdefinition	33
Prevalens	33
Behandling	35
Sjukdomens samhällsekonomiska kostnader	36
Syfte	37
1.2 Avgränsning	37
1.3 Frågeställningar	37
1.4 Målgrupper för rapporten	38
Referenser	39
2. Metodik för systematisk litteraturgenomgång	41
2.1 Litteratursökning	41
2.2 Inklusionskriterier	41
2.3 Kvalitetsbedömning	43
2.4 Evidensgradering av resultaten, slutsatser	45
Referenser	48
3. Behandling av sömnbesvär	49
3.1 Inledning	49
Historik	49
Mätning av sömn	51
<i>Polysomnografi</i>	51
<i>Aktigrafi</i>	54
<i>Frågeformulär och dagböcker</i>	55
Mätning av effekter av sömnstörning och psykofarmaka på vakenfunktion	55
<i>”Epworth Sleepiness Scale” (ESS)</i>	55
<i>Neuropsykologiska test</i>	55
Sömnkvalitet	56

Sömnbehov	56
Referenser	58
3.2 Läkemedelsbehandling – hypnotika	61
3.2.1 Evidensgraderade resultat	61
3.2.2 Bakgrund	62
3.2.3 Frågeställningar, avgränsningar	63
3.2.4 Resultat	64
<i>Zolpidem</i>	64
<i>Zopiklon</i>	72
<i>Zaleplon</i>	76
<i>Triazolam</i>	80
<i>Flunitrazepam</i>	85
<i>Nitrazepam</i>	86
<i>Klometiazol</i>	88
<i>Utsättning av sömnmedel – generella aspekter</i>	88
<i>Påverkan på psykomotoriska funktioner – jämförelse mellan olika substanser</i>	89
<i>Biverkningar – jämförelse mellan olika substanser</i>	90
3.2.5 Diskussion	94
3.2.6 Hälsoekonomiska aspekter	98
3.2.7 Kunskapsluckor, framtida forskningsområden	98
<i>Kunskapsluckor</i>	98
<i>Framtida forskningsområden</i>	99
Referenser	150
3.3 Läkemedelsbehandling – övriga läkemedel	157
3.3.1 Evidensgraderade resultat	157
3.3.2 Bakgrund	157
3.3.3 Frågeställning, avgränsningar	158
3.3.4 Resultat	159
<i>Propiomazin</i>	159
<i>Neuroleptika (alimemazin)</i>	160
<i>Antidepressiva</i>	160
<i>Läkemedel mot insomni vid andra psykiatriska eller kroppsliga sjukdomar</i>	161
3.3.5 Diskussion	161
Referenser	162

3.4	Läkemedelsbehandling – melatonin	167
3.4.1	Evidensgraderade resultat	167
3.4.2	Bakgrund	167
3.4.3	Frågeställningar, avgränsningar	171
3.4.4	Resultat	171
	<i>Melatonin</i>	171
	<i>Depåberedning (långsam frisättning)</i>	173
	<i>av melatonin till äldre med primär insomni</i>	
	<i>Ramelteon</i>	175
3.4.5	Diskussion	175
	Referenser	182
3.5	Psykologisk behandling	185
3.5.1	Evidensgraderade resultat	185
3.5.2	Bakgrund	189
3.5.3	Frågeställningar, avgränsningar	191
3.5.4	Resultat av litteratursökning och urval av studier	191
3.5.5	Beskrivning av studier	191
	<i>Definition av psykologisk behandling</i>	191
3.5.6	Beskrivning av resultat	192
	<i>Inverkan på sömn</i>	192
	<i>Effekter på kort respektive lång sikt</i>	192
	<i>Klinisk signifikans</i>	195
	<i>Inverkan på hälsa och livskvalitet</i>	198
	<i>Komplikationer och biverkningar</i>	201
3.5.7	Hälsoekonomiska aspekter	201
3.5.8	Sammanfattning av resultaten, syntes – diskussion	202
3.5.9	Kunskapsluckor, framtida forskningsområden	205
	Referenser	230
3.6	Kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling	233
3.6.1	Evidensgraderade resultat	233
3.6.2	Bakgrund	233
3.6.3	Frågeställningar, avgränsningar	234
3.6.4	Resultat	234
	<i>Inverkan på sömnbesvär</i>	236
	<i>Inverkan på hälsa och livskvalitet</i>	237
	<i>Komplikationer och biverkningar</i>	237
	<i>Utsättning av farmakologisk behandling med hjälp av psykologisk behandling</i>	237

3.6.5	Sammanfattning av resultaten, syntes – diskussion	239
3.6.6	Hälsoekonomiska aspekter	240
3.6.7	Kunskapsluckor, framtida forskningsområden	240
	Referenser	250
3.7	Övriga behandlingsmetoder	253
3.7.1	Evidensgraderade resultat	253
3.7.2	Bakgrund	253
3.7.3	Frågeställningar, avgränsningar	255
3.7.4	Resultat	255
	<i>Medikamentella metoder</i>	255
	<i>Icke-medikamentella metoder</i>	261
	Referenser	269

4. Beroende, missbruk, olycksrisker 273

4.1	Beroende, missbruk	273
4.1.1	Evidensgraderade resultat	273
4.1.2	Bakgrund	273
	<i>Begrepp och definitioner</i>	273
4.1.3	Frågeställningar, avgränsningar	276
4.1.4	Resultat av litteratursökningen	276
4.1.5	Beskrivning av studier	277
	<i>Bensodiazepiner</i>	277
	<i>Bensodiazepinbesläktade preparat</i>	278
	<i>Jämförelser</i>	280
4.1.6	Bakomliggande psykopatologi i relation till uppgivna biverkningar, tolerans och beroende	280
4.1.7	Sammanfattning och diskussion	281
	Referenser	283
4.2	Olycksrisker – fallolyckor, trafikolyckor	287
4.2.1	Evidensgraderade resultat	287
	<i>Fallolyckor</i>	287
	<i>Trafikolyckor</i>	287
4.2.2	Bakgrund	288
	<i>Fallolyckor</i>	288
	<i>Trafikolyckor</i>	288
4.2.3	Frågeställning, avgränsningar	290
	<i>Fallolyckor</i>	290
	<i>Trafikolyckor</i>	290

4.2.4	Resultat av litteratursökningen	290
	<i>Fallolyckor</i>	290
	<i>Trafikolyckor</i>	290
4.2.5	Beskrivning av studier och resultat	291
	<i>Fallolyckor</i>	291
	<i>Trafikolyckor</i>	292
4.3	Diskussion	294
4.4	Kunskapsluckor, framtida forskningsområden	294
	Referenser	308
5.	Vårdorganisation och vådrutiner	311
5.1	Evidensgraderade resultat	311
5.2	Bakgrund	311
5.3	Frågeställningar, avgränsningar	312
5.4	Resultat	312
5.4.1	Faktorer som påverkar förekomsten av sömnbesvär	313
5.4.2	Ändrade vådrutiner för att förbättra sömnen	314
	<i>Ökad fysisk aktivitet</i>	314
	<i>Ökad ljusexponering dagtid</i>	315
	<i>Minskning av ljud- och/eller ljusstörningar</i>	315
5.5	Sammanfattning av resultaten – diskussion	316
5.6	Kunskapsluckor, framtida forskningsområden	317
	Referenser	326
6.	Etiska och sociala aspekter	329
6.1	Inledning	329
6.2	Vad avses med etiska aspekter?	329
6.3	Vad avses med sociala aspekter?	331
6.4	Etiska och sociala aspekter på behandling av sömnbesvär	332
	Sociala faktorer bakom ökade problem med sömnbesvär	333
	Effekter och bieffekter av medicinsk behandling	333
	Livsstilsförändringar, autonomi och personlig integritet	335
	Rättviseaspekter	336
	Etiska och sociala aspekter på projektets slutsatser: exemplet KBT	337
6.5	Sammanfattning	339
	Referenser	340

7. Hälsoekonomiska aspekter	341
7.1 Evidensgraderade resultat	341
7.2 Bakgrund	341
7.3 Hälsoekonomiska analyser	342
7.4 Kostnadseffektanalys av kognitiv beteendeterapi (KBT) jämfört med läkemedel vid behandling av insomni	343
Kostnader	344
Effekter	347
Kostnadseffektivitet	348
7.5 Diskussion	350
Referenser	352
8. Nuvarande praxis	353
8.1 Inledning	353
8.2 Förekomst av sömnbesvär på primärvårdsmottagningar	354
8.3 Utredning och remissinstanser	354
8.4 Behandling av sömnbesvär	354
8.5 Distriktsläkares attityder till sömnbesvär	356
8.6 Diskussion	357
Referenser	359
9. Konsekvensanalys av tänkbara praxisförändringar	361
9.1 Bakgrund	361
9.2 Vilka praxisförändringar kan förväntas?	361
9.3 Konsekvenser av ändrad praxis	362
Medicinska konsekvenser	362
Etiska och sociala konsekvenser	362
Ekonomiska konsekvenser	363
9.4 Diskussion	363
10. Kunskapsluckor, framtida forskningsområden	365
10.1 Inledning	365
10.2 Behandling	365
10.3 Beroende, missbruk, olycksrisker	366
10.4 Vårdorganisation och vådrutiner	366

10.5 Hälsoekonomi	366
10.5 Praxis	366
10.6 Sammanfattning rörande forskningsbehov	367
11. Ordförklaringar och förkortningar	369
12. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv	377
Bilaga 1. Sökstrategier	
Publicerade på www.sbu.se/somnbesvar	
Bilaga 2. Granskningsmallar och formulär för dataextraktion	
Publicerade på www.sbu.se/somnbesvar	
Bilaga 3. Exkluderade studier	
Publicerade på www.sbu.se/somnbesvar	
Bilaga 4. Praxisundersökning – Enkätformulär	
Publicerade på www.sbu.se/somnbesvar	

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Här sammanfattas resultatet av SBU:s utvärdering av ”Behandling av sömnbesvär hos vuxna”. *Sömnbesvär* är ett övergripande begrepp som omfattar flera typer av besvär. I medicinsk litteratur används vanligen termen ”insomnia”, eller på svenska ”insomni”. De flesta som söker hjälp för sina sömnbesvär gör det för att de upplever otillräcklig sömntid och/eller dålig sömnkvalitet, vilket leder till minskat välbefinnande och sämre funktionsförmåga. Exempel på vanliga sömnbesvär är att man har svårt att somna, vaknar efter att ha somnat och har svårt att somna om, vaknar för tidigt på morgonen, eller kombinationer av dessa besvär. Sömnbesvären ökar med åldern och är vanligare hos kvinnor.

Den som söker professionell hjälp för sina sömnbesvär får vanligen först individuellt utformade egenvårdsråd, t ex om att eftersträva en regelbunden dygnsrytm, undvika sömnstörande mat- och dryckesvanor och se till att sovrumsmiljön är ändamålsenlig. Vår genomgång har dock inriktats på behandlingsmetoder som kan användas då egenvård inte ger tillräcklig hjälp.

Slutsatser

- När man väljer att behandla sömnbesvären med läkemedel är det angeläget att förskrivaren i första hand väljer preparat som är dokumenterat effektiva. Kortvarig behandling med zolpidem, zopiklon och zaleplon – substanser som är besläktade med bensodiazepin – medför jämfört med placebo att patienten somnar snabbare och får längre total sömntid. Sådan behandling innebär en viss risk för biverkningar. Risken för utveckling av beroende är större för individer som redan har annan beroendesjukdom eller psykisk sjukdom.

- ❑ Psykologiska behandlingsmetoder i form av kognitiv beteendeterapi (KBT) och annan beteendeterapi leder till att patienten somnar snabbare och inte är vaken lika länge under natten. Även sömnkvaliteten blir bättre. Om man vill satsa mer på psykologiska behandlingsmetoder förutsätts att fler terapeuter utbildas.
- ❑ Såväl sömnbesvären i sig som läkemedelsbehandling av dessa kan öka risken för fallolyckor hos äldre. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för att bedöma dessa riskers storlek och inbördes samband.
- ❑ Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av alternativa och komplementära metoder för behandling av sömnbesvär. Tillgängliga studier är få och av bristfällig kvalitet. Detta gäller såväl medikamentella metoder (valeriana och olika örtmediciner) som andra metoder (akupunktur, yoga, m m).

SBU:s sammanfattning

Bakgrund och syfte

Sömnbesvär är ett vanligt hälsoproblem i Sverige. Det ökar med åldern och är vanligare bland kvinnor, samt i socioekonomiskt svaga grupper. Enligt den prevalensstudie som genomförts inom ramen för projektet var det i slutet av år 2008 cirka 24 procent av den vuxna befolkningen i Sverige som uppgav sig ha sömnbesvär (definierat som ”svårt att somna mer än tre gånger i veckan” eller ”vaknar under natten mer än tre gånger i veckan”). Andelen var 19 procent bland männen och 29 procent bland kvinnorna. De som har diagnosen insomni, inkluderande dagtidsbesvär, är dock betydligt färre, totalt sett cirka 11 procent, 7 procent bland männen och cirka 14 procent bland kvinnorna.

Vad som orsakar den enligt andra källor ökade förekomsten av sömnbesvär är oklart, men det kan bl a tänkas vara relaterat till ”24-timmars-samhället”, buller och andra störningar i boendemiljön, ökade krav på

effektivitet i arbetslivet, samt till det växande informationsflödet. Även ökad användning av alkohol och andra sömnstörande ämnen, såsom koffein och energidrycker, kan bidra till att fler drabbas av sömnbesvär. Det är också möjligt att kraven på god sömn har ökat, att det som förr uppfattades som acceptabel sömntid och sömnkvalitet inte längre anses bra nog.

Allmänna sömnråd är en vanlig behandlingsmetod, som ofta kombineras med läkemedel. De läkemedel som oftast används för att behandla sömnbesvär är så kallade hypnotika (bensodiazepiner och bensodiazepinbesläktade medel). Kortvarig behandling rekommenderas men receptförskrivningsstudier visar att många, särskilt de äldre, får behandling under lång tid. Detta gäller främst då sömnbesvären förekommer tillsammans med annan sjukdom. Under år 2008 fick sammanlagt cirka 750 000 personer, varav hälften över 65 år och två tredjedelar kvinnor, recept på sömnmedel. Över 90 procent av dem som fick sömnmedel fick också ett eller flera andra läkemedel. Drygt en tredjedel fick anti-depressiva och nästan lika många smärtlindrande läkemedel (Hälsa- och sjukvårdens läkemedelsregister).

På senare år har kognitiv beteendeterapi (KBT) visats vara ändamålsenlig vid sömnbesvär. Naturmedel av olika slag, t ex valeriana, är mycket vanliga för egenvård. Kunskapen om vilka effekter behandling av sömnbesvär har på kort och lång sikt, behandlingsmetodernas eventuella biverkningar och deras kostnadseffektivitet är emellertid bristfällig.

Syftet med projektet har varit att med hjälp av en systematisk genomgång av den vetenskapliga litteraturen utvärdera effekter och kostnads-mässiga konsekvenser av olika metoder för behandling av sömnbesvär hos vuxna.

Avgränsning och frågor för utvärderingen

Projektet har avgränsats till att omfatta behandling av primär och sekundär insomni hos vuxna patienter (18 år och äldre). Såväl farmakologiska som psykologiska behandlingsmetoder har ingått, liksom alternativa och komplementära metoder och egenvård.

Projektets frågeställningar:

- a. Vilken inverkan har behandling av primär och sekundär insomni med hypnotika (hos yngre/äldre, män/kvinnor) på patientrelaterade effektmått, såsom tid till insomning, frekvens av uppvaknande efter insomning, tid till återinsomning, total sömntid, sömnkvalitet och dagtidfunktion? Effekten av olika behandlingstid och hur behandlingen avslutas utvärderas också.
- b. Vilken inverkan på dagtidfunktion, hälsa och hälsorelaterad livskvalitet uppnås med behandling av primär och sekundär insomni?
- c. Vilka komplikationer och biverkningar, t ex i form av beroende, missbruk, fallskador och trafikolyckor, är förenade med de granskade behandlingsmetoderna?
- d. Vilken kunskap finns om olika behandlingsmetoders kostnads-effektivitet?
- e. Vilken inverkan har vådrutiner och vårdorganisation inom äldrevården på förekomsten av insomni?

Rapportens innehåll och målgrupper

I Kapitel 2 beskrivs den metodik som tillämpats vid den systematiska litteraturgenomgången. Resultatet av litteraturgenomgången för olika behandlingsmetoder redovisas i Kapitel 3, som är den mest omfattande och centrala delen av rapporten. Riskerna för beroende, missbruk och olycksfall till följd av olika slags behandling av sömnbesvär diskuteras i Kapitel 4. Tillgänglig litteratur om sambandet mellan vådrutiner/vårdorganisation och förekomsten av sömnbesvär, främst inom olika former av äldreboende, sammanfattas i Kapitel 5. Etiska och sociala aspekter på behandling av sömnbesvär diskuteras i Kapitel 6. En hälsoekonomisk modellanalys har genomförts inom ramen för projektet, och presenteras i Kapitel 7. En bild av nuvarande praxis vad gäller behandling av sömnbesvär redovisas i Kapitel 8 och därefter en konsekvensanalys av tänkbara praxisförändringar i Kapitel 9. Rapporten avslutas med en redo-

visning av kunskapsluckor och angelägna områden för framtida forskning, i Kapitel 10.

Rapporten riktar sig till kliniskt verksam personal, framför allt inom primärvården och psykiatri, som kommer i kontakt med patienter med sömnbesvär, samt till sjukvårdspolitiker och administratörer i beslutsfattande ställning.

Metodik för systematisk litteraturgenomgång

Med utgångspunkt från projektets frågeställningar gjordes systematiska databassökningar i PubMed och andra relevanta databaser såsom EmBase, PsycInfo, HEED och NHSEED.

Inklusionskriterier

Följande kriterier tillämpades i den inledande delen av granskningsarbetet för att sortera fram relevanta publikationer:

1. Studien ska handla om behandling av insomni hos vuxna och vara relevant för svenska förhållanden, dvs avse metoder som används i Sverige.
2. Artikeln ska vara skriven på engelska, franska, tyska eller skandinaviskt språk.
3. Behandlingsstudier ska i första hand vara randomiserade kontrollerade försök (RCT) eller i andra hand kontrollerade prospektiva studier. Beträffande frågeställningarna om ”beroende till följd av behandling” respektive ”vårdorganisation” har även andra studietyper inkluderats.
4. Diagnosen insomni ska vara definierad enligt ICD-10, DSM-IV, ICSD-R¹ eller motsvarande.

¹ International Classification of Diseases (ICD-10), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th. Edition (DSM-IV), International Classification of Sleep Disorders-Revised (ICSD-R).

5. Minst 20 patienter per studiegrupp (försöksgrupp respektive kontrollgrupp).
6. Effektmåtten i studierna ska avse sömnkvalitet/sömnkvantitet såsom ett eller flera av: tid till insomning (SOL), total sömntid (TST), antal uppvaknanden (NAW), vakentid efter insomning (WASO), dagtid-funktion, samt hälsorelaterad livskvalitet och mått på biverkningar.
7. Hälsoeconomiska studier ska omfatta både kostnader och effekter, vara relevanta för svenska förhållanden och innehålla jämförelser med bästa alternativet. Effekterna ska helst vara mätta i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY).

Kvalitetsbedömning

De strukturerade sammanfattningarna av artiklar, som togs fram vid databassökningen, bedömdes av minst två personer i projektgruppen, oberoende av varandra. Bedömningen gjordes med avseende på ovan angivna inklusionskriterier. Alla artiklar som någon av bedömarna ansåg vara relevanta beställdes i fulltextformat. Samma personer granskade, oberoende av varandra, dessa artiklar med avseende på inklusionskriterierna. Artiklar som ingen av granskarna bedömde vara relevanta exkluderades. De artiklar som inkluderades granskades noggrant med hjälp av SBU:s granskningsmallar för att bedöma hur väl studierna uppfyllde olika kvalitetskriterier avseende studieuppläggnig, studiepopulation, effektmått, tillämpade analysmetoder, etc. Med ledning av detta fastställdes respektive studies kvalitet och relevans som *hög*, *medelhög* eller *låg*.

Evidensgradering av resultaten, slutsatser

Studier av hög eller medelhög kvalitet och relevans har ingått i underlaget för att bedöma effekter och biverkningar av de utvärderade behandlingsmetoderna. För varje effektmått gjordes med hjälp av GRADE²-systemet en samlad bedömning av studiernas resultat som underlag för evidensgradering.

² Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Faktaruta 1 Studiekvalitet och evidensstyrka.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos-responssamband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Evidensgraderade resultat

Läkemedelsbehandling

Hypnotika

- Behandling med zolpidem 10 mg förkortar insomningstiden och ökar den totala sömntiden jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till fyra veckor (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Sömnkvaliteten ökar marginellt (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○) och antalet uppvaknanden minskar marginellt (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Behandling med zopiklon 7,5 mg förkortar insomningstiden, ökar den totala sömntiden, minskar antalet uppvaknanden och leder till ökad sömnkvalitet jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till fyra veckor (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Behandling med zaleplon 10 mg förkortar insomningstiden men påverkar inte antalet uppvaknanden jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till fyra veckor (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Den totala sömntiden ökar marginellt (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○), medan effekten på sömnkvalitet inte uppvisar någon skillnad jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Behandling med triazolam 0,25 mg förkortar insomningstiden och ökar den totala sömntiden jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till tre veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten på antal uppvaknanden och sömnkvalitet (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av flunitrazepam och nitrazepam jämfört med placebo på de studerade effektmåtten, då tillgängliga studier är av låg kvalitet (⊕○○○).
- Intermittent behandling med zolpidem 10 mg förkortar insomningstiden, ökar den totala sömntiden och minskar antalet uppvaknanden jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av zolpidem 10 mg, zopiklon 7,5 mg, zaleplon 10 mg och triazolam 0,5 mg vid behandling som pågår längre tid än fyra veckor (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma inverkan av hypnotika på dagtidsfunktion, hälsa och livskvalitet, då detta inte studerats i tillräcklig omfattning (⊕○○○).
- Komplikationer och biverkningar, såsom trötthet, yrsel och minnesstörning, förekommer vid behandling med hypnotika. Paradoxa effekter, t ex sömngångarbeteende, kan också förekomma. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för slutsatser om omfattningen av dessa problem (⊕○○○).

Övriga läkemedel

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av propiomazin vid behandling av sömnbesvär, då tillgängliga studier är få och bristfälliga (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av antidepressiva läkemedel, neuroleptika (alimemazin) och antihistaminer vid behandling av sömnbesvär, då tillgängliga studier är få och bristfälliga (⊕○○○).

Melatonin

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av behandling med melatonin i vanlig form ("fast release") vid insomni (⊕○○○).
- Behandling av insomni med depåberedning av melatonin ("sustained release") leder till bättre sömnkvalitet (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Psykologisk behandling

- Kognitiv eller annan beteendeterapi minskar på kort sikt insomningstiden, vakentiden under natten och graden av sömnbesvär, samt leder till ökad sömnkvalitet jämfört med passiv kontroll på väntelista (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Kognitiv eller annan beteendeterapi minskar även på längre sikt insomningstiden, vakentiden under natten och graden av sömnbesvär jämfört med passiv kontroll på väntelista (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Kognitiv eller annan beteendeterapi minskar på kort sikt insomningstiden, vakentiden under natten och graden av sömnbesvär jämfört med aktiv kontroll (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○), samt leder till ökad sömnkvalitet (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Kognitiv eller annan beteendeterapi minskar även på längre sikt insomningstiden och vakentiden under natten jämfört med aktiv kontroll (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○), samt minskar graden av sömnbesvär och leder till ökad sömnkvalitet (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Kognitiv eller annan beteendeterapi uppvisar ingen skillnad i total sömntid jämfört med passiv kontroll på väntelista, upprepade sessioner av stresshantering eller sömnhygieniska råd (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om inverkan av kognitiv beteendeterapi på hälsa och livskvaliteten hos patienter med insomni, då tillgängliga studier är alltför få (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om biverkningar och komplikationer av psykologisk behandling, då tillgängliga studier är få och bristfälliga (⊕○○○).

Kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling jämfört med enbart psykologisk behandling för patienter med insomni (⊕○○○). Tillgängliga studier är få och i flertalet fall bristfälliga.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling på hälsa och livskvalitet samt på biverkningar och komplikationer (⊕○○○).
- Nedtrappning av sömnmedel underlättas av kognitiv beteendeterapi och gradvis utsättning av sömnmedel, i kombination eller som enskilda komponenter (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Övriga behandlingsmetoder

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av valeriana och övriga naturmedel (frossört, humle, kamomill, kava kava, lavendel och vildsallad) vid behandling av sömnbesvär (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om riskerna för biverkningar vid behandling av sömnbesvär med valeriana i vanligt förekommande doser (⊕○○○). Rapporterade biverkningar är få och lindriga. Såväl valeriana som flera andra naturläkemedel har en inverkan på leverenzymerna, som är nödvändiga för omsättningen av flera läkemedelsgrupper. Omfattningen och den kliniska betydelsen av sådan påverkan är inte närmare känd för de flesta medlen. För kava kava har allvarliga leverskador rapporterats.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av icke-medikamentella metoder (akupunktur, fysisk aktivitet, magnetfältsterapi, musik, tai-chi och yoga) vid behandling av sömnbesvär (⊕○○○).

Beroende, missbruk, olycksrisker

Beroende, missbruk

- Bensodiazepiner, och även bensodiazepinbesläktade läkemedel, medför viss risk för utveckling av beroende. Risken är större för individer som redan har annan beroendesjukdom eller psykisk sjukdom. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för säkra slutsatser om hur stor risken för beroendeutveckling är (⊕○○○).

Fallolyckor

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om bensodiazepiner och bensodiazepinbesläktade läkemedel, neuroleptika, antihistaminer och antidepressiva med sederande verkan, som används i behandlingen av insomni, ökar risken för fallolyckor (⊕○○○).

Trafikolyckor

- Behandling med sömnmedel (bensodiazepiner och bensodiazepinbesläktade läkemedel) ökar risken för trafikolyckor (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma risken för trafikolyckor vid bruk av andra läkemedel mot sömnbesvär, såsom antihistaminer, antidepressiva och antipsykotika (⊕○○○).

Vårdorganisation och vådrutiner

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om vårdorganisationens betydelse för sömnbesvär, då tillgängliga studier är få och bristfälliga (⊕○○○).

Etiska och sociala aspekter

Sömnbesvär är förhållandevis vanliga och kan, om de blir långvariga, leda till svårigheter för den drabbade att sköta sitt arbete, liksom att leva ett fungerande och tillfredsställande socialt liv. Det finns också ett samband mellan sömnbesvär och förhöjd dödlighet. Stora värden står på spel, inte bara ekonomiskt utan också livskvalitetsmässigt. Det finns

därför mycket att vinna på framgångsrik behandling och förebyggande åtgärder.

Det finns väsentliga rättvisaspekter att lägga på behandling av sömnbesvär, eftersom dessa drabbar befolkningen olika. Kvinnor och äldre är överrepresenterade, liksom socioekonomiskt svaga grupper. Framgångsrik behandling liksom framgångsrika förebyggande åtgärder kan bidra till att skillnaden i hälsa mellan särskilt utsatta grupper och övriga minskar.

Hälsoekonomiska aspekter

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om de utvärderade metodernas kostnadseffektivitet (⊕○○○).

Tillgången på hälsoekonomiska utvärderingar rörande behandling av sömnbesvär hos vuxna är mycket begränsad. Endast en studie bedömdes vara av tillräcklig relevans. Därför har SBU gjort egna beräkningar i form av en modellanalys. Sammanfattningsvis tyder denna analys på att KBT, för patienter som kan bli aktuella för denna metod, kan vara en kostnadseffektiv behandling jämfört med läkemedelsbehandling av sömnbesvär. Fler studier av god kvalitet, som jämför KBT och läkemedel över längre tid och som tar hänsyn till såväl effekter på kort och lång sikt som direkta och indirekta kostnader, behövs för att säkra slutsatser ska kunna dras.

Praxis

För att få en uppfattning om hur sömnbesvär hos vuxna (18 år och äldre) utreds och behandlas i primärvården skickades en enkät till 600 slumpvis utvalda allmänläkare. Enkäten visade att sömnbesvär är vanligt förekommande bland primärvårdens patienter. Läkarna ansåg att det är ett problem som kan bidra till annan ohälsa. Enkäten bekräftade att sömnbesvär till stor del behandlas med läkemedel trots att läkarna ansåg att annan form av behandling (KBT och samtalsterapi) har bättre långsiktig effekt. En förklaring till detta kan vara att tillgången på terapeuter som kan ge KBT är mycket begränsad, och ojämnt fördelad över landet.

Eftersom många distriktsläkare känner sina patienter väl, framför allt de som har kroniska sjukdomar, är det rimligt att läkaren i första hand orienterar sig om sina patienters aktuella sömnproblem, och inte startar omfattande utredningar. De kroniska sjukdomarna kan också bidra till sömnbesvären.

Konsekvenser av tänkbara praxisförändringar

Följande är exempel på förändringar i praxis som skulle bidra till en mer evidensbaserad behandling av sömnbesvär:

- En förskjutning i läkemedelsförskrivningen från läkemedel som saknar vetenskapligt stöd till sådana som enligt litteraturoversikten har evidens för effekt.
- Ett ökat utbud av psykologiska behandlingsmetoder, främst kognitiv beteendeterapi (KBT).
- Bättre planering och uppföljning av behandlingsinsatserna, särskilt för äldre patienter, bl a genom noggrann undersökning av sömnbesvärens orsaker och konsekvenser, samt uppföljning av effekter på patientens funktionsförmåga under vaken tid.

Det är svårt att bedöma de samlade hälsomässiga, etiska, sociala och ekonomiska konsekvenserna av dessa praxisförändringar. Ett mer kvalificerat och individanpassat omhändertagande torde leda till klara förbättringar för de aktuella patienterna. En mer evidensbaserad läkemedelsförskrivning kan rimligen antas leda till ökad kostnadseffektivitet, vilket dock inte är liktydigt med lägre totalkostnader för sömnmedel. Den förväntade utbyggnaden av KBT förutsätter en ökad utbildning av terapeuter. Detta är att betrakta som en investering, som förhoppningsvis ger utdelning i form av effektivare vård, men först på längre sikt. Slutligen kan konstateras att de etiska aspekterna på behandling av sömnbesvär är svåranalyserade och det finns exempel på konflikter mellan olika etiska principer.

Kunskapsluckor, framtida forskningsområden

Den systematiska litteraturgenomgång som gjorts inom ramen för detta projekt har visat på betydande kunskapsluckor. Det har inte varit möjligt att besvara alla de frågor som ursprungligen formulerades. Här sammanfattas ett urval av de förslag om framtida forskningsområden som redovisas i rapporten, och där nya forskningsrön kan förväntas påverka klinisk praxis.

Sömnbesvär behandlas till stor del med läkemedel. På senare år har också psykologiska behandlingsmetoder vunnit insteg, både som enda behandling och i kombination med läkemedelsbehandling. Många patienter efterfrågar alternativmedicinsk eller komplementär behandling. Vilken behandling eller kombination av behandlingar som är bäst varierar från patient till patient. Eftersom de bakomliggande orsakerna till sömnbesvär varierar behövs mer kunskap om på vilket sätt behandlingsstrategin bör anpassas till enskilda patienter och patientgrupper.

Läkemedel som används för behandling av sömnbesvär har biverkningar som för en del patienter kan vara besvärande. Eftersom behandlingen ofta fortsätter under lång tid finns en risk för att patienten utvecklar ett beroende av läkemedel. Kunskapen är begränsad om hur vanligt detta är och om vilka patienter som eventuellt löper högre risk än andra att bli beroende.

Det saknas nästan helt studier som belyser hur vårdorganisation och vårdrutiner påverkar förekomsten av sömnbesvär, liksom i vad mån förändrade vårdrutiner kan förbättra sömnen.

Tillgången på hälsoekonomiska studier inom området är mycket begränsad. Det finns ett behov av producentobundna hälsoekonomiska studier rörande kostnader och effekter av olika metoder för behandling av sömnbesvär.

Närmare analyser behövs av orsakerna till förekommande variationer i behandlingspraxis, liksom konsekvenserna av dessa variationer, och möjligheterna att påverka praxis.

Framför allt följande områden bedöms angelägna för framtida forskning:

- Mått och mätmetoder: Hur ska vi definiera ”god sömn”, t ex i termer av sömnkvalitet, dagtidfunktion, livskvalitet och fysiologiska sömnindikatorer? Hur kan effekterna av olika slags behandling mätas på ett bättre, mer relevant och patientnära sätt?
- Effekter av långtidsbehandling med sömnmedel, särskilt hos äldre personer.
- Effekter av kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling vid sömnbesvär.
- Effekter av alternativmedicinsk eller komplementär behandling vid sömnbesvär.
- Risker för biverkningar av olika typer av behandlingar vid sömnbesvär.
- Individanpassade behandlingsstrategier vid sömnbesvär.
- Praxisvariationer i behandlingen av sömnbesvär – orsaker, konsekvenser och påverkansmöjligheter.

1. Inledning

1.1 Bakgrund och syfte

Sjukdomsdefinition

”Sömnbesvär” är ett övergripande begrepp som omfattar flera typer av besvär. I medicinsk litteratur används vanligen termen ”insomnia”, eller på svenska ”insomni”. De flesta som söker hjälp för sina sömnbesvär gör det för att man upplever otillräcklig sömntid och/eller dålig sömnkvalitet, vilket leder till minskat välbefinnande och sämre funktionsförmåga. Individen kan ha svårt att somna, vaknar efter att ha somnat och har svårt att somna om, vaknar för tidigt på morgonen, eller kombinationer av dessa besvär.

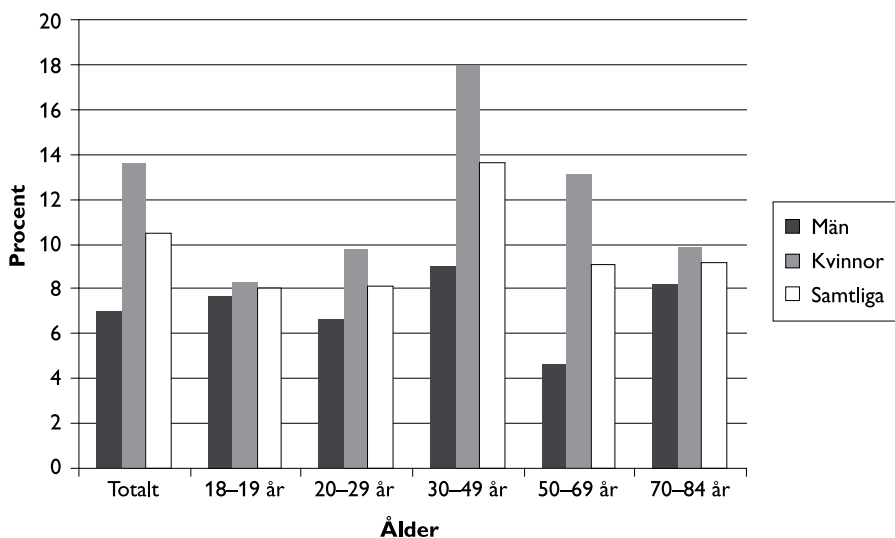
I diagnostiska klassifikationssystem, såsom ICD-10, DSM-IV och ICSD-R¹, görs en uppdelning i *primär* och *sekundär* (eller komorbid) insomni. Beteckningen ”primär” används då det inte finns någon känd bakomliggande sjuklighet och besvären antas ha endogena orsaker. ”Sekundär” insomni är förknippad med samtidig kroppslig eller psykisk sjukdom. Detta är den klart vanligaste formen, särskilt bland äldre. I denna rapport används begreppen sömnbesvär och insomni synonymt [1].

Prevalens

Sömnbesvär är ett vanligt hälsoproblem i Sverige. Det ökar med åldern och är vanligare bland kvinnor, samt i socioekonomiskt svaga grupper [2]. Inom ramen för detta projekt genomfördes i december 2008 en särskild prevalensstudie, med hjälp av Statistiska centralbyrån (SCB).

¹ International Classification of Diseases (ICD-10), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th. Edition (DSM-IV), International Classification of Sleep Disorders-Revised (ICSD-R).

Studiepopulationen utgjordes av samtliga personer i åldern 18–84 år som var folkbokförda i Sverige. Urvalet på sammanlagt 1 550 personer var proportionellt stratifierat med avseende på kön, och inom strata obundet slumpmässigt. Data insamlades genom telefonintervjuer och svarsfrekvensen uppgick till cirka 73 procent (1 128 personer). Enligt denna studie var det cirka 24 procent av den vuxna befolkningen i Sverige som uppgav sig ha sömnbesvär (definierat som ”svårt att somna mer än tre gånger i veckan” eller ”vaknar under natten mer än tre gånger i veckan”). Andelen var 19 procent bland männen och 29 procent bland kvinnorna, se Figur 1.1. De som har diagnosen insomni, inklusive dagtidsbesvär, är dock betydligt färre, totalt cirka 11 procent, 7 procent bland männen och cirka 14 procent bland kvinnorna.



Figur 1.1 Förekomst av sömnbesvär (insomni) bland vuxna i Sverige år 2008, totalt samt fördelat på ålder och kön.

Förekomsten av sömnbesvär har också använts som en indikator på ”folkhälsan” i Statistiska centralbyråns undersökningar av levnadsförhållanden (ULF). Andelen av befolkningen i åldersgruppen 25–64 år som uppger sig ha sömnbesvär fördubblades under perioden 1981–2002 [2].

Vad som orsakar den ökade förekomsten av sömnbesvär är oklart, men det kan bli tänkas vara relaterat till "24-timmarsamhället", ökade krav på effektivitet i arbetslivet, ökad bullernivå och andra störningar i boendemiljön, samt till det växande informationsflödet. Även ökad användning av alkohol och andra sömnstörande ämnen, såsom koffein och energidrycker, kan bidra till att fler drabbas av sömnbesvär. Det är också möjligt att kraven på god sömn har ökat, att det som förr uppfattades som acceptabel sömntid och sömnkvalitet inte längre anses bra nog.

Sömnbesvär har en tendens att bli långvariga. I en svensk prospektiv epidemiologisk studie som omfattade personer i åldern 45–65 år, visade det sig att 75 procent av dem som rapporterade insomnisymtom år 1983 gjorde det även 12 år senare [3]. Insomni är också förknippat med ökad sjukfrånvaro, ökat vårdsökande och social funktionsnedsättning. Sömnbesvär har i epidemiologiska undersökningar även visats samvariera med ökad sjuklighet och dödlighet men orsakssambandet är oklart [4–6].

Behandling

Sömnbesvär behandlas till största delen med läkemedel, främst hypnotika (bensodiazepiner och bensodiazepinbesläktade medel). Dessa så kallade GABA-erga medel verkar genom att förstärka GABA-transmittorns hämmande effekt på hjärnans aktivitet² [7]. Vanligtvis rekommenderas kortvarig behandling, men receptförskrivningsstudier visar att många patienter, särskilt de äldre, får behandling under lång tid. Under år 2008 fick sammanlagt cirka 750 000 personer, varav hälften över 65 år och två tredjedelar kvinnor, recept på sömnmedel. Över 90 procent av dem som fick sömnmedel fick också ett eller flera andra läkemedel. Drygt en tredjedel fick antidepressiva läkemedel och nästan lika många smärtlindrande [8].

Allmänna sömnråd är också en vanlig behandlingsmetod, ofta i kombination med läkemedel. På senare år har kognitiv beteendeterapi (KBT) visats vara ändamålsenlig vid sömnbesvär. Naturmedel av olika slag, t ex

² GABA, en förkortning av engelskans "gamma-aminobutyric acid", är en hämmande signalsubstans i centrala nervsystemet.

valeriana, är mycket vanliga för egenvård. Kunskapen om vilka effekter behandling av sömnbesvär har på kort och lång sikt, behandlingsmetodernas eventuella biverkningar och deras kostnadseffektivitet är emellertid bristfällig [9].

Sjukdomens samhällsekonomiska kostnader

Sömnbesvär medför betydande samhällsekonomiska kostnader, både i form av *direkta kostnader*, som har med själva vårdinsatserna vid detta tillstånd att göra, och *indirekta kostnader* som avspeglar produktionsbortfall till följd av att de som drabbas av sömnbesvär inte kan arbeta lika bra som annars eller kanske inte alls. Enligt en nyligen publicerad studie från Kanada beräknades den samhällsekonomiska kostnaden för sömnbesvär till 5 000 kanadensiska dollar (cirka 32 000 kronor) per vuxen patient (med fastställd insomni) och år, varav 76 procent var indirekta kostnader [10].

En enkel kalkyl för svenska förhållanden baserad på skattningar av antal besök i primärvården och övrig sjukvård, läkemedelskostnader och övriga vårdkostnader, frånvaro från arbetet för egenvård eller besök i sjukvården med anledning av sömnbesvär, visar på en total samhällsekonomisk kostnad för sömnbesvär på cirka 3 miljarder kronor per år (2008), varav 1 miljard direkta kostnader och 2 miljarder indirekta kostnader.

Det bör noteras att även om beräkningar av de samhällsekonomiska kostnaderna för olika sjukdomar ofta tilldrar sig stort intresse, så är de av begränsat intresse ur ett utvärderingsperspektiv. De ger i bästa fall en relativt osäker beskrivning av problemets storlek, uttryckt i ekonomiska termer. De säger däremot ingenting om relationen mellan olika tänkbara åtgärders kostnader och effekter och bidrar alltså inte till att besvara den centrala hälsoekonomiska frågeställningen om olika behandlingsmetoders kostnadseffektivitet [11].

Syfte

Syftet med projektet har varit att med hjälp av en systematisk genomgång av den vetenskapliga litteraturen utvärdera effekter och kostnads- mässiga konsekvenser av olika metoder för behandling av sömnbesvär hos vuxna.

1.2 Avgränsning

Projektet har avgränsats till att omfatta behandling av primär och sekundär insomni hos vuxna patienter (18 år och äldre). Såväl farmakologiska som psykologiska behandlingsmetoder har ingått, liksom alternativa och komplementära metoder.

Behandling av ”restless legs” har exkluderats med hänsyn till att Läkemedelsverket och SBU nyligen publicerat rapporter rörande detta problem [12,13]. Sömnapné syndromet berörs inte heller eftersom det har avhandlats i en annan SBU-rapport [14].

1.3 Frågeställningar

Projektets frågeställningar har varit:

- a. Vilken inverkan har behandling av primär och sekundär insomni med hypnotika (hos yngre/äldre, män/kvinnor) på patientrelaterade effektmått, såsom tid till insomning, frekvens av uppvaknande efter insomning, tid till återinsomning, total sömntid, sömnkvalitet och dagtidsfunktion? Effekten av olika behandlingstider och hur behandlingen avslutas utvärderas också.
- b. Vilken inverkan på dagtidsfunktion, hälsa och hälsorelaterad livskvalitet uppnås med behandling av primär och sekundär insomni?
- c. Vilka komplikationer och biverkningar, t ex i form av beroende, missbruk, fallskador och trafikolyckor, är förenade med de granskade behandlingsmetoderna?

- d. Vilken kunskap finns om olika behandlingsmetoders kostnads-effektivitet?
- e. Vilken inverkan har vårdrutiner och vårdorganisation inom äldrevården på förekomsten av insomni?

1.4 Målgrupper för rapporten

Rapporten riktar sig till kliniskt verksam personal, framför allt inom primärvården och psykiatrin, som kommer i kontakt med patienter med sömnbesvär, samt till sjukvårdspolitiker och administratörer i beslutsfattande ställning.

Referenser

1. Benca RM. Diagnosis and treatment of chronic insomnia: A review. *Psychiatr Serv* 2005;56:332-43.
2. Folkhälsorapport 2001 och 2009. Socialstyrelsen. www.socialstyrelsen.se.
3. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Relationship between insomnia, depression, and mortality: a 12-year follow-up of older adults in the community. *Int Psychogeriatr* 2000;12:295-306.
4. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med* 2002;251:207-16.
5. Mallon L, Broman JE, Hetta J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care* 2005; 28:2762-7.
6. Nilsson PM, Nilsson JA, Hedblad B, Berglund G. Sleep disturbance in association with elevated pulse rate for prediction of mortality – consequences of mental strain? *J Intern Med* 2001;250:521-9.
7. Läkemedelsboken 2009–2010. Apoteket AB.
8. Hälso- och sjukvårdens läkemedelsregister. Socialstyrelsen.
9. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Biarly L, Tubman M, Ospina M, et al. Manifestations and management of chronic insomnia in adults. Agency for Healthcare Research and Quality. Publication No. 05-E021-2, June 2005.
10. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire JP, Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep* 2009;32:55-64.
11. Byford S, Torgerson DJ, Raftery J. Economic note: cost of illness studies. *BMJ* 2000;320:1335.
12. Läkemedelsbehandling vid restless legs syndrome – RLS. Ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 3:2009.
13. SBU. Dopaminerga medel vid restless legs syndrome. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU Alert-rapport nr 2009-04. ISSN 1652-7151. www.sbu.se.
14. SBU. Obstruktivt sömnapné-syndrom – diagnostik och behandling. En systematisk litteraturoversikt, Stockholm. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007. SBU-rapport nr 184E. ISBN 978-91-85413-16-4.

2. Metodik för systematisk litteraturgenomgång

2.1 Litteratursökning

Med utgångspunkt från projektets frågeställningar gjordes systematiska databassökningar i nära samarbete mellan SBU:s informatiker och experterna i projektgruppen. Sökningarna, som gjordes i PubMed och andra relevanta databaser såsom EmBase, PsycInfo, HEED och NHSEED, resulterade i listor med sammanfattningar av identifierade artiklar (abstrakt). Sökstrategierna framgår av Bilaga 1 (se SBU:s hemsida www.sbu.se/somnbesvar).

2.2 Inklusionskriterier

Följande kriterier tillämpades i den inledande delen av granskningsarbetet för att sortera fram relevanta publikationer från abstraktlistorna:

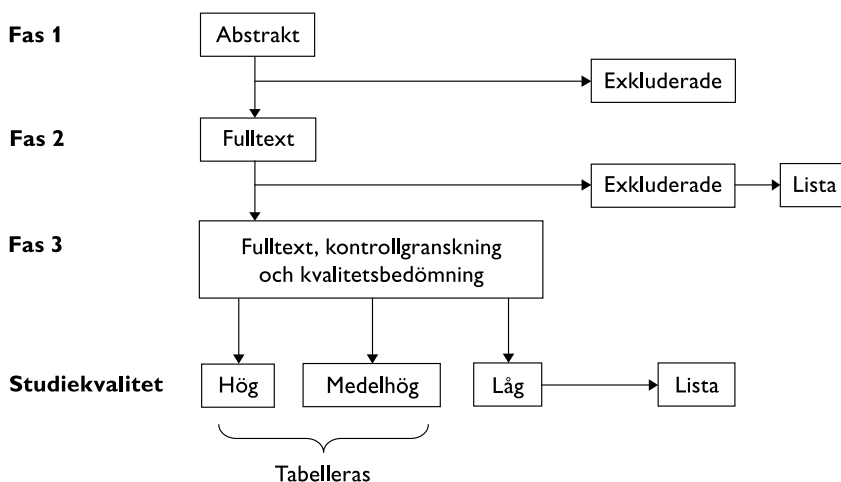
1. Studien ska handla om behandling av insomni hos vuxna och vara relevant för svenska förhållanden, dvs avse metoder som används i Sverige.
2. Artikeln ska vara skriven på engelska, franska, tyska eller skandinaviskt språk.
3. Behandlingsstudier ska i första hand vara randomiserade kontrollerade försök (RCT) eller i andra hand kontrollerade prospektiva studier. Beträffande frågeställningarna om ”beroende till följd av behandling” respektive ”vårdorganisation” har även andra studietyper inkluderats.

4. Diagnosen insomni ska vara definierad enligt ICD-10, DSM-IV, ICSD-R¹ eller motsvarande.
5. Minst 20 patienter per studiegrupp (försöksgrupp respektive kontrollgrupp).
6. Effektmåtten i studierna ska avse sömnkvalitet/sömnkvantitet såsom ett eller flera av: tid till insomning (SOL), total sömntid (TST), antal uppvaknande (NAW), vakentid efter insomning (WASO), dagtidfunktion, samt hälsorelaterad livskvalitet och mått på biverkningar.
7. Hälsoekonomiska studier ska omfatta både kostnader och effekter, vara relevanta för svenska förhållanden och innehålla jämförelser med bästa alternativet. Effekterna ska helst vara mätta i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY).

¹ International Classification of Diseases (ICD-10), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th. Edition (DSM-IV), International Classification of Sleep Disorders-Revised (ICSD-R).

2.3 Kvalitetsbedömning

Granskning och kvalitetsbedömning gjordes i tre olika faser enligt följande:



Figur 2.1 Granskningsprocessen

Fas 1

De strukturerade sammanfattningarna av artiklar (abstrakt), som togs fram vid databassökningen, bedömdes av minst två personer i projektgruppen, oberoende av varandra. Bedömningen gjordes med avseende på ovan angivna inklusionskriterier.

Fas 2

Alla artiklar som någon av bedömarna i Fas 1 ansåg vara relevanta beställdes i fulltextformat. Samma personer granskade, oberoende av varandra, dessa artiklar med avseende på inklusionskriterierna. Artiklar som ingen av granskarna bedömde vara relevanta exkluderades.

Fas 3

De artiklar som inkluderades granskades noggrant av samma personer som i Fas 2, oberoende av varandra². Denna granskning gjordes med hjälp av SBU:s granskningsmallar för att bedöma hur väl studierna uppfyllde olika kvalitetskriterier avseende studieuppläggning, studiepopulation, effektmått, tillämpade analysmetoder, etc (se Bilaga 2 på SBU:s hemsida www.sbu.se/somnbesvar). Med ledning av detta fastställdes respektive studies kvalitet och relevans som *hög*, *medelhög* eller *låg*.

För hög studiekvalitet krävdes (absoluta krav):

- Randomiserad kontrollerad studie (RCT)
- Beskrivning av studiedeltagare: Diagnos enligt ICD-10, DSM-IV, ICSD-R (eller motsvarande)
- Bortfall: Mindre än 20 procent under studietiden
- Blindning: Adekvat
- Hög klinisk relevans.

Om inte samtliga dessa krav var uppfyllda ansågs studiekvaliteten vara *medelhög* eller *låg*.

Låg studiekvalitet angavs om något av följande gällde:

- Eventuell samsjuklighet (komorbiditet) inte redovisad
- Bortfall: Mer än 30 procent under studietiden
- Låg klinisk relevans.

Om granskarna var oeniga eller osäkra i bedömningen av en viss artikel togs denna upp till diskussion och bedömning i hela projektgruppen. Viktiga fakta i de studier som bedömts vara av hög eller medelhög kvalitet sammanställdes i tabellform.

Kvalitetsgranskningen av de hälsoekonomiska artiklarna gjordes av två personer i projektgruppen (medicinsk expert respektive hälsoekonom) med hjälp av SBU:s checklista för hälsoekonomiska studier (Bilaga 2

² Det var inte tillåtet att bedöma egna artiklar. I förekommande fall utsågs en annan granskare i gruppen.

på SBU:s hemsida www.sbu.se/somnbesvar), och utmynnade i något av omdömena *hög kvalitet*, *medelhög kvalitet*, *låg kvalitet* eller *otillräcklig kvalitet*.

En hälsoekonomisk studie, som bygger på en enskild klinisk studie, kan enligt SBU:s normer aldrig tillmätas högre kvalitet och relevans än denna. Om den hälsoekonomiska studien bedöms ha otillräcklig kvalitet exkluderas den. Vissa hälsoekonomiska studier är så kallade modellanalyser [1]. Dessa bygger i regel på data som hämtats från kliniska studier respektive kostnadsredovisningssystem och har ibland karaktären av prognostiska räkneexempel. Sådana analyser kan ge ett viktigt underlag för bedömningar av olika metoders kostnadseffektivitet och därmed vara av stort intresse som beslutsunderlag, förutsatt att de bygger på relevanta och tillförlitliga data och bedöms vara av hög eller medelhög kvalitet.

2.4 Evidensgradering av resultaten, slutsatser

Studier av hög eller medelhög kvalitet och relevans har ingått i underlaget för att bedöma effekter och biverkningar av de utvärderade behandlingsmetoderna. För varje effektmått gjordes med hjälp av GRADE-systemet en samlad bedömning av studiernas resultat som underlag för evidensgradering [2]. Bedömningen av evidensstyrkan, som alltså är ett uttryck för hur *säkra* och *bestående* resultaten bedöms vara, utgår från studiernas design och kan sedan påverkas av svagheter eller styrkor i följande faktorer:

- Studiekvalitet och relevans
- Samstämmighet/överensstämmelse
- Överförbarhet
- Precision i data
- Risk för publikationsbias
- Effektstorlek
- Andra viktiga faktorer, t ex dos–respons samband.

Faktaruta 2.1 visar t ex att resultat från randomiserade kontrollerade studier (RCT) i utgångsläget anses ha starkt vetenskapligt underlag. Evidensstyrkan kan dock nedgraderas pga brister i studiekvalitet, t ex på grund av tydligt redovisat dos–respons samband.

Faktaruta 2.1 Kategorisering av evidensstyrka enligt GRADE.

Evidens	Studiedesign	Sänk gradering om	Høj gradering om
Stark ⊕⊕⊕⊕	RCT	Brister i studiekvalitet (maximalt -2)	Stora effekter och inga sannolika "confounders" (maximalt +2)
Måttligt stark ⊕⊕⊕○		Bristande överensstämmelse mellan studierna (maximalt -2)	Tydligt dos–respons samband (maximalt +1)
Begränsad ⊕⊕○○	Observationsstudie	Brister i överförbarhet/relevans (maximalt -2)	"Confounders" borde leda till bättre behandlingsresultat i kontrollgruppen (maximalt +1)
Otillräcklig ⊕○○○		Bristande precision (maximalt -1)	
		Hög sannolikhet för publikationsbias (maximalt -1)	
Slutligen sammanvägs alla faktorer i en rimlighetsbedömning.			

Faktaruta 2.2 Studiekvalitet och evidensstyrka.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos-responssamband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Referenser

1. Drummond M, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance, GW. editors. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Second edition. Oxford. Oxford Medical publication; 1997.

2. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490.

3. Behandling av sömnbesvär

3.1 Inledning

Sömnbesvär behandlas till största delen med läkemedel. På senare år har dock psykologiska behandlingsmetoder, ensamt eller i kombination med läkemedel, fått ökad användning vid behandling av sömnbesvär. Alternativa och komplementära behandlingsmetoder förekommer också, t ex i form av olika slags naturmedel, som är mycket vanliga för egenvård.

I detta kapitel redovisas resultatet av den systematiska litteraturgenomgången för olika behandlingsmetoder. Kapitlet består utöver denna inledning av sex avsnitt, varav de tre första handlar om farmakologisk behandling med hypnotika (3.2), övriga läkemedel (3.3), respektive melatonin (3.4), och de därpå följande om psykologisk behandling (3.5), kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling (3.6) och övriga behandlingsmetoder (3.7).

Historik

Sömnbesvär har funnits i alla tider, och människan har försökt hitta ämnen som kan motverka sömnlöshet. Olika läkeörter har använts, men alkohol är kanske det äldsta medel vi känner som kan ge ångestlindring, trötthet och sömn. Belladonna användes av egyptier och fenicier under antiken för behandling av bl a sömnlöshet. Under 1850-talet började bromnatrium användas som sedativum och hypnotikum och fick senare stor betydelse som medel vid epilepsi. Cirka 20 år senare introducerades kloralhydrat som sömnmedel och kvarstod som sådant i mer än 100 år.

Malonylurea eller barbitursyra syntetiserades av Conrad och Gutzeit år 1882. Cirka 20 år senare framställdes dietylbarbitursyra som man fann hade hypnotiska egenskaper. Ospezifisk verkningsmekanism och för vissa medel smal terapeutisk bredd var nackdelar med dessa medel, liksom

risk för missbruk och beroende. I sökandet efter alternativ till barbituraterna syntetiserades meprobamat år 1951 av Ludvig och Piech. Detta medel liknade i vissa avseenden barbituraterna men var inte bättre än dessa som ångestdämpande medel eller som sömnmedel. Andra sömnmedel, såsom glutetimid, metakvalon och metyprolon, lanserades under denna tid eller senare. Biverkningar gjorde dock att dessa medel senare försvann ur den terapeutiska arsenalen.

Ett betydande genombrott vid behandling av ångest och insomni kom med bensodiazepinerna. Det första preparatet, klordiazepoxid, lanserades 1960 och blev mycket använt. År 1962 presenterades diazepam som kom att användas i ännu större omfattning. Medlen hade anxiolytiska, sederande, muskelavslappande och hypnotiska egenskaper. En mängd olika bensodiazepiner med olika profiler syntetiserades och marknadsfördes. Så småningom framstod bensodiazepinernas nackdelar klart med beroende, kognitiv påverkan, muskelsvaghet och yrsel/falltendens. Som anxiolytika har dock fortfarande bensodiazepinerna en framträdande roll.

Under 1980- och 1990-talen har tre bensodiazepinbesläktade substanser presenterats, nämligen zolpidem, zopiklon och zaleplon. De saknar bensodiazepinernas ångestdämpande och muskelavslappande egenskaper liksom en del nackdelar förknippade med bensodiazepinerna och har alla tämligen kort halveringstid.

Det finns flera översikter och metaanalyser som jämför bensodiazepiner med de nyare bensodiazepinbesläktade substanserna zolpidem, zopiklon och zaleplon [1–6]. Nästan alla studier betonar behovet av ytterligare jämförelser mellan de äldre och de nyare medlen. I de flesta översikterna framhålls att tillgängliga data tyder på att de nyare medlen, z-preparaten, har fördelar i form av mer optimala farmakologiska egenskaper, tolerans, utsättningseffekter och missbruksrisk [1–3,5]. I några översikter hävdas dock att de nyare medlen erbjuder få, om några, fördelar jämfört med de äldre [4,6].

Utvecklingen av psykologisk behandling vid insomni tog sin början under sent 1950-tal då olika former av beteendeterapi (BT) undersöktes

i ett antal fallstudier [7]. Under 1970-talet studerades effekter av framför allt behandlingskomponenterna avslappningsträning och stimuluskontroll i ett mindre antal randomiserade kontrollerade studier. Under 1970- och 1980-talen introducerades även komponenterna paradoxal intention, sömnrestriktion och sömnhygien. Först under 1990-talet lades mer kognitivt inriktade komponenter – utbildning om sömn och kognitiv omstrukturering – till i behandlingsarsenalen för BT. Tillägget av kognitiv omstrukturering har lett till att en multikomponentbehandling ofta benämns som kognitiv beteendeterapi (KBT). En sådan behandling, i form av flera kognitiva och beteendemässiga komponenter som läggs samman, är idag ofta det som används kliniskt och som studeras i vetenskapliga sammanhang.

Mätning av sömn

Sömn kan mätas med hjälp av polysomnografi, aktigrafi eller subjektiva skattningar. För utvärdering av konsekvenser av sömnstörningar eller behandling används skattningar och neuropsykologiska test.

Polysomnografi

Referensstandarderna ("gold standard") vid beskrivning av sömnlängd och sömnkvalitet är polysomnografien (PSG), dvs en kombination av information från elektroencefalografi (EEG – hjärnvågor), elektrookulografi (EOG – ögonrörelser) och elektromyografi (EMG – muskelspänning) [8]. EEG är den centrala variabeln som beskriver sömnens förlopp och djup. EOG används för att säkrare avgöra när vakenhet går över till sömn och när REM ("rapid eye movement sleep" – drömsömn) uppträder. EMG används även för att avgöra när sömnen inträder (minskad muskelspänning) och när REM uppträder (extremt låg muskelspänning).

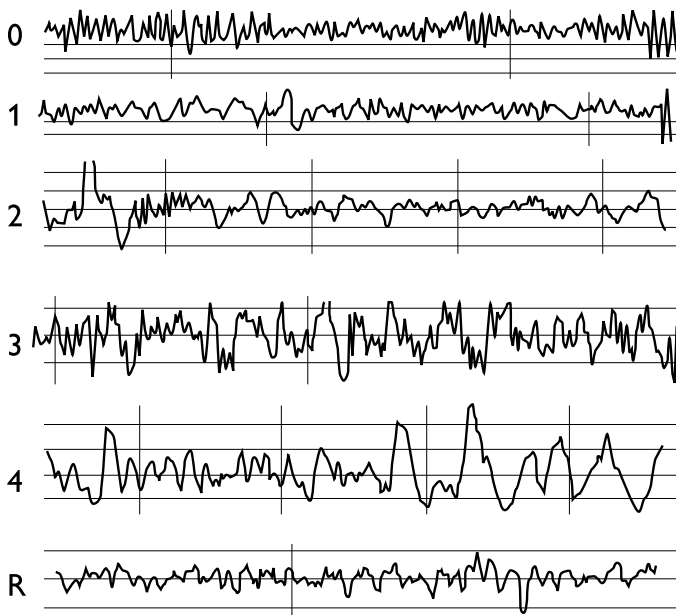
Sömnens EEG mäts i frekvens och amplitud. Frekvensen är antalet svängningar (vågor) per sekund och mäts i Hertz (Hz). Amplituden är vågens storlek och mäts i mikrovolt (μV). Vi delar sedan in sömnen i stadier beroende på EEG:s frekvens och amplitud. Den vedertagna stadiindelningen är stadium 0 (vaket), 1, 2, 3, 4 och REM [8,9]. Sömnstadietbedömningen görs i epoker om 20 eller 30 sekunder (se Figur 3.1).

Stadium 1 utgör inledningen till sömnen och kännetecknas av en sänkning av frekvensen till 4–8 Hz (theta).

Stadium 2 utgör huvuddelen av sömnen (cirka 50 procent). Innebär en ytterligare sänkning av frekvensen och uppträdande av enstaka stora vågor.

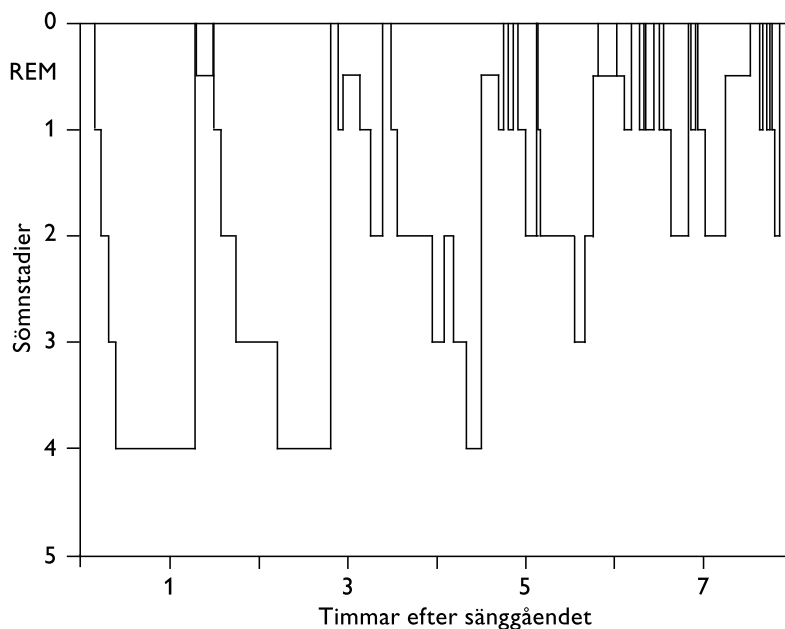
Stadium 3 och stadium 4 karakteriseras av stora och långsamma (0,5–4 Hz, mer uttalat i stadium 4). Beteckningen ”långsamvågig” (djup) sömn eller SWS (”slow wave sleep”) används ofta. ”Slow wave sleep” utgör 15 procent av den totala sömntiden, men ökar i andel efter sömnbrist.

REM-sömn bryter mönstret och liknar stadium 1 EEG-mässigt. REM-sömn omfattar cirka 20 procent av en normal sömn. Drömmar återfinns framför allt i REM-sömn, men kan också uppträda i andra sömnstadier.



Figur 3.1 EEG-mönster för sömnstadier. Se texten för förklaringar.

Utvecklingen över tid beskrivs i Figur 3.2. Insomningstiden är cirka 9 minuter och följs av en rask passage genom stadierna till stadium 4 och stannar där i cirka 40 minuter. Därefter följer en snabb växling till stadium REM. Cykeln upprepas cirka fyra gånger till, men med frånvaro av SWS i de sista cyklerna och en ökning av stadium REM. Med ökad ålder minskar mängden SWS kraftigt. Även sömnmängden minskar med åren. Enligt den prevalensstudie som gjordes i anslutning till detta projekt sjönk sömnlängden lediga dagar från 8 timmar och 31 minuter vid 20 års ålder till 7 timmar och 23 minuter vid 60 år. Under arbetsveckan var värdena 6 timmar och 58 minuter respektive 6 timmar och 26 minuter. I experimentella studier av maximal sömnlängd har man funnit att personer i 50-årsåldern sover i genomsnitt 6,5 timmar under optimala förhållanden medan unga vuxna sover cirka 8,5 timmar [10]. De två grupperna uppnår dock samma vakenhetsgrad efter sömnen.



Figur 3.2 Hypnogram – sömnstadiernas förändring över tid.

Resultaten av en PSG-undersökning innefattar många parametrar. De viktigaste är följande:

- Total sömntid ("total sleep time" – TST)
- Sömnlagens ("sleep latency" – SL) eller ("sleep onset latency" – SOL), dvs tiden från sänggåendet tills minst 1,5 konsekutiva minuter av Stadium 1.
- Latens till kontinuerlig sömn ("latency to persistent sleep" – LPS) dvs tiden från sänggåendet till starten av 10 konsekutiva minuter av sömn (Stadium 1, 2, 3, 4, eller REM).
- Sömneffektivitet ("sleep efficiency" – SE): TST/tiden i sängen). Omkring 90 procent brukar betraktas som bra sömn, medan 85 procent eller mindre betraktas som störd sömn.
- Antal uppvaknanden ("number of awakenings" – NAW), dvs övergångar från stadium 2, 3, 4 eller REM till minst en epok (20 eller 30 sekunder) bedömd som vaken. Bör uttryckas per timme.
- Antal "arousals", dvs övergångar från sömn till 5–15 sekunder av vakenhet (alfa- eller betaaktivitet).
- Vakentid ("wake-time after sleep onset" – WASO), dvs vaken tid mellan insomnandet och slutligt uppvaknande.
- Dessutom presenteras varje sömnstadium i totala antalet minuter och som procent av tiden mellan insomnandet och slutgiltiga uppvaknandet.

Aktigrafi

Ett ibland använt alternativ till PSG är aktigrafi, dvs mätning av sömn med hjälp av en accelerationssensor fäst på handleden, som en klocka [11]. Aktigrafens huvudvariabler är sömnlängd, insomningslatens, vakentid och sömneffektivitet.

Frågeformulär och dagböcker

Den tredje mätmetoden är retrospektiva frågeformulär eller ”sömndagböcker”. De förna beskriver en habituell sömnkvantitet och sömnkvalitet över en eller flera månader. Det mest använda formuläret är ”Pittsburgh Sleep Quality Index” (PSQI) [12,13].

I hypnotikastudier förekommer också olika typer av ”sömndagböcker” som i allmänhet fylls i efter uppvaknandet, eller ibland också på kvällen för frågor som rör dagtidfunktion. Den så kallade Pittsburgh-gruppen har utvecklat en ofta använd dagbok [14], men det mest använda formuläret är troligen ”Leeds sleep evaluation questionnaire” [15].

Mätning av effekter av sömnstörning och psykofarmaka på vakenfunktion

”Epworth Sleepiness Scale” (ESS)

Den mest använda habituella skattningsskalan för sömnhet är ”Epworth Sleepiness Scale” [16]. Den innehåller ett antal påståenden om risken att somna i situationer, t ex när man väntar i bilen vid ett rött trafikljus. Skalan refererar till habituella beteenden och passar inte för att utvärdera akuta effekter av sömnstörning eller behandling.

Neuropsykologiska test

En rad enkla neuropsykologiska test är känsliga för sömnhet. Det handlar framför allt om test som kräver kontinuerlig uppmärksamhet, t ex seriella reaktionstidstest (tätt uppträdande stimuli men med variabla interstimulusintervall), viganstest (långa test med glest förekommande signaler) eller trackingtest (att följa en rörlig punkt med en cursor) [17]. I många behandlingsstudier förekommer siffer–symbolutbytestest (”Digital-symbol-substitution test” – DSST), där uppgiften gäller att ersätta en symbol med en siffra enligt en kodnyckel. Vidare används ”Digit Span” (DST), som speglar hur många siffror i sekvens som kan lagras i korttidsminnet. Komplexa kognitiva test som är inriktade på komplicerad problemlösning och beslutsfattande är ofta svåra att använda pga att den starka inlärningseffekten gör det svårt att tolka resultaten av upprepade mätningar.

Sömnkvalitet

Frågan om hur sömnkvalitet ska definieras har diskuterats länge. Det uppenbara förstavalet skulle kunna tyckas vara polysomnografi. Eftersom insomnidiagnosen baseras på patientens subjektiva besvär, har dock subjektiva skattningsmetoder blivit den vedertagna kvantitativa mätmetoden av störd sömn. Det är dock svårt att argumentera för att PSG inte skulle vara av vikt vid hypnotikastudier, eftersom insomni-patientens förmåga att bedöma t ex sin sömnförlust är nedsatt [12,13,18,19,20].

Idag föreligger också tydliga rekommendationer av vilka subjektiva mätinstrument som ska användas vid klinisk forskning [21]. Två huvudvariabler är insomningstid mindre än 30 minuter och vakentid efter insomnandet (WASO) mindre än 30 minuter. Aktigrafi visar ungefär samma brist på samband med subjektiva metoder som PSG.

Få studier har undersökt vad personer menar med god sömnkvalitet. Harvey och medarbetare intervjuade patienter med insomni och friska och fann att båda grupperna förknippade god sömn med frånvaro av trötthet vid uppvaknande och under dagen, känsla av att vara utvilad och återhämtad vid uppvaknande och inga eller få uppvaknanden under natten [22].

Sömnbehov

Behovet av sömn visar stora individuella variationer och bedömning av om sömnen är tillräcklig behöver också baseras på funktionsförmåga dagtid. I epidemiologiska undersökningar i Sverige brukar medelvärdet för uppgiven sömntid ligga runt 7 timmar. En sömntid på mindre än 6 timmar har starkt samband med olika former av klagomål på sömnförmågan. Sammanfattningsvis kan man från epidemiologiska undersökningar ange att de flesta personer anser att en sömntid av 7 ± 1 timme är tillräcklig. Behovet är dock större hos ungdomar och mindre hos äldre.

Faktaruta 3.1 Definitioner.

Insomni

Används i denna rapport som ett samlingsbegrepp för såväl primär insomni som sekundär (komorbid/samsjuklighets-) insomni. I några studier, med noggrant utvalda patienter, som regel PSG-studier, har patienter med sekundär insomni uteslutits. Men i de flesta studier torde patienter med sekundär insomni förekomma, sannolikt framför allt i studier med patienter med hög medelålder och i studier med stort antal patienter.

Utsättningseffekter

Försämrad sömn efter utsättning av sömnmedel ("rebound insomni") kan definieras på olika sätt. En definition är "förvärring av tidigare sömnsvårigheter efter utsättande av sömnmedlet jämfört med situationen före inledd behandling" [23,24]. Detta har mätts på olika sätt. Ett mått är försämring under det individuella genomsnittliga värdet före behandling av något eller några mått i två olika skalor under utsättningsperioden [23,24]. De mått som studerats har varit sömnlätens, total sömntid, antal vakentillfällen, dagtidsfunktion, trötthet och ångest [24–26]. Ett annat mått som använts är förändring av PSG-data från behandlingsstart till utsättande [26,27]. Ytterligare ett mått är mer än 40 procents försämring av sömnvariablerna jämfört med baslinjedata [27].

Psykomotorisk funktion

Psykomotorik kan definieras som samspelet mellan uppfattning (perception), tänkande (kognition), motivation och motorik (utförande). En opåverkad psykomotorik är en förutsättning för att snabbt kunna reagera adekvat på stimuli. Intag av hypnotika innebär en potentiell risk för psykomotorisk påverkan. Psykomotoriska funktioner kan studeras med enkla metoder som reaktionstid till mycket sammansatta metoder. En valid testmetod är simulerad bilkörning eller, ännu bättre, verklig bilkörning. De flesta studier har använt tämligen enkla test och flera studier är korttidsstudier med behandling endast en eller få nätter. I denna rapport redovisas endast test dagen efter intag av sömnmedlet och endast studier där alla patienter med insomni har inkluderats. Många studier av psykomotorisk påverkan efter sömnmedelsintag har omfattat friska, ej sömnmedelsbehövande personer. I studier där olika doser använts har dessa särredovisats.

Referenser

1. Montplaisir J, Hawa R, Moller H, Morin C, Fortin M, Matte J, et al. Zopiclone and zaleplon vs benzodiazepines in the treatment of insomnia: Canadian consensus statement. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:29-38.
2. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: A meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 2007;22:1335-50.
3. Dolder C, Nelson M, McKinsey J. Use of non-benzodiazepine hypnotics in the elderly: Are all agents the same? *CNS Drugs* 2007;21:389-405.
4. Bain KT. Management of chronic insomnia in elderly persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:168-92.
5. Rosenberg R. Sleep maintenance insomnia: Strengths and weaknesses of current pharmacologic therapies. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:49-56.
6. Dunder Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Dickson R, Walley T. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:305-22.
7. Edinger JD, Wohlgemuth WK. The significance and management of persistent primary insomnia: the past, present and future of behavioral insomnia therapies. *Sleep Med Rev* 1999;3:101-18.
8. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, Md., U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Services-National Institutes of Health, National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network; 1968.
9. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
10. Klerman EB, Dijk DJ. Age-related reduction in the maximal capacity for sleep – implications for insomnia. *Curr Biol* 2008;18:1118-23.
11. Littner M, Kushida CA, Anderson WM, Bailey D, Berry RB, Davila DG, et al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep* 2003;26:337-41.
12. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep* 1991;14:331-8.
13. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28:193-213.
14. Monk TH, Reynolds CF, Kupfer DJ, Buysse DJ, Coble PA, Hayes AJ, et al. The Pittsburgh Sleep Diary. *J Sleep Res* 1994;3:111-20.

15. Parrott AC, Hindmarch I. The Leeds Sleep Evaluation Questionnaire in psychopharmacological investigations – a review. *Psychopharmacology (Berl)* 1980;71:173-9.
16. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993;103:30-6.
17. Balkin TJ, Bliese PD, Belenky G, Sing H, Thorne DR, Thomas M, et al. Comparative utility of instruments for monitoring sleepiness-related performance decrements in the operational environment. *J Sleep Res* 2004;13:219-27.
18. Argyropoulos SV, Hicks JA, Nash JR, Bell CJ, Rich AS, Nutt DJ, et al. Correlation of subjective and objective sleep measurements at different stages of the treatment of depression. *Psychiatry Res* 2003;120:179-90.
19. Rosa RR, Bonnet MH. Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosom Med* 2000;62:474-82.
20. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, Kamarck TW, Owens J, Lee L, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med* 2008;4:563-71.
21. Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Lichstein KL, Morin CM. Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep* 2006;29:1155-73.
22. Harvey AG, Stinson K, Whitaker KL, Moskovitz D, Virk H. The subjective meaning of sleep quality: a comparison of individuals with and without insomnia. *Sleep* 2008;31:383-93.
23. Monti JM, Attali P, Monti D, Zipfel A, De La Giclais B, Morselli PL. Zolpidem and rebound insomnia – A double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry* 1994;27:166-75.
24. Hajak G, Clarenbach P, Fischer W, Rodenbeck A, Bandelow B, Broocks A, et al. Rebound insomnia after hypnotic withdrawal in insomniac outpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:148-56.
25. Hedner J, Yaeche R, Emilien G, Farr I, Salinas E, Adam B, et al. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. *Int J Geriatric Psychiatry* 2000;15:704-12.
26. Ware JC, Walsh JK, Scharf MB, Roehrs T, Roth T, Vogel GW. Minimal rebound insomnia after treatment with 10-mg zolpidem. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:116-25.
27. Voshaar RCO, Van Balkom AJLM, Zitman FG. Zolpidem is not superior to temazepam with respect to rebound insomnia: A controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:301-6.

3.2 Läkemedelsbehandling – hypnotika

3.2.1 Evidensgraderade resultat

- Behandling med zolpidem 10 mg förkortar insomningstiden och ökar den totala sömntiden jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till fyra veckor (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Sömnkvaliteten ökar marginellt (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○) och antalet uppvaknanden minskar marginellt (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Behandling med zopiklon 7,5 mg förkortar insomningstiden, ökar den totala sömntiden, minskar antalet uppvaknanden och leder till ökad sömnkvalitet jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till fyra veckor (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Behandling med zaleplon 10 mg förkortar insomningstiden men påverkar inte antalet uppvaknanden jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till fyra veckor (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Den totala sömntiden ökar marginellt (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○), medan effekten på sömnkvalitet inte uppvisar någon skillnad jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Behandling med triazolam 0,25 mg förkortar insomningstiden och ökar den totala sömntiden jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till tre veckor (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten på antal uppvaknanden och sömnkvalitet (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av flunitrazepam och nitrazepam jämfört med placebo på de studerade effektmåtten, då tillgängliga studier är av låg kvalitet (⊕○○○).
- Intermittent behandling med zolpidem 10 mg förkortar insomningstiden, ökar den totala sömntiden och minskar antalet uppvaknanden jämfört med placebo (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av zolpidem 10 mg, zopiklon 7,5 mg, zaleplon 10 mg och triazolam 0,5 mg vid behandling som pågår längre tid än fyra veckor (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma inverkan av hypnotika på dagtidsfunktion, hälsa och livskvalitet, då detta inte studerats i tillräcklig omfattning (⊕○○○).
- Komplikationer och biverkningar, såsom trötthet, yrsel och minnesstörning, förekommer vid behandling med hypnotika. Paradoxala effekter, t ex sömngångarbeteende, kan också förekomma. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för slutsatser om omfattningen av dessa problem (⊕○○○).

3.2.2 Bakgrund

I en metaanalys av randomiserade kontrollerade studier avseende hypnotika analyserades 105 studier [1]. Bensodiazepiner visades minska insomningstiden med 10 minuter i de 11 studier som mätte sömn med polysomnografi (PSG). I 26 studier skattades insomningstiden med sömndagbok, och resultatet var en minskning med 19,6 minuter. Vakenhet under natten minskade med 16,7 minuter mätt med PSG (5 studier), respektive 39,9 minuter mätt med sömndagbok (4 studier). Konklusionen var att bensodiazepiner har effekt vid behandling av kronisk insomni.

Resultaten för de senare introducerade bensodiazepinbesläktade substanserna (zolpidem, zopiklon och zaleplon) var för sömnlätens mätt med PSG $-12,8$ minuter (12 studier), och med sömndagbok -17 minuter (34 studier). Vakenhet under natten minskade 7 minuter mätt med PSG (3 studier), och 15 minuter mätt med sömndagbok (12 studier). Även för dessa hypnotika visade resultaten signifikant förändring av dessa sömnmått.

Resultaten från denna metaanalys visade att effekterna vid behandling av kronisk insomni var något olika beroende på valet av mätmetod, men att sömnmedel av typen bensodiazepiner och de nyare bensodiazepin-

besläktade substanserna har effekt vid behandling av kronisk insomni. I metaanalysen inkluderades några äldre studier med lägre kvalitet och dessutom ingick en del läkemedel som inte används i Sverige. Mot denna bakgrund valde vi att göra en systematisk litteraturgenomgång och inkluderade därvid endast undersökningar av läkemedel som har relevans för svenska förhållanden, och som uppfyllde våra i förväg fastställda inklusionskriterier (se Kapitel 2).

3.2.3 Frågeställningar, avgränsningar

- Vilken inverkan har behandling av primär och sekundär insomni med hypnotika på patientrelaterade effektmått som insomningstid, vakentillfällen, total sömntid, sömnkvalitet och dagtidsbesvär?
- Vilken inverkan på dagtidfunktion, hälsa och hälsorelaterad livskvalitet uppnås med behandling med hypnotika?
- Vilka komplikationer och biverkningar är förenade med behandling med hypnotika?

I första hand valdes randomiserade kontrollerade studier med dubbelblind design.

Population: Personer över 18 år med insomni diagnos enligt ICD-10, DSM-IV, ICSD-R eller motsvarande

Intervention: Behandling med hypnotika som används i Sverige

Kontroll: Annat läkemedel och/eller placebo

Effektmått: Insomningstid, total sömntid, uppvaknande efter insomning, sömnkvalitet, etc.

Utvärderingen omfattar enbart sömnmedel som marknadsförs i Sverige, enbart i doser rekommenderade i FASS och enbart i beredningsformer som marknadsförs i Sverige. Som sömnmedel räknades de medel som

finns upptagna i avsnitt N05C i FASS, alltså zolpidem, zopiklon, zaleplon, triazolam, flunitrazepam, nitrazepam och klometiazol. Midazolam behandlas inte pga sitt speciella indikationsområde. Klometiazol berörs mycket kortfattat beroende på dess särskilda forskrivningsområden. Propiomazin, valeriana och melatonin behandlas i senare avsnitt.

3.2.4 Resultat

Med angivna sökstrategier togs 1 055 abstrakt fram. Av dessa uppfyllde 186 stycken inklusionskriterierna och artiklarna lästes i fulltext. Efter ingående granskning bedömdes 2 studier vara av hög kvalitet, 20 av medelhög kvalitet och återstående 164 av låg kvalitet. Studierna av hög och medelhög kvalitet tabellerades och användes för evidensgradering av hypnotisk effekt enligt GRADE-systemet. Vissa studier av låg kvalitet har dock kommenterats i texten.

Alla studier innehåller inte data om insomningstid, vakentillfällen, total sömntid och sömnkvalitet. Ofta saknas sömnkvalitet och mått på dagtidfunktion. Effekter vid långtidsbehandling, utsättningseffekter, psykomotorisk påverkan och biverkningar redovisas inte heller i alla studier. Studier från 1970-talet och fram till början av 1990-talet har som regel lägre kvalitet och är därför oftast inte tabellerade. Sammansatta mått på förbättrad sömn, såsom förbättring i en eller flera sömnvariabler tillsammans med mått på dagtidfunktion, kan vara kliniskt intressant och relevant men gör det svårt att bestämma effekten av en enskild sömnvariabel. Utsättningsstudier, biverkningsstudier och översikter är inte tabellerade men återfinns i referenslistan.

Zolpidem

Effekt

Litteratursökningen identifierade nio placebokontrollerade studier rörande zolpidem, med en behandlingstid mellan två nätter och sex veckor [2–10]. Alla studierna omfattade dosen 10 mg. Sömnlatensen minskade i nio studier, den totala sömntiden ökade, antal vakentillfällen minskade marginellt och sömnkvaliteten ökade marginellt. Om insomningstiden minskar, och om antalet vakentillfällen minskar, bör den totala sömntiden öka, men vid subjektiv skattning av sömnvariablerna kan diskrepanser förekomma. Således minskade insomningstiden

i två studier. Antalet vakentillfällen var oförändrat men i den ena studien ökade den totala sömntiden [6] medan den var oförändrad i den andra studien [4].

I studien av Dockhorn och medarbetare hade de 132 patienterna alla akut insomni enligt DSM-III-R [5]. Sömndata registrerades natt 1–2 och natt 3–10. Sömnlatensen minskade och sömnkvaliteten ökade vid bägge mättillfällena medan antalet vakentillfällen var oförändrat natt 1–2 men minskade natt 3–10. Den totala sömntiden ökade vid båda tillfällena. Studien av Dorsey och medarbetare omfattade 141 kvinnor i perimenopaus eller postmenopaus sedan mer än 6 månader [10]. De hade alla utvecklat sin insomni under menopausen och ett inklusionskriterium var nattliga värmevallningar eller svettningar. Både vid registrering efter två veckor och vid fyra veckor hade insomningstiden minskat liksom antalet vakentillfällen, medan den totala sömntiden hade ökat. I en PSG-studie med 110 patienter, 58 procent kvinnor, av zolpidem 10 mg var påverkan på insomningstiden skiftande: Förkortning efter 2 dagars behandling för både zolpidem och placebo jämfört med baslinjedata (zolpidem –16 minuter; placebo –14 minuter), men efter fyra veckors behandling (zolpidem –7 minuter) och placebo (–15 minuter) [2].

En studie av Elie och medarbetare, med 615 patienter visade effekt på insomningstid, total sömntid och sömnkvalitet, men inte på antalet vakentillfällen [6]. Utsättningsymtomen var betydligt större än i placebogruppen, med ökad insomningstid, ökat antal vakentillfällen och förkortad total sömntid efter 28 dagars behandling med dosen 10 mg.

Fleming och medarbetares studie var en multicenter PSG-studie med zolpidem 10 mg, med 144 patienter under tre nätter. Sömnlatensen förkortades objektivt och subjektivt [4]. I en sexveckorsstudie med 75 patienter förkortades sömnlatensen för zolpidem 10 mg jämfört med placebo, med 10–15 minuter under hela studien mätt med PSG [8]. I en fyraveckorsstudie med 145 patienter med zolpidem 10 mg minskade sömnlatensen 20–30 minuter och den totala sömntiden ökade med cirka 40 minuter vid alla mättillfällen [3]. I en fyraveckors multicenterstudie med 595 patienter medförde behandling med zolpidem 10 mg minskad sömnlatens vecka ett och fyra men inte vecka två och tre, beroende

på förbättring i placebogruppen. Den totala sömntiden och sömnkvaliteten ökade alla fyra veckorna [7].

I en studie jämfördes zolpidem 10 mg med placebo under fyra veckor hos 190 patienter med, förutom insomni, ”major depression”, ”minor depression” eller dystymi, vilka alla behandlades med SSRI-preparat [9]. Sömnlatensen minskade vid skattning efter en vecka men inte efter fyra veckor. Total sömntid, sömnkvalitet och vakentillfällen/vaken tid under natten var förbättrade både efter en och fyra veckor [9]. Utsättningssymtomen var milda och övergående.

Tabell 3.2.1 Effekt av zolpidem 10 mg jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till 4 veckor.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Insomningstid (SOL)	1 199 (9 RCT) ^a	Minskar insomningstiden 10–20 minuter	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
Sömntid (TST)	1 164 (8 RCT) ^b	Ökar den totala sömntiden	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
Uppvaknanden (NAW)	10 906 (7 RCT) ^c	Minskar antalet uppvaknanden marginellt	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (–1) Bristande samstämmighet (–1)
Sömnkvalitet (SQ)	759 (6 RCT) ^d	Ökar sömnkvaliteten marginellt	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Bristande samstämmighet (–1)

^a Ware 1997, Lahmeyer 1997, Fleming 1995, Dockhorn 1996, Elie 1999, Fry 2000, Scharf 1994, Asnis 1999, Dorsey 2004 [2–10].

^b Lahmeyer 1997, Dockhorn 1996, Elie 1999, Fry 2000, Ware 1997, Scharf 1994, Asnis 1999, Dorsey 2004 [2,3,5–10].

^c Ware 1997, Lahmeyer 1997, Dockhorn 1996, Elie 1999, Fry 2000, Asnis 1999, Dorsey 2004 [2,3,5–7,9,10].

^d Dockhorn 1996, Elie 1999, Fleming 1995, Lahmeyer 1997, Scharf 1994, Asnis 1999. [3–6,8,9].

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Intermittent behandling

Intermittent behandling rekommenderas ibland för att undvika utveckling av tolerans eller missbruk. Det kan också vara att föredra vid långtidsbehandling eftersom sömnmedel ”i princip” inte ska användas för långvarig kontinuerlig behandling. Ekonomiska skäl har också anförts. Fyra studier identifierades, alla med dosen 10 mg, varav en vid behovs-studie under fyra veckor [11], en studie som jämförde intermittent behandling med kontinuerlig [12] och två som jämförde en fixerad dos zolpidem med en fixerad dos placebo [13,14].

I en vid behovs-studie med fyra veckors behandling av 245 patienter var det genomsnittliga sömnmedelsintaget 68 procent och i placebogruppen 64 procent [11]. Sömnlatens och vakentillfällen skilde inte mellan grupperna totalt, och inte heller total sömntid. De nätter då aktiv substans intogs var total sömntid dock längre för gruppen med aktiv behandling än för placebogruppen. Ökningen uppgick till 20 minuter. Placebogruppen förbättrades spontant. Sömnkvaliteten skattades högre i zolpidemgruppen och dagtröttheten var mindre [11].

Zolpidem fem nätter i veckan samt placebo två nätter i veckan jämfördes med zolpidem varje natt under två veckor hos 789 patienter [12]. Det framkom ingen skillnad mellan grupperna i skattningen av sömnen, som ansågs mycket förbättrad av 58,6 procent i den intermittenta gruppen och 65,2 procent i den kontinuerliga gruppen. Ingen skillnad visades i sömnlatens, vakentillfällen eller total sömntid mellan grupperna. Sömnlatensen minskade i medeltal 35,6 minuter i den kontinuerliga gruppen och 27,6 minuter i den intermittenta gruppen [12]. (Denna studie är inte tabellerad.)

I en studie med 163 patienter, fick en grupp 10 kapslar zolpidem att använda under en tvåveckorsperiod och en annan grupp fick 10 kapslar med placebo att använda under samma tid [13]. Genomsnittligt intag var i bägge grupperna 3,6 tabletter per vecka. Subjektiv och objektiv skattning av sömnen var bättre för zolpidem vid alla mättillfällen, även vecka 7–8. Vid jämförelse mellan alla nätter, medicinintag eller ej, var total sömntid, vakentillfällen och sömnkvalitet bättre för zolpidem i första delen av studien men inte under senare delen pga en successiv förbättring i placebogruppen [13].

I en fjärde studie som varade i 12 veckor fick 199 patienter zolpidem 3–5 gånger per vecka eller placebo. Under tablettfria nätter fanns ingen skillnad mellan grupperna men under nätter med aktiv behandling var sömnlätens, vakentillfällen och vakentid samt total sömntid bättre i zolpidemgruppen. Den globala skattningen var bättre för zolpidem hela tiden. Det fanns en tendens till dosökning i båda grupperna [14].

Tabell 3.2.2 Effekt av intermittent behandling med zolpidem 10 mg jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till 12 veckor.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Insomningstid (SOL)	607 (3 RCT) ^{a,b}	Förkortad insomningstid nätter då läkemedel togs. För nätter utan läkemedel ingen skillnad jämfört med placebo	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (–1)
Sömntid (TST)	607 (3 RCT) ^{a,b}	Förlängd sömntid nätter då läkemedel togs. För nätter utan läkemedel ingen skillnad jämfört med placebo	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (–1)
Uppvaknanden (WASO)	362 (2 RCT) ^c	Minskat antal uppvaknanden nätter då läkemedel togs. För nätter utan läkemedel ingen skillnad jämfört med placebo	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (–1)
Sömnkvalitet (SQ)	245 (1 RCT) ^d	Förbättrad sömnkvalitet samtliga nätter (upp till 4 veckor)	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie

^{a, b} Allain 2001, Walsh 2000, Perlis 2004 [11,13,14].

^c Walsh 2000, Perlis 2004 [13,14].

^d Allain 2001 [11].

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Långtidsstudier

En studie med behandling under sex veckor identifierades [8]. I denna jämfördes bl a zolpidem 10 mg med placebo. Aktiv behandling föregicks av en placeboperiod med PSG-verifikation av sömnsvärigheterna, varefter 75 patienter kvarstod av de ursprungliga 178. Sömnlatens var den huvudsakliga variabeln och denna förkortades med 10–15 minuter för zolpidem 10 mg jämfört med placebo under hela studien, mätt med PSG. Vid skattning med hjälp av intervju på morgonen var sömnlatensen förkortad enbart vecka fyra och fem, med en tendens till förkortning vecka tre och sex [8].

Utsättning

I en multicenterstudie baserad på PSG, som fokuserade på utsättnings-effekter och jämförde zolpidem 10 mg, triazolam 0,25 mg och placebo under två veckor med 22 patienter, framkom inga utsättnings effekter med zolpidem. Däremot visades sådana effekter efter utsättning av triazolam [15].

I en studie avslutades behandlingen med zolpidem 10 mg abrupt efter fem veckor. Inga utsättningsymtom framkom jämfört med placebo och inte heller några tecken på toleransutveckling [8]. I en annan studie avslutades behandling med zolpidem 10 mg, liksom med triazolam 0,5 mg och placebo efter fyra veckor. Inga utsättningsfenomen noterades i zolpidemgruppen under de tre utsättningsnätterna, varken enligt PSG eller med subjektiv skattning. Ökningen av sömnlatensen var de tre första nätterna 3–8 minuter, enligt PSG [2]. I en studie påvisades utsättnings effekter efter behandling med 10 mg zolpidem första utsättningsnatten hos 25,7 procent av patienterna, för att sjunka till 10,6 procent den sjunde natten [16]. I två andra studier framkom inga utsättnings effekter vare sig subjektivt eller med PSG [15,17]. I en studie där zolpidem 10 mg jämfördes med zopiklon 7,5 mg avslutades behandlingen efter 14 dagar [18]. Ökningen av insomningstid var för zolpidem 4,5 procent och för zopiklon 15,4 procent, jämfört med baslinjedata [18].

I en studie där utsättningseffekter studerades efter fyra veckors behandling med 10 mg, var dessa milda och övergående [9] och i en annan studie med dosen 10 mg var utsättningseffekterna obetydliga [3].

Patienter som hade behandlats i minst tre månader med zolpidem 10 mg eller zopiklon 7,5 mg deltog i en utsättningsstudie och delades in i två grupper. Den ena gruppen fortsatte med sin vanliga sömnmedelsbehandling, zopiklon eller zolpidem. I den andra gruppen utsattes sömnmedlet gradvis – första veckan den vanliga dosen, andra veckan halva dosen och tredje veckan placebo. Symtom i utsättningsgruppen var mer frekventa under vecka två och tre, 38 procent för såväl zolpidem- som zopiklongruppen, jämfört med 24 procent respektive 20 procent i behandlingsgruppen. Majoriteten av symtomen bestod av klagomål om försämrad sömn [19].

Psykomotoriska funktioner

I en ”crossover”-studie jämfördes behandling under åtta dagar hos 23 patienter med zolpidem 10 mg, zopiklon 7,5 mg och placebo. Studien innefattade test med simulerad bilkörning dagen efter sömnmedelsintag och zolpidem 10 mg skilde sig inte från placebo [20].

Tre andra studier redovisade data för zolpidem 10 mg [2,4,8], där två studier enbart jämförde med placebo, medan den tredje studien även jämförde med andra substanser. Ingen skillnad påvisades mellan zolpidem och placebo.

Biverkningar

Vanliga biverkningar som framkom i ovanstående studier var CNS-relaterade, GI-relaterade, huvudvärk, sedation, somnolens, ataxi, dåsig- het, yrsel, ångest, irritabilitet, trötthet, illamående och mardrömmar.

I en studie jämfördes zolpidem 5 mg, triazolam 0,125 mg och placebo [21]. Totala biverkningsfrekvensen var för zolpidem 63,4 procent, för triazolam 63,5 procent och för placebo 56 procent. I en annan studie med 796 patienter jämfördes zolpidem 10 mg som kontinuerlig behandling med zolpidem 10 mg i intermittent behandling (10 tabletter zolpidem

och 4 tabletter placebo under 14 nätter) [12]. Den totala biverkningsförekomsten var vid kontinuerlig behandling 32,2 procent och vid intermittent behandling 24,5 procent. I en tredje studie jämfördes zolpidem 10 mg med placebo, att tas vid behov. Förekomsten av biverkningar var 19 procent för zolpidem och 15 procent för placebo [11]. Tablettintaget var 67,6 procent respektive 64,3 procent.

I två studier jämfördes zolpidem 10 mg med placebo [3,8]. Förekomsten av biverkningar var i den ena studien för zolpidem 57 procent och för placebo 43 procent [3] och i den andra studien 50 procent för zolpidem och 58 procent för placebo [8]. I ytterligare två studier jämfördes zolpidem 10 mg mot placebo [9,10]. I den ena studien angavs enbart total biverkningsfrekvens, som var 75,2 procent [10]. I den andra studien var förekomsten av biverkningar för zolpidem 83 procent och för placebo 74 procent. Under veckan efter utsättning var förekomsten av biverkningar 39 procent för zolpidem och för placebo 43 procent [9].

I andra studier visade zolpidem 5 mg [21,22] och zolpidem 10 mg [2,5–7,20,23,24] ingen skillnad i biverkningsförekomst gentemot placebo. I en jämförelse mellan zolpidem 10 mg och zopiklon 7,5 mg hade den senare gruppen fler biverkningar [18]. I en studie jämfördes zolpidem 10 mg mot triazolam 0,25 mg och ingen skillnad framkom mellan medlen [25].

Speciella patientgrupper

Patienter med KOL sover dåligt och sjunker mer i arteriell syrgasmättnad under natten än lungfriska personer. I en studie av 24 patienter med mild till måttlig KOL och insomni jämfördes zolpidem 5 mg, zolpidem 10 mg, triazolam 0,25 mg och placebo under en natts behandling och "crossover"-design. Alla medlen var bättre än placebo och det förekom ingen påtaglig försämring av syrgasmättnaden för något sömnmedel [26].

Zolpidem 10 mg och placebo jämfördes hos institutionsboende patienter med demenssjukdom, schizofreni och andra kroniska psykiatriska tillstånd. Sömnlatensen påverkades inte under den tre veckor långa

studien medan däremot den totala sömntiden ökade och antal vakentillfällen minskade [24].

Zopiklon

Effekt

Fyra placebokontrollerade studier fyllde inklusionskriterierna, alla med dosen 7,5 mg [27–30]. I alla studier minskade sömnlåtelsen. Även antalet vakentillfällen minskade, i de studier där detta mättes [29,30]. Den totala sömntiden ökade i de studier där denna mättes [27,29] och sömnkvaliteten som skattades i samtliga studier förbättrades i tre men var oförändrad i en [28].

I studien av Chaudoir och medarbetare användes dosen 7,5 mg och behandlingstiden var sju dagar [30]. Insomningstiden förkortades med i genomsnitt 18 minuter, antalet vakentillfällen minskade och sömnkvaliteten ökade. Total sömntid mättes inte.

Elie och medarbetare uteslöt placeboresponders och 48 patienter behandlades först med zopiklon 5 mg som ökades efter en vecka till 7,5 mg [28]. Insomningstiden förkortades under de tre veckor som studien pågick. I ytterligare en studie av Elie behandlades 30 patienter med zopiklon 7,5 mg i fyra veckor. Insomningstiden minskade och den totala sömntiden ökade liksom sömnkvaliteten.

I den fjärde studien behandlades 91 patienter under fyra veckor med zopiklon 7,5 mg. Sömnlåtelsen, total sömntid och antalet vakentillfällen förbättrades jämfört med placebo [29].

Tabell 3.2.3 Effekt av zopiklon 7,5 mg jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till 4 veckor.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag	Kommentarer
Insomningstid (SOL)	194 (4 RCT) ^a	Minskar insomningstiden	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Bristande precision (-1)
Sömntid (TST)	121 (2 RCT) ^b	Ökar den totala sömntiden	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Bristande precision (-1)
Uppvaknanden (NAW)	116 (2 RCT) ^c	Minskar antalet uppvaknanden	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Bristande precision (-1)
Sömnkvalitet (SQ)	194 (4 RCT) ^d	Ökar subjektiv sömnkvalitet	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Bristande precision (-1)

^a Chaudoir 1983, Elie 1990, Elie 1983, Monchesky 1986 [27–30].

^b Elie 1983, Monchesky 1986 [27,29].

^c Chaudoir 1983, Monchesky 1986 [29,30].

^d Chaudoir 1983, Elie 1990, Elie 1983, Monchesky 1986 [27–30].

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Intermittent behandling

Inga studier påträffades.

Långtidsstudier

Ingen studie med en behandlingstid längre än fyra veckor identifierades i sökningarna.

Utsättning

I en studie med över 1 500 patienter studerades utsättningsfenomen efter 28 dagars behandling med zopiklon 7,5 mg, triazolam 0,25 mg, flunitrazepam 1 mg och placebo. Utsättningsfenomenen var lika för de tre aktiva substanserna, 46 procent, men högre för placebo, 48,5 procent. Med endast en sömnvariabel inkluderad i utsättningsbedömningen var förekomsten 15–20 procent de första 10 dagarna. Då två sömnvariabler inkluderades var förekomsten 8 procent och med tre variabler inkluderade var förekomsten 3 procent [31].

I en annan studie där zopiklon 7,5 mg jämfördes med zolpidem 10 mg utsattes medlen efter 14 dagars behandling [18]. Ökningen av insomningstid var för zopiklon 15,4 procent och för zolpidem 4,5 procent, jämfört med baslinjedata [18].

I en studie omfattande 1 002 öppenvårdspatienter som i flera år använt bensodiazepiner som sömnmedel undersöktes om tillfälligt bruk av zopiklon 7,5 till 15 mg kunde underlätta utsättandet. Cirka 29 procent av patienterna använde flunitrazepam, 20 procent använde triazolam och övriga ett flertal andra medel [32]. Studien pågick i 56 dagar varav de första 35 dagarna var substitutionsdagar och de följande 21 dagarna utsättningsdagar. Tre grupper studerades. Dels en grupp med gradvis utsättande i form av halva dosen bensodiazepin tillsammans med zopiklon 7,5 mg dag 0–14 och från dag 15 zopiklon 7,5 eller 15 mg, dels en grupp med abrupt utsättande av bensodiazepin och zopiklon 7,5 eller 15 mg dag 0–35, dels också en grupp som fortsatte med full dos av bensodiazepin men okänt för patienten (falsk substitution). Utsättnings-symtom var påtagligt vanligare i den falska utsättningsgruppen jämfört med i de andra grupperna. Biverkningar var vanligare i bägge substitutionsgrupperna jämfört med den falska substitutionsgruppen. Under utsättningsfasen försämrades sömnen i alla grupperna men mest i den falska substitutionsgruppen. Dag 56 hade den falska substitutionsgruppen oftare återupptagit sömnmedelsanvändning, 29 procent jämfört med 18 respektive 19 procent i de övriga grupperna. Gruppen med abrupt utsättande och zopiklonsubstitution visade bäst resultat. Långtidsresultaten är okända [32].

Se även den ovan refererade studien om utsättning med hjälp av zolpidem respektive zopiklon.

Psykomotoriska funktioner

I en "crossover"-studie av behandling med respektive substans under åtta dagar hos 23 patienter jämfördes zopiklon 7,5 mg med zolpidem 10 mg och placebo. Studien innefattade test med simulerad bilkörning dagen efter sömnmedelsintag. Zopiklon 7,5 mg ledde till ökat antal

kollisioner jämfört med placebo [20]. Fyra andra studier redovisade psykomotoriska data varav två enbart jämfört med placebo [33,34], medan de övriga två studierna även jämförde med nitrazepam [35,36]. I tre av studierna påvisades ingen skillnad mellan zopiklon och placebo [33,34,36]. I den fjärde studien, som jämförde zopiklon 7,5 mg med nitrazepam 5 mg under sex veckor påvisades inte heller någon skillnad mellan substanserna, men jämförelsen med placebo redovisades inte [35].

Biverkningar

Vanliga biverkningar som framkommit i ovanstående studier är bitter smak i munnen, torr mun, dåsig het, försämrad simulerad bilkörning, belagd tunga, yrsel, spänningsskänsla, svimningsskänsla och magsmärtor.

Flera studier där zopiklon 5 mg [27] och 7,5 mg [27,29,37] jämförts med placebo, har inte visat på någon skillnad i förekomst av biverkningar. I en studie hade dock zopiklon 7,5 mg fler biverkningar än placebo [38].

I en studie där zopiklon 7,5 mg jämfördes med triazolam 0,5 mg och placebo, fanns ingen skillnad i biverkningsförekomst [39]. En studie som jämförde zopiklon 7,5 mg med nitrazepam 5 mg och placebo visade ingen skillnad mellan zopiklon och placebo, medan nitrazepam hade fler biverkningar [40]. Zopiklon 7,5 mg hade fler biverkningar än zolpidem 10 mg i en studie utan placebo [18]. I en studie med 1 507 patienter som jämförde zopiklon 7,5 mg med triazolam 0,25 mg, flunitrazepam 1 mg och placebo under fyra veckor förekom spontant rapporterade biverkningar i följande andelar av de olika grupperna: 12,1 procent (zopiklon), 19,5 procent (triazolam), 16,2 procent (flunitrazepam) och 15,4 procent (placebo) [41]. Motsvarande siffror för biverkningar enligt checklista ifylld av patienten var 62,7 procent (zopiklon), 66,8 procent (triazolam), 68,3 procent (flunitrazepam) och 67,4 procent (placebo) [41].

En biverkning som genomgående var mer frekvent vid användning av zopiklon än av andra substanser är metallsmak eller konstig smak i munnen.

Speciella patientgrupper

I en studie som omfattade patienter med ”major depression” och insomni jämfördes zopiklon 7,5 mg med flunitrazepam 2 mg. Redan under den inledande placeboperioden förbättrades total sömntid och sömnkvalitet. Bägge medlen förbättrade sedan sömnvariablerna jämfört med placebo. I den globala skattningen av patient och läkare föredrog bägge zopiklon före flunitrazepam. Fler biverkningar redovisades av flunitrazepam [42].

Zopiklon 7,5 mg jämfördes med triazolam 0,5 mg och placebo hos patienter med generaliserad ångestsjukdom. Sömnlatensen förkortades för bägge substanserna jämfört med placebo under den fyra veckor långa behandlingstiden [39].

Hos patienter med generaliserad ångestsjukdom och kronisk insomni jämfördes zopiklon 7,5 mg med nitrazepam 5 mg och placebo. Under zopiklonbehandling minskade sömnlatensen mer än under behandling med nitrazepam och uppvaknandet på morgonen kändes bättre [36].

I en studie behandlades ålderdomshemsboende patienter med zopiklon 7,5 mg eller triazolam 0,25 mg, och dosen kunde ökas vid behov. Jämfört med situationen vid studiestart förbättrades alla sömnvariabler och det fanns inga skillnader mellan preparaten. Trettiofyra procent av patienterna som fick triazolam dubblade dosen, jämfört med 10 procent av de patienter som fick zopiklon [43].

Zaleplon

Effekt

Sex placebokontrollerade studier framkom med dosen 10 mg [3,8,24,44–46] och fem av dessa innehöll även dosen 5 mg [3,8,24,44,45]. I fem studier med bägge doserna, 5 och 10 mg, förkortades insomningstiden [6,7,22,45,46], två vid korttidsbehandling [45,46] och tre vid längre tids behandling [6,7,22]. Antalet vakentillfällen påverkades inte i de fem studier som skattade detta mått. Den totala sömntiden förändrades inte i fyra av studierna [6,7,44,46], men ökade i två för dosen 10 mg [22,45]. För dosen 5 mg ökade den totala sömntiden i en studie [45] men inte i de andra [6,7,22,44]. Sömnkvaliteten, skattad i fyra

studier, var oförändrad i två [6,46] och visade divergerande resultat beroende på dos i två studier [7,22].

I studien av Elie och medarbetare ingick 615 patienter som behandlades aktivt under fyra veckor [6]. Sömnlatensen förkortades under de fyra veckorna för dosen 10 mg men endast under de tre första veckorna för dosen 5 mg jämfört med placebo. Antalet vakentillfällen och total sömntid skilde sig inte jämfört med placebo för någon dos och sömnkvaliteten förbättrades endast för zaleplon 10 mg och enbart under första veckan [6].

I en multicenterstudie med 549 patienter jämfördes zaleplon 5 och 10 mg med placebo under två veckor [22]. Sömnlatensen minskade med zaleplon 10 mg båda veckorna men endast under vecka två för dosen 5 mg. Total sömntid och sömnkvalitet ökade första veckan för zaleplon 10 mg men inte under andra veckan. För zaleplon 5 mg visades ingen skillnad jämfört med placebo [22].

I en annan studie av 595 patienter under fyra veckor förkortades insomningstiden första veckan med zaleplon 5 mg och 10 mg, med 12 respektive 17 minuter [7]. Skillnaden jämfört med placebogruppen var obetydliga under senare delen av studien beroende på en successiv förbättring i placebogruppen. Ingen skillnad i total sömntid påvisades.

I en PSG-studie av Drake och medarbetare jämfördes zaleplon 10 mg med placebo (och triazolam 0,25 mg och zaleplon 40 mg) under två nätter hos 47 patienter [46]. Insomningstiden, som var huvudsaklig variabel, förkortades jämfört med placebo (zaleplon 22,5 minuter, placebo 37,5 minuter). PSG-data överensstämde med patientrapporterade data bortsett från den totala sömntiden, som förkortades enligt patientrapportering men inte mätt med PSG [46].

I en annan PSG-studie jämfördes zaleplon 5 och 10 mg med placebo (och triazolam 0,25 mg) hos 132 patienter under två veckor [44]. Sömnlatensen minskade under första delen av studien både för zaleplon 5 och 10 mg jämfört med placebo, men inte under den senare delen beroende

på en successiv förbättring i placebogrupperna. Ingen effekt visades på total sömntid eller på antalet vakentillfällen [44].

I ytterligare en PSG-studie av Walsh och medarbetare jämfördes zaleplon 5 och 10 mg med placebo (och med zaleplon 2 mg) hos 48 patienter under två nätter [45]. Sömnlatensen minskade för båda doserna, enligt såväl PSG som subjektiva data. Den totala sömntiden ökade för bägge doserna enligt PSG men endast för 10 mg dosen enligt patienternas egen skattning. Antalet vakentillfällen påverkades inte [45].

Tabell 3.2.4 Effekt av zaleplon 10 mg jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till 4 veckor.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Insomningstid (SOL)	903 (6 RCT) ^a	Förkortar insomningstiden	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
Sömntid (TST)	903 (6 RCT) ^b	Ökar sömntiden marginellt	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Bristande överensstämmelse (-1)
Uppvaknanden (NAW)	856 (5 RCT) ^c	Påverkar inte antalet uppvaknanden	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
Sömnkvalitet (SQ)	788 (4 RCT) ^d	Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	Bristande överensstämmelse (-1) Studiekvalitet (-1)

^{a, b} Drake 2000, Walsh 1998, Walsh 2000, Ancoli-Israel 1999, Fry 2000, Elie 1999 [6,7,22,44-46].

^c Walsh 1998, Walsh 2000, Ancoli-Israel 1999, Fry 2000, Elie 1999 [6,7,22,44,45].

^d Drake 2000, Ancoli-Israel 1999, Fry 2000, Elie 1999 [6,7,22,46].

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Intermittent behandling

Inga studier påträffades.

Långtidsstudier

Ingen studie med en behandlingstid längre än fyra veckor identifierades i sökningarna.

Utsättning

I en multicenterstudie omfattande 422 patienter som fick zaleplon 5 och 10 mg utsattes medlen efter 14 dagars behandling. Ingen skillnad noterades för gruppen som fick dosen 5 mg. I den grupp som fick zaleplon 10 mg var den totala sömntiden fyra minuter kortare den första utsättningsnatten jämfört med vid studiens start. Fler patienter i denna grupp ansåg att den totala sömntiden minskat under första utsättningsnatten (13 procent) jämfört med placebogrupperna (5 procent) [47].

Psykomotoriska funktioner

I en studie jämfördes zaleplon 10 mg med triazolam 0,25 mg och placebo. Ingen skillnad påvisades mellan substanserna efter två nätters behandling i tre psykometriska test [46].

I en annan studie jämfördes zaleplon 5 mg och 10 mg med placebo under 14 dagars behandling. Ett flertal test användes men ingen inverkan påvisades för någon dos vid baslinjedata, dag 4–5 och dag 16–17 [44].

Biverkningar

Vanliga biverkningar som framkom i ovanstående studier var huvudvärk, yrsel, somnolens, ataxi, buksmärta, trötthet, parestesier, faryngit, smakförändring, myalgi.

I en studie jämfördes zaleplon 10 mg med triazolam 0,25 mg och placebo [46]. Biverkningsfrekvensen var för zaleplon 14 procent, för triazolam 12 procent och för placebo 10 procent.

I en annan studie visade zaleplon 5 mg och 10 mg ingen skillnad i biverkningsfrekvens jämfört med placebo efter 28 dagars behandling [6]. I två studier visade zaleplon 5 mg och 10 mg ingen skillnad i biverkningar mot zolpidem 10 mg [7,48]. I den ena av dessa studier visades inte heller någon skillnad mot placebo [7]. I en studie visades ingen

skillnad i biverkningar mellan zaleplon 5 mg, 10 mg, zolpidem 5 mg och placebo [22].

Speciella patientgrupper

Inga studier identifierades.

Triazolam

Effekt

Fem placebokontrollerade studier framkom, en med dosen 0,125 mg [21], tre med dosen 0,25 mg [28,44,46] och en med dosen 0,5 mg [2].

I de tre studier som använde dosen 0,25 mg förkortades insomningstiden i samtliga [28,44,46]. Antalet vakentillfällen minskade i den enda studien där detta bestämdes [44] och den totala sömntiden ökade i de två studier där detta mättes [44,46], medan sömnkvaliteten inte påverkades i den enda studie där detta mättes [28].

Studien av Elie startade med triazolam 0,125 mg som efter en vecka ökades vid behov till 0,25 mg [28]. Jämförelse gjordes med zopiklon 5 mg som efter en vecka ökades till 7,5 mg, och placebo. Placeboresponders exkluderades innan studien startade, som sedan pågick i tre veckor. Fyrtioåtta patienter deltog. Sömnlatensen minskade och det fanns en tendens till ökning av sömnkvaliteten [28].

I en PSG-studie av Drake jämfördes triazolam 0,25 mg med placebo under två nätter hos 47 patienter [46]. Insomningstiden förkortades jämfört med placebo (triazolam 27,5 minuter, placebo 37,5 minuter), och den totala sömntiden förlängdes (triazolam 408 minuter, placebo 391 minuter) [46].

I en annan PSG-studie jämfördes triazolam 0,25 mg med placebo hos 132 patienter under 2 veckor [44]. Sömnlatensen minskade och den totala sömntiden ökade jämfört med placebo under första delen av studien, men inte under den senare delen beroende på en successiv förbättring i placebogruppen. Subjektiva data stämde med PSG-data. Det subjektivt skattade antalet vakentillfällen minskade under senare delen av studien [44].

I en utsättningsstudie där även sömndata före utsättning presenterades minskade sömnlåten med 55 minuter i en grupp och med 24 minuter i en annan grupp efter behandling med triazolam 0,5 mg [49]. Total sömntid ökade på motsvarande sätt med 1,0 och 0,76 timmar och antalet vakentillfällen minskade med 0,6 och 0,9 per natt. Alla skattningar gjordes med frågeformulär och skalor av VAS-typ [49].

Tabell 3.2.5 Effekt av triazolam 0,25 mg jämfört med placebo vid behandling av insomni i upp till 3 veckor.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Insomningstid (SOL)	223 (3 RCT) ^a	Minskar insomningstiden	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Bristande precision (-1)
Sömntid (TST)	179 (2 RCT) ^b	Ökar total sömntid	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	Bristande precision (-1)
Uppvaknanden (NAW)	132 (1 RCT) ^c	Möjlig påverkan av antalet uppvaknanden	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie
Sömnkvalitet (SQ)	44 (1 RCT) ^d	Möjlig påverkan av sömnkvalitet	Otillräckligt ⊕○○○	Endast en studie

^a Elie 1990, Drake 2000, Walsh 1998 [28,44,46].

^b Drake 2000, Walsh 1998 [44,46].

^c Drake 2000 [44].

^d Elie 1990 [28].

RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Intermittent behandling

Inga studier identifierades.

Långtidsstudier

Inga studier med en behandlingstid längre än fyra veckor påträffades.

Utsättning

Efter fyra veckors behandling med triazolam 0,5 mg eller zolpidem 10 mg utsattes medlen. Triazolam 0,5 mg medförde vid utsättande en markant ökning av sömnlåten, med 47 respektive 22 minuter den första och andra natten, och minskad sömneffektivitet. Placebogruppen behöll sin förbättrade sömn under utsättningsperioden [2].

Tjugotvå patienter studerade med PSG behandlades med triazolam 0,25 mg eller zolpidem 10 mg under 14 dagar. Vid utsättande försämrades de som fått triazolam i flera sömnvariabler första utsättningsnatten. VAS-data stämde med PSG-data [15].

I en PSG-studie jämfördes utsättningseffekter efter 14 dagars behandling med triazolam 0,125 mg och 0,25 mg. Förlängningen av sömnlåten och minskningen av den totala sömntiden vid utsättning var för triazolam 0,125 mg 10,4 minuter respektive 19 minuter och för triazolam 0,25 mg 22,9 minuter respektive 15,9 minuter [50].

I den under avsnittet om zopiklon refererade utsättningsstudien med över 1 500 patienter var förekomsten av utsättningsfenomen för triazolam 0,25 mg 46 procent (placebo 48,5 procent) [31].

Abrupt eller gradvis utsättande av triazolam 0,5 mg studerades hos patienter med primär insomni. Hos en grupp utsattes medlet abrupt efter en veckas behandling, hos en annan grupp gavs behandling ytterligare tre nätter och avbröts sedan abrupt och hos en tredje grupp gavs, efter en vecka med triazolam 0,5 mg, 0,25 mg under två nätter och sedan två nätter med triazolam 0,125 mg och sedan placebo. I de två abrupta utsättningsgrupperna uppträdde utsättningsfenomen, särskilt första natten, med en ökning av sömnlåten med 57 minuter, en minskning av den totala sömntiden med 1,4 timmar och en ökning av antalet vakentillfällen med 1,2, allt jämfört med situationen vid studiestart. Man såg en återgång till ursprungliga värden efter 2–3 placebonätter. I gruppen med gradvis utsättning fanns inga påtagliga förändringar under den gradvisa minskningen eller under de avslutande placebonätterna [49].

Hos en grupp med 139 patienter som använt bensodiazepiner i många år jämfördes en interventionsgrupp med en grupp som fick fortsätta sin vanliga behandling. Endast 23 procent av patienterna använde bensodiazepiner för insomni. Övriga använde det mot ångest (65 procent) och mot depression (10 procent) [51]. Tjugo procent hade en dos motsvarande mer än 10 mg diazepamkvivalenter per dag. Interventionen bestod av information kring bensodiazepiner – problem vid användande, symtom under användning, abstinensproblem – och positiv förstärkning med syfte att minska dosen med 10–25 procent varannan vecka. Den genomsnittliga interventionstiden var 2,6 månader. Vid 12 månaders uppföljning hade 45,2 procent i interventionsgruppen slutat helt jämfört med 9,1 procent i den andra gruppen. I interventionsgruppen hade 21,9 procent av patienterna minskat dosen av bensodiazepiner med mer än hälften jämfört med 16,7 procent i den andra gruppen. Andelen som fortsatte att använda bensodiazepiner uppgick till 20,1 procent i interventionsgruppen och 71,3 procent i den andra gruppen. Utsättningsfenomenet i interventionsgruppen bestod av insomni i 20,5 procent, ångest i 15 procent och irritabilitet i 13,6 procent [51].

Se även den refererade utsättningstudien under avsnittet om zopiklon, med 1 002 patienter i öppenvården som var fleråriga användare av bensodiazepiner som sömnmedel och där man undersökte om tillfälligt bruk av zopiklon 7,5 till 15 mg kunde underlätta utsättandet [32].

Psykomotoriska funktioner

I en studie jämfördes triazolam 0,25 mg med zaleplon 10 mg och placebo. Ingen skillnad noterades mellan substanserna i tre psykometriska test efter två nätters behandling [46]. I tre andra studier jämfördes triazolam 0,25 mg och 0,5 mg mot zolpidem, zaleplon, nitrazepam och placebo [2,44,52]. Ingen skillnad visades i psykomotorisk funktion mellan triazolam och placebo.

Biverkningar

Vanligt förekommande biverkningar i studierna ovan var CNS-relaterade biverkningar, sänkt vakenhet, talsvårigheter, dåsighet, mardrömmar, yrsel och huvudvärk.

I en studie jämfördes triazolam 0,125 mg, zolpidem 5 mg och placebo [21]. Totala biverkningsfrekvensen var för triazolam 63,5 procent, zolpidem 63,4 procent och för placebo 56 procent. I en annan studie jämfördes triazolam 0,25 mg med zaleplon 10 mg och placebo [46]. Biverkningsförekomsten var för triazolam 12 procent, för zaleplon 14 procent och för placebo 10 procent. I en studie som jämförde triazolam 0,25 mg med zaleplon 5 och 10 mg, var biverkningsförekomsten 55 procent för triazolam, 35 procent för zaleplon 5 mg och 42 procent för zaleplon 10 mg [44]. I andra studier varierande biverkningsförekomsten för triazolam 0,25 mg från 19 procent [41] till 56 procent [53]. Motsvarande siffror för placebo var 15 och 14 procent.

I biverkningsstudien med 1 507 patienter, där man jämförde zopiklon med triazolam 0,25 mg, flunitrazepam och placebo under fyra veckor uppgick andelen spontant rapporterade biverkningar till 19,5 procent för triazolam och 15,4 procent för placebo [41]. Motsvarande siffror för biverkningar enligt checklista ifylld av patienten var 66,8 procent för triazolam och 67,4 procent för placebo [41].

I en studie där patienterna kunde öka dosen till optimal verkan varierade dosen triazolam 0,26–0,30 mg och dosen för jämförelsesubstansen flunitrazepam 2,11–2,36 mg. Flunitrazepam hade fler biverkningar än triazolam [54].

Speciella patientgrupper

I studien av patienter med KOL medförde behandling med triazolam 0,25 mg en förbättring av sömnen jämfört med placebo [26].

Hos inneliggande patienter med ångest, depression och insomni jämfördes triazolam 0,5 mg med placebo i en nittiodagarsstudie. Sömnvariablerna – sömnlåtens, vakentillfällena och total sömntid – förbättrades jämfört placebo [55]. Sömnkvaliteten mättes inte.

I en studie jämfördes triazolam 0,5 mg med zopiklon 7,5 mg och placebo hos patienter med generaliserad ångestsjukdom. Sömnlåtensen förkortades för bägge substanserna jämfört med placebo under den fyra veckor långa behandlingstiden [39].

I en studie behandlades patienter boende på ålderdomshem med zopiklon 7,5 mg eller triazolam 0,25 mg och dosen kunde ökas vid behov. Jämfört med situationen vid studiestart förbättrades alla sömnvariabler och det förelåg inga skillnader mellan preparaten. Trettiofyra procent av de patienter som fick triazolam dubblade dosen jämfört med 10 procent av dem som fick zopiklon [43].

Flunitrazepam

Effekt

Rekommenderad dos är upp till 2 mg. Två studier identifierades men båda bedömdes vara av låg kvalitet.

Intermittent behandling

Inga studier påträffades.

Långtidsstudier

Inga studier påträffades.

Utsättning

I utsättningsstudien som refererats i avsnittet om zopiklon med över 1 500 patienter, förekom utsättningsfenomen efter 28 dagars behandling med flunitrazepam 1 mg hos 46 procent jämfört med 48,5 procent i placebogrupperna [31].

Psykomotoriska funktioner

Flunitrazepam 2 mg jämfördes i en studie med zolpidem 20 mg och placebo under fem dagars behandling. Ingen påverkan på funktion i form av ordminnestester rapporterades. Patienterna hade alla insomni och var dessutom psykiskt sjuka med depression, ångest och hypokondri, vilket kan förklara de höga sömnmedelsdoserna [56].

Biverkningar

Vanliga biverkningar som framkom i de genomgångna studierna var depression, yrsel, dåsighet, ledbesvär, diarré, huvudvärk, illamående, talstörning, svaghetskänsla och bensvagheter.

I en studie som jämförde flunitrazepam 1 mg med zopiklon 5 mg och placebo, var förekomsten av biverkningar 50 procent, 48 procent respektive 57 procent [57]. I en annan studie, också med flunitrazepam 1 mg, var förekomsten av spontant rapporterade biverkningar 16 procent och för placebo 15 procent. För angivna biverkningar enligt checklista var förekomsten 68,3 procent (flunitrazepam) och 67,4 procent (placebo) [41]. I en jämförelse mellan flunitrazepam och triazolam kunde patienterna öka dosen till optimal verkan och den genomsnittliga dosen av flunitrazepam var 2,11–2,36 mg och för triazolam 0,26–0,30 mg [54]. Biverkningsförekomsten var större för flunitrazepam än för triazolam [54]. I en studie som jämförde flunitrazepam 2 mg med zopiklon 7,5 mg uppvisade gruppen som fått flunitrazepam fler biverkningar [42].

Speciella patientgrupper

Hos kvinnor vårdade ineliggande med dystymi, ångest och hypokondri jämfördes flunitrazepam 2 mg med zolpidem 20 mg och placebo. Bägge substanserna förbättrade sömnen och det fanns ingen skillnad mellan medlen, inte heller vad gäller påverkan på minne och psykomotorik [56].

I en studie av patienter med ”major depression” och insomni jämfördes flunitrazepam 2 mg med zopiklon 7,5 mg [42]. Redan under den inledande placeboperioden förbättrades total sömntid och sömnkvalitet. Bägge medlen förbättrade sedan sömnvariablerna jämfört med placebo. I den globala skattningen av patient och läkare föredrog bägge zopiklon framför flunitrazepam [42].

I en studie av äldre patienter med huvudsakligen demensdiagnos jämfördes flunitrazepam 1 mg, nitrazepam 5 mg och placebo. Sömnlatensen minskade för bägge medlen, mest för flunitrazepam. Den totala sömntiden ökade för bägge medlen medan antal vakentillfällen inte påverkades jämfört med placebo [58].

Nitrazepam

Effekt

Rekommenderad dosering är 5 och 10 mg. Fyra studier identifierades, alla med 5 mg, men samtliga bedömdes vara av låg kvalitet.

Intermittent behandling

Inga studier påträffades.

Långtidsstudier

Två studier påträffades, men båda bedömdes vara av låg kvalitet. Studierna omfattade 6 respektive 24 veckors behandling. Det vetenskapliga underlaget medger inga säkra slutsatser.

Utsättning

I en studie utsattes nitrazepam 5 mg, lormetazepam 2 mg och placebo efter 24 veckors behandling. Efter utsättning ökade sömnlåten och sömnkvaliteten försämrades för båda de aktiva substanserna. Utsättningsfenomenen var mest uttalade den fjärde natten efter utsättandet av nitrazepam men var iakttagbara upp till tre veckor efter utsättandet [59]. Se även tidigare refererade studier [32,51].

Psykomotoriska funktioner

I tre studier jämfördes nitrazepam 5 mg med zopiklon, triazolam och placebo [35,36,52]. I två studier fanns ingen skillnad gentemot placebo [36,52] medan man i den tredje studien fann att nitrazepam försämrade uppmärksamheten jämfört med placebo [35].

Biverkningar

Vanliga biverkningar som framkom i studierna var sedation dagtid, nervositet, rastlöshet, huvudvärk, muskelsvaghet, försämrad koordination, illamående, förstoppning, koncentrationssvårigheter och torrhet i munnen.

I två studier jämfördes nitrazepam 5 mg med zopiklon 7,5 mg, triazolam 0,25 mg och placebo. Ingen skillnad i förekomst av biverkningar noterades [35,52]. I en studie medförde behandling med nitrazepam 5 mg mer sedation än med zopiklon 7,5 mg [36].

Speciella patientgrupper

Hos patienter med generaliserad ångestsjukdom och kronisk insomni jämfördes zopiklon 7,5 mg med nitrazepam 5 mg och placebo. Under zopiklonbehandling minskade sömnlåten mer än under behandling

med nitrazepam och uppvaknandet på morgonen kändes bättre [36]. Se även tidigare refererad studie [58].

Klometiazol

Effekt

Tre studier identifierades men samtliga bedömdes vara av låg kvalitet. Klometiazol var bättre än placebo för de flesta studerade sömnvariabler. Klometiazol förskrivs i liten omfattning, på speciella indikationer och ska användas endast i slutenvård.

Intermittent behandling

Studier saknas.

Långtidsstudier

Studier saknas.

Utsättning

Studier saknas.

Psykomotoriska funktioner

Studier saknas.

Biverkningar

Studier saknas.

Speciella patientgrupper

Studier saknas.

Utsättning av sömnmedel – generella aspekter

I många fall går utsättning av sömnmedel bra och det gäller ofta för patienter med kort behandlingstid och med måttliga doser. Försämrad sömn efter utsättning av sömnmedel, utsättningsfenomen, kan yttra sig som förlängd sömnlåten, minskad total sömntid, ökat antal vaken-tillfällen, försämrad dagtidfunktion, trötthet och ångest [2,31,47].

Utsättning med hjälp av KBT behandlas i Kapitel 3.5 Psykologisk behandling.

I en studie inkluderande patienter som använt bensodiazepiner, zopiklon eller zaleplon under många år undersöktes vad som kännetecknade patienter som lyckats avsluta behandlingen, jämfört med dem som inte lyckats [61]. En grupp genomgick gradvis utsättning genom att minska dosen med 25 procent varannan vecka och en annan grupp fick dessutom självhjälps-KBT. Ingen skillnad i resultat mellan grupperna kunde påvisas. Efter avslutad intervention kunde patienterna delas in i tre grupper, en grupp som hade slutat med sömnmedel men återfallit någon gång inom sex månader, en annan grupp som inte blev sömnmedelsfri och en tredje grupp som var sömnmedelsfri. Mindre än en tredjedel av patienterna som genomgick gradvis utsättning, med eller utan självhjälps-KBT, uppnådde och upprätthöll sömnmedelsfrihet sex månader efter interventionen. De som förblev sömnmedelsfria efter sex månader kännetecknades av mindre allvarlig insomni, mindre ångest, bättre självskattad hälsa och högre tilltro till den egna förmågan att avstå från sömnmedel. Patienter som använde mer än ett sömnmedel, upplevde förvärring av sömnsvårigheterna, utsättningsymtom och psykologisk stress. De hade också låg tilltro till den egna förmågan att avstå från sömnmedel under utsättning och behövde extra uppmärksamhet för att lyckas sluta [61].

Påverkan på psykomotoriska funktioner – jämförelse mellan olika substanser

Nedan redovisade studier omfattar endast tester dagen efter intag av sömnmedlet, samtliga patienter har insomni. I studier som använt olika doser, har dessa redovisats för att visa eventuella doskillnader.

Tabell 3.2.6 Inverkan på psykomotorisk funktion av olika substanser.

Referens	Jämförda substanser, dos i mg	Typ av test	Behandlingstid	Resultat
Fleming 1995 [4]	Zolpidem 10 Zolpidem 20 Placebo	DSST, SCT	3 dagar	Ingen skillnad
Scharf 1994 [8]	Zolpidem 10 Zolpidem 15 Placebo	DSST, DSCT	35 dagar	Ingen skillnad

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.6 fortsättning

Referens	Jämförda substanser, dos i mg	Typ av test	Behandlingstid	Resultat
Ware 1997 [2]	Zolpidem 10 Triazolam 0.5 Placebo	DSST, SCT	28 dagar	Ingen skillnad
Herberg 2002 [34]	Zopiklon 7, 5 Placebo	Uppmärksamhet, koordination, precision	14 dagar	Ingen skillnad
Ponciano 1990 [33]	Zopiklon 7, 5 Placebo	CFF, CRT, LC	3 veckor	Ingen skillnad
Staner 2005 [20]	Zopiklon 7, 5 Zolpidem 10 Placebo	Simulerad bilkörning	8 dagar	Zolpidem oförändrat; zopiklon försämrade
Agnoli 1989 [36]	Zopiklon 7, 5 Nitrazepam 5 Placebo run-in	TPAT	2 veckor	Zopiklon oförändrat jämfört med placebo, nitrazepam försämrade
Walsh 1998 [44]	Zaleplon 5 Zaleplon 10 Placebo	DSST, CRT m fl	14 dagar	Ingen skillnad
Drake 2000 [46]	Zaleplon 10 Triazolam 0,25 Placebo	DSST m fl	2 dagar	Ingen skillnad

CFF = "Critical flicker fusion threshold"; CRT = "Choice reaction time" (Reaktionstid); DSCT = "Digit Symbol Copying Test"; DSST = "Digit Symbol Substitution Test"; LC = "Letter cancellation"; SCT = "Symbol Copying Test"; TPAT = Uppmärksamhetstest

Som framgår av tabellen medförde zopiklon 7,5 mg försämrade simulerad bilkörning jämfört med placebo [20].

Biverkningar – jämförelse mellan olika substanser

Vissa studier redovisar inte biverkningar, andra nämner milda och övergående biverkningar, ytterligare andra uppger att det inte finns någon påtaglig skillnad mellan de studerade medlen eller jämfört med placebo. Som regel redovisas endast de mest frekventa biverkningarna eller de

som förekommer över en viss procentnivå eller varit anmärkningsvärda på annat sätt. Det kan noteras att även placebogruppen uppger biverkningar, men ofta i en frekvens som är lägre än för den aktiva substansen.

Tabell 3.2.7 Sammanfattning av studier där de mest frekventa typerna av biverkningar angivits.

Substans	Typ av biverkan
Zolpidem	CNS-relaterade, GI-relaterade, huvudvärk, sedation, somnolens, ataxi, dåsighet, yrsel, ångest, irritabilitet, trötthet, illamående, mardrömmar
Zopiklon	Bitter smak i munnen, torr mun, dåsighet, försämrad simulerad bilkörning, belagd tunga, yrsel, spänningskänsla, svimningskänsla, magsmärtor
Zaleplon	Huvudvärk, yrsel, somnolens, ataxi, buksmärtor, trötthet, parestesier, faryngit, smakförändring, myalgi
Triazolam	CNS-relaterade, sänkt vakenhet, talsvårigheter, dåsighet, mardrömmar, yrsel, huvudvärk
Flunitrazepam	Depression, yrsel, dåsighet, ledbesvär, diarré, huvudvärk, illamående, talstörning, svaghetskänsla, bensvagh
Nitrazepam	Sedation dagtid, nervositet, rastlöshet, huvudvärk, muskelsvagh, försämrad koordination, illamående, förstoppning, koncentrationssvårigheter, torrhet i munnen

Nedanstående tabell visar jämförelser mellan olika substanser och placebo beträffande förekomst av biverkningar där procentsiffror angivits. Procentuella skillnader mellan olika substanser är svårtolkade eftersom arten eller svårighetsgraden av biverkningarna inte anges. Vissa biverkningar som förekommer i låg frekvens kan vara svårare att tolerera än andra mer frekventa biverkningar.

I flera studier förekommer högre doser än de i Sverige rekommenderade men sådana doser har inte tagits med i bedömningen av hypnotisk effekt. Däremot redovisas de här för att visa eventuellt samband mellan biverkningsförekomst och dos.

Tabell 3.2.8 Förekomst av biverkningar av olika läkemedel (%).

Läkemedel, mg																
Zaleplon					Zolpidem				Triazolam		Zopiklon		Nitra- zepam	Fluni- traze- pam	Pla- cebo	Refe- rens
5	10	20	40	60	5	10	15	20	0,125	0,25	5	7,5	5	1		
76	74	79				83									78	[7]
56	59				63										56	[22]
59	73	61				64									63	[6]
	14	9	28	26						12					10	[46]
48	40														51	[47]
35	42									55					38	[44]
					83										74	[9]
											48			50	57	[57]
						43									43	[5]
						40		65							43	[4]
												20			11	[38]
										19		12		16	15	[41]
												20			11	[37]
						57	70								43	[3]
					63				64						56	[21]
										56					14	[53]
					16	11				21						[62]
						21				22						[25]
						50	52								58	[8]
												49	29			[35]
						31						45				[18]
										38		35				[43]

Som framgår varierar biverkningsförekomsten för samma substans och i samma dos mellan olika studier. Detta kan bero på olikheter i de studerade populationerna och vilken metod som använts för registreringen av biverkningar, såsom patientens egna angivna, enligt förtryckt formulär eller genom utfrågning dagen efter. Placebogruppen uppger som regel en lägre frekvens av biverkningar.

3.2.5 Diskussion

Den första frågeställningen för den här genomgången, nämligen vilken inverkan behandling av insomni med hypnotika har på olika patientrelaterade effektmått, kan besvaras någorlunda tillfredsställande. Zolpidem 10 mg, zopiklon 7,5 mg, zaleplon 10 mg, triazolam 0,25 mg påverkar de olika sömnmåtten i varierande grad och med olika starkt vetenskapligt underlag.

I olika studier påverkades de sömnrelaterade måtten i olika utsträckning. Det kan bero på vilken typ av frågeformulär, skattningsskalor eller intervju-teknik som använts. I vissa använda instrument förekommer inte alla variabler eller så är de definierade på annat sätt och går då inte att direkt översätta till något av de mått vi studerat. Det har angetts både dålig till måttlig korrelation mellan objektiva mått och subjektiva mått vid insomni [41].

Dosens storlek har spelat roll och vid låg dos fanns ibland effekt endast för enstaka sömnvariabler. Dosen vid den högre substansen hade effekt på alla studerade parametrar [14,21,47,51,63–65]. Det är viktigt att man använder ekvipotenta doser vid jämförelse mellan olika substanser.

Patientselektionen kan variera och kan tänkas inverka på resultaten. Patienter kan rekryteras från sömncentra, via tidningsannonser eller via vårdcentraler eller privatpraktiker [5,6,8–11,22,45,66]. Vissa studier har mycket väldefinierade patienter, screenade med PSG, med en väl manifesterad insomni och där placeboresponders är borttagna [8,28,46,66]. Andra studier har sannolikt en hel del patienter med sekundär insomni, framför allt studier med äldre patienter och med patienter boende på sjukhem eller i särskilda boendeformer [24,27,28].

Socioekonomisk status, andelen kvinnor och bortfall efter inklusion kan skilja mellan olika studier. Bortfallet är ibland, men inte alltid, större i placebogruppen än i den aktivt behandlade gruppen. Långtidsstudier kan ha större bortfall än korttidsstudier. Ibland redovisas resultaten beträffande effekt som per protokoll, medan däremot biverkningarna redovisas enligt ”intention to treat” (ITT).

Placeboeffekten kan vara påfallande och i flera studier försvann skillnaden mellan aktiv substans och placebo under senare delen av studien beroende på att placebogruppen förbättrades successivt [13,21,44,67,68]. Ett annat exempel på placeboeffekten är att även den gruppen rapporterar biverkningar, om än som regel i lägre frekvens än för aktiv substans [21,44].

Metodologiskt har det skett en stor utveckling från 1970-talet och fram till efter år 2000 och senare studier. Särskilt studier med de senare tillkomna substanserna, z-preparaten, är som regel av högre kvalitet än tidigare studier med bensodiazepiner. Ett undantag är triazolam som i några studier med de nyare medlen använts som aktiv kontroll tillsammans med substansen ifråga och placebo [2,21,46]. Vid bedömning av sömnkvalitet har endast de studier beaktats som använt sig av uttrycken ”sleep quality” eller ”quality of sleep”.

Sömnmedel bör helst användas endast för korttidsbehandling, upp till en månad, och om möjligt inte kontinuerligt utan bara vid behov. Erfarenheten visar dock att för vissa patienter som har nytta av det kan behandlingen bli långvarig. Långtidsbehandling har här definierats som behandling längre tid än fyra veckor. Det saknas vetenskapligt underlag för långtidseffekt för alla här studerade substanser.

Intermittent behandling kan vara ett alternativ för de patienter som behöver sömnmedel för längre tids bruk. Denna typ av behandling har enbart studerats för zolpidem 10 mg och under tider från 2 till 12 veckor [11–13]. Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att zolpidem i dosen 10 mg förkortar insomningstiden, ökar den totala sömntiden och minskar antalet vakentillfällen vid intermittent behandling. Det har

diskuterats om denna typ av behandling kan minska utveckling av tolerans och beroende, men studier om detta saknas [69].

Den andra frågeställningen, nämligen vilken inverkan behandling med hypnotika har på dagtidfunktion, hälsa och livskvalitet, kan inte besvaras. Mått på dagtidsbesvär eller dagtidfunktion förekommer sällan i studierna. Detta är egentligen egendomligt, eftersom det är ett kriterium på insomni. Istället har som inklusionskriterier vid sömnmedelsstudier endast krävts, förutom definition enligt DSM-III, DSM-IV, ICD-10 eller motsvarande, att mått på insomningstid, vakentillfällen/vakentid och total sömntid legat utanför vissa angivna ramar under viss tid. Ibland har kvarstående sömnighet efter uppvaknande på morgonen angetts som mått på försämrad dagtidfunktion [63]. Andra gånger har sammansatta mått använts, t ex ett par nattsömnvariabler tillsammans med en dagtidsvariabel. Patienter som har positiva förändringar av dessa har kallats ”responders” medan patienter som haft mindre nytta av sömnmedlet kallats ”non-responders” [41,64]. Avsaknad av en gemensam standard för bedömning av effekt vid sömnmedelsbehandling försvårar jämförelser.

Den tredje frågeställningen var vilka komplikationer och biverkningar som är förenade med hypnotikabehandling. Alla här studerade sömnmedel har biverkningar och förekomsten varierar för samma substans och i samma dos mellan olika studier. Exempelvis varierade biverkningsförekomsten för zolpidem 10 mg från 11 procent till 83 procent [7,62], och för zopiklon 7,5 mg från 12 procent till 49 procent [35,41]. Olika populationer och olika metoder för registrering av biverkningar – spontant rapporterade, enligt förtryckt formulär, genom utfrågning – kan förklara skillnaderna. Placebogruppen har som regel en lägre frekvens av biverkningar, men ibland med stora skillnader mellan olika studier, från 11 procent till 78 procent [7,37]. En speciell biverkan av zopiklon var bitter smak eller metallsmak. I övrigt är biverkningspanoramata mycket varierat men vanliga symtom är sedation, yrsel och trötthet. Paradoxa reaktioner på bensodiazepiner, som uppges förekomma hos mindre än 1 procent av de behandlade patienterna, finns inte med i de studerade publikationerna och presenteras ofta som fallbeskrivningar [65].

CNS-biverkningar såsom sedation, yrsel och dåsighet, kan vara farligt för viss aktivitet, exempelvis bilkörning, dagen efter intag. Psykometriska test, av enkelt eller sammansatt slag, har använts för att försöka bedöma påverkan på komplexa funktioner som bilkörning. Zolpidem 10 mg [20] och zaleplon 10 mg [46] påverkade inte psykomotorisk funktion, medan zopiklon 7,5 mg försämrade simulerad bilkörning [20]. I några översiktsartiklar, som inte handlade om insomni, bedömdes zolpidem 10 mg inte påverka körförmågan dagen efter intag [70,71] vilket däremot zopiklon 7,5 mg gjorde [70–72]. Det är oklart om försökspersonerna i dessa studier hade insomni.

Flera studier har visat att utsättning av sömnmedel går lättare när dosen trappas ned långsamt än vid ett abrupt utsättande. Några studier visade också att successiv nedtrappning i kombination med KBT var gynnsam för långtidsprognosen, dvs att klara sig utan sömnmedel under avsevärd tid framåt [61,73]. Se även Kapitel 3.5 Psykologisk behandling.

Alla utsättningsstudier omfattade patienter som själva ville sluta med sömnmedel. I en studie med successiv utsättning av sömnmedel i kombination med KBT, lyckades den patientgrupp bäst som hade högre benägenhet att avstå från sömnmedel [61]. Det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av olika utsättningsstrategier är otillräckligt. Utsättningsfenomen förekommer även vid utsättning av placebo och har förklarats med psykologiska orsaker [31].

I en metaanalys som omfattade 24 studier av bensodiazepinbesläktade medel (zolpidem, zopiklon, zaleplon) och bensodiazepiner, fann man att sömnkvaliteten och den totala sömntiden ökade i genomsnitt med 25,2 minuter samt att antalet vakentillfällen minskade jämfört med placebo [74]. Kognitiva biverkningar var nästan fem gånger vanligare i behandlingsgrupperna jämfört med placebogrupperna, psykomotoriska biverkningar 2,6 gånger vanligare. Dagtrötthet, som egentligen ska lindras av sömnmedelsbehandling, var 3,8 gånger vanligare i behandlingsgrupperna. Konklusionen blev att fördelarna med dessa medel inte nödvändigtvis uppväger den ökade risken, särskilt om patienten har ytterligare riskfaktorer för kognitiva eller psykomotoriska biverkningar

[74]. Det kan noteras att denna metaanalys inkluderar studier som av kvalitetsskäl exkluderats i vår genomgång.

En annan metaanalys, av 105 studier, bekräftade att både bensodiazepiner och bensodiazepinbesläktade substanser har effekt på insomningstid, mätt både subjektivt och med PSG. En försiktig konklusion blev att de nyare bensodiazepinbesläktade substanserna förefaller säkrare än de äldre bensodiazepinerna [1]. Andra översikter från senare år framhåller att skillnaderna mellan de nyare preparaten är små [75], att de troligen är något säkrare än bensodiazepiner [1,76] och erbjuder vissa farmakologiska fördelar jämfört med bensodiazepinerna [63]. Andra anser att de bensodiazepinbesläktade medlen inte erbjuder några påtagliga fördelar ur effektsynpunkt [77,78].

3.2.6 Hälsöekonomiska aspekter

Inga studier av tillräcklig relevans har identifierats.

3.2.7 Kunskapsluckor, framtida forskningsområden

Här sammanfattas ett antal frågor som inte kunnat besvaras och några områden där det framstår som angeläget att initiera forskning.

Kunskapsluckor

- Hur påverkas kognition, psykomotorik och ADL-förmåga hos äldre personer av långvarigt sömnmedelsbruk?
- Hur är effekten av läkemedelsbehandling för kronisk insomni vad gäller livskvalitet och dagtidsfunktion?
- Hur är säkerheten och effekten av sömnmedelsbehandling vid behandling av kronisk insomni hos sårbara personer såsom äldre?
- Hur ska insomni hos ”äldre-äldre” patienter lämpligen behandlas?

- Vad är en kliniskt signifikant effekt, i förkortad insomningstid, minskat antal vakentillfällen, ökad total sömntid, ökad sömnkvalitet eller förbättrad dagtidfunktion?
- Vilka sömnmedel kan användas vid långtidsbruk?
- Vilka biverkningar är mer tolerabla och vilka är mindre tolerabla?

Framtida forskningsområden

- Det behövs bättre, helt strikta definitioner av insomni för att kunna jämföra olika studier (DSM och ICD är ganska vaga).
- Ett allmänt accepterat och använt skattningsformulär för den subjektiva bedömningen av sömnen bör utvecklas.
- Det behövs en enhetlig allmänt accepterad definition av sömnkvalitet.
- Strategier för att undvika eller minimera långtidsbehandling med sömnmedel behöver utvecklas.
- Test för psykomotorisk påverkan av sömnmedel, med god vardagsvaliditet, såsom simulerad eller verklig bilkörning, måste inkluderas i framtida sömnmedelsstudier.
- Det finns ett behov av långvariga prospektiva studier av behandling med sömnmedel för att värdera nytta och risker på lång sikt.

Tabell 3.2.9 En kortfattad sammanställning av de tabellerade studierna uppställda efter substans och dos. För varje studie anges författare, antal patienter (n), behandlingstid, och medelvärde och standarddeviation för insomningstid (SOL), vakentillfällen (NAW), total sömntid (TST) och sömnkvalitet (SQ) för respektive substans och placebo (P).

Författare, år, referenser Studiedesign	n	SOL		NAW		TST		SQ		Tid
		Substans	P	Substans	P	Substans	PI	Substans	P	
Zolpidem 10 mg. Mean/SD										
Fry, 2000 [7] RCT, DB, MC, PG	595	47 ²	50 ²	1,50	2,0	384,4	360,0	3,29	3,57	2 veckor
		36 ²	48 ²	1,67	1,71	392,9	364,3	3,15	3,43	4 veckor
Elie, 1999 [6] RCT, DB, MC, PG	615	37 ²	48 ²	2	2	387	359	3,6	3,9	2 veckor
		37 ²	37 ²	2	2	400	377	3,4	3,8	4 veckor
Ware, 1997 [2] RCT, DB, MC, PG, PSG ^{3,4}	99	-16/5	-14/5	0/1	1/0	NA		NA		Dag 1–2
		-7,6/6	-15/5	-1/1	-1/1	NA		NA		Dag 27–28
Lahmeyer, 1997 [3] RCT, DB, PG ⁴	145	-30 ²	+2 ²	1,2/0,13	2,1/0,19	377	331	2,3/0,1	3,0/0,9	1 vecka
		-28 ²	-8 ²	1,4/0,14	1,9/0,19	373	348	2,5/0,1	2,7/0,09	2 veckor
		-34 ²	-7 ²	1,4/0,17	1,7/0,2	390	360	2,4/0,1	2,6/0,11	4 veckor
Scharf, 1994 [8] RCT, DB, MC, PG, PSG	75	22,9/14	44,7/29,1	NA		361/69 (subjective)	355/59 (subjective)	2,7/0,6	2,4/0,6	2 veckor
		20,3/12,6	56,2/47	NA		356/78 (subjective)	340/68 (subjective)	2,7/0,7	2,7/0,5	4 veckor
Fleming, 1995 [4] RCT, DB, MC, PSG, PG	144	-14,7 ³	-8,4 ³	NA		NA		2,2/0,2	2,9/0,1	3 dagar
Dorsey, 2004 [10] RCT, DB, MC, PG	131 ⁵	32/2,6	37/3,3	1,4/0,1	2/0,09	+55	+20	NA		2 veckor
Asnis, 1999 [9] RCT, DB, MC, PG ²	190 ⁶	39,2/5,2	43,5/3,7	-0,9	-0,45	+45	+18	-0,5	-0,2	2 veckor
		34/4,2	42,5/3,8	-1,1	-0,65	+48	+20	-0,6	-0,25	4 veckor
Dockhorn, 1996 [5] RCT, DB, MC, PG	138 ⁷	42,1/5,5	87,8/13,3	1,4/0,2	2/0,2	409,6/12,8	365,4/15	2,3/0,1	2,9/0,1	Natt 1–2
		43,2/6,9	64/7,7	0,8/0,1	1,2/0,1	422,2/11	389/10,1	2,2/0,1	2,5/0,01	Natt 3–10

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.9 fortsättning

Författare, år Studiedesign	n	SOL		NAW		TST		SQ		Tid
		Substans	P	Substans	P	Substans	PI	Substans	P	
Zopiklon 7,5 mg. Mean/SD										
Chaudoir, 1983 [30] RCT, DB, "crossover"	30	31,1/4,5	49,1/4,5	1,5/0,2	2,1/0,3	NA		67/4,0	51/3,5	7 dagar
Elie, 1990 [28] RCT, DB, PG ⁸	44	4,7/0,42	5,6/0,44	NA		NA		9,0/0,45	9,9/0,5	3 veckor
Elie, 1983 [27] RCT, DB, "crossover"	30	Data-extraktion omöjlig								4 veckor
Monchesky, 1986 [29] RCT, DB, PG ⁴	91	45,5/9,2	77,2/11,9	2,1/0,4	3,1/0,4	402,6/14,8	330/16,5	4,4/0,2	3,5/0,2	4 veckor
Zaleplon 10 mg. Mean/SD										
Drake, 2000 [46] RCT, DB, "crossover", PSG ⁴	47	22,5/2,3	37,5/3,5	NA		386,3/8,2	391,1/4,6	2,5/0,08/	2,2/0,1	2 dagar
Anconi-Israel, 1999 [22] RCT, DB, MC, PG ⁹	549	30	55	NA		345	325	3,63	4,0	14 dagar
Fry, 2000 [7] RCT, DB, MC, PG	595	36 ¹⁰	50 ¹⁰	1,69	2,0	364,3	360,0	3,57	3,57	2 veckor
		35 ¹⁰	56 ¹⁰	1,57	1,71	376,3	364,3	3,54	3,43	4 veckor
Elie, 1999 [6] RCT, DB, MC, PG	615	32 ¹⁰	48 ¹⁰	2	2	368	359	3,9	3,9	2 veckor
		28 ¹⁰	37 ¹⁰	2	2	384	377	3,7	3,8	4 veckor
Walsh, 1998 [44] RCT, DB, MC, PG, PSG	132	19,25	25,38	NA		402	400	NA		4–5 natten ¹¹
		16,75	20,5	NA		396,8	411,3	NA		16–17 natten ¹¹
Walsh, 2000 [45] RCT, DB, MC, PSG	54	21,8/24,4	47,7/41,3	22,1/9,2	21,6/10,0	362,8/47,0	351,2/41,2	NA		2 dagar

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.2.9 fortsättning

Författare, år Studiedesign	n	SOL		NAW		TST		SQ		Tid
		Substans	P	Substans	P	Substans	PI	Substans	P	
<i>Triazolam 0,25 mg. Mean/SD</i>										
Drake, 2000 [46] RCT, DB, "crossover", PSG ⁴	47	27,5/2,1	37,5/3,5	NA		407,8/6,7	391,1/4,6	2,7/0,09	2,2/0,1	2 dagar
Walsh, 1998 [44] RCT, DB, MC, PG, PSG	132	18,5	25,38	NA		431	400	NA		4–5 natten ¹¹
		23,75	20,5	NA		420,5	411,3	NA		16–17 natten ¹¹
Elie, 1990 [28] RCT, DB, PG ¹²	44	4,1/0,38	5,6/0,44	NA		NA		8,2/0,54	9,9/0,5	3 veckor

¹ Går ej att beräkna spridningsmått.

² Data extraherade från graf.

³ Genomsnittlig förändring från studiestart.

⁴ Standardfel.

⁵ Kvinnor i menopaus.

⁶ SSRI-behandlade depressionspatienter.

⁷ Akut insomni.

⁸ Frågeformulär, godtyckliga värden, "arbitrary values".

⁹ Data extraherade från stapeldiagram.

¹⁰ Data extraherade från graf.

¹¹ Efter 2–3 respektive 14–15 natters aktiv behandling pga inledande placeboperiod.

¹² Frågeformulär, godtyckliga värden.

DB = Dubbelblind; MC = Multicenterstudie; NA = Not applicable; P = Placebo; PG = Parallellgrupp; PSG = Polysomnografi; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

Table 3.2.10 Randomised controlled trials of treatment of insomnia with zolpidem, zopiclone, zaleplon and triazolam.

First author Year Reference Country	Study design Blinding Patient characteristics	Interventions Number of individuals Withdrawal/ Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results (1)	Results (2)	Study quality and relevance Comments
Allain 2001 [11] France	RCT, DB, PG, MC (58) ITT 3–7 nights SB P baseline 2 nights DB 26 nights DB intermittent Primary efficacy variable: subjective TST Primary insomnia DSM-IV ESS 7–15 ≥2 of the following: SOL >30 min TST 3–6 h WASO >30 min	Zolpidem 10 mg (Zol) Placebo (P) Intermittent administration ("as needed") Zol: 121/7 (5.7%) P: 124/3 (2.4%)	Efficacy: Sleep diary, MOS, CGI, SF-36 Compliance: Returned blister pack Safety: Spontaneous reports of AE, vital signs Female/male: 77%/23% Age: ~46±10 years Insomnia: ~80±90 min ESS: Zol P SD: 1.7 1.6 TST (min): 333 329 SD: 79 84 SOL: 52.6 61.2 SD: 39.5 40.3 SD: 1.3 1.3 WASO: 62.0 74.5 SD: 36.7 53.8	<u>Drug administration frequency</u> Zol: 67.6% P: 64.3% TST (all nights): SD: TST (drug nights): SD: SQ: SD: SOL: SD: WASO: SD: Numbers represent changes from baseline	Statistically significant benefits for Zol over P on CGI and MOS No significant differences between groups for any domain of the SF-36 questionnaire TEAE's: Zol P Any TEAE: 19% 15% Anxiety: 4% Headache: 3.2% Rhinitis: 3.3%	Moderate Differences in ESS and WASO at baseline Data on drug- free nights should have been reported in order to ascertain that the magnitude of rebound insomnia does not negate the benefit of the drug

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding Patient characteristics	Interventions Number of individuals Withdrawal/ Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results (1)	Results (2)	Study quality and relevance Comments
Asnis 1999 [9] USA	RCT, DB, PG, MC (14) Quasi-ITT ¹ 1 week SB P 4 weeks DB 1 week SB P DSM-IV diagnosis of major depressive disorder, dysthymic disorder or minor depressive disorder with mild or moderate symptomatology AND treated for ≥2 weeks with a stable dose of SSRI AND persistent insomnia defined by the following criteria: SOL >39 min or TST <6.5 h or NAW >2 and daytime complaints ¹ Statistics based on pts that provided data after randomisation, Zol=94, P=96. Note the difference	Zolpidem 10 mg (Zol) Placebo (P) Zol: 94/21 (22%) P: 96/16 (17%) (4 pts lost before providing data after baseline, and are not included in the analysis)	Morning questionnaire (SOL, TST, NAW, WASO, SQ, ATC). MS, RF evaluated by VAS (0–100) Zol P Female/ 80%/ 78%/ male: 20% 22% Age: 42 42 SD: 9.7 9.8 SSRI dur (d): 362 434 SD: 426 519 SOL: 61 63 SD: 46.5 50.9 TST: 377 377 SD: 68 69 NAW: 2.4 2.1 SD: 1.9 0.98 WASO: 65 53 SD: 58.2 39.2 SQ: 2.8 2.8 SD: 0.58 0.49 SQ: 1=excellent, 4=poor	<i>Short-term effects (week 1)</i> Zol P SOL: 40.7* 48.1 SD: 52.4 36.3 TST ¹ : +44* +15 SD: 48.5 58.8 NAW ¹ : -0.8* -0.35 SD: 0.97 0.49 WASO ¹ : -29* -9 SD: 29 34 SQ ¹ : -0.45* -0.2 SD: 0.48 0.49 <i>Medium-term effects (week 4)</i> Zol P SOL: 34 42.5 SD: 40.7 37.2 TST ¹ : +49* +23 SD: 77.6 58.8 NAW ¹ : -1.1* -0.6 SD: 0.97 0.20 WASO: ¹ -34* -13 SD: 29.1 39.2 SQ ¹ : -0.55* -0.25 SD: 0.48 0.49 ¹ Change from baseline, approximated from diagram	<i>Discontinuation (night 1)</i> Zol P SOL: -4.8 -19.9 SD: 66.9 63.7 TST: -26.1* +29.9* SD: 117.3 101.9 NAW: -0.04 -0.79 SD: 2.5 1.4 WASO: -9.6 -16.6 SD: 47.5 31.4 SQ: +0.19* -0.42* SD: 0.87 0.88 <i>Discontinuation (night 3)</i> Zol P SOL: -8.3 -26.5 SD: 63.0 55.8 TST: +11.9 +46.4* SD: 106.6 99.9 NAW: -0.45 -0.63 SD: 1.55 1.47 WASO: -8.4 -18.0 SD: 71.7 44.1 SQ: -0.12 -0.44 SD: 0.87 0.88	Moderate Shows that zol is effective for most studied parameters, and that withdrawal symptoms are mild and transient after 4 treatment in pts with affective disorder co-morbidity

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding Patient characteristics	Interventions Number of individuals Withdrawal/ Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results (1)	Results (2)	Study quality and relevance Comments																																																																																																																																				
Dorsey 2004 [10] USA	RCT, DB, PG, MC (9) ITT 6–14 nights preredomisation screen/ baseline 4 weeks DB Women with perimenopausal and postmenopausal insomnia Insomnia ≥6 months duration TST ≤6 h or WASO ≥1 h and daytime complaints	Zolpidem 10 mg (Zol) Placebo (P) Zol: 68/11 P: 73/5 n=141	Morning and evening questionnaires (SOL, NAW, WASO, TST, SRDDF). Weekly clinical inter- views (safety). PGI Female/male: 100%/0% <table border="0"> <tr> <td></td> <td><u>Zol</u></td> <td><u>P</u></td> </tr> <tr> <td>Age:</td> <td>50.7</td> <td>50.8</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>4.5</td> <td>4.5</td> </tr> <tr> <td>Irregular period:</td> <td>35%</td> <td>38%</td> </tr> <tr> <td>No period:</td> <td>65%</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>SOL:</td> <td>34</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>24.7</td> <td>27.3</td> </tr> <tr> <td>NAW:</td> <td>2.7</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>1.6</td> <td>2.6</td> </tr> <tr> <td>WASO:</td> <td>69</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>42.1</td> <td>42.7</td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>354</td> <td>365</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>57.37</td> <td>71.8</td> </tr> </table>		<u>Zol</u>	<u>P</u>	Age:	50.7	50.8	SD:	4.5	4.5	Irregular period:	35%	38%	No period:	65%	59%	SOL:	34	37	SD:	24.7	27.3	NAW:	2.7	2.7	SD:	1.6	2.6	WASO:	69	75	SD:	42.1	42.7	TST:	354	365	SD:	57.37	71.8	<p><u>Short-term effects (week 1)</u></p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td><u>Zol</u></td> <td><u>P</u></td> </tr> <tr> <td>TST¹:</td> <td>+65</td> <td>+18</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>33.0</td> <td>25.6</td> </tr> <tr> <td>WASO:</td> <td>29.0</td> <td>61.0</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>35.5</td> <td>35.9</td> </tr> <tr> <td>NAW:</td> <td>1.5</td> <td>2.3</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.91</td> <td>0.94</td> </tr> <tr> <td>SOL:</td> <td>33.0</td> <td>37.0</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>34.5</td> <td>20.9</td> </tr> <tr> <td>SRDDF:</td> <td>2.2</td> <td>2.2</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.58</td> <td>0.51</td> </tr> </table> <p><u>Medium-term effects (week 4)</u></p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td><u>Zol</u></td> <td><u>P</u></td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>+52</td> <td>+22</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>49.5</td> <td>42.7</td> </tr> <tr> <td>WASO:</td> <td>29.0</td> <td>47.0</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>43.7</td> <td>40.2</td> </tr> <tr> <td>NAW:</td> <td>1.4</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.99</td> <td>1.03</td> </tr> <tr> <td>SOL:</td> <td>29.0</td> <td>31.0</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>21.8</td> <td>24.8</td> </tr> <tr> <td>SRDDF:</td> <td>2.0</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.91</td> <td>0.77</td> </tr> </table>		<u>Zol</u>	<u>P</u>	TST ¹ :	+65	+18	SD:	33.0	25.6	WASO:	29.0	61.0	SD:	35.5	35.9	NAW:	1.5	2.3	SD:	0.91	0.94	SOL:	33.0	37.0	SD:	34.5	20.9	SRDDF:	2.2	2.2	SD:	0.58	0.51		<u>Zol</u>	<u>P</u>	TST:	+52	+22	SD:	49.5	42.7	WASO:	29.0	47.0	SD:	43.7	40.2	NAW:	1.4	1.8	SD:	0.99	1.03	SOL:	29.0	31.0	SD:	21.8	24.8	SRDDF:	2.0	2.1	SD:	0.91	0.77	<p>Safety 75.2% reported AE's</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td><u>ZOL</u></td> <td><u>PBO</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td><u>(%)</u></td> <td><u>(%)</u></td> </tr> <tr> <td>Headache:</td> <td>53</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>URTI:</td> <td>16</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Drowsiness:</td> <td>10</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Dizziness:</td> <td>9</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Backache:</td> <td>7</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Irritability:</td> <td>7</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>AE discount:</td> <td>7</td> <td>3</td> </tr> </table>		<u>ZOL</u>	<u>PBO</u>		<u>(%)</u>	<u>(%)</u>	Headache:	53	33	URTI:	16	7	Drowsiness:	10	1	Dizziness:	9	0	Backache:	7	0	Irritability:	7	3	AE discount:	7	3	<p>Moderate</p> <p>Zol appears effective for TST, WASO, NAW. No apparent effect on SOL. Significant but not clinically relevant effect on SRDDF. Higher incidence of AE's for zol</p>
	<u>Zol</u>	<u>P</u>																																																																																																																																								
Age:	50.7	50.8																																																																																																																																								
SD:	4.5	4.5																																																																																																																																								
Irregular period:	35%	38%																																																																																																																																								
No period:	65%	59%																																																																																																																																								
SOL:	34	37																																																																																																																																								
SD:	24.7	27.3																																																																																																																																								
NAW:	2.7	2.7																																																																																																																																								
SD:	1.6	2.6																																																																																																																																								
WASO:	69	75																																																																																																																																								
SD:	42.1	42.7																																																																																																																																								
TST:	354	365																																																																																																																																								
SD:	57.37	71.8																																																																																																																																								
	<u>Zol</u>	<u>P</u>																																																																																																																																								
TST ¹ :	+65	+18																																																																																																																																								
SD:	33.0	25.6																																																																																																																																								
WASO:	29.0	61.0																																																																																																																																								
SD:	35.5	35.9																																																																																																																																								
NAW:	1.5	2.3																																																																																																																																								
SD:	0.91	0.94																																																																																																																																								
SOL:	33.0	37.0																																																																																																																																								
SD:	34.5	20.9																																																																																																																																								
SRDDF:	2.2	2.2																																																																																																																																								
SD:	0.58	0.51																																																																																																																																								
	<u>Zol</u>	<u>P</u>																																																																																																																																								
TST:	+52	+22																																																																																																																																								
SD:	49.5	42.7																																																																																																																																								
WASO:	29.0	47.0																																																																																																																																								
SD:	43.7	40.2																																																																																																																																								
NAW:	1.4	1.8																																																																																																																																								
SD:	0.99	1.03																																																																																																																																								
SOL:	29.0	31.0																																																																																																																																								
SD:	21.8	24.8																																																																																																																																								
SRDDF:	2.0	2.1																																																																																																																																								
SD:	0.91	0.77																																																																																																																																								
	<u>ZOL</u>	<u>PBO</u>																																																																																																																																								
	<u>(%)</u>	<u>(%)</u>																																																																																																																																								
Headache:	53	33																																																																																																																																								
URTI:	16	7																																																																																																																																								
Drowsiness:	10	1																																																																																																																																								
Dizziness:	9	0																																																																																																																																								
Backache:	7	0																																																																																																																																								
Irritability:	7	3																																																																																																																																								
AE discount:	7	3																																																																																																																																								

¹ TST data approximated from graph

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding Patient characteristics	Interventions Number of individuals Withdrawal/ Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results (1)	Results (2)	Study quality and relevance Comments
Drake 2000 [46] USA	RCT, DB, CO, MC PP Dose-response study of zal. Combined report of 2 individual studies with different populations. Only study 1 used relevant doses of zal 2 nights DB treatment 5–12 days washout Primary insomnia DSM-III and ≥2 of the following: SOL >30 min NAW ≥3 TST 4–6 h	n=47 (PP population) <u>Study 1</u> Zaleplon 10 mg (Zal10) Zaleplon 40 mg (Zal40) Triazolam 0.25 mg (Tri) Placebo (P) <u>Study 2</u> Zaleplon 20 mg (Zal20) Zaleplon 60 mg (Zal60) Triazolam 0.25 mg (Tri) Placebo (P)	PSG (LPS, TST) Sleep diary (SOL, sTST, SQ) DSST, DCT, DST (residual sedative effects, cognitive impairment) Female/male: 23/24 Age: 41.6±9.5 years Baseline values not presented, but as the study has a crossover design, P values may be used as a substitute for baseline data	<u>Short-term effects (2 nights)</u> LPS: <u>Zal</u> <u>Tri</u> <u>P</u> 22.5* 27.5* 37.5 SD: 15.8 14.4 24.0 TST: 386.3** 407.8* 391.1 SD: 56.2 45.9 31.5 SOL ¹ : 38.8* 36.4 60.1 SD: 25.4 24.7 41.8 TST: 358.1* 386.8* 339.7 SD: 61.7 54.2 64.4 SQ: 2.5 2.7 2.2 SD: 0.55 0.62 0.68 SQ: 1=poor, 4=excellent ¹ As TRI is lower and has a smaller variation, it is reasonable to assume that it too should be significant	Zal shows dose-response effects on LPS <u>Residual impairment</u> No significant differences between relevant treatments for scores on DSST, DCT or DST. However, data is not presented adequately <u>Safety</u> <u>Zal</u> <u>Tri</u> <u>P</u> Any AE 14% 12% 10% No serious AE's reported. Most frequently reported AE's were headache, dizziness and somnolence	Moderate The reason for pooling two separate studies is not clear

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding Patient characteristics	Interventions Number of individuals Withdrawal/ Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results (1)	Results (2)	Study quality and relevance Comments
Hajak 2002 [12] Europe	RCT, DB, PG, MC (105) PP for primary efficacy variable (CGI; not deemed a valid variable by the review group) ITT for secondary variables (TST, NAW) 3–7 nights SB P 14 nights DB Focus on intermittent use Chronic insomnia ≥1 months defined as sleeping difficulties AND daytime complaints AND TST 4–6 h AND ≥1 of the following: SOL ≥30 min NAW ≥3 WASO ≥30 min	Zolpidem 10 mg continuous (Zol-c) Zolpidem 10 mg discontinuous (Zol-d) Zol-c received 1 tablet/night, Zol-d received either Zol or placebo (P), Zol 10 nights and P 4 nights Zol-c: 386/22 (5.7%) Zol-d: 403/26 (6.4%) 7 pts excluded from ITT population as they were not assessed for the primary efficacy variable	Morning questionnaire (TST, NAW) SF-36 (QOL) Safety assessed by spontaneous reports or observed by investigator, vital signs at each visit Female/male: 66%/34% Age: 46.5±10 years Duration of insomnia: 4.5±6.5 years TST: 4.7± 0.7 h SOL: 61.4±48.3 min NAW: 3.1±1.7 min	<u>Medium-term effects (week 2)</u> SOL: Zol-c Zol-d SD: -35.6* -27.6 TST: +11.3 +16.9 SD: 59.8 57.9 NAW: -1.4 -1.3 SD: 1.5 1.3 CGI-II ¹ 65.2% 58.6% ¹ “Much improved” or “very much improved” Non-inferiority of Zol-d vs Zol-c could not be statistically proven No significant difference between groups on the 8 items on the SF-36 health survey	TEAE's Any TEAE: 31.2% Headache: 8% Somnolence: 4.6% Dizziness: 2.6% Influenzalike symptoms: 1.5% Withdrawals due to AE's: 2% Zol-c 24.5% Zol-d 7.1% 1.5% 2% 3.4% 3.9%	Moderate Data on SOL not extractable The study indicates that intermittent use might be as effective as continuous use

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding Patient characteristics	Interventions Number of individuals Withdrawal/ Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results (1)	Results (2)	Study quality and relevance Comments
Lahmeyer 1997 [3] USA	RCT, DB, MC ITT 3 days P 31 days DB 4 days P ≥3 months disturbed sleep TST 4–6 h SOL ≥30 min Daytime complaints	Placebo (P) Zolpidem 10 mg (Zol10) Zolpidem 15 mg (Zol15) ¹ P: 54/10 (18%) Zol10: 45/8 (18%) Zol15: 46/35 (19%) ¹ Supratherapeutic dose, data therefore not shown here	Efficacy: Sleep diary Female/male: 81/64 Mean age: 45±11.6 years <u>Baseline data</u> Zol P SOL: 65.1 58.2 SD: 49.2 54.1 TST: 316 315 SD: 86 83 NAW: 2.5 2.6 SD: 1.7 1.8 SQ ¹ 2.9 3.0 SD: 0.7 0.7 QOS: 1=excellent, 4=poor	<u>Short-term effects (week 1)</u> Zol10 P NAW: 1.2* 2.1 SD: 0.87 1.4 SQ ¹ : 2.3* 3.0 SD: 0.67 0.66 <u>Medium-term effects (week 4)</u> Zol10 P NAW: 1.4 1.7 SD: 1.8 1.5 SQ ¹ : 2.4 2.6 SD: 0.67 0.81 <u>Post-treatment (mean of 4 days)</u> Zol10 P SOL: 53.9 45.7 SD: 56.3 41.9 NAW: 1.7 1.9 SD: 1.2 1.5 SQ ¹ : 2.8 2.8 SD: 0.67 0.7 QOS: 1=excellent, 4=poor	<u>Safety</u> Zol10 P (%) (%) Any event: 57 43 Drowsiness: 11 6 Lethargy: 7 0 Dizziness: 5 4 Pharyngitis: 2 2 Rhinitis: 0 2 Discont. due to AE's: 4 0 <u>AE leading to discontinuation</u> Dry mouth, mental confusion, headache and lightheadedness, anxiety, panic attack, mild, un- controlled crying	Moderate No data for daytime symp- toms

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding Patient characteristics	Interventions Number of individuals Withdrawal/ Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results (1)	Results (2)	Study quality and relevance Comments																																																																																												
Leppik 1997 [21] USA	RCT, DB, PG, MC PP 1 week SB P 4 weeks DB 4 nights SB P Elderly pts with chronic insomnia DSM-III-R Duration >3 months TST 4–6 h SOL ≥30 min Impaired daytime functioning Primary endpoints: Subjective SOL and TST	Placebo (P) Zolpidem 5 mg (Zol) Triazolam 0.125 mg (Tri) ¹ Temazepam 15 mg (Tem) ² P: 84/10 (12%) Zol: 82/6 (7%) Tri: 85/14 (16%) ¹ The dose of Tri is lower than the recommended (0.25 mg) ² Tem is not approved for treatment of insomnia in Sweden, and data are for that reason omitted from this presentation	Efficacy: Sleep diary Safety: Spontaneous reports of AE's, Physical examination with electrocardiogram, laboratory evaluation Mean age: 69 years (59–85) Mean weight: 74.3 kg (39–134) Female/male: 63%/37% <u>Baseline</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zol</th> <th>Tri</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SOL:</td> <td>78.1</td> <td>84.7</td> <td>76.9</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>47.1</td> <td>54.4</td> <td>49.5</td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>294</td> <td>292</td> <td>309</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>62.5</td> <td>59.0</td> <td>53.2</td> </tr> </tbody> </table>		Zol	Tri	P	SOL:	78.1	84.7	76.9	SD:	47.1	54.4	49.5	TST:	294	292	309	SD:	62.5	59.0	53.2	<u>Short-term effects (week 1)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zol</th> <th>Tri</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SOL:</td> <td>44.7</td> <td>60.8</td> <td>63,4</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>27.2</td> <td>46.1</td> <td>42,8</td> </tr> <tr> <td>SOL¹:</td> <td>-32.7*</td> <td>-24.6</td> <td>-14,3</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>35.3</td> <td>43.3</td> <td>33,5</td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>353</td> <td>351</td> <td>347</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>55.2</td> <td>65.5</td> <td>65,6</td> </tr> <tr> <td>TST¹:</td> <td>+58.9*</td> <td>+59.5*</td> <td>+38,2</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>50.7</td> <td>51.6</td> <td>77,4</td> </tr> </tbody> </table> <u>Medium-term effects (week 4)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zol</th> <th>Tri</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SOL:</td> <td>40.5*</td> <td>47.7</td> <td>57,9</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>27,2</td> <td>30,3</td> <td>48,5</td> </tr> <tr> <td>SOL¹:</td> <td>-39.7*</td> <td>-39.4</td> <td>-21,4</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>41,2</td> <td>43,3</td> <td>39,8</td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>363</td> <td>360</td> <td>363</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>64.9</td> <td>64,1</td> <td>77,1</td> </tr> <tr> <td>TST¹:</td> <td>+70.0</td> <td>+72.7</td> <td>+51,8</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>64.9</td> <td>58.0</td> <td>69,3</td> </tr> </tbody> </table> Post-treatment effects studied but not adequately reported. ¹ Indicates that SOL and TST are presented as 'change to baseline'		Zol	Tri	P	SOL:	44.7	60.8	63,4	SD:	27.2	46.1	42,8	SOL ¹ :	-32.7*	-24.6	-14,3	SD:	35.3	43.3	33,5	TST:	353	351	347	SD:	55.2	65.5	65,6	TST ¹ :	+58.9*	+59.5*	+38,2	SD:	50.7	51.6	77,4		Zol	Tri	P	SOL:	40.5*	47.7	57,9	SD:	27,2	30,3	48,5	SOL ¹ :	-39.7*	-39.4	-21,4	SD:	41,2	43,3	39,8	TST:	363	360	363	SD:	64.9	64,1	77,1	TST ¹ :	+70.0	+72.7	+51,8	SD:	64.9	58.0	69,3	<u>Safety</u> Any TEAE (no sign diff) P: 56% Zol: 63.4% Tri: 63.5% <u>Discontinuations due to AE's</u> P: 6 pts (groin pain, bursitis, hip fracture, ear infection, drowsiness and nausea) Zol: 2 pts (heart palpitations, drugged feeling) Tri: 5 pts (headache, lethargy, chest pain, loos stool, drowsiness) No indication of development of tolerance over the treatment period	Moderate Subclinical dose of Tri? Due to differences in baseline values the authors chose to present the results both as absolute values and as "change to baseline"
	Zol	Tri	P																																																																																															
SOL:	78.1	84.7	76.9																																																																																															
SD:	47.1	54.4	49.5																																																																																															
TST:	294	292	309																																																																																															
SD:	62.5	59.0	53.2																																																																																															
	Zol	Tri	P																																																																																															
SOL:	44.7	60.8	63,4																																																																																															
SD:	27.2	46.1	42,8																																																																																															
SOL ¹ :	-32.7*	-24.6	-14,3																																																																																															
SD:	35.3	43.3	33,5																																																																																															
TST:	353	351	347																																																																																															
SD:	55.2	65.5	65,6																																																																																															
TST ¹ :	+58.9*	+59.5*	+38,2																																																																																															
SD:	50.7	51.6	77,4																																																																																															
	Zol	Tri	P																																																																																															
SOL:	40.5*	47.7	57,9																																																																																															
SD:	27,2	30,3	48,5																																																																																															
SOL ¹ :	-39.7*	-39.4	-21,4																																																																																															
SD:	41,2	43,3	39,8																																																																																															
TST:	363	360	363																																																																																															
SD:	64.9	64,1	77,1																																																																																															
TST ¹ :	+70.0	+72.7	+51,8																																																																																															
SD:	64.9	58.0	69,3																																																																																															

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding Patient characteristics	Interventions Number of individuals Withdrawal/ Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results (1)	Results (2)	Study quality and relevance Comments																																																																																																																																																																																
Scharf 1994 [8] USA	RCT, DB, PG, MC (4) PP 4 nights SB P (screening) 1 week SB P (baseline) 5 weeks DB 3 nights SB P Chronic insomnia defined as ≥3 months duration TST 4–6 h SOL ≥30 min Daytime complaints Primary efficacy variables: LPS: and SE measured by PSG	Zolpidem 10 mg ¹ (Zol10) Zolpidem 15 mg ¹ (Zol15) Placebo (P) 178 patients Zol10: 26/4 Zol15: 25/3 P: 42/1 1 The recommended dose is 10 mg	PSG (primary efficacy variables) Evening and morning questionnaires, Global impression scale, DSST, DSCT <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zol10</th> <th>Zol15</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LPS:</td> <td>53</td> <td>55</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>23</td> <td>26</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>SE:</td> <td>81</td> <td>79</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>6</td> <td>8</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>SOL:</td> <td>65</td> <td>66</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>24</td> <td>26</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>SQ:</td> <td>2.8</td> <td>2.8</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.3</td> <td>0.5</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>324</td> <td>330</td> <td>325</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>61</td> <td>52</td> <td>54</td> </tr> </tbody> </table> SQ: 1=excellent, 4=poor		Zol10	Zol15	P	LPS:	53	55	55	SD:	23	26	29	SE:	81	79	79	SD:	6	8	7	SOL:	65	66	74	SD:	24	26	47	SQ:	2.8	2.8	2.7	SD:	0.3	0.5	0.4	TST:	324	330	325	SD:	61	52	54	<u>Short-term effects (DB week 1)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zol10</th> <th>Zol15</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LPS:</td> <td>23*</td> <td>22*</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>14</td> <td>24</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>SE:</td> <td>88*</td> <td>88*</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>6</td> <td>8</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>SOL:</td> <td>44</td> <td>34*</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>SQ:</td> <td>2.7</td> <td>2.2</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.6</td> <td>0.7</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>361</td> <td>394</td> <td>355</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>69</td> <td>68</td> <td>59</td> </tr> </tbody> </table> <u>Long-term effects (DB week 5)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zol10</th> <th>Zol15</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LPS:</td> <td>26</td> <td>28*</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>14</td> <td>26</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>SE:</td> <td>88</td> <td>87*</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>SOL:</td> <td>38</td> <td>32*</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>22</td> <td>23</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>SQ:</td> <td>2.5</td> <td>2.5</td> <td>2.6</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.7</td> <td>0.6</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>369</td> <td>394</td> <td>356</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>65</td> <td>64</td> <td>64</td> </tr> </tbody> </table>		Zol10	Zol15	P	LPS:	23*	22*	45	SD:	14	24	29	SE:	88*	88*	82	SD:	6	8	10	SOL:	44	34*	61	SD:	33	33	40	SQ:	2.7	2.2	2.4	SD:	0.6	0.7	0.6	TST:	361	394	355	SD:	69	68	59		Zol10	Zol15	P	LPS:	26	28*	48	SD:	14	26	39	SE:	88	87*	81	SD:	6	9	13	SOL:	38	32*	57	SD:	22	23	40	SQ:	2.5	2.5	2.6	SD:	0.7	0.6	0.5	TST:	369	394	356	SD:	65	64	64	<u>Post-treatment (mean 3 nights)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zol10</th> <th>Zol15</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LPS:</td> <td>47</td> <td>48</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>30</td> <td>33</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>SE:</td> <td>83</td> <td>80</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>10</td> <td>11</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>SOL:</td> <td>62</td> <td>78</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>48</td> <td>66</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>SQ:</td> <td>2.9*</td> <td>3.1*</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.6</td> <td>0.6</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>333</td> <td>341</td> <td>369</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>75</td> <td>87</td> <td>59</td> </tr> </tbody> </table> <u>Any TEAE's (%)</u> P: 58 Zol10: 50 Zol15: 52 2 pts withdrawn from Zol15 due to AE's: drowsiness, dizziness, nausea, oversedation, visual disturbance No evidence of tolerance after 5 weeks treatment. No evidence of impaired day-time functioning based on DSST or DSCT scores		Zol10	Zol15	P	LPS:	47	48	43	SD:	30	33	35	SE:	83	80	82	SD:	10	11	13	SOL:	62	78	48	SD:	48	66	30	SQ:	2.9*	3.1*	2.5	SD:	0.6	0.6	0.6	TST:	333	341	369	SD:	75	87	59	High The study suggests that zol, at the recommended dose, is effective only when objective parameters are considered
	Zol10	Zol15	P																																																																																																																																																																																			
LPS:	53	55	55																																																																																																																																																																																			
SD:	23	26	29																																																																																																																																																																																			
SE:	81	79	79																																																																																																																																																																																			
SD:	6	8	7																																																																																																																																																																																			
SOL:	65	66	74																																																																																																																																																																																			
SD:	24	26	47																																																																																																																																																																																			
SQ:	2.8	2.8	2.7																																																																																																																																																																																			
SD:	0.3	0.5	0.4																																																																																																																																																																																			
TST:	324	330	325																																																																																																																																																																																			
SD:	61	52	54																																																																																																																																																																																			
	Zol10	Zol15	P																																																																																																																																																																																			
LPS:	23*	22*	45																																																																																																																																																																																			
SD:	14	24	29																																																																																																																																																																																			
SE:	88*	88*	82																																																																																																																																																																																			
SD:	6	8	10																																																																																																																																																																																			
SOL:	44	34*	61																																																																																																																																																																																			
SD:	33	33	40																																																																																																																																																																																			
SQ:	2.7	2.2	2.4																																																																																																																																																																																			
SD:	0.6	0.7	0.6																																																																																																																																																																																			
TST:	361	394	355																																																																																																																																																																																			
SD:	69	68	59																																																																																																																																																																																			
	Zol10	Zol15	P																																																																																																																																																																																			
LPS:	26	28*	48																																																																																																																																																																																			
SD:	14	26	39																																																																																																																																																																																			
SE:	88	87*	81																																																																																																																																																																																			
SD:	6	9	13																																																																																																																																																																																			
SOL:	38	32*	57																																																																																																																																																																																			
SD:	22	23	40																																																																																																																																																																																			
SQ:	2.5	2.5	2.6																																																																																																																																																																																			
SD:	0.7	0.6	0.5																																																																																																																																																																																			
TST:	369	394	356																																																																																																																																																																																			
SD:	65	64	64																																																																																																																																																																																			
	Zol10	Zol15	P																																																																																																																																																																																			
LPS:	47	48	43																																																																																																																																																																																			
SD:	30	33	35																																																																																																																																																																																			
SE:	83	80	82																																																																																																																																																																																			
SD:	10	11	13																																																																																																																																																																																			
SOL:	62	78	48																																																																																																																																																																																			
SD:	48	66	30																																																																																																																																																																																			
SQ:	2.9*	3.1*	2.5																																																																																																																																																																																			
SD:	0.6	0.6	0.6																																																																																																																																																																																			
TST:	333	341	369																																																																																																																																																																																			
SD:	75	87	59																																																																																																																																																																																			

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding Patient characteristics	Interventions Number of individuals Withdrawal/ Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results (1)	Results (2)	Study quality and relevance Comments																																																																																																																																	
Walsh 2000 [13] USA	RCT, DB, PG, MC (6) ITT (LOCF) 7 nights baseline 8 weeks DB 7 nights discontinuations Primary insomnia (DSM-IV) AND SOL ≥45 min OR TST ≤6.5 h AND daytime complaints Primary efficacy variable IGR and PGR (not deemed to be valid variables by the review group)	Zolpidem 10 mg (Zol) Placebo (P) Intermittent use, 3–5 nights/ week (mean 7.7 nights during the 14 nights DB treatment period) Zol: 82/19 (23%) P: 81/10 (12%)	IGR, PGR (primary efficacy variables) Morning questionnaire (secondary efficacy variables) SF-36, Profile of Mood States (QOL, Mood) Several neurocognitive tests, recording of AE's, vital signs (safety) Female/male: 71%/29% Age 44±1.2 years (mean±sem) <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Zol</td> <td>P</td> </tr> <tr> <td>SOL:</td> <td>75.9</td> <td>67.3</td> </tr> <tr> <td>SEM:</td> <td>6.9</td> <td>5.1</td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>320</td> <td>320</td> </tr> </table> TST: Approximated from diagram		Zol	P	SOL:	75.9	67.3	SEM:	6.9	5.1	TST:	320	320	<u>Short-term effects (week 1–2)</u> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Zol</td> <td>P</td> </tr> <tr> <td>SOL^d:</td> <td>41.0*</td> <td>53.2</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>29.0</td> <td>37.8</td> </tr> <tr> <td>SOLnd:</td> <td>85.4</td> <td>63.3</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>75.2</td> <td>47.7</td> </tr> <tr> <td>TST^d:</td> <td>416*</td> <td>358</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>72.4</td> <td>57.6</td> </tr> <tr> <td>TSTnd:</td> <td>317</td> <td>342</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>90.6</td> <td>65.7</td> </tr> <tr> <td>NAW^d:</td> <td>1.1*</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.91</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>NAWnd:</td> <td>2.5</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>3.6</td> <td>0.9</td> </tr> </table> <u>Medium-term effects (week 3–4)</u> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Zol</td> <td>P</td> </tr> <tr> <td>SOL^d:</td> <td>35.6*</td> <td>54.1</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>20.8</td> <td>68.4</td> </tr> <tr> <td>SOLnd:</td> <td>77.6</td> <td>59.4</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>74.3</td> <td>68.4</td> </tr> <tr> <td>TST^d:</td> <td>418*</td> <td>360</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>66.1</td> <td>81.0</td> </tr> <tr> <td>TSTnd:</td> <td>330</td> <td>353</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>96.0</td> <td>79.2</td> </tr> <tr> <td>NAW^d:</td> <td>1.0*</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.9</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>NAWnd:</td> <td>2.3</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>2.7</td> <td>0.9</td> </tr> </table>		Zol	P	SOL ^d :	41.0*	53.2	SD:	29.0	37.8	SOL nd :	85.4	63.3	SD:	75.2	47.7	TST ^d :	416*	358	SD:	72.4	57.6	TST nd :	317	342	SD:	90.6	65.7	NAW ^d :	1.1*	1.9	SD:	0.91	0.9	NAW nd :	2.5	2.1	SD:	3.6	0.9		Zol	P	SOL ^d :	35.6*	54.1	SD:	20.8	68.4	SOL nd :	77.6	59.4	SD:	74.3	68.4	TST ^d :	418*	360	SD:	66.1	81.0	TST nd :	330	353	SD:	96.0	79.2	NAW ^d :	1.0*	1.7	SD:	0.9	0.9	NAW nd :	2.3	1.9	SD:	2.7	0.9	<u>Long-term effects (week 7–8)</u> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Zol</td> <td>P</td> </tr> <tr> <td>SOL^d:</td> <td>34.4*</td> <td>47.0</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>25.3</td> <td>43.2</td> </tr> <tr> <td>SOLnd:</td> <td>78.6</td> <td>57.8</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>76.1</td> <td>62.1</td> </tr> <tr> <td>TST^d:</td> <td>413*</td> <td>372</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>67.0</td> <td>72.0</td> </tr> <tr> <td>TSTnd:</td> <td>336</td> <td>356</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>94.2</td> <td>83.7</td> </tr> <tr> <td>NAW^d:</td> <td>1.1*</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.9</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>NAWnd:</td> <td>2.1</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>1.8</td> <td>0.9</td> </tr> </table> No difference in SF-36 or Profile of Mood States between groups at any visit Rebound insomnia observed in zol group only week 1–2 Safety data not adequately reported, but the higher drop out rate in the Zol group might reflect a higher incidence of AE's in this group		Zol	P	SOL ^d :	34.4*	47.0	SD:	25.3	43.2	SOL nd :	78.6	57.8	SD:	76.1	62.1	TST ^d :	413*	372	SD:	67.0	72.0	TST nd :	336	356	SD:	94.2	83.7	NAW ^d :	1.1*	1.7	SD:	0.9	0.9	NAW nd :	2.1	1.9	SD:	1.8	0.9	Moderate Baseline data not adequately reported On drug taking nights, zol is favourable vs P Comparative statistics for drug-free nights not ade- quately repor- ted, although there appear to be differen- ces favouring P. Possibly, rebound effects on drug-free nights could negate the positive effect on drug taking nights
	Zol	P																																																																																																																																					
SOL:	75.9	67.3																																																																																																																																					
SEM:	6.9	5.1																																																																																																																																					
TST:	320	320																																																																																																																																					
	Zol	P																																																																																																																																					
SOL ^d :	41.0*	53.2																																																																																																																																					
SD:	29.0	37.8																																																																																																																																					
SOL nd :	85.4	63.3																																																																																																																																					
SD:	75.2	47.7																																																																																																																																					
TST ^d :	416*	358																																																																																																																																					
SD:	72.4	57.6																																																																																																																																					
TST nd :	317	342																																																																																																																																					
SD:	90.6	65.7																																																																																																																																					
NAW ^d :	1.1*	1.9																																																																																																																																					
SD:	0.91	0.9																																																																																																																																					
NAW nd :	2.5	2.1																																																																																																																																					
SD:	3.6	0.9																																																																																																																																					
	Zol	P																																																																																																																																					
SOL ^d :	35.6*	54.1																																																																																																																																					
SD:	20.8	68.4																																																																																																																																					
SOL nd :	77.6	59.4																																																																																																																																					
SD:	74.3	68.4																																																																																																																																					
TST ^d :	418*	360																																																																																																																																					
SD:	66.1	81.0																																																																																																																																					
TST nd :	330	353																																																																																																																																					
SD:	96.0	79.2																																																																																																																																					
NAW ^d :	1.0*	1.7																																																																																																																																					
SD:	0.9	0.9																																																																																																																																					
NAW nd :	2.3	1.9																																																																																																																																					
SD:	2.7	0.9																																																																																																																																					
	Zol	P																																																																																																																																					
SOL ^d :	34.4*	47.0																																																																																																																																					
SD:	25.3	43.2																																																																																																																																					
SOL nd :	78.6	57.8																																																																																																																																					
SD:	76.1	62.1																																																																																																																																					
TST ^d :	413*	372																																																																																																																																					
SD:	67.0	72.0																																																																																																																																					
TST nd :	336	356																																																																																																																																					
SD:	94.2	83.7																																																																																																																																					
NAW ^d :	1.1*	1.7																																																																																																																																					
SD:	0.9	0.9																																																																																																																																					
NAW nd :	2.1	1.9																																																																																																																																					
SD:	1.8	0.9																																																																																																																																					

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding Patient characteristics	Interventions Number of individuals Withdrawal/ Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results (1)	Results (2)	Study quality and relevance Comments
Ware 1997 [2] USA	RCT, DB, PG PP 2 nights SB P baseline 28 nights DB 3 nights SB P Focus on rebound insomnia Primary efficacy variable: Changes in LPS and SE from baseline (PSG). Secondary variables: NAW, WASO (sub- jective measures) Chronic insomnia defined as: ≥3 months duration TST 4–6 h SOL ≥30 min Daytime complaints	Zolpidem 10 mg (Zol) Triazolam 0.5 mg (Tri) ¹ Placebo (P) Zol: 37/3 Tri: 36/6 P: 37/2 ¹ Dose of Tri higher than the recommended (normal dose 0.125–0.25 mg)	PSG at baseline, night 1–2, night 27–28 and 3 nights post-treatment (LPS, SE, NAW, WASO) Morning questionnaires (SOL, TST etc) Physical examinations, laboratory tests, spon- taneous reports (safety) Female/male: 58%/42%	<u>Short-term effects (night 1–2)</u> LPS: Zol Tri P SD: 29.2 22 29.6 SE (%): +5 +7 +5 SD: 11.7 5.5 11.8 WASO: –9 –23 –10 SD: 29.2 32.8 29.6 <u>Medium-term effects (night 27–28)</u> LPS: Zol Tri P SD: 35.0 27.4 29.6 SE: +1 +3 +5 SD: 11.7 5.5 11.8 WASO: 0 20 +2 SD: 29.2 38.3 41.4	<u>Discontinuation (night 1)</u> LPS: Zol Tri P SD: 40.8 71.2 41.4 SE: –3 –15 +5 SD: 11.7 16.4 11.8 WASO: +6 +19 –8 SD: 29.2 71.2 35.5 SOL: +14 +72 –16 SD: 99.1 159 82.8 TST: –4 –63 +49 SD: 93.3 153 71.0 <u>Discontinuation (night 3)</u> LPS: Zol Tri P SD: 40.8 38.3 35.5 SE: –1 0 +7 SD: 11.7 11.0 11.8 WASO: –7 –6 –15 SD: 23.3 43.8 35.5 SOL: –1.1 –21 –25 SD: 58.3 76.7 53.2 TST: +24 +26 +45 SD: 75.8 110 59.2	Moderate Data on NAW were deemed to be errone- ously reported, and therefore not included in this presen- tation No between- group compa- risons were made, only changes from baseline

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments
Ancoli-Israel 1999 [22] USA	RCT, DB, MC. Zaleplon 5 mg (Zal5), zaleplon 10 mg (Zal10), zolpidem 5 mg (Zol5), placebo (P). 1 week SB P, 2 weeks of active treat- ment, 1 week of SB P	Pts aged 65 years or more who met DSM-IV criteria for primary insomnia. Requirements: SOL >30 minutes, and either WASO >3 or TST <6.5 h. Anxiety and depression were ruled out using Zung scales. 1 224 pts were screened, 551 pts met criteria, 2 were lost due to pro- tocol violation. 549 pts received at least 1 dose of medication and were included in efficacy and safety analyses	166 pts received Zal5. Female/male: 58%/42%, mean age 71 years, range 65–86 165 pts received Zal10. Female/male: 58%/42%, mean age 71 years, range 65–92 111 pts received Zol5. Female/male: 57%/43%, mean age 72 years, range 64–85	107 pts received P. Female/male: 60%/40%, mean age 71 years, range 65–91. No sign differ- ences between treatment groups in sex, age, weight, ethnic origin or Zung anxiety and depression scores	Daily post-sleep questionnaires. Safety assess- ments	SOL: Zal5 30, P 55; Zal10 30, P 55; Zol5 42, P 55 TST: Zal5 348, P 325; Zal10 345, P 325; Zol5 358, P 325 SQ: Zal5 3.75, P 4.0; Zal10 3.63, P 4.0; Zol5 3.5, P 4.0 SOL sign improved with Zal10 compared to pla- cebo during both weeks. Zal5 did not differ from P during 1st week but reduced SOL sign during 2nd week compared to P. Zol5 sign reduced SOL both weeks. Zal10 was sign superior to Zol in reducing SOL during both weeks. TST improved sign with Zol5 during both weeks, with Zal10 during 1st week. No difference for Zal5 compared to placebo. Zol5 sign improved SQ during both weeks, Zal10 only during 1st week. Sign more rebound insomnia with Zol5, no difference for Zal5 or 10. No sign difference in side effects	Moderate Large patient material, home-living old clinically repre- sentative pts Zal10 and Zol5 about equal, more rebound insomnia after withdrawal of Zol5

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments																					
Chaudoir 1983 [30] England	RCT, DB, cross- over design. Zopiclone 7.5 mg (Zop7.5), placebo (P). Wash-out 1 week, 7 days with Zop7.5 or P	At least one of the following: SOL >45 minutes, >2 nocturnal awake- nings, TST <6 hours. History of insomnia, characteristics of insomnia, previous hypnotic therapy, additional diagnosis, con- comitant medication: no difference between groups. Mean age not stated; age range 35–65 years	30 pts randomised, 5 pts withdraw (2 Zop7.5, 3 P)	Crossover design	Patient diary, symptoms check- list, mood assess- ment scale	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zop7.5</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SOL:</td> <td>31.1</td> <td>49.1</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>4.5</td> <td>4.5</td> </tr> <tr> <td>WASO:</td> <td>1.5</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.2</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>SQ:</td> <td>67</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>4</td> <td>3.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>SOL decreased in zop group compared to P; number of awakenings decreased (1.5 vs 2.1), SQ increased. TST not assessed. No difference for the mood scale. Bitter taste more common in zop group</p>		Zop7.5	P	SOL:	31.1	49.1	SD:	4.5	4.5	WASO:	1.5	2.1	SD:	0.2	0.3	SQ:	67	51	SD:	4	3.5	Moderate Zop improved SOL, reduced awakenings and improved TST
	Zop7.5	P																										
SOL:	31.1	49.1																										
SD:	4.5	4.5																										
WASO:	1.5	2.1																										
SD:	0.2	0.3																										
SQ:	67	51																										
SD:	4	3.5																										

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments																																	
Dockhorn 1996 [5] USA	RCT, DB, MC. Zolpidem 10 mg (Zol10), placebo (P). 7–10 nights study. All had acute insomnia	DSM-III R, TST 4–6 hours, SOL >30 minutes, daytime complaints. Insomnia was due to situational stress (marriage, work, family, financial matters). All had experienced acute insomnia for 3–9 days. 139 pts randomised, mean age 32 years (range 20–55). 1 patient never received treatment, 138 pts re- mained for safety ana- lysis. 2 pts had no efficacy follow-up data. Both groups were comparable with respect to age, race, weight, SOL ,TST and type of situational stress	68 pts received Zol10, 3 pts disconti- nued before com- pleting the study, 3 more due to adverse events	68 pts received P, 6 pts discontinued before completing the study, 2 more due to adverse events	Both groups homogeneous as regards base- line sleep data. Subjective data. Morning ques- tionnaire, Clinical Global Impression Questionnaire, POMS (mood scale)	<p><u>Day 1–2</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zol10</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SOL:</td> <td>42/5.5</td> <td>88/13</td> </tr> <tr> <td>WASO:</td> <td>1.4/0.2</td> <td>2/0.2</td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>409.6/</td> <td>365.4/</td> </tr> <tr> <td></td> <td>12.8</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>SQ:</td> <td>2.3/0.1</td> <td>2.9/0.1</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Day 3–10</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zol10</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SOL:</td> <td>43.2/6.9</td> <td>64/7.7</td> </tr> <tr> <td>WASO:</td> <td>0.8/0.1</td> <td>1.2/0.1</td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>422.2/11</td> <td>389/10</td> </tr> <tr> <td>SQ:</td> <td>2.2/0.1</td> <td>2.5/0.01</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zol sign improved SOL (45.7 and 20.8 min on days 1–2 and 3–10), ease of falling asleep, and SQ compared to P both at ratings nights 1 and 2 and nights 3–10. WASO and NAW were also impro- ved at nights 3–10. TST increased significant nights 1–2 (44.2 min) and nights 3–10 (33.2 min) compa- red to P. No difference between treatments for morning effects (concen- tration, sleepiness). All 6 items in the Clinical Global Impression Questionnaire improved sign compared to placebo. AE's events: headache and drowsiness were slightly more preva- lent in the Zol10</p>		Zol10	P	SOL:	42/5.5	88/13	WASO:	1.4/0.2	2/0.2	TST:	409.6/	365.4/		12.8	15	SQ:	2.3/0.1	2.9/0.1		Zol10	P	SOL:	43.2/6.9	64/7.7	WASO:	0.8/0.1	1.2/0.1	TST:	422.2/11	389/10	SQ:	2.2/0.1	2.5/0.01	Moderate Acute insomnia, 3–9 nights, due to psychosocial factors. Zol10 sign better than placebo during short-term treatment
	Zol10	P																																						
SOL:	42/5.5	88/13																																						
WASO:	1.4/0.2	2/0.2																																						
TST:	409.6/	365.4/																																						
	12.8	15																																						
SQ:	2.3/0.1	2.9/0.1																																						
	Zol10	P																																						
SOL:	43.2/6.9	64/7.7																																						
WASO:	0.8/0.1	1.2/0.1																																						
TST:	422.2/11	389/10																																						
SQ:	2.2/0.1	2.5/0.01																																						

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments
Elie 1999 [6] Canada	RCT, DB, MC. Zaleplon 5 mg (Zal5), zaleplon 10 mg (Zal10), zaleplon 20 mg (Zal20), zolpidem 10 mg (Zol10), placebo (P). 1 week SB P run-in, 4 active treatment, 3 SB P. Data for Zal20 not shown	Pts aged 18–65 years, insomnia according to DSM-III-R. Symptoms required the last month: SOL >30 minutes, day- time impairment due to insomnia, and either TST <6.5 h or prolonged (>30 min) or frequent (>3) nocturnal awakenings. 615 pts randomised. 2 never got the medication, 39 lacked adequate docu- mentation, 574 pts included in efficacy analysis	113 pts received Zal5. Female/male: 58%/42%, mean age 42 years. 112 pts received Zal 10 mg. Female/male: 64%/36%, mean age 42 years. (116 pts received Zal20, Female/male: 67%/33%, mean age 42 years). 115 pts received Zol10. Female/male: 67%/33%, mean age 44 years	118 pts received P. Female/male: 63%/37%, mean age 42 years	Sleep question- naires	<u>Week 2</u> SOL: Zal5 35, P 48; Zal10 32, P 48; Zol10 37, P 48. TST: Zal5 359, P 359; Zal10 368, P 359; Zol10 387, P 359. SQ: Zal5 4.0 P 3.9; Zal10 3.9, P 3.9; Zol10 3.6, P 3.9. No difference for any WASQ values <u>Week 4</u> SOL: Zal5 31, P 37; Zal10 28, P 37; Zol10 37, P 37. TST: Zal5 372, P 377; Zal10 384, P 377; Zol10 400, P 377. SQ: Zal5 3.8, P 3.8; Zal10 3.7, P 3.8; Zol10 3.4, P 3.8. SOL sign improved for Zal10 during week 1–4, for Zal5 and Zol10 during week 1–3, all compared to P, which also improved from week 1 to 4 TST improved sign for Zol10 all 4 weeks, com- pared to P. No sign dif- ference in TST for Zal5 and 10 compared to P. SQ improved sign for Zal10 during week 1 and for Zol10 during all weeks. Rebound insomnia and withdrawal symptoms sign more frequent for Zol10, compared to P, but not for the other drugs. Side effects about equal	Moderate Zol10 equal or better than Zal10, but with more rebound insomnia 1st discontinuation night and more withdrawal symptoms

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments																				
Elie 1990 [28] Canada	RCT, DB, 3 group parallel study. Zopiclone 5 mg (Zop5), zopiclone 7.5 mg (Zop7.5), triazolam 0.125 (Tri0.125), tria- zolam 0.25 mg (Tri0.25), placebo (P). 3 day SB wash- out, P responders were excluded; P, triazolam or zopiclone for 3 weeks, 4 days placebo	After P-responder exclusion, 44 pts remained. Female/male: 75%/25%, mean age 76 years. No drop outs. Chronic insomnia, 84% had insomnia for >1 year. Pre-treatment data: Average TST 4.6 h, average SOL 1.57 h, WASO >3, no pts felt rested in the morning. SQ poor in 84%	15 pts received Zop5, after first week dose was increased to 7.5 mg (provided no side effects). 14 pts received Tri0.125, after first week dose was increased to 0.25 mg (provided no side effects)	15 pts received placebo	Interview, ques- tionnaire, side effects reporting. No sign diffe- rence between groups for various sleep variables at baseline. Arbitrary values	Only arbitrary units, no measurements in minutes <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zop7.5</th> <th>Tri0.25</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SOL:</td> <td>4.7</td> <td>3.6</td> <td>4.3</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.4</td> <td>0.5</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>SQ:</td> <td>9</td> <td>8</td> <td>7.4</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>0.4</td> <td>0.75</td> <td>0.7</td> </tr> </tbody> </table> Tri SOL and SQ improved compared to P for both active drugs for the entire period of 3 weeks. No differences for mor- ning-wake-up or hang- over. At discontinuation of drugs the tri group showed sign increase in SOL and decreased QOS. Changes in the zop group were not statisti- cally sign. AE's were sign more frequent in the zop group. Hypnotic activity was maximal at 7.5 mg of zop and 0.25 mg of tri		Zop7.5	Tri0.25	P	SOL:	4.7	3.6	4.3	SD:	0.4	0.5	0.6	SQ:	9	8	7.4	SD:	0.4	0.75	0.7	Moderate Efficacy maintai- ned for 3 weeks for both drugs. The higher doses, Zop7.5 and Tri0.25 were most effective
	Zop7.5	Tri0.25	P																								
SOL:	4.7	3.6	4.3																								
SD:	0.4	0.5	0.6																								
SQ:	9	8	7.4																								
SD:	0.4	0.75	0.7																								

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments
Elie 1983 [27] Canada	DB, 5x5 latin square designs. ' Zopiclone 5 mg (Zop5), zopiclone 7.5 mg (Zop7.5), zopiclone 10 mg (Zop10), flurazepam 15 mg (Flu15), placebo (P). 5 balanced random drug orders, 5 groups of 6 pts each. Drug treatment 4 nights per week during 5 weeks. Data only shown for Zop5 and Zop7.5	Insomniacs for >1 year, suffering from at least one of the following: SOL (mean 1.1 h), WASO >3/night, insufficient TST (mean 4.3 h). No patient felt rested in the morning. Types of insomnia: sleep onset 5, midnight 7, late night 1, mixed 17 pts. 30 pts. Female/male: 74%/26%, mean age 75 years (range 60–93 years)	30 pts received at random Zop5, Zop7.5, Zop10, Flu15, P 4 nights a week during 5 weeks. No patient lost to follow-up	All 30 pts received P during the study	Interviews and questionnaires for sleep and side effects every morning	Both Zop5 and Zop7.5 increased SOL, increased TST and increased SQ. Wakenings not assessed. Zop effect increased linearly with dose for SOL and TST. Zop7.5 sign maximal for SQ, soundness and morning waking up quality. No sign difference between zop doses for sleep onset quality, duration of morning awakening and hangover index. P pts required sign more supportive medication during discontinuation compared to zop pts. Side effects: sign more coated tongue, dizziness, tension, faintness with Zop5, sign more well-being with Zop7.5. Data extraction impossible	Moderate No sign difference between Flu15 and Zop7.5 and Zop10. Less withdrawal effects with Flu15. More side effects with Zop5

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments
Fleming 1995 [4] Canada, USA	RCT, DB, MC. Zolpidem 10 mg (Zol10), zolpidem 20 mg (Zol20), flurazepam 30 mg (Flu), placebo (P). Residual effects + short term efficacy. 1 night SB P, 3 nights DB active drugs + P treatment. Data only reported for Zol10	Chronic insomniacs: subjective TST 4–6 hours, SOL >30 minutes/night, daytime symptoms; all 3 symptoms had to be present for >6 months. 222 pts screened, 144 were randomised. 3 pts dropped out, effi- cacy analysis based on 141 pts, 133 pts com- pleted study	35 pts received Zol10. No difference between groups for gender (females 43–57%) or age (mean age 33–37 years, range 21–60)	35 pts received P. 36 pts received Flu (positive control). No difference between groups for gender (fema- les 43–57%) or age (mean age 33–37 years, range 21–60). 1 patient in Flu group dropped out	PSG, psycho- motor tests (DSST + Symbol Copying Test, SCT), question- naire, mood state. No sign base- line differences between any groups for any efficacy para- meters	SOL (PSG) was sign reduced: 15 minutes (Zol10), mean change from baseline, but not in P (8 minutes) the first night. Similar sign changes occurred in subjective SOL. Sleep efficiency (PSG data) sign better for active drug compared to placebo <u>SQ</u> Zol 2.2/0.2, P 2.9/0.1. Residual effects: No sign difference in DSST from placebo for Zol10 and Zol20; sign impairment for Flu. Likewise no sign dif- ference for SCT compared to P for Zol10 and Zol20 but a sign impairment in the Flu group. More adverse events in Zol20 group	Moderate No psychomotor impairment with Zol10 and Zol20 whereas Flu group deterio- rated sign. More adverse events in Zol20 group

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments
Fry 2000 [7] USA	RCT, DB, MC. Zaleplon 5 mg (Zal5), zaleplon 10 mg (Zal10), zaleplon 20 mg (Zal20), zolpidem 10 mg (Zol10), placebo (P). 1–3 weeks wash-out, 1 week SB P run-in, 4 weeks DB treatment, 3 nights placebo run-out. Data for Zal20 not shown	Pts aged 18–65 years, pri- mary insomnia according to DSM-III-R. At least 3 times/week SOL >30 minutes Daytime impairment due to insomnia, and TST <6.5 h or WASO >3. 830 pts were screened, 595 pts qualified and were randomised	118 pts received Zal5. Female/male: 69%/31%, mean age 43 years. 20 pts dropped out, of whom 5 due to lack of efficacy. 120 pts received Zal10. Female/male: 54%/46%, mean age 40 years. 10 pts dropped out, of whom 5 due to lack of efficacy. 121 pts received Zal20. Female/male: 61%/39%, mean age 41 years. 17 pts dropped out, of whom 1 due to lack of efficacy	119 pts received P. Female/male: 64%/36%, mean age 43 years. 24 pts dropped out, of whom 3 due to lack of efficacy. 117 pts received Zol10 (active control). Female/male: 54%/46%, mean age 42 years. 20 pts dropped out, of whom 6 due to lack of efficacy	Sleep question- naires. Rebound insomnia defined as worsening from baseline of symptoms. Withdrawal effects question- naire. Data for SOL extracted from graph	<u>Week 2</u> SOL: Zal5 45, P 58; Zal10 36, P 50; Zol10 47, P 50 WASO: Zal5 1.67, P 2.0; Zal10 1.69, P 2.0; Zol10 1.5, P 2.0. TST: Zal5 366.4, P 360; Zal10 364.3, P 360; Zol10 384.4, P 360 <u>Week 4</u> SOL: Zal5 47, P 49; Zal10 35, P 56; Zol10 36, P 48 WASO: Zal5 1.71, P 1.71; Zal10 1.57, P 1.71; Zol10 1.67, P 1.71. TST: Zal5 360, P 364.3; Zal10 376.3, P 364.3; Zol10 392.9, P 364.3 SOL improved sign for Zal10 at week 1, 3 and 4, for Zal5 at 1, for Zol10 at week 1, compared to P. TST improved sign for Zol10 in all 4 weeks. No difference to P for Zal5 and Zal10. NAW sign less for Zol10 at week 1 and 3. SQ sign improved for Zol10 at all weeks. No pharmacological tole- rance for any drug. Zol10 showed sign more rebound insomnia and withdrawal effects compared to the other treatments. No sign difference in AE's	Moderate Zal20 is a high dose. Zol10 slightly superior to Zal10. More rebound insomnia with Zol 10

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments
Monchesky 1986 [29] Canada	RCT, DB, MC. Zopiclone 7.5 mg (Zop7.5), placebo (P). One week no- placebo wash- out, then 4 weeks study in 2 groups: design zop-placebo- zop-zop (group A) and zop-zop- placebo-zop (group B)	Insomnia at least 3 months + at least 2 of the following: SOL >45 min, >3 WASO, early morning awakening, TST usually <5 h and always <6 h. 99 pts were enrolled, 91 pts completed the study. 8 drop outs: 5 due to intercurrent illness, 2 lost to follow-up, 1 did not meet inclusion criteria	<u>Group A</u> 46 pts. Female/male: 1%/99%, mean age 46 years, mean duration of insomnia 77 months <u>Group B</u> 45 pts. Female/male: 71%/29%, mean age 47 years, mean duration of sleep 83 months	All pts received placebo during 2nd (group A) or 3rd (group B) week	Presleep and postsleep ques- tionnaires. Daytime SQ, SOL, TST, WASO, SQ, soundness of sleep, morning state of rest. Likert 1–7 scales. <u>SOL</u> Group A: 72 min, Group B: 106 min <u>Usual TST</u> Group A: 281 min, Group B: 262 min <u>Nightly awakenings</u> Group A: 3.4 Group B: 3.1 All differences nonsignificant	<u>Zop7.5</u> P SOL: 45,9 77.2 SD: 9,2 11.9 TST: 402.6 330 SD: 14.8 16 WASO: 2.1 3.1 SD: 0.4 0.4 SQ: 4.4 3.5 SD: 0.2 0.2 Sign differences in favour of Zop7.5 compared to P for sleepiness during the day. Percentages of im- provement were (group A and B, respectively): SOL 48 and 50; TST 26 and 28; WASO 29 and 35; superior SQ 40 and 51; sounder sleep 41 and 43; more rested in the mor- ning 42 and 41. No sign differences in reported side effects	Moderate Zop7.5 sign superior to P. Relatively great improvements percentually in the subjective sleep parameters in zop group compared to P

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments
Perlis 2004 [14] USA	RCT, DB, MC. Zolpidem 10 mg (Zol10), placebo (P). Non-nightly (3–5 doses/ week) treat- ment during 12 weeks	Pts with insomnia according to DSM-IV criteria. Requirements: SOL >45 min, or TST <6 h, + impaired daytime function due to insomnia, at least 3/7 nights. 322 pts screened. 123 not randomised: failed entry criteria (78), non-compliance (18), use of other medication (12), other (15). 199 pts ran- domised. Of 199 pts efficacy data were available for 192 pts. Female/male: 71%/29%, mean age 41 years, range 18–64	98 pts received Zol10. Female/male: 61%/39%, mean age 41 years. Efficacy data avai- lable for 95 pts, 18 pts discontinued during treatment, 80 pts completed study	101 pts received P. Female/male: 81%/19%, mean age 40 years. Efficacy data avai- lable for 97 pts, 21 pts discontinued during treatment, 80 pts completed study	Sleep diaries. Biweekly clinic visits	Medication nights: SOL, NAW, WASO and TST all sign improved at all ratings compared to P. No-pill nights: No dif- ference between Zol10 and P. All nights (pill and no- pill nights): SOL sign improved at week 10, NAW sign improved at week 2, WASO sign improved at week 2, TST sign improved at all ratings. Global outcome measure sign better for Zol10 at all ratings. A trend for dose esca- lation in both groups over time. Side effects: 7 pts in zol group discontinued due to side effects, 3 in P group	Moderate Few studies on non-nightly medication. Sign differences be- tween Zol10 and P during pill nights, no difference during non-pill nights (as could be expected)

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments																				
Walsh 2000 [45] USA	RCT, DB, MC (6 centers). Zaleplon 2 mg (Zal2), zaleplon 5 mg (Zal5), zaleplon 10 mg (Zal10), placebo (P). 2 consecutive nights in sleep laboratory, followed by 5 or 12 days wash- out with sleep at home. Data for Zal2 not shown	SOL subjective >30 min, >3 WASO, TST 180– 360 minutes. Of 311 pts, 92 pts screened out on clinical exclusion criteria, remaining 219 pts screened with PSG and 54 pts qualified for study. 6 pts lost and 48 pts entered and completed study. Female/male: 35%/65%, mean age 67 years, range 60–79	4 groups of pts, each holding 12 pts, received randomly each Zal2; 12 pts Zal5, 12 pts Zal10 and 12 pts P No drop outs	All 4 groups received placebo as 1 of 4 treatment arms	PSG for 2 consecutive nights. Sleep questionnaire, psychomotor tests	<p><u>PSG data</u> Both drugs (Zal5, Zal10) sign reduced SOL com- pared to placebo</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zal5</th> <th>Zal10</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SOL:</td> <td>26</td> <td>21</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>21</td> <td>24</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>TST:</td> <td>363</td> <td>363</td> <td>351</td> </tr> <tr> <td>SD:</td> <td>41</td> <td>47</td> <td>41</td> </tr> </tbody> </table> <p>No effect on total NAW for any drug</p> <p><u>Subjective sleep data.</u> SOL decreased sign for Zal10 and Zal5. TST increased sign only for Zal10. Median SOL was 45 minutes for P, and Zal5 and Zal10 30 and 25 minutes, respectively. Reaction time sign longer with Zal10</p>		Zal5	Zal10	P	SOL:	26	21	47	SD:	21	24	41	TST:	363	363	351	SD:	41	47	41	Moderate Median total sleep times 20 to 30 minutes longer for zal than P. Zal dose of 2 mg too low
	Zal5	Zal10	P																								
SOL:	26	21	47																								
SD:	21	24	41																								
TST:	363	363	351																								
SD:	41	47	41																								

The table continues on the next page

Table 3.2.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments
Walsh 1998 [44] USA	RCT, DB, MC (10 centers). Zaleplon 5 mg (Zal5), zaleplon 10 mg (Zal10), triazolam 0.25 mg (Tri0.25), placebo (P). Study duration 19 nights: 3 P, 14 nights of treatment, 2 nights on P	DSM III-R and 2 of 4 of the following: Subjective SOL <45 min, WASO >3, TST <6.5 h, daytime sleep-related symptoms. 673 pts screened (clinical and PSG), 456 failed criteria, 85 pts refused/ violated protocol. 132 pts were randomised in 4 groups	34 pts got Zal5. Female/male: 62%/38%, mean age 39 years; 33 pts got Zal10. Female/male: 64%/36%, mean age 40 years. Zal5 3 drop outs Zal10 1 drop out	31 got Tri0.25. Female/male: 50%/50%, mean age 39 years, 34 pts got P. Female/male: 55%/45%, mean age 43 years. P: 3 drop outs	Sleep labora- tory study. PSG (nights 1–5 and 15–19), questionnaires, psychomotor tests	125 pts completed the study. SOL sign shorter for Zal5 vs P (mean 17 vs 25 min) and Zal10 (mean 18 vs 25 min) on night 4/5 but not on night 16/17; for Zal5 18 vs 20 min; for Zal10 16 vs 20 min. No difference between any zal dose and P for TST on any night. SOL Tri0.25 18 vs 25 min day 4–5, 23 vs 20 min day 16–17. TST increased sign for Tri0.25 com- pared to P, day 4–5 431 vs 400 min, day 16–17 420 vs 411 min (ns). Subjective data were consistent with PSG data. No difference in psycho- motor data between groups. Adverse events were reported in 35% (Zal5), 42% (Zal10), 55% (Tri0.25) and 38% (P)	High quality Placebo pts improved spon- taneously during later phase of study. SOL mean reduction was 5–8 min night 4/5, TST mean increase was 2–31 min night 4/5 for the vari- ous drugs

* Statistical significance $p < 0.05$.

** Significant vs Tri.

^d Drugs.

nd No drugs.

ATC = Ability to concentrate (1 = excellent, 4 = poor); C = Control; CGI = Clinical global improvement scale; CO = Crossover; DB = Double-blind; DCT = Digit copying; DF = Day functioning, difficulty doing activities during the prior 24 hours due to sleep problems (1 = not at all, 5 = could not do daily work); DIMS = Difficulty in initiating or maintaining sleep; DST = Digit span; DSST = Digit symbol substitution; ESS = Epworth Sleepiness Scale; h = Hours; I = Intervention; IGR = Investigator global rating; ITT = Intention to treat; LOCF = Last observation carried forward; LPC = Latence to persistent sleep; MC = Multicenter study; min = Minutes; MOS = Medical Outcome Study;

MS = Morning sleepiness (0 = very sleepy, 100 = not at all sleepy); NS = Non significant; P = Placebo; PGI = Patient global impression; PGR = Patient global rating, (+) indicates nights when pill was taken, (–) indicates nights when no pill was taken; PSG = Polysomnography; Pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial; RF = Refreshed feeling (VAS, 0 = Very refreshed, 100 = Not at all refreshed); SB = Single blind; SE = Sleep efficiency; SOL = Sleep onset latency; SOL/B = SOL presented as change from baseline; SQ = Sleep quality (1 = excellent, 4 = poor); SRDDF = Sleep-related difficulty with daytime functioning (assessed by evening questionnaire); SSL = Self-reported subjective sleep latency; SST = Self-reported subjective total sleep time; STST = Subjected total sleeptime; TEAE = Treatment emergency adverse events; TST = total sleep time; TST/B = TST presented as change from baseline; URTI = Upper respiratory tract infection; WASO = Wake after sleep onset

Referenser

1. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: A meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 2007;22:1335-50.
2. Ware JC, Walsh JK, Scharf MB, Roehrs T, Roth T, Vogel GW. Minimal rebound insomnia after treatment with 10-mg zolpidem. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:116-25.
3. Lahmeyer H, Wilcox CS, Kann J, Leppik I. Subjective efficacy of zolpidem in outpatients with chronic insomnia: A double-blind comparison with placebo. *Clin Drug Investig* 1997;13:134-44.
4. Fleming J, Moldofsky H, Walsh JK, Scharf M, Nino-Murcia G, Radonjic D. Comparison of the residual effects and efficacy of short term zolpidem, flurazepam and placebo in patients with chronic insomnia. *Clin Drug Investig* 1995;9:303-13.
5. Dockhorn RJ, Dockhorn DW. Zolpidem in the treatment of short-term insomnia: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:333-40.
6. Elie R, Ruther E, Farr I, Emilien G, Salinas E. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J Clin Psychiatry* 1999;60:536-44.
7. Fry JM, Scharf M, Mangano R, Fujimori M, Berkowitz D, Bielksi R, et al. Zaleplon improves sleep without producing rebound effects in outpatients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:141-52.
8. Scharf MB, Roth T, Vogel GW, Walsh JK. A multicenter, placebo-controlled study evaluating Zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry* 1994;55:192-9.
9. Asnis GM, Chakraburttu A, DuBoff EA, Krystal A, Londeborg PD, Rosenberg R, et al. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60:668-76.
10. Dorsey CM, Lee KA, Scharf MB. Effect of Zolpidem on sleep in women with perimenopausal and postmenopausal insomnia: A 4-week, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1578-86.
11. Allain H, Arbus L, Schuck S, Beignot Devalmont P, Bin E, Bougeard B, et al. Efficacy and safety of zolpidem administered 'as needed' in primary insomnia: Results of a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 2001;21:391-400.
12. Hajak G, Cluydts R, Declerck A, Estivill SE, Middleton A, Sonka K, et al. Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: Results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:9-17.
13. Walsh JK, Roth T, Randazzo A, Erman M, Jamieson A, Scharf M, et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000;23:1087-96.

14. Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, Walsh JK. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1128-37.
15. Silvestri R, Ferrillo F, Murri L, Massetani R, Di Perri R, Rosadini G, et al. Rebound insomnia after abrupt discontinuation of hypnotic treatment: Double-blind randomized comparison of zolpidem versus triazolam. *Hum Psychopharmacol* 1996;11:225-33.
16. Voshaar RCO, Van Balkom AJLM, Zitman FG. Zolpidem is not superior to temazepam with respect to rebound insomnia: A controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:301-6.
17. Monti JM, Attali P, Monti D, Zipfel A, De La Giclais B, Morselli PL. Zolpidem and rebound insomnia – A double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry* 1994;27:166-75.
18. Tsutsui S. A double-blind comparative study of zolpidem versus zopiclone in the treatment of chronic primary insomnia. *J Int Med Res* 2001;29:163-77.
19. Lemoine P, Allain H, Janus C, Sutet P. Gradual withdrawal of zopiclone (7.5 mg) and zolpidem (10 mg) in insomniacs treated for at least 3 months. *Eur Psychiatry* 1995;10:161S-5S.
20. Staner L, Ertle S, Boeijinga P, Rinaudo G, Arnal MA, Muzet A, et al. Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;181:790-8.
21. Leppik IE, Roth-Schechter GB, Gray GW, Cohn MA, Owens D. Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res* 1997;40:230-8.
22. Ancoli-Israel S, Walsh JK, Mangano RM, Fujimori M. Zaleplon, A novel non-benzodiazepine hypnotic, effectively treats insomnia in elderly patients without causing rebound effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 1999;1:114-20.
23. Ozone M, Yagi T, Itoh H, Tamura Y, Inoue Y, Uchimura N, et al. Effects of zolpidem on cyclic alternating pattern, an objective marker of sleep instability, in Japanese patients with psychophysiological insomnia: a randomized cross-over comparative study with placebo. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:106-14.
24. Shaw SH, Curson H, Coquelin JP. A double-blind, comparative study of zolpidem and placebo in the treatment of insomnia in elderly psychiatric in-patients. *J Int Med Res* 1992;20:150-61.
25. Rosenberg J, Ahlstrom F. Randomized, double blind trial of zolpidem 10 mg versus triazolam 0.25 mg for treatment of insomnia in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1994;12:88-92.
26. Steens RD, Pouliot Z, Millar TW, Kryger MH, George CF. Effects of zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep* 1993;16:318-26.
27. Elie R, Deschenes JP. Efficacy and tolerance of zopiclone in insomniac geriatric patients. *Pharmacology* 1983;27 Suppl 2:179-87.

28. Elie R, Frenay M, Le Morvan P, Bourgouin J. Efficacy and safety of zopiclone and triazolam in the treatment of geriatric insomniacs. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5 Suppl 2:39-46.
29. Monchesky TC, Billings BJ, Phillips R. Zopiclone: A new nonbenzodiazepine hypnotic used in general practice. *Clin Ther* 1986;8:283-91.
30. Chadoir PJ, Jarvie NC, Wilcox GJ. The acceptability of a non-benzodiazepine hypnotic (Zopiclone) in general practice. *J Int Med Res* 1983;11:333-7.
31. Hajak G, Clarenbach P, Fischer W, Rodenbeck A, Bandelow B, Broocks A, et al. Rebound insomnia after hypnotic withdrawal in insomniac outpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:148-56.
32. Lemoine P, Ohayon MM. Is hypnotic withdrawal facilitated by the transitory use of a substitute drug? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:111-24.
33. Ponciano E, Freitas F, Camara J, Faria M, Barreto M, Hindmarch I. A comparison of the efficacy, tolerance and residual effects of zopiclone, flurazepam and placebo in insomniac outpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5 Suppl 2:69-77.
34. Herberg KW, Laux G, Fischer W. Analysis of the effects of a 14 days treatment with zopiclone 7.5 mg/d on performance capability, actual well-being, and quality of sleep of patients with primary insomnia [Leistungsfähigkeit, befindlichkeit und schlafqualität von patienten mit primärer insomnie unter zopiclon: einflüsse einer 14-tägigen
behandlung mit 7,5 mg/tag zopiclon. *Psychopharmakotherapie* 2002;9:25-34.
35. Tamminen T, Hansen PP. Chronic administration of zopiclone and nitrazepam in the treatment of insomnia. *Sleep* 1987;10 Suppl 1:63-72.
36. Agnoli A, Manna V, Martucci N. Double-blind study on the hypnotic and antianxiety effects of zopiclone compared with nitrazepam in the treatment of insomnia. *Int J Clin Pharmacol Res* 1989;9:277-81.
37. Hindmarch I. Effects of zopiclone on quality of life in insomnia. *Eur Psychiatry* 1995;10:91S-4S.
38. Goldenberg F, Hindmarch I, Joyce CRB, Le Gal M, Partinen M, Pilate C. Zopiclone, sleep and health-related quality of life. *Hum Psychopharmacology* 1994;9:245-51.
39. Fontaine R, Beaudry P, Le Morvan P, Beauclair L, Chouinard G. Zopiclone and triazolam in insomnia associated with generalized anxiety disorder: a placebo-controlled evaluation of efficacy and daytime anxiety. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5:173-83.
40. Klimm HD, Dreyfus JF, Delmotte M. Zopiclone versus nitrazepam: a double-blind comparative study of efficacy and tolerance in elderly patients with chronic insomnia. *Sleep* 1987;10 Suppl 1:73-8.
41. Hajak G, Clarenbach P, Fischer W, Haase W, Ruther E. Zopiclone improves sleep quality and daytime well-being in insomniac patients: Comparison with triazolam, flunitrazepam and placebo. *Int Clin Psychopharmacology* 1994;9:251-61.

42. Van Moffaert M, Pilate C. Zopiclone in the treatment of insomnia in depressed patients. *Eur Psychiatry* 1995;10:167S-72S.
43. Venter CP, Joubert PH, Stahmer SD. Zopiclone compared with triazolam in insomnia in geriatric patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1986;40:1062-8.
44. Walsh JK, Fry J, Erwin CW, Scharf M, Roth T, Vogel GW. Efficacy and tolerability of 14-day administration of zaleplon 5 mg and 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Clin Drug Investig* 1998;16:347-54.
45. Walsh JK, Fry J, Richardson GS, Scharf MB, Vogel GW. Short-term efficacy of zaleplon in older patients with chronic insomnia. *Clin Drug Investig* 2000;20:143-9.
46. Drake CL, Roehrs TA, Mangano RM, Roth T. Dose-response effects of zaleplon as compared with triazolam (0.25 mg) and placebo in chronic primary insomnia. *Hum Psychopharmacology* 2000;15:595-604.
47. Hedner J, Yaeche R, Emilien G, Farr I, Salinas E, Adam B, et al. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:704-12.
48. Allain H, Bentue-Ferrer D, Le Breton S, Polard E, Gandon JM. Preference of insomniac patients between a single dose of zolpidem 10 mg versus zaleplon 10 mg. *Hum Psychopharmacology* 2003;18:369-74.
49. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Zinny MA, Shader RI. Effect of gradual withdrawal on the rebound sleep disorder after discontinuation of triazolam. *N Engl J Med* 1987;317:722-8.
50. Scharf MB, Sachais BA, Mayleben DW, Fletcher K, Jennings SW. A polysomnographic comparison of temazepam 15 and 30 mg with triazolam 0.125 and 0.25 mg in chronic insomnia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1990;48:555-567.
51. Vicens C, Fiol F, Llobera J, Campoamor F, Mateu C, Alegret S, et al. Withdrawal from long-term benzodiazepine use: Randomised trial in family practice. *Br J Gen Pract* 2006;56:958-63.
52. Dehlin O, Bjornson G. Triazolam as a hypnotic for geriatric patients. A double-blind cross-over comparison of nitrazepam and triazolam regarding effects on sleep and psychomotor performance. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:290-6.
53. Reeves RL. Comparison of triazolam, flurazepam, and placebo as hypnotics in geriatric patients with insomnia. *J Clin Pharmacol* 1977;17:319-23.
54. Funfgeld EW. Treatment of insomnia. Double-blind study with triazolam and flunitrazepam. [Behandlung von schlafstörungen. Doppelblinde, plazebo-kontrollierte vergleichsstudie mit Triazolam und Flunitrazepam]. *Munch Med Wochenschr* 1985;127:87-97.
55. Percy AK, Glaze DG, Schultz RJ, Zoghbi HY, Williamson D, Frost JD, et al. Rett syndrome: controlled study of an oral opiate antagonist, naltrexone. *Ann Neurol* 1994;35:464-70.

56. Frattola L, Maggioni M, Cesana B, Priore P. Double blind comparison of zolpidem 20 mg versus flunitrazepam 2 mg in insomniac in-patients. *Drugs Exp Clin Res* 1990;16:371-6.
57. Dehlin O, Rubin B, Rundgren A. Double-blind comparison of zopiclone and flunitrazepam in elderly insomniacs with special focus on residual effects. *Curr Med Res Opin* 1995;13:317-24.
58. Viukari M, Jaatinen P, Kylmamaa T. Flunitrazepam and nitrazepam as hypnotics in psychogeriatric inpatients. *Clin Ther* 1983;5:662-70.
59. Oswald I, French C, Adam K, Gilham J. Benzodiazepine hypnotics remain effective for 24 weeks. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:860-3.
60. Massot JE, Toblli JE. Double-blind study by comparing the effect of triazolam and nitrazepam on the sleep of usual insomniac patients [Estudio doble ciego comparando el efecto de Triazolam y Nitrazepam sobre el sueño en pacientes con insomnio habitual]. *Prensa Med Argent* 1983;70:340-5.
61. Belleville G, Morin CM. Hypnotic discontinuation in chronic insomnia: impact of psychological distress, readiness to change, and self-efficacy. *Health Psychol* 2008;27:239-48.
62. Roger M, Attali P, Coquelin JP. Multicenter, double-blind, controlled comparison of zolpidem and triazolam in elderly patients with insomnia. *Clin Ther* 1993;15:127-36.
63. Montplaisir J, Hawa R, Moller H, Morin C, Fortin M, Matte J, et al. Zopiclone and zaleplon vs benzodiazepines in the treatment of insomnia: Canadian consensus statement. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:29-38.
64. Hajak G, Clarenbach P, Fischer W, Haase W, Bandelow B, Adler L, et al. Effects of hypnotics on sleep quality and daytime well-being. Data from a comparative multicentre study in outpatients with insomnia. *Eur Psychiatry* 1995;10:173S-9S.
65. Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: Literature review and treatment options. *Pharmacotherapy* 2004;24:1177-85.
66. Monti JM, Attali P, Monti D, Zipfel A, et al. Zolpidem and rebound insomnia: A double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry* 1994;27:166-75.
67. Ruther E, Clarenbach P, Hajak G, Fischer W, Haase W. Zopiclone in patients with disturbed sleep. Impact on sleep quality and day-time wellbeing in comparison of flunitrazepam, triazolam and placebo [Zopiklon bei patienten mit schlafstörungen. Einflüsse auf schlafqualität und tagesbefinden im vergleich zu Flunitrazepam, Triazolam und Placebo]. *Munch Med Wochenschr* 1992;134:59-65.
68. Walsh JK. Zolpidem "as needed" for the treatment of primary insomnia: A double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med Rev* 2002;6:S7-S11.
69. Dunder 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 eco-

- conomic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8:iii-68.
70. Verster JC, Veldhuijzen DS, Patat A, Olivier B, Volkerts ER. Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test. *Curr Drug Saf* 2006; 1:63-71.
71. Verster JC, Volkerts ER, Olivier B, Johnson W, Liddicoat L. Zolpidem and traffic safety – the importance of treatment compliance. *Curr Drug Saf* 2007; 2:220-6.
72. Leufkens TR, Vermeeren A. Highway driving in the elderly the morning after bedtime use of hypnotics: a comparison between temazepam 20 mg, zopiclone 7.5 mg, and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:432-8.
73. Belleville G, Guay C, Guay B, Morin CM. Hypnotic taper with or without self-help treatment of insomnia: A randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2007;75:325-35.
74. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Busto UE. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:182-8.
75. Dundar Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Dickson R, Walley T. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacology* 2004;19: 305-22.
76. Dolder C, Nelson M, McKinsey J. Use of non-benzodiazepine hypnotics in the elderly: Are all agents the same? *CNS Drugs* 2007;21:389-405.
77. Rosenberg R. Sleep maintenance insomnia: Strengths and weaknesses of current pharmacologic therapies. *Anna Clin Psychiatry* 2006;18:49-56.
78. Bain KT. Management of chronic insomnia in elderly persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:168-92.

3.3 Läkemedelsbehandling – övriga läkemedel

3.3.1 Evidensgraderade resultat

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av propiomazin vid behandling av sömnbesvär då tillgängliga studier är få och bristfälliga (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av antidepressiva läkemedel, neuroleptika (alimemazin) och antihistaminer vid behandling av sömnbesvär då tillgängliga studier är få och bristfälliga (⊕○○○).

3.3.2 Bakgrund

Förstahandsval vid farmakologisk behandling av kortvarig insomni är de så kallade bensodiazepinbesläktade läkemedlen (zolpidem, zopiklon och zaleplon). För många patienter är dock insomni ett långvarigt problem och användningen av bensodiazepinbesläktade läkemedel begränsas av brist på långtidsstudier av nytta och risker, bl a avseende risken för toleransutveckling och beroende. I klinisk praxis är det därför vanligt att förskriva läkemedel som medför liten risk för missbruk och beroende, såsom propiomazin som utgör cirka 26 procent av den totala mängden försålda sömnmedel i Sverige (Apotekets försäljningsstatistik, 2008) [1,2]. Detta läkemedel rekommenderas av Läkemedelsverket vid förekomst eller misstanke om missbruk, även om bristen på dokumenterad effekt påtalas [3]. Läkemedel med annan indikation än insomni, t ex antidepressiva läkemedel, neuroleptika (alimemazin) eller antihistaminer med sedativ verkan, används också vid insomni istället för bensodiazepinbesläktade läkemedel, för att minska risken för toleransutveckling och beroende.

En annan orsak till att andra läkemedel än hypnotika används för behandling av insomni är att sömnbesvär ofta förekommer tillsammans med annan sjuklighet, framför allt vid depressiva tillstånd, men även vid andra psykiatriska sjukdomar, liksom vid smärta, malign sjukdom, allergier med klåda och under klimakteriet [4,5]. Behandlingen styrs av principen att om den underliggande psykiska eller fysiska sjukdomen

behandlas kommer sömnbesvären att minska [6]. Studier av användningen av dessa medel fokuserar på grundtillstånden och har förbättringen av dessa som primärt utfallsmått. Effekten på sömnbesvär är ofta sekundärt utfallsmått och skattas översiktligt med hjälp av olika typer av skalor.

Sambandet mellan insomni och annan sjuklighet är komplext och bäst studerat vid depression, där insomni är en riskfaktor för senare depression [1]. Sömnbesvären lindras inte alltid när depressionen behandlas med antidepressiva läkemedel [7].

Mot bakgrund av den utbredda användningen av propiomazin, antidepressiva läkemedel, neuroleptika (alimemazin) och antihistaminer vid behandling av insomni i Sverige har en granskning av det vetenskapliga underlaget för sådan användning gjorts.

3.3.3 Frågeställning, avgränsningar

- Kan andra läkemedel än hypnotika vara effektiva vid behandling av insomni?

Population: Personer över 18 år med insomnidiagnos enligt ICD-10, DSM-IV eller ICSD-R.

Intervention: Behandling med propiomazin, antidepressiva, neuroleptika (alimemazin) eller antihistaminer med sedativ verkan, som används i Sverige.

Kontroll: Annat läkemedel och/eller placebo.

Effektmått: Insomningstid, total sömntid, uppvaknande efter insomning, dagtidfunktion och biverkningar.

3.3.4 Resultat

Litteratursökningen gav primärt 2 134 abstrakt, av vilka 182 valdes ut och artiklarna granskades i fulltext. Ingen av de granskade artiklarna uppfyllde samtliga inklusionskriterier. Det har därför inte varit möjligt att bedöma dessa läkemedels behandlingseffekt. En del studier exkluderades eftersom de handlade om läkemedel som inte är aktuella i Sverige (trimipramin, imipramin, doxepin, trazodon, och nefazodon). Eftersom propiomazin, antidepressiva, neuroleptika (alimemazin) och antihistamin trots allt används i ganska stor omfattning i Sverige, så beskrivs några studier av dessa preparat nedan [8–12].

Propiomazin

Propiomazin (propionyl prometazine) är ett fentiazinderivat med sederande, antihistaminerg och antikolinerg effekt. Det finns för närvarande registrerat enbart i Sverige.

I en svensk dubbelblind studie i öppenvård från 1997 jämfördes 25 mg propiomazin med 5 mg zopiklon. Patienterna hade insomni med minst en månads duration [8]. Zopiklon var bättre än propiomazin på 9 av 13 sömnkvalitetsvariabler (VAS).

Propiomazin jämfördes med placebo på ineliggande geriatriska patienter med ett bedömt behov av läkemedelsbehandling av insomni [9]. Sjuksköterskor skattade resultaten med tidsangivelser eller VAS. Det förelåg ingen skillnad i sjuksköterskornas globala skattning av patientens sömn mellan de båda grupperna. Bland de patienter som behandlades med propiomazin fanns en mindre andel med insomningstid mer än 40 minuter. De hade färre uppvaknanden och djupare sömn jämfört med placebogruppen och även mindre dagtrötthet.

I en studie av mentalt friska i äldreboende och patienter från en psyko-geriatrisk klinik jämfördes propiomazin, prometazin och diazepam med placebo vid insomningssvårigheter och nattliga uppvaknanden [10]. Sjuksköterskor skattade resultaten med tidsangivelser eller VAS-skala. Insomningstiden förkortades av samtliga läkemedel jämfört med placebo hos mentalt friska, men bara av diazepam hos psyko-geriatriska patienter. Sömntiden förlängdes av alla tre läkemedlen i båda grupperna. Samtliga

läkemedel reducerade antalet nattliga uppvaknanden hos mentalt friska, men bara propiomazin hos psykiatriska patienter. Dagtrötthet rapporterades för samtliga läkemedel och dagtidfunktionen visade ingen skillnad mellan läkemedelsbehandling och placebo.

Neuroleptika (alimemazin)

I en norsk studie inkluderande primärvårdspatienter jämfördes alimemazin, ett antihistamin inom fentiazingruppen, och nitrazepam vid insomni [11]. Insomni definierades som sömnbesvär och att indikation för sömnmedelsbehandling i minst en vecka förelåg. Efter en veckas behandling förbättrades nitrazepamgruppen signifikant mer än alimemazingruppen beträffande insomningstid och känsla av att vara utvilad på morgonen. De som fick alimemazin rapporterade oftare dålig sömn. Efter tre veckors behandling fanns inga skillnader mellan de båda grupperna.

Antidepressiva

De antidepressiva läkemedel som har mest dokumentation rörande behandling av insomni är inte registrerade i Sverige. Studier där man behandlar insomni vid samtidig depressionssjukdom har depressionsdiagnos enligt DSM-IV som inklusionskriterium [13–40]. Insomni skattas med hjälp av en eller flera sömnrelaterade frågor i HAMD ("Hamilton Rating Scale of Depression") och MADRS ("Montgomery Asberg Depression Rating Scale"), sömnskattningsskalor som LSEQ ("Leeds Sleep Evaluation Questionnaire") och PSQI ("Pittsburgh Sleep Quality Index") eller polysomnografi. Primärt utfallsmått i samtliga studier är läkemedlens effekt på depression och effekten på sömnbesvär är ett sekundärt utfallsmått. Dessa studier inkluderades därför inte i granskningen.

Endast en studie undersökte en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI), paroxetins effekt vid primär insomni enligt DSM-IV-kriterierna hos personer över 55 år [12]. Totalt 265 studiedeltagare screenades och 209 (78,9 procent) exkluderades då dessa inte hade primär insomni utan insomni orsakad av medicinska och psykiatriska sjukdomstillstånd. Ytterligare exklusioner gjorde att antalet deltagare blev för lågt för att studien skulle kunna inkluderas och bedömas.

Läkemedel mot insomni vid andra psykiatriska eller kroppsliga sjukdomar

Insomni vid bipolär sjukdom definierades med sömnskattningsskalor (PSQI), polysomnografi eller med skattning av sjuksköterska [41–44]. Primärt utfallsmått var läkemedlens effekt på den bipolära sjukdomen och förbättring av sömn var ett sekundärt utfallsmått. Neuroleptikas effekt på insomni vid schizofreni redovisades också som sekundärt utfallsmått [45–47]. Studierna inkluderas därför inte i denna genomgång. Vidare påträffades artiklar som redovisade studier av sömnbesvär vid ångestsjukdom [48,49], posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) [50,51], alkoholmissbruk [52,53], fibromyalgi [54], allergier [55–57], post stroke insomni [58], hormonella besvär [59,60], neuralgi [61], levercirros [62] och cancer [63]. Även här var läkemedlens effekt på sömnbesvär ett sekundärt utfallsmått.

3.3.5 Diskussion

Granskningen visade att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av behandling av insomni med propiomazin, antidepressiva läkemedel, neuroleptika (alimemazin) och antihistaminer då befintliga studier är få och bristfälliga. Det bör dock framhållas att avsaknad av vetenskaplig evidens inte är liktydigt med avsaknad av effekt. Klinisk praxis står i kontrast till avsaknaden av vetenskapliga data och detta problem har diskuterats i flera artiklar [64–68]. För att undvika beroende, missbruk, toleransutveckling och utsättningsfenomen av hypnotika, förskrivs ofta icke-hypnotika då det finns en önskan om läkemedel som utan hypnotikas risker kan användas i långtidsbehandling. Avsaknaden av relevanta studier gällande icke-hypnotikas användning vid behandling av insomni innebär kliniska problem eftersom beslut om läkemedelsbehandling förutsätter att olika läkemedels positiva effekter och negativa konsekvenser kan bedömas. Det finns kunskapsluckor vad gäller icke-hypnotikas effekter vid insomni och behovet av studier på detta område är stort.

Referenser

1. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Relationship between insomnia, depression, and mortality: a 12-year follow-up of older adults in the community. *Int Psychogeriatr* 2000;12:295-306.
2. Morin CM, Belanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med* 2009;169:447-53.
3. Läkemedelsverket. Behandling av sömnsvårigheter. 2000;4.
4. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 1989;262:1479-84.
5. Gislason T, Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints. An epidemiological study of 3,201 Swedish men. *Acta Med Scand* 1987;221:475-81.
6. Consensus conference. Drugs and insomnia. The use of medications to promote sleep. *JAMA* 1984;251:2410-4.
7. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 17: 28-31; discussion 46-8.
8. Dehlin O, Bengtsson C, Rubin B. A comparison of zopiclone and propiomazine as hypnotics in outpatients: a multicentre, double-blind, randomized, parallel-group comparison of zopiclone and propiomazine in insomniacs. *Curr Med Res Opin* 1997; 13:565-72.
9. Roslund K, Olsen I. A clinical trial of propiomazine and placebo in the treatment of insomnia in the elderly. *Curr Ther Res – Clinical and Experimental* 1987; 41:6-12.
10. Viukari M, Miettinen P. Diazepam, promethazine and propiomazine as hypnotics in elderly inpatients. *Neuropsychobiology* 1984;12:134-7.
11. Lingjaerde O, et al. Alimemazine (trimeprazine, vallergran) as a hypnotic in general practice patients: A controlled comparison with nitrazepam. *Current Therapeutic Research* 1978;24:388-96.
12. Reynolds CF, 3rd, Buysse DJ, Miller MD, Pollock BG, Hall M, Mazumdar S. Paroxetine treatment of primary insomnia in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:803-7.
13. Aguglia E, Casacchia M, Cassano GB, Faravelli C, Ferrari G, Giordano P, et al. Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:197-202.
14. Bennie EH, Mullin JM, Martindale JJ. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1995;56:229-37.
15. Burt VK, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Stewart DE. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women ages 40 to 55 years. *Psychosomatics* 2005;46:345-54.
16. Claghorn J. A double-blind comparison of paroxetine and placebo in the treatment of depressed outpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 Suppl 4:25-30.

17. Dorman T. Sleep and paroxetine: a comparison with mianserin in elderly depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 Suppl 4:53-8.
18. Hutchinson DR, Tong S, Moon CA, Vince M, Clarke A. Paroxetine in the treatment of elderly depressed patients in general practice: a double-blind comparison with amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 Suppl 4:43-51.
19. Kerr JS, Fairweather DB, Hindmarch I. Effects of fluoxetine on psychomotor performance, cognitive function and sleep in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:341-3.
20. Kiev A. A double-blind, placebo-controlled study of paroxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1992;53: 27-29.
21. Lader M, Andersen HF, Baekdal T. The effect of escitalopram on sleep problems in depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:349-54.
22. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:329-37.
23. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1723-32.
24. Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand N, Bailey P, Danjou PH, Hackett D, et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1996;32: 637-46.
25. Mallinckrodt CH, Prakash A, Houston JP, Swindle R, Detke MJ, Fava M. Differential antidepressant symptom efficacy: placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). *Neuropsychobiology* 2007; 56:73-85.
26. Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depress Anxiety* 1999;9: 54-60.
27. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10: 661-73.
28. Perez A, Ashford JJ. A double-blind, randomized comparison of fluvoxamine with mianserin in depressive illness. *Curr Med Res Opin* 1990;12:234-41.
29. Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM. Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1303-18.
30. Radhakishun FS, van den Bos J, van der Heijden BC, Roes KC, O'Hanlon JF. Mirtazapine effects on alertness and sleep in patients as recorded by interactive telecommunication during treat-

- ment with different dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:531-7.
31. Reynolds CF, 3rd, Buysse DJ, Brunner DP, Begley AE, Dew MA, Hoch CC, et al. Maintenance nortriptyline effects on electroencephalographic sleep in elderly patients with recurrent major depression: double-blind, placebo- and plasma-level-controlled evaluation. *Biol Psychiatry* 1997;42:560-7.
 32. Satterlee WG, Faries D. The effects of fluoxetine on symptoms of insomnia in depressed patients. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:227-37.
 33. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:541-50.
 34. Sechter D, Troy S, Paternetti S, Boyer P. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major depressive episode in outpatients. *Eur Psychiatry* 1999;14:41-8.
 35. Shelton RC, Prakash A, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, Raskin J, Robinson MJ, et al. Patterns of depressive symptom response in duloxetine-treated outpatients with mild, moderate or more severe depression. *Int J Clin Pract* 2007;61:1337-48.
 36. Sogaard J, Lane R, Latimer P, Behnke K, Christiansen PE, Nielsen B, et al. A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. *J Psychopharmacol* 1999;13:406-14.
 37. Tollefson GD, Holman SL. Analysis of the Hamilton Depression Rating Scale factors from a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine in geriatric major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:253-9.
 38. Wade A, Aitken C. Efficacy, tolerability and effect on sleep of morning and evening doses of paroxetine in depressed patients. *British Journal of Clinical Research* 1993;4:105-11.
 39. Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJ, Schutte AJ. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. *CNS Drugs* 2005;19:137-46.
 40. Winokur A, DeMartinis NA, 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1224-9.
 41. Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351-60.
 42. Endicott J, Rajagopalan K, Minkwitz M, Macfadden W. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:29-37.
 43. Moreno RA, Hanna MM, Tavares SM, Wang YP. A double-blind comparison of the effect of the antipsychotics haloperidol and olanzapine on sleep in mania. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:357-66.

44. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W, Alam M, et al. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2007;9:413-25.
45. Itil TM, Hsu W, Saletu B, Klingenberg H. Effects of fluphenazine hydrochloride on digital computer sleep prints of schizophrenic patients. *Dis Nerv Sys* 1971;32:751-8.
46. Luthringer R, Staner L, Noel N, Muzet M, Gassmann-Mayer C, Talluri K, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study evaluating the effect of paliperidone extended-release tablets on sleep architecture in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:299-308.
47. Yamashita H, Mori K, Nagao M, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S. Effects of changing from typical to atypical antipsychotic drugs on subjective sleep quality in patients with schizophrenia in a Japanese population. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1525-30.
48. Bech P. Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:163-8.
49. Stahl SM, Ahmed S, Haudiquet V. Analysis of the rate of improvement of specific psychic and somatic symptoms of general anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine ER. *CNS Spect* 2007;12:703-11.
50. Cates ME, Bishop MH, Davis LL, Lowe JS, Woolley TW. Clonazepam for treatment of sleep disturbances associated with combat-related posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother* 2004;38:1395-9.
51. Stein MB, Kline NA, Matloff JL. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1777-9.
52. Karam-Hage M, Brower KJ. Open pilot study of gabapentin versus trazodone to treat insomnia in alcoholic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:542-4.
53. Malcolm R, Myrick LH, Veatch LM, Boyle E, Randall PK. Self-reported sleep, sleepiness, and repeated alcohol withdrawals: A randomized, double blind, controlled comparison of lorazepam vs gabapentin. *J Clin Sleep Med* 2007;3:24-32.
54. Hidalgo J, Rico-Villademoros F, Calandre EP. An open-label study of quetiapine in the treatment of fibromyalgia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:71-7.
55. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993;70:127-33.
56. Klimek L, Bachert C, Canonica GW, Durham SR, Mullol J, Van Cauwenberge PB, et al. Long-term treatment of persistent allergic rhinitis with levocetirizine – Improvements in activity and sleep items of the Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ). *Allergy Clin Immunol* 2007;19:4-10.

57. Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001;40:72-6.
58. Palomaki H, Berg A, Meririnne E, Kaste M, Lonnqvist R, Lehtihalmes M, et al. Complaints of poststroke insomnia and its treatment with mianserin. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:56-62.
59. Soares CN, Arsenio H, Joffe H, Bankier B, Cassano P, Petrillo LF, et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: Impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause* 2006;13:780-6.
60. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, Bloigu R, Karjalainen E, Haiva-Mallinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18-26.
61. Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, Gupta S, Malhotra S. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial – the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:358-63.
62. Spahr L, Coeytaux A, Giostra E, Hadengue A, Annoni JM. Histamine H1 blocker hydroxyzine improves sleep in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: A randomized controlled pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102:744-53.
63. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, Monahan PO, Azzouz F, Elam JL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist* 2007;12:124-35.
64. Krystal AD. A compendium of placebo-controlled trials of the risks/benefits of pharmacological treatments for insomnia: the empirical basis for U.S. clinical practice. *Sleep Med Rev* 2009;13:265-74.
65. Wiegand MH. Antidepressants for the treatment of insomnia : a suitable approach? *Drugs* 2008;68:2411-7.
66. Lange K, Geisler P, Klein HE, Hajak G. Sedative antidepressants in the treatment of primary insomnia: An evidence-based approach? [Sedierende antidepressiva in der behandlung von patienten mit primarer insomni: ein evidenzbasiertes vorgehen? *Psychiatrische Praxis, Supplement* 2007;34:S95-7.
67. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 2005;65:927-47.
68. NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements* 2005;22:1-30.

3.4 Läkemedelsbehandling – melatonin

3.4.1 Evidensgraderade resultat

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av behandling med melatonin i vanlig form ("fast release") vid insomni (⊕○○○).
- Behandling av insomni med depåberedning av melatonin ("sustained release") leder till bättre sömnkvalitet (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

3.4.2 Bakgrund

Utöver den primära insomnin finns en diagnoskategori med benämningen "dygnsrytmstörning" ("Circadian Rhythm Sleep Disorder" enligt DSM-IV-TR eller ICSD2). Mekanismen är i allmänhet en störning av den biologiska klockans funktionssätt. Den biologiska klockan är belägen i främre–undre delen av hypotalamus rakt ovanför synnervskursningen. Den kallas därför "nucleus suprachiasmaticus", SCN [1]. Den består av cirka 20 000 celler som var och en utgör separata tidsignalgeneratorer, men som genom ömsesidig synkronisering levererar en dygnscykel på 24 timmar, eller 24,1 om man inte får sin dagliga dos dagsljus.

Den biologiska klockan driver ämnesomsättningen mot en topp på sen eftermiddag och en botten tidigt på morgonen. Klockans effekt på ämnesomsättningen är direkt relaterad till förutsättningen för sömn [2]. Speciellt den kärlutvidgning (vasodilatation) som ingår i sänkningen av ämnesomsättningen är relaterad till ökad sömninduktion. Czeisler och medarbetare visade ursprungligen hur sömnförmågan är direkt relaterad till ämnesomsättningen och att sänkt ämnesomsättning optimerar sömnen [3]. Sömnen blir maximalt lång då den placeras i "window of circadian low" (WOCL), vilket för de flesta dagaktiva innebär ungefär klockan 23–07. Varje förflyttning av sömnen utanför denna optimala zon medför en förkortning av sömntiden [4]. Under vanliga förhållanden innebär detta t ex att en senareläggning av sömnen gör att den blir 25 minuter kortare för varje timmes senareläggning efter klockan 23 [5].

Detta har konsekvenser för en rad sömnstörningar som kan summeras under beteckningen ”dygnsrytmbetingade” sömnstörningar [6].

Skälet till en diagnoskategori som ”dygnsrytmrelaterad insomni” är att den biologiska klockan kan komma ur fas med sömn-/vakenhetsmönstret [7,8]. Detta kan ske genom nattarbete, förlängning av dygnsrytmcykeln, bortfall av klockfunktionen eller för sen eller för tidig inställning av klockan. SCN:s inställning regleras huvudsakligen av ljuset via en direkt anslutning mellan SCN, synnerven och melanopsinreceptorerna i ögats näthinna [1]. Den största känsligheten för ljus är timmarna omedelbart före eller efter dygnsrytmens omslagpunkt – från fallande ämnesomsättning till stigande (cirka klockan 04). Ljus före omslagspunkten gör att klockan senarelägger inställningen och ljus efter omslagspunkten orsakar en tidigareläggning. Ljus vid båda tidpunkterna tar ut varandra. Effekten är dosrelaterad från 10–10 000 Lux. Det senare motsvarar en mycket mulen dag utomhus. En regelbunden exposition för dagsljus på morgonen hjälper klockan att hålla sin 24-timmarsrytm. Konstant ljus eller mörker kan leda till att klockinställningen får en längre period, vilket resulterar i en ständig senareläggning av sömn-/vakenhetsmönstret.

Begreppet *dygnsrytmstörning* täcker en rad diagnoser (ICSD2 eller DSM-IV) och huvudproblemet är som ovan nämnts att den biologiska klockan kan komma ur fas med sömn-/vakenhetsmönstret [7,8].

Diagnosen *skiftarbetsbetingad sömnstörning* ställs då problem med sömn eller trötthet förekommit under minst en månad och då i direkt anslutning till nattarbete. Orsaken är att sömnen, pga nattarbetet, förläggs till tidpunkten för förhöjd ämnesomsättning och att arbetet utförs på natten, då vakenhetsnivån är sänkt.

Fördröjd sömnfas beskriver tillståndet då sömnen inte kan startas förrän långt efter traditionell sänggåendetid (ungefär klockan 03 eller senare), men ändå har en normal duration (7–8 timmar) då inte arbete eller annat tvingar fram ett uppstigande på morgonen. Tillståndet förekommer framför allt hos tonåringar och unga vuxna. *Framåtskjuten (för tidig) sömnfas* beskriver motsatsen, då oemotståndlig trötthet gör att man går till sängs redan före klockan 21 och vaknar klockan 04–05. Tillståndet förekommer framför allt hos äldre.

Frilöpande rytm (icke 24-timmarsrytm) beskriver tillståndet då den biologiska klockan har en periodlängd på mer än 24 timmar. Detta leder till att sänggående och insomnande gradvis senareläggs. Om uppstigandet av sociala skäl måste ske på morgonen minskar sömnlängden och personen blir mycket trött dagtid. Om den biologiska klockan har en periodlängd på 25 timmar, kommer personen i fas igen om cirka 24 dagar och har då några dagar med relativt normal sömn innan cykeln upprepas. Tillståndet förekommer framför allt hos blinda. Cirka hälften av alla blinda har dock fortfarande intakt ljusmängdsuppfattning. Tillståndet nämns inte i den svenska klassifikationsmanualen men beskrivs i t ex ICSD2.

Oregelbunden rytm innebär att SCN inte längre förmedlar tidsinformation eller reglerar ämnesomsättningen cykliskt. Detta kan bero på skador i SCN eller tallkottkörteln (corpus pineale). Förkalkning i den senare kan vara en bidragande orsak [9]. Tillståndet observeras också hos institutionaliserade äldre som inte får tillräckligt med dagsljus.

Melatonin som behandlingsmetod för sömnstörningar bygger på dess nära koppling till den biologiska klockan [9–11]. Insöndring av hormonet melatonin är ett viktigt sätt att föra ut tidsinformation till resten av kroppen. Melatonin har vid insöndring en dämpande effekt på aktivitetsgraden hos många av kroppens organ. Ämnesomsättningen sänks, hudtemperaturen höjs, sömnheten ökar och tiden till insomning förkortas. Enligt en metaanalys av laboratoriestudier förbättras sömnlåten hos friska med 4 minuter, sömneffektiviteten med 2,2 procentenheter och sömnlängden med 12,8 minuter [12]. Gynnandet av sömn förmodas delvis ske via sänkningen av ämnesomsättningen. SCN styr tallkottkörteln mot hög insöndring av melatonin nattetid och låg eller helt avstängd insöndring dagtid. Exposition för ljus (dagsljus eller artificiellt ljus) leder till i stort sett omedelbart stopp för insöndring av melatonin. Genom ett stort antal melatoninreceptorer i SCN kan tallkottkörteln direkt påverka klockans inställning. Sömn och klockinställning befordras också via direkt påverkan på de två melatoninreceptortyperna i SCN – MT1 och MT2. SCN påverkar ämnesomsättningen i resten av kroppen och undertrycker den under halva dygnet (natten) och befordrar den under den andra halvan (dagen). Den höga

ämnesomsättningen dagtid leder till hög vakenhet och funktionsförmåga och motsatsen nattetid.

Melatonin används också för behandling av primär insomni, där huvudtanken är att genom tillförsel återskapa den sänkning av ämnesomsättningen nattetid som normalt ska förekomma och som antas ha upphört och nu ligger bakom en sömnstörning. Detta gäller framför allt äldre, då insöndringen minskar med åldern. Om melatonininsöndringen bara är försvagad så förmodas tillförseln återställa normala nivåer. Om klockan är felinställd så förmodas behandlingen påverka klockans fasinställning.

Behandling med melatonin sker på flera olika sätt. Det klassiska sättet är att tillföra några milligram melatonin strax före sänggåendet. Vid försenad sömnfas tillförs melatonin några timmar före den felinställda tiden för sänggåendet för att tidigarelägga insomningen. För att bättre spegla den fysiologiska melatoninkurvan, har dessutom "slow release"-preparat (depåberedningar) av melatonin utvecklats. Ett sådant är "Circadin" som säljs i Sverige. I USA säljs "Ramelteon", som är en melatoninagonist och för vilken det för närvarande är oklart om registrering i Sverige kommer att sökas.

Ljusbehandling ingår inte i detta projekt, men eftersom sådan behandling förekommer vid dygnsrytmrelaterad insomni kommenteras den kortfattat [8]. Den bakomliggande idén är baserad på att klockinställningen kan ruckas med hjälp av ljus. I allmänhet ges en exponering på cirka 2 000 Lux i 1 timme i ett helt vitt rum. Om diagnosen är försenad sömnfas så ges behandlingen strax efter den förmodade omslagpunkten för den biologiska klockan. Exakt tidpunkt mäts i allmänhet inte upp utan uppskattas till att ligga någon timme efter sömnens mittpunkt (under ideala förhållanden). Vid för tidig sömnfas ges ljusbehandlingen omedelbart före sänggåendet för att åstadkomma ett senareläggande av klockinställningen. Man bör också vara medveten om att andra faktorer påverkar klockans inställning, men i mindre utsträckning än ljus. Föda är en sådan faktor.

3.4.3 Frågeställningar, avgränsningar

- Är melatonin eller relaterade substanser effektiva vid behandling av insomni, inklusive dygnsrytmbetingad sådan?

I första hand valdes randomiserade kontrollerade studier med dubbelblind design.

Population: Personer över 18 år med insomni diagnos enligt ICD-10, DSM-IV eller ICSD-R.

Intervention: Behandling med något melatoninläkemedel som används i Sverige.

Kontroll: Placebo.

Effektått: Sömnkvalitet, tid till insomning, total sömntid, uppvaknande efter insomning, etc.

3.4.4 Resultat

Litteratursökningen gav 1 862 abstrakt, av vilka 162 valdes ut och artiklarna granskades i fulltext. Resultatredovisningen nedan är ordnad efter substans.

Melatonin

Melatonin till patienter med primär insomni

Endast en studie uppfyllde alla inklusionskriterierna [13]. I denna studeras 26 äldre patienter som fick 2 mg "sustained release" (depåberedning), snabb insöndring ("fast release") eller placebo i en vecka, i en "crossover"-design, samt 17 som fick 1 mg i två månader. Resultaten visar minskad sömnlåttens för "fast release" och ökad sömneffektivitet för "sustained release", men ingen effekt på total sömntid, TST. Inga skillnader i biverkningar noterades. Orsaken till exklusion av studier har framför allt varit för litet antal deltagare.

Eftersom melatonin är en ”alternativsubstans” som ofta diskuteras i pressen och säljs över disk i en del andra länder, så sammanfattas här den metaanalys som gjorts av Buscemi och medarbetare och som omfattar tiden fram till juli 2003 [14]. De fann 14 studier som uppfyllde kraven på RCT med tydligt diagnostiserade patienter, placeboanvändning och blindning. De flesta hade dock ett patientantal under 20 och omfattade i två fall barn. Haimov och medarbetare som citerats ovan, ingick i metaanalysen [13]. Dosen låg mellan 0,5–8 mg. Huvudresultatet visade på en signifikant effekt på sömnlätens (–11,7 minuter), vilket dock inte ansågs vara kliniskt relevant pga höga utgångsvärden, dvs slutvärdena visade fortfarande på ansevärd störning. Inga doseffekter kunde konstateras. Sömn effektivitet visade tendens till ökning. Tio studier analyserade komplikationer och biverkningar. Resultatet visade inga skillnader i biverkningar mellan melatonin och placebo.

Melatonin till patienter med försenad eller för tidig sömnfase

Tre studier av melatoninbehandling av patienter med försenad sömnfase har genomförts [15–17]. Ingen av dem uppfyller samtliga inklusionskriterier. Orsakerna är frånvaro av kontrollgrupp, för litet antal patienter och oklar blindning. Inga studier av melatoninbehandling av patienter med för tidig sömnfase har genomförts.

Melatonin till blinda med icke-24-timmarsrytm

Inga studier uppfyllde alla inklusionskriterier, huvudsakligen pga för litet antal patienter, en karaktär av fallstudier samt frånvaro av diagnosdefinition [19–23].

Melatonin och oregelbunden rytm – utvecklingsstörda och äldre

Få studier har genomförts och inga uppfyllde inklusionskriterierna.

Melatonin och jetlag

Ingen studie av diagnoskategorin dygnsrytmstörning i samband med resa över många tidzoner (jetlag) finns tillgänglig. Orsaken är att problemet är tillfälligt och därför inte uppfyller inklusionskriterierna – studierna handlar inte om behandling av patienter med jetlag-diagnos. Eftersom jetlag dock utgör ett fenomen som speglar en dygnsrytmstörning, och förefaller vara föremål för en hel del självmedicinering så samman-

fattar vi här kunskapsläget. Utgångspunkten är en Cochrane-rapport som utgör en uppdatering av en tidigare rapport och listar 10 studier som uppfyller kriterier på randomisering och dubbelblindförfarande [18]. I åtta av studierna fann man att melatonin i doser om 0,5–5 mg intaget nära den normala tiden för sänggående på destinationen (klockan 22–24) reducerade jetlag-effekterna efter flygning över minst fem tidszoner österut. Här avses framför allt bättre sömnkvalitet, lättare insomnande, längre sömn, mindre sömnighet dagtid – ibland sammanfattat i global ”jetlag score”. Dosen spelade mycket liten roll, möjligen var effekten högst för 5 mg. Långsam insöndring (”slow release”) om 2 mg var mindre effektivt, vilket tyder på att den korta och höga ”peaken” vid ”fast release” är en viktig komponent. Flygningar västerut har svagare effekter. Melatonin som intas i början av dagen leder till ökad sömnighet. Ytterst få biverkningar har rapporterats.

Melatonin till patienter med skiftarbetsbetingad insomni

Det finns mycket få studier och inga uppfyller inklusionskriterierna. Studierna avser skiftarbete generellt [19–24].

Sammanfattningsvis kan konstateras att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av behandling med melatonin vid primär insomni, pga för få adekvata studier.

Depåberedning (långsam frisättning) av melatonin till äldre med primär insomni

Tabell 3.4.1 Effekter av depåberedning av melatonin jämfört med placebo.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Sömnkvalitet	354 + 170 (2 RCT) ^a	Bättre sömnkvalitet	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet –2
Insomningstid	354 + 26 (2 RCT) ^b	Motsägande resultat	Otillräckligt ⊕○○○	Studiekvalitet –2 Samstämmighet –1

^a Wade 2007; Lemoine 2007 [25,26].

^b Wade 2007; Haimov 1995 [13,25].

Haimov och medarbetare studerade, som ovan nämnts, 26 äldre patienter som fick 2 mg ”sustained release” (depåberedning), ”fast release” eller placebo i en vecka i en ”crossover”- design, samt 17 som fick 1 mg i två månader [13]. Resultaten visar minskad sömnlätens för ”fast release” och ökad sömneffektivitet för ”sustained release”, men ingen effekt på TST. Inga skillnader i biverkningar noterades.

Wade och medarbetare behandlade 354 patienter (55–80 år) med primär insomni (DSM-IV-TR) med depåberedning av melatonin (långsam frisättning) 2 mg eller placebo (randomiserat, dubbelblint) i 2 + 3 veckor (2 timmar före sänggåendet) [25]. Enbart subjektiva skattningar användes. Skattningar av sömnkvalitet, pigghet på morgonen, livskvalitet och insomningstid förbättrades signifikant (24 minuter mot 12,9 minuter kortare), men inte total sömntid (TST). Inga skillnader i biverkningar mellan aktiv substans och placebo rapporterades. Metoden är adekvat men enbart subjektiva data användes och den förbättrade insomningstiden ligger långt från normalvärden (40,8 minuter).

Lemoine och medarbetare behandlade 170 patienter (över 55 år gamla) med primär insomni (DSM-IV-TR), med 2 mg melatonin (”sustained release”) eller placebo (randomiserat och dubbelblint) i tre veckor (2 timmar före sänggåendet) [26]. Självskattningsformulär användes. Behandlingsgruppen visade förbättrad sömnkvalitet och pigghet på morgonen, jämfört med placebogruppen. Inga biverkningsskillnader förelåg mellan behandling och placebo. Metoden är adekvat, men endast subjektiva skattningar användes och behandlingstiden var kort. Dessutom angavs inte baslinjevärden utan enbart förändringsvärden. Detta ger en osäkerhet i tolkningen och det går inte att avgöra om behandlingen lett till värden som liknar dem hos friska.

Sammanfattningsvis kan konstateras att det finns begränsat vetenskapligt underlag för att behandling av primär insomni med depåberedning av melatonin (”sustained release”) leder till bättre sömnkvalitet. Effekterna är generellt sett måttliga och patienterna uppnår inte ”normalnivåer” (av t ex insomningstid). Den kliniska relevansen är därför begränsad.

Ramelteon

Sex studier uppfyllde kraven, fränsett registrering i Sverige. Ramelteon inkluderades i sökningarna pga att diskussioner om kommande registrering i Sverige pågick. Detta har ännu inte inträffat och substansen ingår därför inte i granskningen

3.4.5 Diskussion

Granskningen visar att det saknas vetenskapligt underlag för behandling av insomni med melatonin i vanlig form ("fast release"). Många av de exkluderade studierna har dock lågt deltagarantal och metaanalyser antyder att fler studier med större patientgrupper skulle kunna vara värdefullt och möjligen leda till en förändring av bedömningen. Där- emot finns begränsat vetenskapligt underlag för behandling av insomni med "sustained release" (depåberedning) av melatonin. Det finns dock behov av fler och större studier, med längre uppföljningstid. Även om det är accepterat att använda enbart subjektiva skattningar av sömn, så innebär det en osäkerhet att inte någon studie med polysomnografi genomförts.

Table 3.4.2 Randomised controlled trials of Melatonin treatment in insomnia.

First author Year Reference Country	Study design, Diagnoses, Male/Female, Blinding Inclusion criteria	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results 1 Effects/side effects	Results 2	Study quality and relevance Comments
Haimov 1995 [13] Israel	RCT DB Crossover 3 x 7 days 2 week wash out (not tabled – lacks control) Primary insomnia. ICSD-elderly (in or outside institutions). 6 months insomnia – problems ≥3 nights/ week + reduced daytime functioning. Extended 2 months without control (not tabled). Insomniacs had lower melatonin peak Female/male: 16/10 Mean age 73.1 and 81.1 years in two subgroups	2 mg melatonin. Sustained release 1 week (S) n=26 2 mg melatonin. Fast release, 1 week (F) n=26 (1 mg sustained release 2 months n=17, Not tabled – lack of control) No drop outs	Actigraphy No baseline (crossover)	<u>TST</u> No effect <u>Sleep latency (min)</u> S: 37±11 F: 32±7 P: 54±13 <u>Efficiency (%)</u> S: 80.4±1.8* F: 78.8±1.7 P: 77.4±1.9 <u>Activity (number)</u> S: 23.0±2.5 F: 25.8±3.8 P: 26.9±2.6	No difference in side effects between groups	Moderate Clear effect of sustained release on latency and efficiency, but not TST. Some unclarities in loss of subjects. No difference in adverse effects between groups

The table continues on the next page

Table 3.4.2 continued

First author Year Reference Country	Study design, Diagnoses, Male/Female, Blinding Inclusion criteria	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results 1 Effects/side effects	Results 2	Study quality and relevance Comments												
Lemoine 2007 [26] France	RTC, DB, PG 3 weeks one dose 2 weeks runout Primary insomnia ≥1 month ≥55 years exclusion of other diseases n= 170 Age: 68.5 Female/male: 66/34	Sustained release <u>2 mg (2)</u> n=82 Drop outs: 4 (5%) Age: 68.5 years <u>Placebo (P)</u> n=88 Drop outs: 2 (2.5%) Age: 68.5 years	Sleep diary, (Leeds), Qua- lity of night (QON), Quality of day (QOD), Tyler–Burton benzodiazepine withdrawal symptom ques- tionnaire (BWSQ Leeds quality)* No baseline values for several variables– only change values	<u>Leeds quality of sleep</u> <u>(estimated from figure)</u> 2: +22 P: +17 <u>Leeds morning</u> <u>alertness BFW</u> 2: +16 P: +7 <u>Sleep diary quality</u> 2: +0.88* P: +0.45 n = Values above indicate improve- ment from baseline <u>QoS basel-change</u> <table border="1"> <tr> <td><u>Base</u></td> <td><u>Treat</u></td> </tr> <tr> <td>2: 69±13</td> <td>-27±21</td> </tr> <tr> <td>P: 69±12</td> <td>-18±17</td> </tr> </table> <u>BWSQ</u> <table border="1"> <tr> <td><u>Base</u></td> <td><u>Treat</u></td> </tr> <tr> <td>2: 59±14</td> <td>64±14</td> </tr> <tr> <td>P: -6±16</td> <td>-18±20</td> </tr> </table> No difference in adverse effect – low levels	<u>Base</u>	<u>Treat</u>	2: 69±13	-27±21	P: 69±12	-18±17	<u>Base</u>	<u>Treat</u>	2: 59±14	64±14	P: -6±16	-18±20	No difference in adverse effects	Moderate Effects on subjective quality, but standard measures on sleep latency and TST are lacking. No polysomnography. Only partial baseline data. No differences between groups on adverse effects
<u>Base</u>	<u>Treat</u>																	
2: 69±13	-27±21																	
P: 69±12	-18±17																	
<u>Base</u>	<u>Treat</u>																	
2: 59±14	64±14																	
P: -6±16	-18±20																	

The table continues on the next page

Table 3.4.2 continued

First author Year Reference Country	Study design, Diagnoses, Male/Female, Blinding Inclusion criteria	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results 1 Effects/side effects	Results 2	Study quality and relevance Comments
Wade 2007 [25] United Kingdom	RCT, PG, DB 3 weeks One dose Primary insomnia DSM-IV-IR Age: 55–80 years Exhaustion or other disorders <u>2 mg (2)</u> Female/male: 60%/40% <u>Placebo (P)</u> Female/male: 34.7%/65.3%	Melatonin, sustained release <u>2 mg (2)</u> n=177 Age: 66 Drop outs: 8 <u>Placebo (P)</u> n=177 Drop outs: 12	Subjective ratings No baseline results	10 mm improvement on SQ and BFW <u>Melatonin</u> <u>Placebo</u> 26% 15% <u>Base</u> <u>Treatment</u> <u>(mean±SD)</u> <u>Leeds qual of sleep</u> 2: 54±9 46±16 P: 54±10 50±15 <u>Morning alertness (BFW)</u> 2: 52±11 45±15 P: 52±12 48±14 <u>Diffic fall asleep</u> 2: 53±8 46±14 P: 52±5 48±11 <u>Sleep latency (min)</u> 2: 65±70 41±55 P: 58±65 45±59 Sign refers to difference in base-treat between placebo and 2 mg Also PSQI was improved as was WHO quality of life scale	No effects on number of awake- nings or TST, CGI No difference in adverse events	Moderate Effects of Circadin on many variables, however, final sleep latency was very long and TST was not affected

* Statistical significant.

BFW = Behaviour following wakefulness; CGI = Clinical global improvement scale;
DB = Double-blind, n = Number; P = Placebo; PG = Parallel group; PSQI = Pittsburgh
Sleep Quality Index; RCT = Randomised controlled trial; SQ = Sleep quality; TST = Total
sleep time; WHO = World Health Organisation

Referenser

1. von Schantz M, Archer SN. Clocks, genes and sleep. *J R Soc Med* 2003;96:486-9.
2. Krauchi K. The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment. *Sleep Med Rev* 2007;11:439-51.
3. Czeisler CA, Weitzman E, Moore-Ede MC, Zimmerman JC, Knauer RS. Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science* 1980;210:1264-7.
4. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 1995;15:3526-38.
5. Akerstedt T, Gillberg M. The circadian variation of experimentally displaced sleep. *Sleep* 1981;4:159-69.
6. Zee PC, Manthena P. The brain's master circadian clock: Implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews* 2007;11:59-70.
7. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep* 2007;30:1460-83.
8. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep* 2007;30:1445-59.
9. Arendt J, Van Someren EJW, Appleton R, Skene DJ, Akerstedt T. Clinical update: Melatonin and sleep disorders. *Clinical Medicine. J R Coll Physicians Lond* 2008;8:381-3.
10. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11-24.
11. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP. Role of the melatonin system in the control of sleep: Therapeutic implications. *CNS Drugs* 2007;21:995-1018.
12. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005;9:41-50.
13. Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995;18:598-603.
14. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, 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.
15. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y, et al. Mela-

- tonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006;119:898-902.
16. Nagtegaal JE, Laurant MW, Kerkhof GA, Smits MG, van der Meer YG, Coenen AM. Effects of melatonin on the quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome. *J Psychosom Res* 2000;48:45-50.
17. Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep* 2005;28:1271-8.
18. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for preventing and treating jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001520.
19. James M, Tremea MO, Jones JS, Krohmer JR. Can melatonin improve adaptation to night shift? *Am J Emerg Med* 1998;16:367-70.
20. Wright SW, Lawrence LM, Wrenn KD, Haynes ML, Welch LW, Schlack HM. Randomized clinical trial of melatonin after night-shift work: Efficacy and neuropsychologic effects. *Ann Emerg Med* 1998;32:334-40.
21. Jorgensen KM, Witting MD. Does exogenous melatonin improve day sleep or night alertness in emergency physicians working night shifts? *Ann Emerg Med* 1998;31:699-704.
22. Jockovich M, Cosentino D, Cosentino L, Wears RL, Seaberg DC. Effect of exogenous melatonin on mood and sleep efficiency in emergency medicine residents working night shifts. *Acad Emerg Med* 2000;7:955-8.
23. Yoon IY, Song BG. Role of morning melatonin administration and attenuation of sunlight exposure in improving adaptation of night-shift workers. *Chronobiol Int* 2002;19:903-13.
24. Folkard S, Arendt J, Clark M. Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? Some preliminary findings. *Chronobiol Int* 1993;10:315-20.
25. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: Quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2597-605.
26. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007;16:372-80.

3.5 Psykologisk behandling

3.5.1 Evidensgraderade resultat

- Kognitiv eller annan beteendeterapi minskar på kort sikt insomningstiden, vakentiden under natten och graden av sömnbesvär, samt leder till ökad sömnkvalitet jämfört med passiv kontroll på väntelista (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Kognitiv eller annan beteendeterapi minskar även på längre sikt insomningstiden, vakentiden under natten och graden av sömnbesvär jämfört med passiv kontroll på väntelista (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Kognitiv eller annan beteendeterapi minskar på kort sikt insomningstiden, vakentiden under natten och graden av sömnbesvär jämfört med aktiv kontroll (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○), samt leder till ökad sömnkvalitet (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Kognitiv eller annan beteendeterapi minskar även på längre sikt insomningstiden och vakentiden under natten jämfört med aktiv kontroll (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○), samt minskar graden av sömnbesvär och leder till ökad sömnkvalitet (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Kognitiv eller annan beteendeterapi uppvisar ingen skillnad i total sömntid jämfört med passiv kontroll på väntelista, upprepade sessioner av stresshantering eller sömnhygieniska råd (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av psykologisk behandling på dagtidsfunktion och livskvalitet (⊕○○○).

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om inverkan av kognitiv beteendeterapi på hälsa och livskvaliteten hos patienter med insomni, då tillgängliga studier är alltför få (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om biverkningar och komplikationer av psykologisk behandling, då tillgängliga studier är få och bristfälliga (⊕○○○).

Tabell 3.5.1 Effekt av kognitiv beteendeterapi eller beteendeterapi på kort sikt (direkt efter behandling) jämfört med passiv kontroll (väntelista).

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Insomningstid (SOL)	211 (4 RCT) ^a	Minskar insomningstiden	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)
Vakentid (WASO)	211 (4 RCT) ^a	Minskar vakentiden under natten	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)
Total sömntid (TST)	211 (4 RCT) ^a	Ingen skillnad	Måttligt ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)
Sömnkvalitet (SQ)	94 (2 RCT) ^b	Ökar sömnkvalitet	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)
Grad av sömnbesvär	211 (4 RCT) ^a	Minskar grad av sömnbesvär	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)

^a Currie 2000, Lichstein 2000, Ritterband 2009, Savard 2005 [1–4].

^b Lichstein 2000, Ritterband 2009 [2,3].

Tabell 3.5.2 Effekt av kognitiv beteendeterapi eller beteendeterapi på kort sikt (direkt efter behandling) jämfört med aktiv kontroll.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Insomningstid (SOL)	643 (6 RCT) ^a	Minskar insomningstiden	Måttligt ⊕⊕⊕○	Överensstämmelse (-1)
Vakentid (WASO)	718 (7 RCT) ^b	Minskar vakentiden under natten	Måttligt ⊕⊕⊕○	Överensstämmelse (-1)
Total sömntid (TST)	718 (7 RCT) ^c	Ingen skillnad	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
Sömnkvalitet (SQ)	194 (3 RCT) ^d	Ökar sömnkvalitet	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)
Grad av sömnbesvär	496 (5 RCT) ^e	Minskar grad av sömnbesvär	Måttligt ⊕⊕⊕○	Överensstämmelse (-1)

^a Edinger 2009 (mot sömnhygien), Epstein 2007 (mot sömnhygien och utbildning), Espie 2007 (mot sedvanlig behandling), Espie 2008 (mot sedvanlig behandling), Rybarczyk 2005 (mot stresshantering och metoder för välbefinnande), Soeffing 2008 (mot placebo biofeedback) [5–10].

^{b, c} Edinger 2001 (mot avslappning eller placebo), Edinger 2009 (mot sömnhygien), Epstein 2007 (mot sömnhygien och utbildning), Espie 2007 (mot sedvanlig behandling), Espie 2008 (mot sedvanlig behandling), Rybarczyk 2005 (mot stresshantering och metoder för välbefinnande), Soeffing 2008 (mot placebo biofeedback) [5–11].

^d Edinger 2001 (mot avslappning eller placebo), Epstein 2007 (mot sömnhygien och utbildning), Soeffing 2008 (mot placebo biofeedback) [6,10,11].

^e Edinger 2001 (mot avslappning eller placebo), Edinger 2009 (mot sömnhygien), Espie 2007 (mot sedvanlig behandling), Rybarczyk 2005 (mot stresshantering och metoder för välbefinnande), Soeffing 2008 (mot placebo biofeedback) [5,7,9–11].

Tabell 3.5.3 Effekt av kognitiv beteendeterapi eller beteendeterapi på lång sikt (≥3 månader efter avslutad behandling) jämfört med passiv kontroll (väntelista).

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Insomningstid (SOL)	109 (2 RCT) ^a	Minskar insomnings-tiden	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)
Vakentid (WASO)	109 (2 RCT) ^b	Minskar vakentiden under natten	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)
Total sömntid (TST)	109 (2 RCT) ^c	Ingen skillnad	Måttligt ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)
Sömnkvalitet (SQ)	49 (1 RCT) ^d	Ökar sömn-kvalitet	Otillräckligt ⊕○○○	Endast 1 studie (-1)
Grad av sömnbesvär	154 (3 RCT) ^e	Minskar grad av sömnbesvär	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)

^{a, b, c} Currie 2000 (3 månader), Lichstein 2000 (3 månader) [1,2].

^d Lichstein 2000 (3 månader) [2].

^e Currie 2000 (3 månader), Lichstein 2000 (3 månader), Ritterband 2009 (6 månader) [1–3].

Tabell 3.5.4 Effekt av kognitiv beteendeterapi eller beteendeterapi på lång sikt (≥3 månader efter avslutad behandling) jämfört med aktiv kontroll.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag	Kommentar
Insomningstid (SOL)	568 (4 RCT) ^a	Minskar insomnings-tiden	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)
Vakentid (WASO)	643 (5 RCT) ^b	Minskar vakentiden under natten	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.5.4 fortsättning

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentar
Total sömntid (TST)	643 (5 RCT) ^c	Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	Studiekvalitet (-1) Överensstämmelse (-1)
Sömnkvalitet (SQ)	211 (2 RCT) ^d	Ökar sömnkvalitet	Måttligt ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)
Grad av sömnbesvär	357 (3 RCT) ^e	Minskar grad av sömnbesvär	Måttligt ⊕⊕⊕○	Överensstämmelse (-1)

^a Edinger 2009 (mot sömnhygien; 6 månader), Espie 2007 (mot sedvanlig behandling; 6 månader), Espie 2008 (mot sedvanlig behandling; 6 månader), Jansson 2005 (mot självhjälpinformation; 12 månader) [5,7,8,12].

^{b, c} Edinger 2001 (mot avslappning eller placebo; 6 månader), Edinger 2009 (mot sömnhygien; 6 månader), Espie 2007 (mot sedvanlig behandling; 6 månader), Espie 2008 (mot sedvanlig behandling; 6 månader), Jansson 2005 (mot självhjälpinformation; 12 månader) [5,7,8,11,12].

^d Edinger 2001 (mot avslappning eller placebo; 6 månader), Jansson 2005 (mot självhjälpinformation; 12 månader) [11,12].

^e Edinger 2001 (mot avslappning eller placebo; 6 månader) Edinger 2009 (mot sömnhygien; 6 månader), Espie 2007 (mot sedvanlig behandling; 6 månader) [5,7,11].

3.5.2 Bakgrund

De typer av psykologisk behandling som framför allt finns dokumenterade i den vetenskapliga litteraturen är beteendeterapi (BT) och kognitiv beteendeterapi (KBT). Ett stort antal psykologiska behandlingsmetoder har använts och presenterats i forskningslitteraturen, men flertalet av de ingående psykologiska komponenterna faller inom ramen för BT och KBT. De i litteraturen vanligast förekommande psykologiska komponenterna är:

1. *Utbildning om sömn* avser vanligtvis information om grundläggande fysiologiska sömnfakta samt om sömnens betydelse för hälsa och funktion.
2. *Sömnrestriktion* är baserad på antagandet att patienter med insomni tillbringar mer tid i sängen för att få mer sömn, vilket antas leda

till minskad sömneffektivitet samt ökad frustration och upplevelse av insomni. Sömnrestriktion består av att omedelbart minska tiden i sängen till den faktiska sömntiden för att sedan efterhand justera tiden i sängen baserat på sömneffektivitet.

3. *Sömnkompression* bygger på samma premiss som sömnrestriktion. Till skillnad från sömnrestriktion innebär sömnkompression att man gradvis minskar tiden i sängen till den faktiska sömntiden.
4. *Stimuluskontroll* är baserad på antagandet att insomni är en betingad respons på tids- och miljömässiga stimuli, vilka normalt har samband med sömn. Stimuluskontroll består av en uppsättning instruktioner som syftar till att minska beteenden som inte är förenliga med sömn och att reglera rutiner för sömn och vakenhet.
5. *Avslappning* är baserad på antagandet att patienter med insomni har en förhöjd nivå av fysiologisk och mental uppvarvning, vilket i sin tur kan störa sömnen. Avslappningen, som kan vara av såväl fysiologisk som mental karaktär, syftar primärt till att minska uppvarvning.
6. *Sömnhygien* är baserad på att störd sömn, åtminstone delvis, är ett resultat av bristfällig sömnhygien. Sömnhygien innebär att patienten lär sig att påverka livsstilsfaktorer (t ex diet, motion och alkohol) och miljöfaktorer (t ex madrass, temperatur i sovrummet, ljud och ljus).
7. *Kognitiv omstrukturering* (alternativt kognitiv terapi) bygger på att sömnrelaterade, kognitiva processer kan bidra till ökad oro och hjälplöshet. Traditionellt handlar kognitiv omstrukturering om att identifiera kognitiva processer samt utmana och ersätta sådana med realistiska, mer positiva alternativ.
8. *Utsättning av farmakologisk behandling* handlar vanligtvis om att erbjuda patienten information om långtidseffekter av farmakologisk behandling, samt om specifika metoder för nedtrappning/utsättning av farmakologisk behandling.

3.5.3 Frågeställningar, avgränsningar

- Vilken inverkan har psykologisk behandling av primära och sekundära sömnstörningar på patientrelaterade effektmått, såsom tid till insomning, total sömntid och uppvaknande?
- Vilken inverkan på hälsa och livskvalitet uppnås med psykologisk behandling av primära och sekundära sömnstörningar?
- Vilka komplikationer och biverkningar är förenade med de granskade metoderna?

3.5.4 Resultat av litteratursökning och urval av studier

Litteratursökningen ledde till att sammanlagt 1 714 artiklar identifierades, varav 276 fulltextartiklar granskades. Av dessa inkluderades sammanlagt 19 artiklar, varav 2 bedömdes vara av hög kvalitet [5,9], 12 av medelhög kvalitet [1–4,6–8,10–14] och 5 av låg kvalitet [15–19]. Fjorton artiklar¹ har tabellerats, nämligen de som bedömts vara av hög eller medelhög kvalitet. Samtliga är randomiserade, kontrollerade studier. De fem studierna med låg kvalitet hade alla ett bortfall på mer än 30 procent under studieperioden. Dessa studier är därför inte tabellerade, beskrivs inte i text och beaktas inte vid sammanvägningen.

3.5.5 Beskrivning av studier

Definition av psykologisk behandling

Med KBT avses i denna översikt psykologiska behandlingar som inbegriper en eller flera beteendetekniker samt någon kognitiv komponent. Sammanlagt nio av undersökningarna uppfyller kriteriet för KBT [1,3–5,7–9,11,12]. Vanligt förekommande komponenter i kombination inom KBT var följande: utbildning om sömn, sömnrestriktion, stimuluskontroll, avslappning, sömnhygien och kognitiv omstrukturering. Med BT avses psykologiska behandlingar som inbegriper två eller flera beteendetekniker men ingen kognitiv komponent. Tre studier uppfyller

¹ Dessa grundar sig på tretton studier, då Dirksen 2008 [13] och Epstein 2007 [6] bygger på samma undersökning.

kriteriet för BT [2,10,13]. Följande komponenter har ingått i studier av BT: utbildning om sömn, stimuluskontroll, sömnrestriktion, sömnhygien, och avslappning. För övriga psykologiska behandlingskomponenter har vi valt att specificera dessa med deras beteckning i litteraturen (avslappning och sömnkompression). Endast en studie uppfyller kriteriet för specifika komponenter [14].

3.5.6 Beskrivning av resultat

Inverkan på sömn

Redovisningen av vilken inverkan psykologisk behandling har på patientrelaterade effektmått, såsom tid till insomning, total sömntid och uppvaknande, har delats in i tre delar. Först redovisas effekter på kort sikt, definierat som effekter direkt efter behandling (eftermätning) respektive lång sikt, definierat som effekter utöver dem som nås direkt efter behandling (tre månader eller längre efter avslutad behandling). Därefter redovisas resultat med avseende på klinisk signifikans, dvs i vad mån psykologisk behandling har en så markant effekt att patienterna subjektivt når ett normaliserat sömnmönster.

Effekter på kort respektive lång sikt

De sömnmått som har bedömts är följande: insomningstid, vakentid under natten, total sömntid, sömnkvalitet samt skattningsskalor för sömnsvårigheter. I de fall där polysomnografi har använts som utfallsmått beskrivs detta i texten men beaktas inte vid sammanvägningen av resultaten.

I en studie av Currie och medarbetare jämfördes KBT och väntelista med hjälp av sömndagbok [1]. Resultaten vid eftermätning visade på större förbättring för KBT beträffande insomningstid, vakentid under natten och grad av sömnsvårigheter. Även vid uppföljning efter tre månader visade det sig att KBT-gruppen hade uppnått större förbättringar än väntelistegruppen i dessa mått.

I en undersökning jämfördes KBT med avslappning och psykologisk placebo med hjälp av sömndagbok [11]. Resultaten vid eftermätning visade på större förbättring för KBT, jämfört med avslappning, på

vakentid under natten och sömnkvalitet. KBT ledde också till större förbättring, jämfört med placebo, på vakentid under natten, total sömntid och grad av sömnsvårigheter. Effekterna av behandling mätt med polysomnografi överensstämde med resultaten baserade på sömndagbok. Vid uppföljning efter sex månader stod sig resultaten, jämfört med eftermätning, för både KBT- och avslappningsgruppen.

Effekten av KBT och sömnhygien undersöktes med hjälp av sömndagbok i en studie av Edinger och medarbetare [5]. Resultaten vid eftermätning visade att båda grupperna nådde förbättringar på vakentid under natten och total sömntid. KBT medförde större förbättringar än sömnhygien på insomningstid och grad av sömnsvårigheter. Resultaten sex månader efter behandling visade att båda grupperna nådde ytterligare förbättringar på total sömntid. Dock noterades större förbättring för KBT än sömnhygien på en skala för sömnsvårigheter.

I en undersökning jämfördes KBT med utbildning om sömn samt sömnhygien med hjälp av sömndagbok [6]. Resultaten visade att båda grupperna förbättrades med avseende på insomningstid, vakentid under natten, total sömntid och sömnkvalitet. KBT ledde till större förbättring på generella skattningar av sömn.

Espie och medarbetare undersökte effekter av KBT och sedvanlig behandling med hjälp av sömndagbok [7]. Resultatet visade att insomningstid och grad av sömnsvårigheter förbättrades mer efter KBT medan ingen skillnad sågs för vakentid under natten och total sömntid. Vid uppföljningen efter sex månader noterades inga kvarstående skillnader mellan grupperna.

I ytterligare en undersökning av Espie och medarbetare jämfördes KBT med sedvanlig behandling med hjälp av sömndagbok [8]. Resultatet visade på större förbättring efter KBT på insomningstid och vakentid under natten medan ingen skillnad fanns på total sömntid. Resultaten vid uppföljningen efter sex månader visade större förbättring för KBT beträffande insomningstid och vakentid under natten medan ingen skillnad noterades för total sömntid.

I en undersökning jämfördes KBT och självhjälpsinformation med hjälp av sömndagbok [12]. Resultatet visade att KBT ledde till större förbättringar vid 12-månadersuppföljningen på insomningstid, vakentid under natten, total sömntid och sömnkvalitet.

Effekter av BT jämfört med väntelista undersöktes med hjälp av sömndagbok i en studie av Lichstein och medarbetare [2]. Resultaten vid eftermätning visade att båda grupperna nådde en förbättring på insomningstid och total sömntid samt att BT ledde till minskad vakentid under natten. BT ledde till större förbättring på sömnkvalitet. Vid uppföljning efter tre månader visade båda grupperna förbättringar avseende insomningstid och total sömntid. BT ledde även till förbättring beträffande vakentid under natten och sömnkvalitet. Större förbättringar i sömnkvalitet noterades för BT.

I en annan undersökning av Lichstein och medarbetare jämfördes avslappning med sömnkompression och med psykologisk placebo med hjälp av sömndagbok [14]. Resultaten vid eftermätning visade att både avslappning och sömnkompression ledde till större minskning i vakentid under natten än placebo. Samtliga grupper nådde förbättring i grad av sömnsvårigheter. Vid uppföljningen efter 12 månader uppvisade samtliga grupper förbättringar avseende vakentid under natten, total sömntid och sömnkvalitet. Mätt med polysomnografi var effektskillnaderna mellan behandlingsarmarna dock inte signifikanta.

Effekten av KBT via internet jämfört med passiv kontroll (väntelista) undersöktes med hjälp av sömndagbok i en studie av Ritterband och medarbetare [3]. Resultaten vid eftermätning visade större förbättring för KBT på vakentid under natten och skala för sömnsvårigheter. Vid uppföljning efter sex månader, då endast KBT-gruppen följdes upp, påvisades vidmakthållna resultat på skalan för sömnsvårigheter.

I en undersökning jämfördes KBT med psykologisk placebo med hjälp av sömndagbok [9]. Resultaten vid eftermätning visade på större förbättring för KBT än placebo med avseende på insomningstid, vakentid under natten och grad av sömnsvårigheter.

Savard och medarbetare jämförde effekter av KBT och väntelista med hjälp av sömndagbok [4]. Resultaten visade en större förbättring på insomningstid och vakentid under natten för KBT, men ingen skillnad mellan grupperna i total sömntid. KBT ledde till en större förbättring avseende sömnsvårigheter. Polysomnografi visade dock inga skillnader mellan grupperna.

I en studie undersöktes effekterna av BT jämfört med placebo (fingerad biofeedback) med hjälp av sömndagbok [10]. Resultaten vid eftermätning visade större förbättring för KBT avseende insomningstid och vakentid under natten. Inga gruppskillnader noterades för total sömntid och sömnkvalitet.

Klinisk signifikans

Ofta brukar behandlingseffekter undersökas med hjälp av statistiska jämförelser mellan medelvärdesförändringar i olika betingelser. Även om sådana jämförelser är viktiga är de befattade med åtminstone två svagheter. För det första ger sådana jämförelser ingen information om variationen av behandlingsrespons inom en grupp patienter. För det andra ger de inte information om i vad mån behandlingseffekterna är kliniskt signifikanta. Klinisk signifikans brukar definieras som att en behandling av något slag har en markant påverkan på patientens symtombild eller centrala livsområden [20]. Ofta betyder det att patienten har rört sig från att tillhöra sin patientgrupp före interventionen till att tillhöra eller tydligt närma sig en normalgrupp efter interventionen. Mot denna bakgrund har analys av klinisk signifikans tagits fram [20].

Flertalet av de inkluderade studierna som bedömts vara av medelhög eller hög kvalitet har undersökt klinisk signifikans. I Tabell 3.5.5 beskrivs hur klinisk signifikans har definierats samt de kliniskt signifikanta resultat som framkom i de sju studierna. Vad som initialt kan noteras i denna tabell är de varierande definitionerna av klinisk signifikans som har använts i undersökningarna. Här förekommer kliniska utfallsmått på insomningstid, vakentid under natten och skattningsskalor för sömnsvårigheter. Dessa definitioner baserar sig i samtliga fall på relevanta sömnutfall, antingen i form av specifika sömnvariabler eller i form av skattningsskalor. I båda dessa former är gränsen för klinisk

signifikans satt för att kontrastera insomni mot normal sömn. Vanligtvis har validerade gränser använts.

I två av studierna har KBT jämförts med väntelista [1,3]. I en av undersökningarna leder KBT till signifikant högre grad av klinisk signifikant förbättring på insomningstid vid eftermätning och vid tremånadersuppföljning, på vakentid under natten vid eftermätning och vid tremånadersuppföljning, på skala för sömnsvärigheter vid eftermätning och vid tremånadersuppföljning [1]. I den andra av studierna har KBT via internet jämförts med väntelista [3]. I denna undersökning ledde KBT via internet till högre grad av kliniskt signifikant förbättring på skala för sömnsvärigheter vid eftermätning [3].

I tre av studierna har KBT jämförts med självhjälpsinformation, en komponent i KBT eller psykologisk placebo. I en av studierna jämfördes KBT med självhjälpsinformation [12]. KBT ledde till högre grad av klinisk signifikant förbättring vid uppföljningsmätningar på insomningstid och vakentid under natten. I den andra av studierna jämfördes KBT med avslappning och psykologisk placebo [11]. KBT ledde till högre grad av klinisk signifikant förbättring på vakentid under natten och skala för sömnsvärigheter. I den tredje studien jämfördes KBT med sömnhygien [5]. KBT ledde vid eftermätning till högre grad av klinisk signifikant förbättring på vakentid under natten vid eftermätning. Ingen skillnad mellan grupperna framkom på en skala för sömnsvärigheter i undersökningen.

I en studie jämfördes KBT med sedvanlig behandling [7]. KBT ledde vid eftermätning till högre grad av klinisk signifikant förbättring på insomningstid. Inga skillnader mellan grupperna framkom vid eftermätning på vakentid under natten samt vid uppföljningsmätningar på insomningstid och vakentid under natten.

I en undersökning studerades specifika psykologiska behandlingskomponenter [14]. I denna studie noteras inga signifikanta skillnader vid eftermätning på insomningstid eller vakentid under natten mellan avslappning, sömnkompression och psykologisk placebo. Dock nådde fler i gruppen som fick sömnkompression klinisk signifikant förbättring

på insomningstid och vakentid under natten vid tolv månaders uppföljningen, jämfört med dem som fick avslappning och psykologisk placebo. Att döma av denna undersökning tycks alltså sömnkompression leda till högre grad av klinisk signifikant förbättring än avslappning och psykologisk placebo.

Tabell 3.5.5 Resultat avseende klinisk signifikans.

Författare År Referens	Klinisk signifikans: Definition	Klinisk signifikans: Resultat
Currie 2000 [1]	SOL eller WASO under 30 minuter	Eftermätning: KBT* 41%, Väntelista 7% Uppföljning: KBT* 38%, Väntelista 4%
	PSQI under 6 poäng	Eftermätning: KBT* 22%, Väntelista 4% Uppföljning: KBT* 32%, Väntelista 0%
Edinger 2001 [11]	WASO 50% minskning eller mer	Eftermätning: KBT* 64%, Avslappning 12%, Placebo 8%
	ISQ under 41 poäng	Eftermätning: KBT* 59%, Avslappning 29%, Placebo 5%
Edinger 2009 [5] ^a	WASO under 31 minuter	Eftermätning: KBT* 37–60%, Sömnhygien 17–25%
	PSQI under 5 poäng	Eftermätning: KBT 19–76%, Sömnhygien 22–27%
Espie 2007 [7]	SOL under 30 minuter	Eftermätning: KBT* 30%, Sedvanlig behandling 18% Uppföljning: KBT 33%, Sedvanlig behandling 22%
	WASO under 30 minuter	Eftermätning: KBT 13%, Sedvanlig behandling 11% Uppföljning: KBT 19%, Sedvanlig behandling 12%
Jansson 2005 [12]	SOL under 30 minuter samt minskning med 50% eller mer	Uppföljning: KBT* 50%, Självhjälpinformation 21%
	WASO under 30 minuter samt minskning med 50% eller mer	Uppföljning: KBT* 41%, Självhjälpinformation 19%

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.5.5 fortsättning

Författare År Referens	Klinisk signifikans: Definition	Klinisk signifikans: Resultat
Lichstein 2001 [14]	SOL under 30 minuter samt minskning av SOL med 15 minuter eller mer samt SOL 30 minuter eller mer före behandling	Eftermätning: Avslappning 50%, Sömnkompression 60%, Placebo 20% Uppföljning: Avslappning 14%, Sömnkompression* 60%, Placebo 0%
	WASO under 30 minuter samt minskning av WASO med 15 minuter eller mer samt WASO 30 minuter eller mer före behandling	Eftermätning: Avslappning 38%, Sömnkompression 41%, Placebo 20% Uppföljning: Avslappning 24%, Sömnkompression* 55%, Placebo 10%
Ritterband 2009 [3]	ISI under 8 poäng	Eftermätning ISI: KBT* 73%, Väntelista 0%

* Statistiskt signifikant skillnad.

^a Spridning i resultat på klinisk signifikans skiljer sig för patienter med primär och samsjuklig insomni.

BT = Beteendeterapi; ISI = Insomnia Severity Index; ISQ = Insomnia Symptom Questionnaire; KBT = Kognitiv beteendeterapi; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; SOL = Insomningstid; WASO = Vakentid under natten

Inverkan på hälsa och livskvalitet

I elva av de inkluderade artiklarna har man undersökt relevanta utfallsmått och beskrivit resultaten på hälsa och livskvalitet av psykologisk behandling. De mått som har använts för hälsa har i samtliga fall varit skattningsskalor och dessa har mätt följande domäner i de inkluderade undersökningarna: smärta, trötthet, sömnighet, koncentration, arbetsprestation, stress, uppvarvning, sinnesstämning, depressionssymtom, ångestsymtom, fysisk funktion, social funktion, fysisk rollbegränsning, känslomässig rollbegränsning, mental hälsa, energi/vitalitet, generell hälsa samt sjukdomspåverkan.

I en studie jämfördes KBT med väntelista och utfallsmått var smärtintensitet och depressionssymtom [1]. Resultaten visade att båda grup-

perna rapporterade signifikanta förbättringar beträffande smärtintensitet. Inga skillnader mellan grupperna påvisades för depressionssymtom vid de två uppföljningarna.

I en andra undersökning studerades effekter av BT och sömnhygien på trötthet, ångestsymtom och depressionssymtom [13]. KBT ledde till mindre trötthet, ångestsymtom och depressionssymtom, men det noterades ingen gruppskillnad över tid.

I en tredje studie jämfördes KBT, avslappning och psykologisk placebo och utfallsmått var depressionssymtom [11]. Resultaten vid eftermätning visade att avslappningsgruppen förbättrades mer, jämfört med placebo-gruppen, med avseende på depressionssymtom.

I en fjärde undersökning studerades effekter av KBT och sedvanlig behandling på allmän hälsa [7]. Resultaten vid eftermätning påvisade signifikanta förbättringar för KBT, jämfört med sedvanlig behandling i två av åtta olika hälsodomäner i ett frågeformulär: mental hälsa och energi/vitalitet. Båda grupperna förbättrades signifikant med avseende på ytterligare två hälsodomäner: fysisk funktion och generell hälsa.

I en femte studie jämfördes KBT med sedvanlig behandling och utfallsmått var ångestsymtom, depressionssymtom och trötthet [8]. Resultaten vid eftermätning och vid uppföljning efter sex månader visade på signifikanta förbättringar för KBT, jämfört med sedvanlig behandling, på ångestsymtom, depressionssymtom och trötthet.

I en sjätte undersökning studerades effekter av KBT och självhjälpinformation på ångestsymtom och depressionssymtom samt dagtidssymtom (trötthet, sömnhet, koncentration, arbetsprestation, smärta, stress och uppvarvning) [12]. Vid uppföljning efter ett år visades att KBT ledde till signifikanta förbättringar, jämfört med självhjälpinformation, på ångestsymtom, sömnhet, koncentration, arbetsprestation, smärta, stress och uppvarvning.

I en sjunde studie jämfördes BT med väntelista och utfallsmått var depressionssymtom, ångestsymtom och dagtidspåverkan av insomni [2]. Inga signifikanta skillnader påvisades mellan grupperna eller över tid.

I en åttonde undersökning jämfördes avslappning, sömnkompression och psykologisk placebo och utfallsmått var sömnhet och trötthet [14]. Sömnhet och trötthet minskade i alla tre grupperna, men ingen skillnad mellan grupperna framkom.

I en nionde undersökning studerades effekter av KBT och psykologisk placebo på sinnesstämning, depressionssymtom, smärta, fysisk och psykisk hälsa samt sjukdomspåverkan [9]. Inga skillnader framkom mellan grupperna i de mått som anknöt till hälsa. Efter att även placebogruppen genomgått KBT påvisades för den gruppen förbättringar över tid på en skala för sjukdomspåverkan.

I en tionde undersökning jämfördes KBT med väntelista och utfallsmått var trötthet, ångestsymtom och depressionssymtom [4]. Resultaten vid eftermätning visade på större förbättringar för KBT avseende ångest och depression.

I en elfte undersökning, slutligen, jämfördes BT och placebo och utfallsmått var sömnhet, trötthet, depressionssymtom, ångestsymtom, generell hälsa och dagtidspåverkan av insomni [10]. Resultaten vid eftermätning visade inga gruppskillnader, med det enda undantaget att KBT ledde till större trötthet.

De mått som har använts för att bedöma livskvalitet har i samtliga fall varit skattningsskalor. Sådana utfallsmått kan identifieras i två av de inkluderade studierna [7,13]. I en undersökning studerades effekter av BT och sömnhygien på livskvalitet [13]. Båda grupperna hade högre livskvalitet vid eftermätning men det noterades ingen gruppskillnad över tid. I en studie jämfördes KBT med sedvanlig behandling på livskvalitet [8]. Resultaten vid eftermätning och vid sexmånadersuppföljningen visade på större förbättring för KBT på två av fyra domäner av livskvalitet: fysisk och funktionell livskvalitet.

Komplikationer och biverkningar

Endast två av de inkluderade studierna har haft komplikationer och biverkningar som utfallsmått. I den ena studien jämfördes effekter av KBT och sedvanlig behandling hos patienter med insomni i primärvården [7]. Inga komplikationer eller biverkningar rapporterades för vare sig KBT eller sedvanlig behandling. I den andra studien jämfördes effekter av KBT och sedvanlig behandling hos patienter med insomni som genomgått cancerbehandling [8]. Inte heller i denna undersökning rapporterades några komplikationer eller biverkningar för någon av behandlingarna. I en amerikansk rapport från 2005 om behandling av insomni drar man slutsatsen att BT och KBT inte är förenade med komplikationer eller biverkningar, men noterar samtidigt att kunskapsläget kring denna frågeställning är bristfälligt [21].

3.5.7 Hälsoekonomiska aspekter

I en randomiserad, kontrollerad studie utvärderades KBT i rutinmässig primärvård för patienter med sömnbesvär som tidigare under lång tid behandlats med hypnotika [22]. Sammanlagt 209 patienter från 23 primärvårdsmottagningar ingick i studien. Interventionen omfattade sex behandlingssessioner à 50 minuter. Använda effektmått var global sömnkvalitet (PSQI), läkemedelskonsumtion samt hälsorelaterad livskvalitet (SF-36). Endast direkta vårdkostnader ingick i analysen, dvs man hade ett sjukvårdsperspektiv. Uppföljning gjordes efter 3, 6 och 12 månader. De patienter som behandlades med KBT uppvisade bestående förbättringar i sömnkvalitet och livskvalitet, liksom minskad läkemedelskonsumtion. Den genomsnittliga merkostnaden per livskvalitetsjusterat levnadsår (QALY) jämfört med traditionell läkemedelsbehandling beräknades till 3 418 brittiska pund (motsvarande cirka 40 000 kronor) efter sex månaders KBT-behandling, vilket tyder på att behandlingen är kostnadseffektiv. Resultaten bör dock tolkas försiktigt eftersom bortfallet under studieperioden översteg 30 procent, och studien därmed bedömdes vara av låg kvalitet.

3.5.8 Sammanfattning av resultaten, syntes – diskussion

Generellt sett visar denna sammanställning att det finns evidens för att kognitiv eller annan beteendeterapi har korttidseffekter på patientrelaterade sömnmått. Detta stöd gäller särskilt för minskning av insomningstid, vakentid under natten och grad av sömnbesvär. Ett begränsat stöd finns för att sådan behandling ökar sömnkvaliteten direkt efter behandling. Slutligen finns även evidens för att psykologisk behandling inte ökar den totala sömntiden mer jämfört med väntelista och aktiv kontrollgrupp. Det finns också evidens för att kognitiv eller annan beteendeterapi har långtidseffekter på patientrelaterade sömnmått. Det gäller särskilt för ökning av sömnkvalitet och minskning av grad av sömnbesvär. Ett begränsat stöd finns för att sådan behandling även på längre sikt minskar insomningstiden och vakentiden under natten. Däremot är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för slutsatser om effekter av kognitiv eller annan beteendeterapi på hälsa och livskvalitet, liksom när det gäller risken för komplikationer och biverkningar.

Resultaten från denna rapport kring psykologisk behandling vid insomni kan jämföras med vad tidigare metaanalyser och översikter har visat. Sammantaget indikerar dessa tidigare metaanalyser och översikter att BT, KBT samt dess komponenter har evidens vid insomni [23–34]. Överlag påvisas alltifrån måttliga till starka effekter på subjektiva sömnförbättringar samt att dessa effekter är långvariga. Ett mer begränsat vetenskapligt underlag finns för om psykologisk behandling vid insomni har effekt på dagtidsbesvär, funktionsnedsättning, hälsa och livskvalitet.

I några avseenden skiljer sig denna rapport från de tidigare metaanalyserna och översikterna. För det första har denna rapport överlag varit mer konservativ när det gäller inklusion av undersökningar. Bland annat har inte fallstudier inkluderats och inte heller studier med få patienter i behandlingsarmarna. För det andra är resultaten från denna rapport mer begränsade än vad som har visats i tidigare metaanalyser och översikter. Medan andra sammanställningar generellt har påvisat en måttlig till stark effekt på patientrelaterade sömnmått visar denna rapport på begränsade till måttliga effekter av kognitiv eller annan beteendeterapi. En slutsats som delas med tidigare sammanställningar är dock att kun-

skapsläget är otillräckligt vad gäller effekten av psykologisk behandling på hälsa och livskvalitet.

Slutsatserna i detta kapitel bör ses i ljuset av ett antal metodologiska styrkor och svagheter i de inkluderade undersökningarna. Några säkra slutsatser om, och i så fall på vilket sätt, dessa olikheter i metod har betydelse för effekten av psykologisk behandling kan inte dras. Ett första område som kan ha betydelse för denna rapport's slutsatser är administration av psykologisk behandling. Terapeutisk kompetens är en av flera centrala komponenter vid behandlingsadministration som har visat sig vara förknippad med behandlingsutfall. I en litteraturöversikt påvisades att utfallet av behandling med KBT vid insomni var bättre för terapeuter med hög kompetens än för de med lägre kompetens och för patientadministrerad behandling [34]. Detta kan ha implikationer för slutsatserna givet att terapeuterna i åtminstone två undersökningar rimligen hade en låg grad av terapeutisk kompetens [8,13] och att forskarna i en studie administrerade KBT enbart via internet utan stöd av terapeut [3]. Något som kan nämnas som en metodologisk styrka när det gäller behandlingsadministration är att terapeutmanualer samt handledning användes i samtliga undersökningar. Slutligen kan noteras att behandlingsformat (individuellt basis, gruppformat och enbart via internet) och antal behandlingssessioner har skiftat mellan undersökningarna från fyra till åtta sessioner (i genomsnitt sex sessioner).

Ett andra område som kan ha betydelse för denna genomgångs resultat är rekrytering och urval av patienter i undersökningarna. Även om över hälften av de inkluderade studierna rekryterade patienter i befintlig vård är det en svaghet i flera inkluderade studier att rekrytering skett enbart utanför den vanliga vårdorganisationen. Detta rekryteringsförfarande påverkar resultatens generaliserbarhet. I en studie fann man t ex att patienter rekryterade från sömnkliniker hade depressionsstörningar, ångest- och depressionssymtom och sömnbesvär i högre grad än deltagare som primärt rekryterats via tidningsannonser [35]. Även om majoriteten av undersökningarna bedömde psykiatriska och medicinska tillstånd samt andra sömnstörningar är det en svaghet att detta inte förekommit i alla studier. En styrka i sammanhanget är slutligen att flera

studier har inkluderat patienter med sekundär insomni, vilket är betydligt vanligare än primär insomni.

Ett tredje område som kan ha betydelse för denna rapports slutsatser är studieupplägg i undersökningarna. Svårigheterna att använda sig av placebobehandling är en svaghet vid utvärdering av denna behandlingsform. Till detta kommer även svårigheterna att använda sig av blindning, även om enstaka exempel finns på att detta har gjorts. En annan svaghet är att flera studier har kontrasterat psykologisk behandling mot en kontrollgrupp där patienterna har stått på väntelista för behandling. Dock har aktiva kontroller använts i en del undersökningar, såsom självhjälpinformation, avslappning, psykologiska komponenter och sedvanlig behandling. En ytterligare svaghet i vissa undersökningar är att randomiseringsprocessen inte beskrivits på ett tillfredsställande sätt. En styrka med flera studier är att långtidsuppföljningar har gjorts. Ett problem med dessa är dock att bortfallet tenderar att öka och att uppföljningarna bara omfattar upp till 12 månader. En annan märkbar svaghet är att beräkningar av lämplig studiestorlek vid planeringen av flertalet undersökningar inte beskrivits. Detta försvårar tolkningen av resultaten, i synnerhet av de utfallsmått där gruppskillnader inte har kunnat påvisas. Även om flertalet undersökningar har kliniskt sett relevanta utfallsmått är det en svaghet att flera studier inte har använt mått på dagtidsbesvär, funktionsnedsättning, hälsa och livskvalitet.

Avslutningsvis kan nämnas att det ibland diskuteras huruvida psykologisk behandling är lämplig för alla patienter med insomni. Enligt en teoretisk översiktsartikel påverkas effekten av KBT av ett flertal faktorer [36]. KBT-komponenter kan vara mindre lämpliga för patienter med vissa sjukdomar (t ex epilepsi eller psykisk sjukdom). Dessutom antyds att lämpliga patienters problembild bör inkludera psykologiska, vidmakthållande faktorer (t ex oro och förlängd tid i sängen), vilka KBT-behandlingen inriktas mot.

3.5.9 Kunskapsluckor, framtida forskningsområden

Relativt få identifierade studier uppfyllde alla inklusionskriterier. Många studier omfattade alltför få patienter, något som bör beaktas i planeringen av framtida forskning. En stor del av de inkluderade studierna fokuserade på sekundär insomni. Denna patientgrupp har tidigare varit kraftigt eftersatt inom behandlingsforskningen. Generellt sett behövs fler studier som undersöker effekten av psykologisk behandling på både primär och sekundär insomni. Kunskapsområdet behöver både undersökningar som studerar om psykologisk behandling är verksam ("efficacy") och om resultaten går att generalisera till rutinsjukvård ("effectiveness").

Behovet av fler studier är även stort när det gäller att undersöka effekten av specifika, psykologiska behandlingskomponenter. Detta är särskilt angeläget för komponenter med en liten kunskapsbas, t ex kognitiv omstrukturering. Vidare behövs fler undersökningar rörande effekten av psykologisk behandling i primärvården.

Ett annat angeläget område för framtida forsknings- och utvecklingsarbete gäller utveckling och utvärdering av andra typer av psykologisk behandling än BT, KBT och dess komponenter. Inte någon av de identifierade undersökningarna omfattade någon annan form av psykologisk behandling än dessa tre varianter. På ett mer generellt plan vore det även angeläget med undersökningar där psykologisk behandling jämförs med metodmässigt sett mer potenta kontroller, såsom psykologisk placebo, sedvanlig behandling och farmakologisk behandling. Eftersom endast ett mindre antal studier använt polysomnografi för att mäta utfall framstår det som angeläget att i framtida forskning inkludera sådan mätning.

Slutligen är det viktigt att identifiera nya och mer relevanta utfallsmått, bl a rörande dagtidsbesvär, hälsa, livskvalitet, funktionsnedsättning, biverkningar och komplikationer.

Table 3.5.6 Randomised controlled trials of psychological treatments of insomnia.

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention Effects/ side effects	Results Control Effects/ side effects	Study quality and rele- vance Comments
Currie 2000 [1] Canada	RCT	Insomnia (DSM-IV) secondary to non-malignant chronic pain. Exclusion of major medical and psychiatric co-morbidity Female/male: 55%/45% Age: 45 years (29–59)	I: CBT (group, 7 sessions, 2 h each); n=32 Treatment drop outs: 1 FU drop outs: 3	C: Wait list (self-monitoring and weekly therapist support, 7 weeks) n=28 Treatment drop outs: 2 FU drop outs: 3 Offered CBT after FU	Sleep diary (SOL, WASO, TST), PSQI <u>Baseline (I)</u> SOL: 54.7±34.4 min WASO: 88.9±74 min TST: 5.8±1.5 h PSQI: 13.6±3.7 <u>Baseline (C)</u> SOL: 44.6±40.8 min WASO: 100±57.5 min TST: 5.4±1.2 h PSQI: 14.2±2.7	<u>Post-treatment (I)</u> SOL: 28.1±19 min (I>C) WASO: 40.2±40.6 min (I>C) TST: 6.1±1.6 h (I=C) PSQI: 8.8±3.5 (I>C) <u>3 months FU (I)</u> SOL: 27.8±16.7 min (I>C) WASO: 51.6±50.1 min (I>C) TST: 6.4±1.4 h (I=C) PSQI: 7.9±3.7 (I>C)	<u>Post-treatment (C)</u> SOL: 58.2±54.7 min WASO: 91.5±67.1 min TST: 5.5±1.4 h PSQI: 12.7±3.4 <u>3 months FU (C)</u> SOL: 46.8±38.1 min WASO: 97.5±60.1 min TST: 5.6±1.2 h PSQI: 13.5±3.6	Moderate Several strengths. Weak- nesses: eg descrip- tion of ran- domisation, no blinding Study drop out: 15%
Dirksen 2008 [13]	See Epstein 2007 [6]	See Epstein 2007 [6]	See Epstein 2007 [6]	See Epstein 2007 [6]	<u>Questionnaires (I)</u> ISI: 23.9±4.3 <u>Questionnaires (C)</u> ISI: 22.7±4.0	<u>Post-treatment</u> ISI: 14.4±5.3 (I=C, between groups)	<u>Post-treatment</u> ISI: 16.3±5.0	Moderate
Same study as Epstein 2007 [6]								

The table continues on the next page

Table 3.5.6 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention Effects/ side effects	Results Control Effects/ side effects	Study quality and rele- vance Comments
Edinger 2001 [11] USA	RCT Double blind (patients and therapists to hypo- theses and placebo), placebo- controlled	DSM-III insomnia + WASO: ≥ 60 min + duration: ≥ 6 months + onset after age 10 + 1 sleep dis- ruptive practice. Exclusion of psychiatric, medical and other sleep disorders Female/male: 46.7%/53.3% Age: 55.3 years	I1: CBT (individual 6 sessions) n=25 Treatment drop outs: 2 FU drop outs: 7-9 I2: Relaxation (individual, 6 sessions); n=25 Treatment drop outs: 2 FU drop outs: 7-8	C: Placebo (individual 6 sessions) n=25 Treatment drop outs: 1 Randomised to CBT or relaxation after post-treatment (not included in analysis)	PSG (WASO, TST), sleep diary (TST, WASO, SQ), ISQ <u>Baseline (I1)</u> TST: 348 \pm 62 min WASO: 55 \pm 25 min SQ: 2.87 \pm 0.52 ISQ: 54.4 \pm 12.4 <u>Baseline (I2)</u> TST: 315 \pm 57 min WASO: 53 \pm 32 min SQ: 2.83 \pm 0.41 ISQ: 58.5 \pm 11.2 <u>Baseline (C)</u> TST: 347 \pm 68 min WASO: 61 \pm 33 min SQ: 2.83 \pm 0.52 ISQ: 51.7 \pm 14	<u>Post-treatment (I1)</u> TST: 360 \pm 8 min WASO: 28 \pm 4 min (I1>I2+C) SQ: 3.4 \pm 0.1 (I1>I2) ISQ: 41.9 \pm 2.5 (I1>C) <u>Post-treatment (I2)</u> TST: 362 \pm 9 min WASO: 44 \pm 4 min SQ: 2.9 \pm 0.1 ISQ: 47.6 \pm 2.6 <u>6 months FU (I1 and I2)</u> Results given in graphs; Maintained results from post-treatment I1>I2: WASO	<u>C post-treatment</u> TST: 361 \pm 8 min WASO: 47 \pm 4 min SQ: 3.1 \pm 0.1 ISQ: 52.9 \pm 2.6	Moderate Several strengths. Weak- nesses: eg no placebo control at 6 months follow-up Study drop out: 25-29%

The table continues on the next page

Table 3.5.6 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention Effects/ side effects	Results Control Effects/ side effects	Study quality and rele- vance Comments
Edinger 2009 [5] USA	RCT, paral- lel-group, stratification (gender, age group, use of sleep medication, insomnia severity, and type of insomnia: primary or co-morbid) Blinding: patients to hypotheses	Primary (n=40; PI) or co-morbid (n=41; CMI) insomnia (RDC criteria), total wake \geq 60 min. Exclusion of un- stable medical or psychiatric condition, suicide risk, acute pain/ sleep-interfering pain, apnea, PLMD Female/male: 30%/70% Age: 54.2 years	I: CBT (individual, 4 sessions, 1 h each); n=41 Treatment drop outs: 5 FU drop outs: 3	C: Sleep hygiene (individual, 4 ses- sions, 1 h each) n=40 Treatment drop outs: 7 FU drop outs: 0	Electronic sleep diary (SOL, WASO, TST), ISQ, PSQI <u>Baseline (PI/CMI) (I)</u> SOL: 43 \pm 7/52 \pm 7 min WASO: 66 \pm 10/ 73 \pm 9 min TST: 338 \pm 19/ 333 \pm 18 min ISQ: 46 \pm 4/50 \pm 4 PSQI: 11 \pm 1/14 \pm 1 <u>Baseline (PI/CMI) (C)</u> SOL: 38 \pm 7/36 \pm 8 min WASO: 76 \pm 10/ 65 \pm 10 min TST: 45 \pm 19/ 380 \pm 21 min ISQ: 36 \pm 4/46 \pm 4 PSQI: 12 \pm 1/12 \pm 1	<u>Post-treatment (PI/CMI) (I)</u> SOL: 23 \pm 5/28 \pm 5 min (I>C) WASO: 30 \pm 7/36 \pm 7 min I=C) TST: 372 \pm 22/345 \pm 20 min (I=C) ISQ: 24 \pm 5/29 \pm 4 (I>C) PSQI: 6 \pm 1/8 \pm 1 (I=C) <u>6 months FU (PI/CMI) (I)</u> SOL: 28 \pm 5/33 \pm 5 min (I=C) WASO: 35 \pm 7/39 \pm 6 min (I=C) TST: 397 \pm 19/341 \pm 18 min (I=C) ISQ: 18 \pm 5/33 \pm 5 (I>C) PSQI: 6 \pm 1/10 \pm 1 (I=C) No difference between PI+CMI on outcomes	<u>Post-treatment (PI/CMI) (C)</u> SOL: 28 \pm 4/32 \pm 5 min WASO: 49 \pm 7/45 \pm 7 min TST: 365 \pm 20/386 \pm 23 min ISQ: 28 \pm 5/32 \pm 5 PSQI: 8 \pm 1/8 \pm 1 <u>6 months FU (PI/CMI) (C)</u> SOL: 22 \pm 5/25 \pm 5 min WASO: 48 \pm 6/ 41 \pm 7 min TST: 398 \pm 18/ 395 \pm 20 min ISQ: 24 \pm 5/35 \pm 6 PSQI: 8 \pm 1/8 \pm 1	High quality Several strengths Weak- nesses: no substantial Study drop out: 19%

The table continues on the next page

Table 3.5.6 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention Effects/ side effects	Results Control Effects/ side effects	Study quality and rele- vance Comments
Epstein 2007 [6] USA	RCT Breast cancer survivors with treat- ment completed ≥3 months before entry. Recruitment from news- paper ads, physicians "referrals", support groups	DSM-IV and ICSD. SOL or WASO ≥30 min, 3 nights/week for 2 weeks Disturbed sleep complaint for ≥3 months 38% primary and 62% co-morbid insomnia	CBT-I multi- component (stimulus control, sleep restriction, sleep hygiene/ education) 6-weeks group treatment given by a psychiatric nurse n=34 Drop outs: I: 15% C: 7%	Single-component (sleep hygiene/ education) n=38	<u>Sleep diary 2-weeks (I)</u> SOL: 52±55 min WASO: 57.9±30.6 min TST: 362.8±55.5 min SQ: 2.6±0.4 <u>Sleep diary 2-weeks (C)</u> SOL: 49.0±42.7 min WASO: 54.3±34.3 min TST: 373.3±70.3 min SQ: 2.8±0.5	<u>Post-treatment</u> SOL: 21±17 min (I=C, between groups) WASO: 28.5±22.5 min (I=C, between groups) TST: 396.0±44.2 min (I=C, between groups) SQ: 2.8±0.6 (I=C) Sign differences within groups on SOL, WASO, TST and SQ	<u>Post-treatment</u> SOL: 28±25 min WASO: 32.6±31.4 min TST: 405.1±52.7 min SQ: 3.1±0.5	Moderate No control group without treatment

The table continues on the next page

Table 3.5.6 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention Effects/ side effects	Results Control Effects/ side effects	Study quality and rele- vance Comments
Espie 2007 [7] United Kingdom	RCT Effective- ness study CBT vs TAU	Aged ≥18 years; Referred by GP; SOL ≥30 min and/ or WASO ≥30 min ≥3 nights/week during ≥6 months; Complaint of insomnia impact Female/male: 68%/32% Age: 54 years	5 sessions, small groups, multi-compo- nent by primary care nurses n=107 Drop outs at post-treatment: 11.2% and at 6-month FU: 29.0%	TAU n=94 Drop outs at posttreatment: 11.7% and at 6-month FU: 28.7%	<u>Sleep diary (I)</u> SOL: 60±50 min WASO: 101.9±88.2 min TST: 5.54±1.69 h <u>Sleep diary (C)</u> SOL: 54±41 min WASO: 85.0±71.4 min TST: 5.93±1.46 h <u>Clinical outcomes (I)</u> PSQI: 12.7±3.75 <u>Clinical outcomes (C)</u> PSQI: 12.3±3.55	<u>Sleep diary</u> <u>Post-treatment</u> SOL: 37±43 min (I<C, between groups) WASO: 66.1±50.3 min (I=C, between groups) TST: 5.74±1.19 h (I=C) <u>6 months FU</u> SOL: 42±45 min (I=C, between groups) WASO: 83.0±76.3 min (I=C, between groups) TST: 5.89±1.27 h (I=C) <u>Clinical outcomes</u> <u>Post-treatment</u> PSQI: 9.84±4.17 (I<C, between groups) <u>6 months FU</u> PSQI: 8.40±4.14 (I<C, between groups)	<u>Sleep diary</u> <u>Post-treatment</u> SOL: 56 min WASO: 77 min TST: 5.91 h <u>6 months FU</u> SOL: 51 min WASO: 93 min TST: 5.85 h <u>Clinical outcomes</u> <u>Post-treatment</u> PSQI: 11.3±3.68 <u>6 months FU</u> PSQI: 11.2±3.24	Moderate ITT Actigraph: no effects on SOL but sign effects on WASO

The table continues on the next page

Table 3.5.6 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention Effects/ side effects	Results Control Effects/ side effects	Study quality and rele- vance Comments
Espie 2008 [8] United Kingdom	RCT Effective- ness study; Treatment delivered by oncology nurses Patients with cancer. CBT vs TAU	Cancer diagnosis; +18 years; DSM-IV criteria for chronic insomnia; mean SOL \geq 30 min or WASO; >3 nights/week for \geq 3 months; daytime dysfunction Female/male: 69%/31% Age: 59 years (52–70)	5 weekly group CBT-I sessions (in reality CBT plus TAU) n=100 Attrition to post-treatment 26% and to 6-month FU 33%	n=50 Attrition to post- treatment 18% and to 6-month FU 22%	Sleep diary <u>Median (interquartile range) (I)</u> SOL: 41 (20.3–64.8) min WASO: 62.0 (40.7–107.5) min TST: 399.0 (343.3–455.9) min <u>Median (interquartile range) (C)</u> SOL: 27.4 (22.4–50.0) min WASO: 51.0 (30.5–82.0) min TST: 392.0 (348.0–457.9) min	<u>Post-treatment</u> SOL: 19 (12–27) months (I<C) WASO: 27.0 (14.0– 57.5) months (I<C) TST: 426.3 (370.1– 456.8) months (I=C) <u>6-month F-U</u> SOL: 19 (11–28) months (I<C) WASO: 26.1 (12.6– 59.4) months (I<C) TST: 438.7 (408.6– 470.6) months (I=C) Actigraphy showed sign higher effect sizes post-treatment for SOL, WASO and TST in the treatment group but showed no differences at FU	<u>Post-treatment</u> SOL: 27 (16–53) months WASO: 51.0 (33.0– 93.3) months TST: 409.0 (327.3– 453.3) months <u>6-month FU</u> SOL: 22 (15–37) months WASO: 34.0 (22.5– 78.0) months TST: 413.5 (354.0– 493.0) months	Moderate Medians (Inter- quartile ranges) and stan- dardized effects compared
Jansson 2005 [12] Sweden	RCT CBT-I vs. Self-help pamphlet. Recruitment through newspaper ads. Early inter- vention	SOL or WASO >30 min; >3 days/week; duration 3–12 months Female/male: 77%/23% Age: 49 years	CBT 6 group sessions, 6 weeks + booster session after 2 months n=64 Drop outs: 21.9%	Self-help 8-page pamphlet sent by mail n=72 Drop outs 15.3%	<u>Sleep diary 1-week (I)</u> SOL: 58 \pm 53 min WASO: 133 \pm 75 min TST: 4.8 \pm 1.0 h SQ: 1.5 \pm 0.7 <u>Sleep diary 1-week (C)</u> SOL: 68 \pm 55 min WASO: 114 \pm 83 min TST: 5.3 \pm 1.2 h SQ: 1.5 \pm 0.6	SOL: 34 \pm 32 months (I<C) WASO: 67 \pm 58 months (I<C) TST: 5.8 \pm 1.0 hours (I>C) SQ: 2.8 \pm 1.2 (I>C)	SOL: 62 \pm 57 months WASO: 90 \pm 61 months TST: 5.5 \pm 1.2 hours SQ: 2.2 \pm 1.0	Moderate Daytime dysfunction Post-treat- ment assess- ment after 1 year

The table continues on the next page

Table 3.5.6 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention Effects/ side effects	Results Control Effects/ side effects	Study quality and rele- vance Comments
Lichstein 2000 [2] USA	RCT	Insomnia secondary to medical (pain, prostate disease, neurologic disorder, or respiratory disease) or psychiatric (anxiety or depression) conditions. Exclusion of other sleep disorders Female/male: 48%/52% Age: 68.6 years (58–)	I: BT (individual, 4 sessions) n=24 Treatment drop outs: 1 FU drop outs: 0	C: Wait list n=25 Post-treatment or FU drop outs: 4 CBT after FU	Sleep diary (SOL, WASO, TST, SQ) <u>Baseline (I)</u> SOL: 48±42 min WASO: 87±61 min TST: 329±86 min SQ: 2.7±0.7 <u>Baseline (C)</u> SOL: 55±41 min WASO: 68±57 min TST: 343±99 min SQ 2.6±0.6	<u>Post-treatment (I)</u> SOL: 31±24 min (I=C) WASO: 61±64 min (I=C) TST: 374±115 min (I=C) SQ: 3.2±0.7 (I>C) <u>3 month FU (I)</u> SOL: 27±19 min (I=C), WASO: 56±41 min (I=C) TST: 373±67 min (I=C) SQ: 3.2±0.6 (I>C)	<u>Post-treatment (C)</u> SOL: 42±25 min WASO: 69±5 min TST: 374±11 min SQ: 2.7±0.6 <u>3 months FU (C)</u> SOL: 50±37 WASO: 61±5 min TST: 360±10 min SQ: 2.6±0.7	Moderate Several strengths Weaknesses: eg description of randomisation Study drop out: 10%

The table continues on the next page

Table 3.5.6 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention Effects/ side effects	Results Control Effects/ side effects	Study quality and rele- vance Comments
Lichstein 2001 [14] USA	RCT, stratification (gender, sleep efficiency, and ISI score)	Psychophys. insomnia (primary), SOL or WASO ≥ 30 min, 3 times per week or more. Exclusion of other sleep disorders, medical or psychiatric disorders, and sleep medication Female/male: 74%/26% Age: 68 years (59–92)	I1: Relaxation (individual, 6 sessions) n=30 Treatment drop outs: 2 FU drop outs: 1 I2: Sleep compression (individual, 6 sessions) n=30 Treatment drop outs: 2 FU drop outs: 1 3 withdrawn at FU due to apnea	C: Placebo (individual, 6 sessions) n=29 Treatment drop outs: 2 FU drop outs: 3 1 withdrawn at FU due to apnea	Sleep diary (SOL, WASO, TST, SQ), PSG (baseline and FU) <u>Baseline (I1)</u> SOL: 32 \pm 20 min WASO: 66 \pm 37 min TST: 345 \pm 78 min SQ: 2.9 \pm 0.6 IIS: 100 \pm 23 <u>Baseline (I2)</u> SOL: 33 \pm 30 min WASO: 67 \pm 33 min TST: 328 \pm 58 min SQ: 2.8 \pm 0.6 IIS: 98 \pm 21 <u>Baseline (C)</u> SOL: 35 \pm 21 min WASO: 72 \pm 36 min TST: 332 \pm 71 min SQ: 2.9 \pm 0.5 IIS: 104 \pm 22	<u>Post-treatment (I1)</u> SOL: 22 \pm 15 min (I1=I2=C) WASO: 43 \pm 26 min (I1=I2=C) TST: 398 \pm 87 min (I1=I2=C) SQ: 3.5 \pm 0.6 (I1=I2=C) <u>Post-treatment (I2)</u> SOL: 21 \pm 16 min WASO: 42 \pm 32 min TST: 314 \pm 82 min SQ: 3.4 \pm 0.6 <u>12 months FU (I1)</u> SOL: 27 \pm 19 min (I1=I2=C) WASO: 52 \pm 46 min (I1=I2=C) TST: 404 \pm 88 min (I1=I2=C) SQ: 3.4 \pm 0.5 (I1=I2=C) <u>12 months FU (I2)</u> SOL: 23 \pm 17 min WASO: 38 \pm 28 min TST: 364 \pm 69 min SQ: 3.5 \pm 0.5	<u>Post-treatment (C)</u> SOL: 24 \pm 15 min WASO: 50 \pm 28 min TST: 377 \pm 55 min SQ: 3.3 \pm 0.6 IIS: 100 \pm 27 <u>2 months FU (C)</u> SOL: 37 \pm 27 min WASO: 58 \pm 29 min TST: 373 \pm 53 min SQ: 3.2 \pm 0.6 IIS: 97 \pm 18	Moderate Several strengths Weaknesses: eg withdrawals (n=4) due to apnea, no blinding, description of randomisation Study drop out: 12%

The table continues on the next page

Table 3.5.6 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention Effects/ side effects	Results Control Effects/ side effects	Study quality and rele- vance Comments
Ritterband 2009 [3] USA	RCT	Primary insomnia, duration ≥6 months. Exclusion of other sleep disorders, medical or psychi- atric conditions Female/male: 77%/23% Age: 44.9 years (11.0)	I: CBT via internet (6 cores during 9 weeks); n=22 Treatment drop outs: 0 Post-treatment drop outs: 1 FU drop out: 3	C: Wait list n=23 Post-treatment drop outs: 1 (began shift work) CBT via internet after post-treat- ment	Sleep diary (SOL, WASO, TST, restored, soundness (SQ)), ISI <u>Baseline (I)</u> SOL: 32±28 min WASO: 67±41 min TST: 350±88 min Restored: 2.7±0.7 Soundness: 2.8±0.6 ISI: 15.7 (14.1–17.4) <u>Baseline (C)</u> SOL: 35±21 min WASO: 56±19 min TST: 366±61 min Restored 2.7±0.6 Soundness: 2.8±0.6 ISI: 16.3 (14.6–17.9)	<u>Post-treatment (I)</u> SOL: 18±13 min (I=C) WASO: 30±20 min (I>C) TST: 405±61 min (I=C) Restored: 3.2±0.7 (I=C) Soundness: 3.2±0.6 (I=C) ISI: 6.6 (4.7–8.5) (I>C) <u>6 months FU (I)</u> ISI: 7.3 (5.1–9.6): maintained ISI	<u>Post-treatment (C)</u> SOL: 33±16 min WASO: 52±27 min TST: 380±60 min Restored: 2.9±0.7 Soundness: 2.9±0.7 ISI: 15.5 (13.6–17.4) No assessment after post-treatment	Moderate Several strengths Weak- nesses: eg no blinding Study drop out: 9%

The table continues on the next page

Table 3.5.6 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention Effects/ side effects	Results Control Effects/ side effects	Study quality and rele- vance Comments
Rybarczyk 2005 [9] USA	RCT	Co-morbid in- somnia (medical conditions: Osteo- arthritis, coronary heart disease, or chronic obstructive pulmonary disease). Insomnia ≥ 3 times per week, 6 months duration. Exclusion of other sleep disorders, medical and psych- iatric conditions I: Female/male: 61%/39% C: Female/male: 74%/26% Age I: 70.1 years Age C: 67.7 years	I: CBT (group, 8 sessions); n=46 Treatment drop outs: 2 FU drop outs: 0	C: Placebo (stress manage- ment and well- ness, group, 8 sessions) n=46 Treatment drop outs: 2 FU drop outs: 0 CBT after post- treatment	Sleep diary (SOL, WASO, TST), PSQI, SII <u>Baseline (I)</u> SOL: 46 \pm 50 min WASO: 50 \pm 39 min TST: 339 \pm 68 min PSQI: 10.8 \pm 3.6 SII: 21.7 \pm 5 <u>Baseline (C)</u> SOL: 36 \pm 26 min WASO: 58 \pm 41 min TST: 345 \pm 76 min PSQI: 10.8 \pm 3.4 SII: 21.3 \pm 5.2	<u>Post-treatment (I)</u> SOL: 22 \pm 20 min (I>C) WASO: 22 \pm 18 min (I>C) TST: 372 \pm 60 min (I=C) PSQI: 6.8 \pm 3.9 (I>C) SII: 14.9 \pm 5.2 (I>C)	<u>Post-treatment (C)</u> SOL: 33 \pm 27 min WASO: 49 \pm 39 min TST: 371 \pm 67 min PSQI: 9.5 \pm 3.5 SII: 19.9 \pm 5.5 C after CBT: decreased SOL, WASO, PSQI, SII	High quality Several strengths. Weak- nesses: no substantial Study drop out: 4%

The table continues on the next page

Table 3.5.6 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention Effects/ side effects	Results Control Effects/ side effects	Study quality and rele- vance Comments
Savard 2005 [4] Canada	RCT Insomnia secondary to breast cancer CBT-I vs waiting list until post-treat- ment/post- waiting. Thereafter analysis of pooled data within groups	ICSD and DSM-IV criteria. SOL and/or WASO >30 min; SE <85%; >3 nights/week for >6 months; marked distress or daytime dysfunction Female/male: 100%/0% Age: 54 years	8 weekly group sessions of CBT n=27 <u>Drop outs</u> Post-treatment: 14.3% 3-month: 25.0% 6-month: 25.0% 12-month: 42.9%	Wait list, n=30 <u>Drop outs</u> Post-treatment: 3.3% 3-month: 16.7% 6-month: 20.0% 12-month: 20.0%	<u>Mean (95% CI)</u> <u>Sleep diary (I)</u> SOL: 41 (34–49) min WASO: 114.4 (98.7–130.1) min TST: 351.0 (327.8–374.2) min ISI: 16.15 (14.25–18.05) <u>Sleep diary (C)</u> SOL: 44 (34–54) min WASO: 108.8 (89.6–128.1) min TST: 369.5 (346.1–392.9) min ISI: 16.13 (14.48–17.78)	<u>Sleep diary</u> <u>Post-treatment</u> SOL: 18 (10–26) min (I<C) WASO: 51.7 (35.3–68.1) min (I<C) TST: 379.2 (355.3–403.1) min (I=C) ISI: 7.57 (5.59–9.55) (I<C) Pooled data from post-treatment to FUs showed no sign difference within groups for SOL or WASO but TST improved sign ISI showed im- provements (I<C)	<u>Sleep diary</u> <u>Post-waiting</u> SOL: 36 (29–43) min WASO: 96.8 (81.7–111.9) min TST: 387.1 (364.7–409.5) min ISI: 13.70 (11.88–15.52)	Moderate Pooled data from pre-treat- ment to post- treatment showed sign difference within groups for SOL, WASO and TST

The table continues on the next page

Table 3.5.6 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention Effects/ side effects	Results Control Effects/ side effects	Study quality and rele- vance Comments
Soeffing 2008 [10] USA	RCT	Chronic insomnia, sustained and frequent use of hypnotic medication for insomnia, interest in reducing sleep medication Exclusion: other sleep disorders (apnea and PLMD), seizures, sleep-interfering psychiatric or medical conditions, high substance-levels Female/male: 64%/36% Age: 64 years	I: BT (8 individual sessions); n=20	C: Placebo biofeedback (8 individual sessions); n=27	Sleep diary (SOL, WASO, TST, SQ) <u>Baseline (I)</u> SOL: 45±36 min WASO: 72±85 min TST: 353±81 min SQ: 2.7±0.7 <u>Baseline (C)</u> SOL: 41±23 min WASO: 58±28 min TST: 355±54 min SQ: 2.8±0.6	<u>Post-treatment (I)</u> SOL: 20±15 min (I>C) WASO: 27±19 min (I>C) TST: 408±50 min (I=C) SQ: 3.6±0.5 (I=C)	<u>Post-treatment (C)</u> SOL: 31±22 min WASO: 38±21 min TST: 405±52 min SQ: 3.3±0.6	Moderate Several strengths. Weaknesses: eg no blinding Drop-outs not reported

BT = Behaviour therapy; C = Control; CBT = Cognitive behaviour therapy; CMI = Co-morbid intervention; FU = Follow-up; h = Hours; I = Intervention; ISI = Insomnia Severity Index; ISQ = Insomnia Symptom Questionnaire; ITT = Intention to treat; min = Minutes; n = Number; P = Placebo; PI = Primary insomnia; PLMD = Periodic Limb Movement Disorder; PSG = Polysomnography; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; RCT = Randomised controlled trial; SII = Sleep Impairment Index; SOL = Sleep onset latency; SQ = Sleep quality; TAU = Treatment as usual; TST = Total sleep time; WASO = Wake after sleep onset

Referenser

1. Currie SR, Wilson KG, Pontefract AJ, deLaplante L. Cognitive-behavioral treatment of insomnia secondary to chronic pain. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:407-16.
2. Lichstein KL, Wilson NM, Johnson CT. Psychological treatment of secondary insomnia. *Psychol Aging* 2000;15:232-40.
3. Ritterband LM, Thorndike FP, Gonder-Frederick LA, Magee JC, Bailey ET, Saylor DK, et al. Efficacy of an Internet-based behavioral intervention for adults with insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:692-8.
4. Savard J, Simard S, Ivers H, Morin CM. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects. *J Clin Oncol* 2005;23:6083-96.
5. Edinger JD, Olsen MK, Stechuchak KM, Means MK, Lineberger MD, Kirby A, 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.
6. Epstein DR, Dirksen SR. Randomized trial of a cognitive-behavioral intervention for insomnia in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2007;34:E51-9.
7. Espie CA, MacMahon KM, Kelly HL, Broomfield NM, Douglas NJ, Engleman HM, et al. Randomized clinical effectiveness trial of nurse-administered small-group cognitive behavior therapy for persistent insomnia in general practice. *Sleep* 2007;30:574-84.
8. Espie CA, Fleming L, Cassidy J, Samuel L, Taylor LM, White CA, et al. Randomized controlled clinical effectiveness trial of cognitive behavior therapy compared with treatment as usual for persistent insomnia in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4651-8.
9. Rybarczyk B, Stepanski E, Fogg L, Barry P, Lopez M, Davis A. A placebo-controlled test of cognitive-behavioral therapy for comorbid insomnia in older adults. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:1164-74.
10. Soeffing JP, Lichstein KL, Nau SD, McCrae CS, Wilson NM, Aguillard RN, et al. Psychological treatment of insomnia in hypnotic-dependant older adults. *Sleep Med* 2008;9:165-71.
11. Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Marsh GR, Quillian RE. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1856-64.
12. Jansson M, Linton SJ. Cognitive-behavioral group therapy as an early intervention for insomnia: a randomized controlled trial. *J Occup Rehabil* 2005;15:177-90.
13. Dirksen SR, Epstein DR. Efficacy of an insomnia intervention on fatigue, mood and quality of life in breast cancer survivors. *J Adv Nurs* 2008;61:664-75.
14. Lichstein KL, Riedel BW, Wilson NM, Lester KW, Aguillard RN. Relaxation and sleep compression for late-life insomnia: a placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:227-39.

15. Currie SR, Clark S, Hodgins DC, El-Guebaly N. Randomized controlled trial of brief cognitive-behavioural interventions for insomnia in recovering alcoholics. *Addiction* 2004;99:1121-32.
16. Espie CA, Inglis SJ, Tessier S, Harvey L. The clinical effectiveness of cognitive behaviour therapy for chronic insomnia: implementation and evaluation of a sleep clinic in general medical practice. *Behav Res Ther* 2001;39:45-60.
17. Riedel BW, Lichstein KL, Dwyer WO. Sleep compression and sleep education for older insomniacs: self-help versus therapist guidance. *Psychol Aging* 1995;10:54-63.
18. Ström L, Pettersson R, Andersson G. Internet-based treatment for insomnia: a controlled evaluation. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:113-20.
19. Vincent N, Lewycky MA. Logging for better sleep: A RCT of the effectiveness of online treatment for insomnia. *Sleep* 2009;32:807-15.
20. Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59:12-9.
21. NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements* 2005;22: 1-30.
22. Morgan K, Dixon S, Mathers N, Thompson J, Tomeny M. Psychological treatment for insomnia in the regulation of long-term hypnotic drug use. *Health Technol Assess* 2004;8:iii-iv, 1-68.
23. Murtagh DRR, Greenwood KM. Identifying effective psychological treatments for insomnia: A meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:79-89.
24. Pallesen S, Nordhus IH, Kvale G. Nonpharmacological interventions for insomnia in older adults: A meta-analysis of treatment efficacy. *Psychotherapy* 1998; 35:472-82.
25. Chesson AL, Jr., Anderson WM, Littner M, Davila D, Hartse K, Johnson S, et al. Practice parameters for the nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 1999;22:1128-33.
26. Montgomery P, Dennis J. A systematic review of non-pharmacological therapies for sleep problems in later life. *Sleep Med Rev* 2004;8:47-62.
27. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. Manifestations and management of chronic insomnia in adults. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005:1-10.
28. Smith MT, Huang MI, Manber R. Cognitive behavior therapy for chronic insomnia occurring within the context of medical and psychiatric disorders. *Clin Psychol Rev* 2005;25:559-92.
29. Wang MY, Wang SY, Tsai PS. Cognitive behavioural therapy for primary insomnia: a systematic review. *J Adv Nurs* 2005;50:553-64.
30. 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 Psychol* 2006;25:3-14.

31. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger JD, Espie CA, Lichstein KL. Psychological and behavioral treatment of insomnia: Update of the recent evidence (1998–2004). *Sleep* 2006;29:1398-414.

32. McCurry SM, Logsdon RG, Teri L, Vitiello MV. Evidence-based psychological treatments for insomnia in older adults. *Psychol Aging* 2007;22:18-27.

33. van Straten A, Cuijpers P, Smit F, Spermon M, Verbeek I. Self-help treatment for insomnia through television

and book: A randomized trial. *Patient Educ Couns* 2009;74:29-34.

34. Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry* 1994;151:1172-80.

35. Davidson JR, Aime A, Ivers H, Morin CM. Characteristics of individuals with insomnia who seek treatment in a clinical setting versus those who volunteer for a randomized controlled trial. *Behav Sleep Med* 2009;7:37-52.

36. Smith MT, Perlis ML. Who is a candidate for cognitive-behavioral therapy for insomnia? *Health Psychol* 2006;25:15-9.

3.6 Kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling

3.6.1 Evidensgraderade resultat

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling jämfört med enbart psykologisk behandling för patienter med insomni (⊕○○○). Tillgängliga studier är få och i flertalet fall bristfälliga.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling på hälsa och livskvalitet samt på biverkningar och komplikationer (⊕○○○).
- Nedtrappning av sömnmedel underlättas av kognitiv beteendeterapi och gradvis utsättning av sömnmedel, i kombination eller som enskilda komponenter (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

3.6.2 Bakgrund

Ett flertal metaanalyser och översikter har publicerats om kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling. Litteratursökningen identifierade sammanlagt tre metaanalyser och översikter som belyser detta kapitelns frågeställningar.

I en vetenskaplig sammanställning konstaterar författarna att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att dra slutsatser kring effekten av kombinationsbehandlingar (farmakologisk och psykologisk) vid kronisk insomni [1]. I en andra översikt redovisas resultat för farmakologisk (bensodiazepiner) och psykologisk behandling [2]. Slutsatsen var att både bensodiazepiner och psykologisk behandling (beteendeterapi (BT), kognitiv beteendeterapi (KBT) samt dess komponenter) är effektiva behandlingar på kort sikt vid insomni. Man menar vidare att psykologisk behandling, jämfört med bensodiazepiner, har en mer bestående effekt när behandlingen har avslutats. I en metaanalys undersöktes om farmakologisk behandling och BT (stimuluskontroll och sömnrestriktion) leder till likvärdiga effekter på kort sikt under ett akut behandlingsskede [3]. Effekten på olika sönmått var måttliga till stora

för både farmakologisk behandling och BT. Inga skillnader noterades mellan de två typerna av behandling i ett akut behandlingsskede, utom för insomningstid där BT hade bättre effekt.

Sammanfattningsvis indikerar dessa tre metaanalyser och översikter att farmakologisk och psykologisk behandling är likvärdigt effektiva vid insomni i ett akut behandlingsskede, men att psykologisk behandling har en mer bestående effekt. Inga resultat redovisas om inverkan av psykologisk behandling på utsättning av farmakologisk behandling.

3.6.3 Frågeställningar, avgränsningar

Följande frågeställningar gäller för detta kapitel:

- a. Vilken inverkan har kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling av primära och sekundära sömnstörningar på andra patientrelaterade effektmått, såsom insomningstid, total sömntid och uppvaknande?
- b. Vilken inverkan på hälsa och livskvalitet uppnås med kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling av primära och sekundära sömnstörningar?
- c. Vilka komplikationer och biverkningar är förenade med de granskade metoderna?
- d. Vilken inverkan på utsättning av farmakologisk behandling uppnås med psykologisk behandling av primära och sekundära sömnstörningar?

3.6.4 Resultat

Ingen separat sökning utfördes för att identifiera undersökningar som jämför effekter av farmakologisk och psykologisk behandling eller kombinationer av sådana. Artiklar i fulltext fångades istället upp av de sökningar som utfördes för att besvara effekter av farmakologisk respektive psykologisk behandling.

Sammanlagt identifierades 11 artiklar som belyste frågeställningarna a–c för detta kapitel [4–14]. Av dessa 11 artiklar handlade 5 [4–8] om sådan farmakologisk behandling som inte är aktuell i Sverige.

Övriga sex artiklar, varav 1 var en sekundär analys [9], gällde olika typer av farmakologisk behandling som är aktuella i Sverige. De studerade preparaten var triazolam, zolpidem och zopiklon. Endast en studie bedömdes vara av hög kvalitet [10], medan övriga fyra bedömdes vara av låg kvalitet [11–14], främst pga att antalet patienter var alltför lågt. De fyra undersökningarna med låg kvalitet är inte tabellerade, beskrivs inte i text och beaktas inte vid sammanvägningen för att besvara detta kapitelns frågeställning.

I den inkluderade studien rekryterades patienter via tidningsannonser och remisser från primärvården. Psykiatrisk störning bedömdes via strukturerad intervju och medicinsk sjukdom via anamnes samt läkarbedömning. Andra sömnstörningar förutom insomni bedömdes via en strukturerad intervju och polysomnografi (PSG). Under den första fasen av undersökningen administrerades KBT enligt en manual, genom sex stycken sessioner i gruppformat ledda av psykologer. Under den andra fasen administrerades KBT via sex stycken individuella sessioner under sex månader (en session i månaden). Zolpidem 10 mg per dag administrerades av en primärvårdsläkare via korta, veckovisa sessioner. Denna administration följde en manual och under varje session räknades antalet använda doser. Under den första fasen av undersökningen instruerades patienterna att inta zolpidem 30 minuter före sänggående. Under den andra fasen förekom månatliga sessioner med en primärvårdsläkare, där tio doser av zolpidem delades ut med instruktionen att inta dessa vid behov. Oanvända doser inhämtades vid varje session. Efter sex månader trappades användningen av zolpidem ut. I undersökningen användes två nivåer av blindning; dels var de oberoende bedömarna ovetande om patienternas grupptillhörighet, dels bedömdes PSG av personal som var ovetande om grupptillhörighet.

Randomiseringen i undersökningen följde ett datorbaserat schema.

Inverkan på sömnbesvär

I denna del beskrivs effekter på sömnmönster av kombinerad behandling vid eftermätning och uppföljning.

I en studie med hög kvalitet jämfördes zolpidem i kombination med KBT och enbart KBT bland 160 patienter med insomni [10]. I den första fasen av undersökningen jämfördes zolpidem i kombination med KBT och enbart KBT. Resultaten påvisade större förbättring i total sömntid för zolpidem i kombination med KBT än för enbart KBT, samt att båda grupperna nådde bättre resultat avseende insomningstid, vakentid under natten och skala för sömnsvårigheter. På PSG noterades förbättringar på insomningstid, vakentid under natten och total sömntid för båda grupperna och inga gruppskillnader påvisades. Grad av behandlingssvar och tillfrisknande analyserades mellan grupperna med utgångspunkt från validerade gränsvärden för skalan ISI. Inga skillnader på behandlingssvar (zolpidem i kombination med KBT: 61,1 procent; enbart KBT: 59,5 procent) och tillfrisknande (zolpidem i kombination med KBT: 44,4 procent; enbart KBT: 39,2 procent) mellan grupperna påvisades vid eftermätningen i den första fasen av undersökningen. En bedömning gjord av en oberoende, blindad bedömare visade dock inte på några gruppskillnader.

Den andra fasen av studien innebar att patienterna som ursprungligen fick zolpidem i kombination med KBT randomiserades till antingen en fortsättning med båda dessa behandlingar under sex månader (nedan benämnd ”z i kombination med KBT”) eller till enbart fortsatt KBT under sex månader (”bara KBT”) [10]. Denna fas av studien innebar även att patienterna som från början fått enbart KBT randomiserades till en fortsättning med KBT under sex månader (”fortsatt KBT”) eller till ingen fortsättning med KBT under sex månader (”ingen KBT”). Resultaten efter andra fasens sex månader påvisade förbättringar på total sömntid (TST) för ”fortsatt KBT”, ”ingen KBT” och ”bara KBT”. Inga förändringar jämfört med den tidigare eftermätningen noterades beträffande insomningstid och vakentid under natten för de fyra grupperna. På PSG noterades en försämring på insomningstid för ”ingen KBT” och en försämring i vakentid under natten för ”bara KBT”. Vidare påvisades på PSG att ”ingen KBT” ledde till en större försämring i insomningstid

än ”fortsatt KBT”. Grad av behandlingssvar och tillfrisknande analyserades mellan grupperna även sex månader efter betingelsernas avslut i den andra fasen. Inga skillnader över tid noterades för de fyra grupperna. Dock påvisades en högre grad av tillfrisknande i ”z i kombination med KBT” än i ”bara KBT” och ”fortsatt KBT”. Vid bedömning av en oberoende, blind bedömare framkom inga gruppskillnader.

Inverkan på hälsa och livskvalitet

Frågeställningen om vilken inverkan kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling har på hälsa och livskvalitet, belyses inte i den enda inkluderade undersökningen [10]. Det vetenskapliga underlaget är därför otillräckligt för att besvara denna frågeställning.

Komplikationer och biverkningar

Frågan om vilka komplikationer och biverkningar som är förenade med kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling, är bristfälligt belyst i den inkluderade studien [10]. Det enda som framkommer i artikeln är att de deltagande patienterna som randomiserades till behandling med zolpidem, tillfrågades om komplikationer och biverkningar av administrerande personal. Sammantaget innebär detta att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att besvara denna frågeställning.

Utsättning av farmakologisk behandling med hjälp av psykologisk behandling

Sammanlagt identifierades fyra artiklar om inverkan av psykologisk behandling på utsättning av farmakologisk behandling. En av dessa bedömdes vara av låg kvalitet (bortfall under studieperioden mer än 30 procent) och är därför inte beskriven i vare sig text eller tabell och beaktas inte vid sammanvägningen [15]. Övriga tre studier bedömdes vara av medelhög kvalitet [16–18].

I en studie jämfördes effekter av gradvis utsättning av bensodiazepiner i kombination med KBT med enbart gradvis utsättning [16]. De 65 patienterna rekryterades via läkare och annonser. Inkluderade patienter var 50 år eller äldre, hade en långvarig användning av bensodiazepiner (dagligen under minst tre månader) och hade diagnos insomni. Gradvis utsättning följde ett förutbestämt schema och administrerades

av läkare individuellt under åtta veckor. KBT innefattade stimuluskontroll, sömnrestriktion, kognitiv omstrukturering samt utbildningsinlag och administrerades av psykolog under åtta sessioner i grupp. Patienterna som genomgick KBT erhöll även en uppföljningssession en månad efter den åttonde träffen. Resultaten vid eftermätning visade att fler patienter i gruppen som fått kombinationsbehandling var utan bensodiazepiner (77 procent) än i gruppen som fått gradvis utsättning (38 procent). Dessa resultat stod sig vid uppföljning efter 3 och 12 månader, då motsvarande siffror var 67–70 procent respektive 24–34 procent).

I en annan studie jämfördes effekter av gradvis utsättning av sömnmedel, med eller utan KBT-baserad självhjälpssinformation [17]. Femtiotre patienter med långvarig användning av sömnmedel (mer än tre nätter per vecka under minst tre månader) och med insomni ingick i studien. Gradvis utsättning innefattade ett program för nedtrappning av sömnmedel och administrerades av läkare under åtta veckor (två sessioner samt telefonkontakt). Den KBT-baserade självhjälpssinformationen administrerades via fem broschyrer under åtta veckor och innefattade råd om stimuluskontroll, sömnrestriktion, kognitiv omstrukturering och sömnhygien. Resultaten visade att båda grupperna minskade sin konsumtion av sömnmedel över tid, men ingen skillnad mellan grupperna påvisades. Frekvensen av sömnmedelsanvändning minskade för båda grupperna från för- till eftermätning, men ökade från eftermätning till sexmånadersuppföljningen. Ingen skillnad mellan grupperna påvisades för antalet patienter utan sömnmedel vid eftermätning (73 procent respektive 64 procent). Båda grupperna nådde vid eftermätning förbättrad sömn (vakentid under natten och total sömntid). En signifikant förbättring noterades för båda grupperna från eftermätning till sexmånadersuppföljningen beträffande vakentid under natten och total sömntid. Gradvis utsättning av sömnmedel med KBT-baserad självhjälpssinformation ledde till större förbättring över tid på vakentid under natten. Båda grupperna minskade graden av sömnsvårigheter, depressionssymtom samt fysisk och mental hälsa över tid.

I den tredje studien jämfördes tre olika behandlingsmodeller för utsättning av bensodiazepiner [18]. Sammanlagt inkluderades 76 äldre

patienter med insomni vilka hade behandlats med bensodiazepiner under minst tre månader. De modeller för utsättning som användes var:

1. Gradvis utsättning
2. KBT
3. Kombination av gradvis utsättning och KBT.

Samtliga modeller administrerades under tio veckor av läkare och psykologer. Den gradvisa utsättningen syftade till en långsam minskning enligt ett förutbestämt schema. KBT innefattade sömnrestriktion, stimuluskontroll, kognitiv omstrukturering, utbildning om sömn och sömnhygien. Resultaten visade att kvantiteten bensodiazepiner minskade i samtliga grupper. Dock påvisades inga gruppskillnader och ingen ytterligare minskning vid tre- och tolv månadersuppföljningarna. Vidare noterades att användningen av bensodiazepiner minskade i samtliga grupper. Användningsfrekvensen var vid eftermätning lägre för kombinationsbehandling än för gradvis utsättning. Vid tolv månadersuppföljningen noterades en ökad användningsfrekvens för samtliga grupper, jämfört med vid eftermätning. Antalet patienter som efter behandling var utan bensodiazepiner, var högre för kombinationsbehandling än för både gradvis utsättning och KBT. Baserat på sömndagbok nådde samtliga grupper förbättringar vad gällde insomningstid, vakentid under natten och total sömntid. KBT och kombinationsbehandling ledde till större minskning av vakentid under natten, än gradvis utsättning. Uppföljningarna påvisade att samtliga grupper nådde förbättringar på insomningstid och total sömntid. Baserat på polysomnografi nådde samtliga grupper förbättringar i total sömntid samt andel stadium 3-, 4- och REM-sömn, men försämringar i total sömntid och stadium 2-sömn. Vid eftermätning påvisades att samtliga grupper nådde förbättringar avseende grad av insomni samt ångest- och depressionssymtom och att detta vidmakthölls vid uppföljningar.

3.6.5 Sammanfattning av resultaten, syntes – diskussion

Vår genomgång av litteraturen visar att kunskapsläget kring kombinerad behandling är otillräckligt för att dra säkra slutsatser. Detta motsägs delvis av tre tidigare metaanalyser och översikter [1–3]. Dessa antyder

att farmakologisk och psykologisk behandling är likvärdiga vid insomni i ett akut behandlingsskede, men att det finns ett visst stöd för att psykologisk behandling har en mer bestående effekt. En förklaring kan vara att vår genomgång tillämpat strängare inklusionskriterier. Bland annat har inte fallstudier eller studier med få patienter i behandlingsarmarna inkluderats.

Den enda frågeställningen som kunnat besvaras gällde inverkan av psykologisk behandling på utsättning av farmakologisk behandling. Även här är litteraturen begränsad och har vissa metodologiska brister. Sammantaget konstaterar vi dock att det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att nedtrappning av sömnmedel underlättas av kognitiv beteendeterapi och gradvis utsättning av sömnmedel, i kombination eller som enskilda komponenter.

3.6.6 Hälsoekonomiska aspekter

Studier saknas.

3.6.7 Kunskapsluckor, framtida forskningsområden

Det finns stora kunskapsluckor kring detta kapitelns frågeställningar. Detta gäller såväl effekten av kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling på sömn, hälsa och livskvalitet som risken för komplikationer och biverkningar av behandlingarna. Vidare är kunskapen begränsad om effekten av att använda interventioner, psykologiska såväl som andra, för utsättning av farmakologisk behandling.

Generellt sett behövs fler studier där farmakologisk behandling, och psykologisk behandling prövas i direkta jämförelser som enskilda komponenter och i kombination. Sådana undersökningar bör studera effekten både på kort och på lång sikt på centrala utfallsmått. Det är även av vikt att undersöka optimala behandlingskombinationer, t ex i termer av sekventiell ordning av behandlingar och nödvändig behandlingsdos. Sådana studier behöver även ta hänsyn till graden av förbättringar, t ex avseende andelen patienter som når positivt behandlingssvar samt hur många som tillfrisknar. En andra mer specifik kunskapslucka gäller

effekten av olika interventioner, psykologiska såväl som andra, på utsättning av farmakologisk behandling. Givet att en stor andel patienter önskar trappa ner eller avsluta sin sömnmedelsanvändning, är det angeläget att undersöka detta ytterligare.

Table 3.6.1 Randomised controlled studies of combined pharmacological and psychological treatment of insomnia.

First author Reference Year Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results intervention Effects/side effects	Results control Effects/side effects	Study quality and rele- vance	Comments
Baillargeon 2003 [16] Canada	RCT, no blinding	Insomnia (≥6 months and day time impair- ment), ≥50 years, daily use of BZ ≥3 months, either (1) inability to refrain from sleeping pills or (2) SE <80% Exclusion: Cogni- tive impairment, insomnia due to physical/psychiatric condition Age: 67.4 years Female/male: 58%/42%	I: CBT (8 sessions, group, booster session) + gradual tapering (see under Control) n=35 Treatment drop out: 1 PT drop out: 1 3-months FU drop out: 2 12-months FU drop out: 2	C: Gradual tape- ring (8 sessions, physician-led, manual) n=30 Treatment drop out: 6 PT drop out: 1 3-months FU drop out: 1 12-months FU drop out: 1	Sleep diary (BZ consump- tion), blood screening (BZ discon- tinuation) No baseline values	<u>PT (I)</u> BZ-free 77% (I>C) Dosage reduction ≥50%: 97% (I=C) <u>3-months FU (I)</u> BZ-free 67% (I>C) Dosage reduction ≥50%: 76% (I=C) <u>12-months FU (I)</u> BZ-free 70% (I>C). Dosage reduction ≥50%: 81% (I=C)	<u>PT (C)</u> BZ-free 38% Dosage reduction ≥50%: 69% <u>3-months FU (C)</u> BZ-free 34%, dosage reduction ≥50%: 66% <u>12-months FU (C)</u> BZ-free 24% Dosage reduction ≥50%: 52%	Moderate Several strengths. Weak- nesses: eg no blinding. Adverse tapering events recorded: none reported Study drop out: 12%	

The table continues on the next page

Table 3.6.1 continued

First author Reference Year Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results intervention Effects/side effects	Results control Effects/side effects	Study quality and rele- vance Comments
Belleville 2007 [17] Canada	RCT, no blinding	Insomnia (≥ 6 months, ≥ 3 nights/week, day- time impairment; specific criteria in the past or at assess- ment), ≥ 18 years, sleep medication use > 3 nights at least 3 months Exclusion: Medical or psychological disorder related to sleep disorder, other sleep dis- order, psychotropic medication for other than insomnia, cur- rent psychotherapy, sleep-disrupting medication Age: 55.3 years Female/male: 64%/36%	I: Tapering (see under Control) + self-help CBT (standard CBT components, 5 booklets during 8 weeks) n=28 Treatment drop out: 5 1-month FU drop out: 7 3-months FU drop out: 6 6-months FU drop out: 8	C: Tapering (withdrawal schedule, 2 sessions led by physician, weekly phone calls) n=25 Treatment drop out: 0 1-month FU drop out: 1 3-months FU drop out: 2 6-months FU drop out: 2	Sleep diary (TWT, TST, daily quantity and frequency of hypnotic medication use), ISI <u>Baseline (I)</u> TWT: 170 \pm 83 min TST: 348 \pm 83 min Hypnotic quantity: 1.8 \pm 1.5 mg Hypnotic frequency: 6.5 \pm 1 night/ week ISI: 17.6 \pm 4.0 <u>Baseline (C)</u> TWT: 191 \pm 151 min TST: 325 \pm 91 min Hypnotic quantity: 1.3 \pm 1.1 mg Hypnotic frequency: 6.6 \pm 1.1 night/ week ISI: 16.8 \pm 4.5	<u>PT (I)</u> TWT: 115 \pm 73 min (I=C) TST: 352 \pm 82 min (I=C) Hypnotic quantity: 0.2 mg \pm 0.4 (I=C) Hypnotic frequency: 1 \pm 2.2 night/week (I=C) ISI: 11.7 \pm 5.1 (I=C) <u>1-months FU (I)</u> TWT: 102 \pm 49 min (I=C) TST: 365 \pm 84 min (I=C) Hypnotic quantity: 0.2 \pm 0.3 mg (I=C) Hypnotic frequency: 1.3 \pm 2.2 night/week (I=C) ISI: 11.7 \pm 5.4 (I=C) <u>3-months FU (I)</u> TWT: 108 \pm 70 min (I=C) TST: 374 \pm 88 min (I=C) Hypnotic quantity: 0.2 \pm 0.7 mg (I=C) Hypnotic frequency: 1.3 \pm 2.4 night/week (I=C) ISI: 11.1 \pm 5.4 (I=C) <u>6-months FU (I)</u> TWT: 121 \pm 106 min (C>I) TST: 372 \pm 88 min (I=C) Hypnotic quantity: 0.3 \pm 0.8 mg (I=C) Hypnotic frequency: 1.7 \pm 2.5 night/week (I=C) ISI: 10.7 \pm 5.9 (I=C)	<u>PT (C)</u> TWT: 196 \pm 145 min TST: 322 \pm 87 min Hypnotic quantity: 0.1 \pm 0.2 mg Hypnotic frequency: 1.1 \pm 2.1 night/week ISI: 14.3 \pm 6.1 <u>1-months FU (C)</u> TWT: 168 \pm 130 min TST: 346 \pm 97 min Hypnotic quantity: 0.2 \pm 0.5 mg Hypnotic frequency: 1.6 \pm 2.5 night/week ISI: 13.6 \pm 7.9 <u>3-months FU (C)</u> TWT: 159 \pm 121 min TST: 353 \pm 86 min Hypnotic quantity: 0.3 \pm 0.6 mg Hypnotic frequency: 1.8 \pm 2.7 night/week ISI: 11.6 \pm 6.8 <u>6-months FU (C)</u> TWT: 144 \pm 100 min TST: 354 \pm 83 min Hypnotic quantity: 0.4 \pm 0.6 mg Hypnotic frequency: 2.2 \pm 2.9 night/week ISI: 11.5 \pm 7.5	Moderate Several strengths. Weak- nesses: eg no blinding. Adverse events recorded: none reported Study drop out: 17%

The table continues on the next page

Table 3.6.1 continued

First author Reference Year Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results intervention Effects/side effects	Results control Effects/side effects	Study quality and rele- vance Comments
Morin 2004 [18] Canada	RCT	BZ medication use at least 50% of nights at least 3 months, insomnia with daytime impairment, ≥55 years Exclusion: Medical or psychiatric dis- order directly related to insomnia, apnea, PLMD, psy- chotherapy, psycho- tropic drugs, severe psychopathology, cognitive impair- ment Female/male: 50%/50% Age: 62.5 years	I: CBT + medication tapering (see under Control) n=27 Treatment drop out: 2 PT drop out: 0 3-months FU drop out: 4 12-months FU drop out: 4	C1: CBT (10 sessions in groups, led by psychologist) n=24 Treatment drop out: 2 PT drop out: 0 3-months FU drop out: 3 12-months FU drop out: 5 C2: Medica- tion tapering (10 individual sessions led by physician) n=25 Treatment drop out: 3 PT drop out: 0 3-months FU drop out: 5 12-months FU drop out: 5	<i>Baseline (I)</i> BZ use/week: 64±6 mg Frequency: 6.8±0.4 night/week TWT: 126±11 min TST: 368±13 min SOL: 34±4 min WASO: 45±7 min <i>Baseline (C1)</i> BZ use/week: 71±7 mg Frequency 6.7±0.5 night/ week TWT: 152±12 min TST: 352±14 min SOL: 32±5 min WASO: 50±7 min <i>Baseline (C2)</i> BZ use/week: 66±6 mg Frequency: 6.6±0.5 night/ week TWT: 149±11 min TST: 355±14 min SOL: 39±5 min WASO: 58±7 min	<i>Post-treatment (I)</i> Quantity/week: 1.3±6.3 mg (I=C1=C2) Frequency: 0.2±0.4 night/week(I>C2) TWT: 92±12 min (I=C1=C2) TST: 328±14 min (I=C1=C2) SOL: 30±5 min (I=C1=C2) WASO: 37±7 min (I=C1=C2) <i>12-months FU (I)</i> Quantity/week: 4.4± 6.6 mg (I=C1=C2) Frequency: 1.6±0.5 night/week (I=C1=C2) TWT: 99±12 min (I=C1=C2) TST: 360±14 min (I=C1=C2) SOL: 24±5 min (I=C1=C2) WASO 46±7 min (I=C1=C2) <i>12-months FU (C1)</i> Quantity/week: 9.7±7.1 mg Frequency: 2.7±0.5 night/week TWT: 98±13 min TST: 362±15 min SOL: 25±5 min WASO: 35±8 min <i>Post-treatment (C2)</i> Quantity/week: 11.4±6.7 mg Frequency: 2.3±0.5 night/week TWT: 151±12 min TST: 338±14 min SOL: 42±5 min WASO: 61±7 min <i>12-months FU (C2)</i> Quantity/week: 13.3±7.1 mg Frequency: 2.7±0.5 night/week TWT: 120±13 min TST: 380±15 min SOL: 34±5 min WASO: 46±8 min	Moderate Several strengths. Weaknesses: eg poor randomi- sation description Study drop out: 18%	

The table continues on the next page

Table 3.6.1 continued

First author Reference Year Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Control Number of individuals Withdrawal/ drop outs	Method of measurement Baseline values	Results intervention Effects/side effects	Results control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments
Morin 2009 [10] Canada	RCT, randomisation in 2 phases, blinding (independent assessor and PSG)	Insomnia, duration ≥6 months, daytime impairment Exclusion: Medical illness affecting insomnia, lifetime psychotic/bipolar disorder, current depression or more than two previous depression episodes, suicide attempt history, apnea, RLS, PLMD, shift work/irregular sleep pattern Female/male: 61%/39% Age: 50.3 (10.1)	<u>IA Phase 1</u> CBT (group, 6 weekly sessions) n=80 Treatment drop out: 5 <u>IB Phase 2</u> Extended CBT (group, 6 monthly sessions) n=38 Treatment drop out: 1 FU drop outs: 4 or (IC) no extension (6 months) n=37 Treatment drop out: 2	<u>CA Phase 1</u> CBT + zolpidem (6 weeks; same as phase 1 CBT; 10 mg, sessions by physician) n=80 Treatment drop out: 6 <u>CB Phase 2</u> CBT, no zolpidem (same as for extended CBT) n=37 Treatment drop out: 1 FU drop out: 6 or (CC) n=37 CBT + zolpidem (6 monthly sessions with physician; tapering) n=37 Treatment drop out: 4 FU drop out: 4	Sleep diary (SOL, WASO, TST), PSG, ISI <u>Baseline (IA)</u> SOL: 37±3 min WASO: 117±5 min TST: 344±7 min ISI: 17.3±0.5 <u>Baseline (CA)</u> SOL: 30±3 min WASO: 129±5 min TST: 349±7 min ISI: 17.6±0.5	<u>PT (IA) (end of Phase 1)</u> SOL: 17±3 min (I=C) WASO: 48±5 min (I=C) TST: 338±7 min (C>I): ISI 8.9±0.5 (I=C) <u>6-months FU (IB) (end of Phase 2)</u> SOL: 19±3 min WASO: 61.6±5 min TST: 363±8 min ISI: 8.7±0.7 <u>6-months FU (IC) (end of Phase 2)</u> SOL: 22±3 min WASO: 59±6 min TST: 385±9 min ISI: 8.1±0.7 <u>6-months FU (IB) (end of Phase 2)</u> SOL: 16±2 min WASO: 56±6 min TST: 383±10 min ISI: 8.9±0.7 <u>6-months FU (IC) (end of Phase 2)</u> SOL: 18±2 min WASO: 63±5 min TST: 389±10 min ISI: 8.9±0.7	<u>PT (CA) (end of Phase 1)</u> SOL: 18±3 min WASO: 46±5 min TST: 359±7 min ISI: 8.8±0.5 <u>6-months FU (CB) (end of Phase 2)</u> SOL: 18±3 min WASO: 48±6 min TST: 391±9 min ISI: 7.0±1 min <u>6-months FU (CC) (end of Phase 2)</u> SOL: 15±3 min WASO: 66±6 min TST: 373±9 min ISI: 8.7±0.8 <u>6-months FU (CB) (end of Phase 2)</u> SOL: 14±2 min WASO: 47±6 min TST: 399±10 min ISI: 5.8±0.7 <u>6-months FU (CC) (end of Phase 2)</u> SOL: 16±2 min WASO: 64±6 min TST: 391±11 min ISI: 8.8±0.8	High Several strengths Weaknesses: no substantial Study drop out: 17%

BZ = Benzodiazepine; CA = Control phase 1 (CBT + zolpidem); CB = Control, phase 2 (CBT); CBT = Cognitive behaviour therapy; CC = Control, phase 2 (CBT + zolpidem); IA = Intervention, phase 1 (CBT); IB = Intervention, phase 2 (CBT); IC = Intervention, phase 2 (-); ISI = Insomnia Severity Index; FU = Follow-up; min = Minutes; PSG =

Polysomnography; PLMD = Periodic limb movement disorder; PT = Post-treatment; RCT = Randomised controlled trial; RLS = Restless legs syndrome; SE = Sleep efficiency; SOL = Sleep onset latency; TST = Total sleep time; TWT = Total wake time; WASO = Wake after sleep onset

Referenser

1. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. Manifestations and management of chronic insomnia in adults. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005;1-10.
2. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev* 2009;13:205-14.
3. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry* 2002;159:5-11.
4. Rosen RC, Lewin DS, Goldberg L, Woolfolk RL. Psychophysiological insomnia: combined effects of pharmacotherapy and relaxation-based treatments. *Sleep Med* 2000;1:279-88.
5. Waters WF, Hurry MJ, Binks PG, Carney CE, Lajos LE, Fuller KH, et al. Behavioral and hypnotic treatments for insomnia subtypes. *Behav Sleep Med* 2003;1:81-101.
6. Perlis ML, Smith MT, Orff H, Enright T, Nowakowski S, Jungquist C, et al. The effects of modafinil and cognitive behavior therapy on sleep continuity in patients with primary insomnia. *Sleep* 2004;27:715-25.
7. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1999;281:991-9.
8. Wu R, Bao J, Zhang C, Deng J, Long C. Comparison of sleep condition and sleep-related psychological activity after cognitive-behavior and pharmacological therapy for chronic insomnia. *Psychother Psychosom* 2006;75:220-8.
9. Omvik S, Sivertsen B, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik OE, Nordhus IH. Daytime functioning in older patients suffering from chronic insomnia: Treatment outcome in a randomized controlled trial comparing CBT with Zopiclone. *Behav Res Ther* 2008;46:623-41.
10. Morin CM, Vallieres A, Guay B, Ivers H, Savard J, Merette C, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2005-15.
11. 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.
12. McClusky HY, Milby JB, Switzer PK, Williams V, Wooten V. Efficacy of behavioral versus triazolam treatment in persistent sleep-onset insomnia. *Am J Psychiatry* 1991;148:121-6.
13. Milby JB, Williams V, Hall JN, Khuder S, McGill T, Wooten V. Effectiveness of combined triazolam-behavioral therapy for primary insomnia. *Am J Psychiatry* 1993;150:1259-60.

14. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik OE, Kvale G, et al. Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2006; 295:2851-8.
15. Morgan K, Dixon S, Mathers N, Thompson J, Tomeny M. Psychological treatment for insomnia in the regulation of long-term hypnotic drug use. *Health Technol Assess* 2004;8:iii-37.
16. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R, Beauchemin JP, Gregoire JP, Morin CM. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: A randomized trial. *Can Med Assoc J* 2003;169:1015-20.
17. Belleville G, Guay C, Guay B, Morin CM. Hypnotic taper with or without self-help treatment of insomnia: A randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2007; 75:325-35.
18. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallieres A. 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.

3.7 Övriga behandlingsmetoder

3.7.1 Evidensgraderade resultat

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av valeriana och övriga naturmedel (frossört, humle, kamomill, kava kava, lavendel och vildsallad) vid behandling av sömnbesvär (⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om riskerna för biverkningar vid behandling av sömnbesvär med valeriana i vanligt förekommande doser (⊕○○○). Rapporterade biverkningar är få och lindriga. Såväl valeriana som flera andra naturläkemedel har en inverkan på leverenzymerna, som är nödvändiga för omsättningen av flera läkemedelsgrupper. Omfattningen och den kliniska betydelsen av sådan påverkan är inte närmare känd för de flesta medlen. För kava kava har allvarliga leverskador rapporterats.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om effekten av icke-medikamentella metoder (akupunktur, fysisk aktivitet, magnetfältsterapi, musik, tai-chi och yoga) vid behandling av sömnbesvär (⊕○○○).

3.7.2 Bakgrund

Sömnmedel och kognitiv beteendeterapi (KBT) är etablerade behandlingsformer vid sömnproblem, men dessutom finns många olika former av komplementära och alternativmedicinska behandlingar (KAM). Metoderna används inte i den konventionella sjukvården, utan patienten gör själv en bedömning av sitt problem och önskvärd behandling.

Komplementär medicin avser metoder, som används tillsammans med konventionell behandling medan alternativmedicin avser metoder, som används istället för konventionell behandling. Gränsdragningen mellan KAM och etablerade behandlingsmetoder är inte helt tydlig. Vad som räknas till konventionell behandling varierar över tid.

Intresset hos allmänheten för KAM är stort och tycks ha ökat under senare år. Den så kallade Stockholmsundersökningen från 2001 visade

att andelen personer som använt någon form av KAM hade ökat från 22 procent under 1980 till 49 procent under 2001 [1]. I en översikt av interventionsstudier inom området KAM i Sverige som utgavs år 2007 rapporterades inga studier rörande sömnbesvär [2]. Behovet av forskning om effekterna av KAM framhölls.

Övriga behandlingsmetoder vid insomni kan grovt indelas i medicamentella och icke-medicamentella metoder.

Läkemedel är produkter som anges förebygga eller behandla sjukdom och Läkemedelsverket är tillsynsmyndighet. I Sverige får läkemedelsprodukter bara säljas om de har registrerats eller godkänts av Läkemedelsverket. All annan försäljning av naturprodukter med så kallade medicinska påståenden (dvs att medlet förebygger eller behandlar sjukdom) är olaglig. Det är tillåtet att på internet beställa läkemedel för eget bruk från ett annat EU/EES-land under förutsättning att medlet är godkänt både i Sverige och i exportlandet och att det köps på apotek eller motsvarande. Begreppet naturmedel finns inte längre. Med naturläkemedel (NLM) avses numera endast medel som inte är växtbaserade utan som innehåller t ex salter, bakteriekultur eller en djurdel. De är receptfria och avsedda för egenvård och får säljas fritt. De växtbaserade medlen klassificeras som antingen traditionella växtbaserade läkemedel (TVBL) eller växtbaserade läkemedel (VBL).

Ett medel kan godkännas som TVBL om det använts i traditionell medicin under minst 30 år, varav minst 15 år inom EU, och några krav på visad effekt i kliniska studier finns inte. För TVBL råder fri försäljning. Ett medel kan godkännas som VBL om det använts som läkemedel under minst 10 år inom EU, och det finns dessutom krav på kliniska studier, som stöd för att de har effekt vid den aktuella indikationen. VBL kan vara receptbelagda. Från år 2010 får VBL bara säljas på apotek.

Från och med 2009 förtecknas NLM, VBL och TVBL i FASS i och med att de godkänts eller registrerats. När det gäller sömnbesvär finns idag en del valerianaprodukter upptagna som VBL i FASS.

3.7.3 Frågeställningar, avgränsningar

- Vilken inverkan har alternativa eller komplementära behandlingsmetoder på behandling av sömnbesvär hos vuxna?
- Vilka komplikationer och biverkningar är förenade med alternativa eller komplementära behandlingsmetoder?

3.7.4 Resultat

Litteratursökningen gav primärt 695 abstrakt, av vilka 111 valdes ut och artiklarna granskades i fulltext. Samtliga dessa artiklar bedömdes ha låg studiekvalitet, varför de inte kan läggas till grund för säkra slutsatser om de studerade metodernas effekter. Vidare har ett tjugotal översiktsartiklar granskats.

Medikamentella metoder

Valeriana

Bakgrund

Vänderot, *Valeriana officinalis*, har varit känd som läkeört alltsedan antiken, och omnämns bl a i Hippokrates skrifter. Den har använts som kramplösande och smärtstillande medel och även mot epilepsi [3]. Som lugnande medel har valeriana använts sedan 1600-talet. Första fynduppgift i Sverige publicerades i Rudbecks *Catalogus plantarum* år 1658. I "Den svenska floran", 1755, berättar Linné att valeriana "växer spridd vid inhägnader, i skogar, i myrar och vid snår" [4]. I sin botaniska trädgård odlade han vänderot, som han tillskrev främst lugnande och lätt sövande egenskaper, men angav att den även hade använts som urin-drivande medel och mot mask i magen.

Preparat som innehåller valerianaextrakt har under 1900-talet fått en omfattande användning i västvärlden vid behandling av sömnbesvär och kan i allmänhet köpas receptfritt på apotek eller i butiker som säljer egenvårdsmedel. Valeriana är det helt dominerande medlet bland receptfria preparat mot sömnbesvär [5].

Verksam behandlingsprincip

Valeriana utvinns ur *Valeriana officinalis*. Roten torkas och mals, och med olika lösningsmedel, vanligen vatten och etanol kan tre grupper av ämnen extraheras: sesquiterpener, flyktiga oljor som svarar för valerianas motbjudande lukt; valepotriater; aminosyror, såsom gammaaminosmör-syra (GABA) och glutamin. Valerpotriater torde svara för den största lugnande effekten och den största inverkan på sömnen av de ingående komponenterna [6].

Kvalitet på ingående studier

Det har varit svårt att finna behandlingsstudier av godtagbar kvalitet, och det gäller både placebokontrollerade och jämförande studier. Det största antalet rapporter beskriver korta behandlingstider, små och heterogena patientgrupper samt svårvärderade resultatmått.

Även i internationella sammanställningar, där man analyserat artiklar från fler språkområden än vi kunnat göra, påtalas den begränsade mängden studier av god kvalitet, samt att studier som genomförts under de senaste åren, och med bättre vetenskapliga metoder, oftare tenderar att inte visa positiva resultat av behandling [5].

Ett särskilt problem vid värderingen av behandling med växtpreparat såsom valeriana, är att ett växtextrakt innehåller flera olika komponenter med olika art och grad av aktivitet, och att de preparat som används för studier kan ha helt olika sammansättning.

Resultat enligt placebokontrollerade studier

Vid en dubbelblind, placebokontrollerad studie bland 16 äldre kvinnor med insomni, som under två veckor i slumpmässig ordning fick pröva behandling med valeriana 300 mg eller placebo, förbättrades sömnen under behandling, men det var ingen skillnad därvidlag mellan aktiv behandling och placebo. Biverkningarna var lätta och skilde sig inte påtagligt mellan de båda behandlingarna [7].

En studie på sömnlaboratorium genomfördes bland 16 patienter med insomni, i åldrarna 50–64 år. Behandlingen bestod i valeriana 300 mg, 600 mg eller placebo till natten i slumpmässig ordning. Alla patienter

prövade således alla behandlingsformerna, och avståndet mellan behandlingarna var sex dygn. Omfattande undersökningar genomfördes i form av EEG under 8 timmar samt ett antal skattningar av bl a sömn, reaktionsförmåga, korttidsminne, ångest och depression. Inga påtagliga skillnader mellan de tre behandlingarna kunde påvisas [8].

Valeriana har även prövats för att minska utsättningsymtom bland patienter som har haft långvarig behandling med bensodiazepiner. I en studie bland 19 patienter med primär insomni behandlade med sömnmedel av bensodiazepintyp under mer än sju år, sattes behandlingen med bensodiazepiner ut gradvis under en tvåveckorsperiod. Patienterna randomiserades sedan till behandling med valeriana eller placebo. En frisk kontrollgrupp med 18 personer undersöktes på samma sätt som patienterna. Patienter som fick behandling med valeriana rapporterade bättre sömnkvalitet än de som behandlades med placebo. De hade lättare att somna om efter att ha vaknat på natten men svårare att somna på kvällen än de placebobehandlade. Författarna drog slutsatsen att valeriana genom sin lugnande effekt minskade utsättningsymtomen efter långvarig behandling med bensodiazepiner [9].

Jämförande studier

När effekten under tre dygns behandling med valeriana 400 mg, en kombination av valeriana 60 mg och extrakt från humleblomma 30 mg samt placebo i slumpmässig ordning jämfördes inom en grupp av 128 personer (56 procent män) med och utan sömnbesvär, fann man en förbättring av förmågan att somna och en förbättrad skattad sömnkvalitet enbart bland dem som hade dålig sömn [10]. I en annan undersökning som pågick under fyra veckor, där behandling bestod av valeriana 500 mg i form av torrt extrakt, samma mängd valeriana med tillägg av 120 mg torrt extrakt från humle eller av placebo, fann man att sömnen förbättrades av kombinationsbehandlingen men inte av valeriana enbart, vid jämförelse med placebo [11].

En internetbaserad, placebokontrollerad, dubbelblind undersökning finns beskriven, där man jämförde effekten av valeriana, kava kava och placebo mot ångest och sömnbesvär. Antalet studiedeltagare var 391. Genomsnittsåldern var 40 år och 79 procent var kvinnor. Varken kava

kava eller valeriana minskade ångest eller förbättrade deltagarnas sömn bättre än placebo under de fyra veckor projektet pågick [12].

Behandling med valeriana i vanligt förekommande dosering har även jämförts med en homeopatisk valerianaberedning (Neurexan) bland 409 personer i åldrarna 18–75 år med lätta till måttliga sömnproblem. Studien var öppen och någon placebogrupp förekom inte. Doseringen av de båda preparaten var inte fastställd i förväg utan bedömdes i varje enskilt fall av respektive förskrivare. Vid uppföljning dag 8, 12 och 14 ansågs Neurexan ha haft gynnsammare effekt, men vid studiens slut efter 28 dagar fann man ingen skillnad i effekt mellan grupperna. Trötthet på dagen hade minskat i båda grupperna och mest bland dem som behandlats med Neurexan [13].

Biverkningar

Frekvensen biverkningar vid behandling med valeriana uppges genomgående vara låga. I en studie bland 23 patienter, som intagit överdoser av valeriana (0,5–12 gram) påvisades nedsatt vakenhet och antikolinerga effekter men inga akuta leverskador. Inte heller fanns några hållpunkter för senare uppträdande leverskador bland de personer som kunde nås för uppföljning [14].

I placebokontrollerade studier brukar biverkningar inte anges som högre för det studerade preparatet än för placebo [7,11,12]. I en jämförande undersökning av olika effekter av temazepam, difenhydramin och valeriana bland friska äldre, rapporterades biverkningar i form av bl a trötthet, huvudvärk och muntorrhet. Dessa var minst förekommande bland patienter behandlade med valeriana [15].

Valeriana har en inverkan på leverenzymerna, som är nödvändiga för om-sättningen av flera läkemedelsgrupper, bl a betablockerare, tricykliska antidepressiva, serotoninåterupptagshämmare (SSRI) samt flera läkemedel vid psykiska sjukdomar, såsom haloperidol och risperidon [16].

Översikter

I den mest omfattande systematiska översikt som påträffats identifierade man 592 artiklar som handlade om valeriana. Av dessa bedömdes upp-

ställda kriterier vara uppfyllda i 29 kontrollerade studier med uppgifter om effekt och säkerhet, och i 8 icke-kontrollerade studier med enbart information om säkerhet. Av dessa ansågs de flesta studierna inte ge stöd för antagandet att valeriana gav bättre inverkan på sömnen än placebo, varken bland friska försökspersoner eller bland patienter med insomni. Ingen av de mest aktuella studierna, som ansågs arbeta med de mest tillförlitliga metoderna, gav stöd för effekt av behandling. Däremot ansågs säkerheten tillfredsställande belagd vid behandling med valeriana [5].

I en metaanalys baserad på 16 studier, omfattande 1 093 patienter, fann man att 6 studier gav stöd för positiv effekt av valeriana, men att de flesta studier hade avsevärda metodologiska brister och att det även fanns tecken på ”publication bias”. Författarna sammanfattar att det är önskvärt att studier genomförs, med standardiserade metoder för registrering av effekt och säkerhet och med ett antal standardiserade doser av valeriana [17].

Diskussion

De redovisade studierna tyder på att valeriana kan ha viss effekt vid insomni, men att osäkerhet råder om medlets plats i behandlingsarsenalen. Det övervägande antalet studier har inte påvisat effekter som skiljer sig från placebo. Terapeutiskt intervall för valeriana är okänt. Skillnader i beredningsformer och dosering gör jämförelser svåra, både mellan olika studier av valeriana och mellan studier där valeriana och andra behandlingar jämförs.

I behandlingsstudier har rapporterade biverkningar i allmänhet varit lätta. Valepotriater anses vara de komponenter i valeriana som svarar för preparatens gynnsamma effekt vid insomni [6]. Det är emellertid även denna ämnesgrupp som har angivits kunna påverka funktionen av leverenzymmer och därmed interaktioner med andra läkemedel. Dessa mekanismer och deras kliniska betydelse är ofullständigt kända.

Övriga medel från växtriket

Frossört

Frossört (svensk synonym: getnos), *Scutellaria galericulata*, är en växt som är vanlig i hela Sverige, utom möjligen i fjälltrakterna. Den har fått sitt namn av att man förr ansåg att ämnen i örten hade välgörande effekt vid frossa ("Den virtuella floran"). Beredningar från frossört har också använts vid insomni, även om man inte visat någon effekt av behandlingen. Preparat från frossört anges i högre doser kunna ge epileptiska anfall, och levertoxicitet har misstänkts, men inverkan av andra droger kan ha orsakat reaktionen [6].

Humle

Humle, *Humulus lupulus*, har odlats i Sverige sedan 1200-talet och är en vanlig ölkrydda. Humlekuddar, dvs kuddar som man sytt in humle i, har en lång historia och ska ha använts på fältlasaretten så sent som under första världskriget, som lugnande och sövande medel. Man har även använt avkok på humle för att underlätta insomnande (Linné online). I de få studier som anträffats av eventuell inverkan på sömnen har inga resultat framkommit som stöd för sådan effekt [18]. Humle förekommer ofta i kombination med valeriana, och en kombination av dessa båda preparat har uppgetts kunna ge bättre effekt än preparaten var för sig (se ovan).

Kamomill

Kamomill, *Matricaria recutita*, ofta intaget i form av avkok eller te, har prövats som rogivande och kramplösande medel och även vid sömnbesvär. Det tycks emellertid inte finnas några vetenskapliga studier av eventuella effekter på sömnen [18].

Kava kava

Kava kava utvinns ur växten kava, *Piper methysticum*, som återfinns på söderhavsöarna. Extraktet består av ett stort antal ämnen, såsom kavapyroner, kawain, dihydrokawain, methysticum, dihydromethysticum, yonganin och desmetyloxxyanganin. Det är inte känt vilka effekter och bieffekter som kan tillskrivas de olika substanserna. Kava kava har ansetts ha stimulerande och afrodisiaka egenskaper och även tillskrivits effekt mot ångest, sömnbesvär, premenstruellt syndrom och

stress [18]. Sedan 1999 har allvarliga biverkningar, innefattande fall av leversvikt som i enstaka fall krävt levertransplantation, rapporterats från både Europa och USA. I USA har en allmän varning utfärdats från år 2002 FDA ("Food and Drug Administration") till vårdgivare och allmänhet angående risken för svåra leverskador i samband med användning av kava kava, och preparat som innehåller kava kava har återkallats från marknaden i många länder [6,18].

Lavendel

Lavendel, *Lavandula angustifolia*, har odlats under lång tid i Sverige pga sitt innehåll av väldoftande olja. Oljan kan framställas genom destillering och verksamma substanser är framför allt linalylacetat och linalol. Inhalation av lavendlextrakt har ansetts kunna vara rogivande och underlätta sömn, men inga vetenskapliga studier styrker denna effekt. Uppgifter om dosering har inte påträffats och inte heller uppgifter om biverkningar [18].

Vildsallad

Vildsallad, *Lactuca virosa*, är en botanisk släkting till odlade former av sallad. Växten innehåller en mjölkliknande vätska, som använts inom folkmedicinen sedan århundraden och tillskrivits lindrande effekt vid många tillstånd, såsom värk, muskelkramper, kolik och hosta. Preparat från vildsallad har använts i peroral beredning mot insomni, men effekt av behandlingen är inte vetenskapligt visad. I inhalerad form har hallucinogena effekter rapporterats. Det finns även rapporter om andra biverkningar, såsom feberreaktioner, huvudvärk, illamående, buksmärtor och transaminasstegring efter intravenös injektion, men kontamination med andra ämnen kunde inte uteslutas [6].

Icke-medikamentella metoder

Akupunktur

Akupunktur har länge använts inom traditionell kinesisk medicin för olika slags sjukdomar. Metoden har även utvärderats och fått användning i Sverige, främst som smärtlindrande behandling [19].

Akupunktur har prövats vid sömnbesvär. I en studie bland 28 kvinnor, behandlades 14 med öronakupunktur i punkter där sömnen ansågs

kunna påverkas och 14 kvinnor utgjorde en kontrollgrupp, som fick behandling inom områden där effekt inte förväntades. Sömnbesvären uppgavs ha pågått 5,6 år i behandlingsgruppen och 9,7 år i kontrollgruppen. Behandlingen gavs tre gånger per vecka under tre veckor och två gånger per vecka under ytterligare tre veckor (totalt 15 behandlingar). Sönnen utvecklades positivt inom båda grupperna, medan behandlingsgruppen i större utsträckning än kontrollgruppen upplevde att det gick lättare att vakna på morgonen. Minskat antal uppvaknanden på natten rapporterades av kontrollgruppen under alla sex veckor behandlingen pågick men inte vid något tillfälle i behandlingsgruppen. Författarna sammanfattar sina resultat med konstaterandet att studien ger bara måttligt stöd för antagandet att öronakupunktur är effektiv vid insomni [20].

I en nyligen publicerad Cochrane-rapport sammanfattades resultat från sju kontrollerade studier av akupunktur vid insomni. Studierna omfattar totalt 590 personer i åldrarna 15–98 år. Författarnas slutsats blev, att positiv effekt skulle kunna förekomma, men att det låga antalet studier och låg metodologisk kvalitet och varierande behandlingsteknik gör att man inte kan säga att akupunktur i någon form har vetenskapligt dokumenterad effekt [21].

Ytterligare en systematisk översikt över akupunkturbehandling publicerades år 2008 [22]. Av 433 rapporter, som identifierats i medicinska databaser återstod tio när på förhand bestämda inklusionskriterier hade tillämpats. Författarna konstaterar att den låga kvaliteten på studier innebär att evidensen för att rekommendera akupunktur vid insomni är begränsad [22].

Under år 2009 har ytterligare två systematiska översikter publicerats. Den ena studien omfattar 20 randomiserade kontrollerade studier avseende traditionell nålakupunktur som behandling av insomni jämfört med placebo, västerländska läkemedel eller en obehandlad kontrollgrupp [23]. Dessa studier befanns dock ha metodologiska svagheter avseende diagnostik, randomisering, blindning och biverkningsaspekter. Författarna konkluderade att resultaten måste tolkas med största försiktighet och att några klara slutsatser inte kan dras. Man anser det angeläget

att välkontrollerade, storskaliga studier av hög kvalitet genomförs. I den andra översikten inkluderades 30 akupunkturstudier, omfattande både kliniska prövningar och fallbeskrivningar [24]. Hela 93 procent av studierna visade effekter av akupunktur och författarna konkluderar att studierna visat att akupunktur är en säker metod med potentiell nyttoeffekt med avseende på insomnibehandling men att studierna pga bristande kvalitet ger otillräckligt underlag för att dra några egentliga slutsatser.

Taktil massage

Taktil massage har ett svenskt ursprung och tekniken har på senare år använts alltmer vid olika slags tillstånd. I en svensk okontrollerad studie integrerades taktil massage i den vanliga kliniska verksamheten [25]. Signifikanta effekter rapporterades bl a på sömnen, varför författarna konkluderade att metoden borde utvärderas vidare i framtida forskning.

Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet har ofta nämnts som viktig för sömnen och för vidmakthållande av en normal dygnsrytm (växling mellan sömn och vakenhet). Emellertid har få vetenskapliga studier återfunnits, som avhandlar detta ämne. Och av dessa handlar de flesta om olika specialområden, t ex effekter av inaktivitet inom vården av svårt sjuka, institutionaliserade äldre eller personer med depressioner och andra psykiska sjukdomar. En ytterligare begränsning gäller val av undersökningsmetod. Det saknas studier som fokuserar på betydelsen av fysisk aktivitet bland personer med diagnostiserad insomni, och där effekten av intervention registreras med etablerade metoder.

I en tvärsnittsstudie bland 319 män ($54,1 \pm 2,3$ år) och 403 kvinnor ($59,9 \pm 14,4$ år) fann man att sömnbesvär i någon form var ungefär hälften så vanliga bland deltagare med regelbundna motionsvanor. Svårigheter att somna eller besvär med uppvaknanden under natten var en tredjedel mindre bland deltagare som tog en daglig promenad en viss definierad sträcka ("sex kvarter") i måttligt tempo än bland övriga deltagare och dessa sömnsvårigheter var halverade vid rask promenad samma sträcka. Studiens tillämplighet begränsas av att den studerade gruppen rekryterats från en befolkning utan att deltagare med insomni identifierades.

Kvantitativa sömnmått finns inte redovisade varken för hela gruppen eller för subgrupper var för sig [26].

I en interventionsstudie bland 164 fysiskt inaktiva kvinnor randomiserades deltagarna till en av tre grupper: promenader, yoga eller placering på väntelista. Före start registrerades Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Becks depressionsskala och ett antal sömnmått. Trots att projektet syftade till att studera effekten av fysisk aktivitet på sömnen diagnostiserades inte insomni före intervention. PSQI registrerades och PSQI mindre än 5 ansågs indikera dålig sömnkvalitet. Promenader eller yoga erbjöds under fyra månader. Promenaderna genomfördes tre gånger per vecka och omfattade ungefär 15 minuter i början av projektet och ökade efterhand till 40–45 minuter. Yoga beskrivs som lågintensiv träning under 90 minuter två gånger i veckan. Väntelistegruppen erbjöds ett träningsprogram enligt eget val under projektperiodens sista tio veckor. Varken i gruppen som tagit promenader eller i yogagruppen förbättrades sömnen mer än bland deltagarna på väntelista. Författarnas avslutande kommentar blev, att mängden fysisk aktivitet kan ha varit otillräcklig. Det är emellertid värt att notera att studien är behäftad med en hel del brister, och en av de viktigaste torde vara, att kontrollgruppen har ordinerats aktivitet, som kan ha neutraliserat delar av behandlingsgruppernas resultat vid statistisk jämförelse [27].

Fysisk aktivitet bland äldre sjukhemsboende som ett sätt att minska sömnbesvär avhandlas i Kapitel 5 ”Vårdorganisation och vådrutiner”.

Magnetfältsterapi

En studie har identifierats, som avhandlar behandling av sömnproblem med lågfrekvent, pulserande elektromagnetiska fält. Totalt 101 personer i åldrarna 15–78 år, med primär insomni randomiserades till en grupp som hade tillgång till fungerande eller icke fungerande apparatur för behandling under fyra veckor. Effekter av behandling rapporterades inte i kvantitativa mått, t ex sömntid, antal uppvaknanden etc, utan som skattningar på en 11-gradig skala. Skattningen omfattade sömnlattens, uppvaknanden, trötthet efter uppvaknandet på morgonen, dagtrötthet, svårigheter med koncentrationen samt huvudvärk. För samtliga variabler uppges förbättringar i den behandlade gruppen men inte i den

obehandlade. Studien ger tolkningssvårigheter, eftersom behandlingsmetoden är alltför kortfattat beskriven, behandlingsmätt är svårvärderade och svåra att jämföra med dem i andra rapporter pga särpräglad design och bristfällig statistik [28].

Musik

Musik har prövats för att förbättra sömnen både bland yngre vuxna [29,30] och bland äldre [31]. I en av dessa studier undersöktes effekten av musik på sömnen genom att en grupp, bestående av 94 studenter med sömnbesvär (PSQI >5) i åldrarna 19–28 år, randomiserades till tre grupper. Den första gruppen fick tillgång till två CD-skivor med populär klassisk musik, och den andra gruppen fick tillgång till 11 timmar litteratur inläst på CD-skivor. Båda grupperna kunde lyssna på musik eller litteratur enligt eget val inom respektive samling av CD-skivor och de ombads att låta lyssnandet omfatta 45 minuter varje kväll under tre veckor. Det fanns också en tredje grupp, som inte fick någon intervention men som undersöktes på samma sätt och vid samma tidpunkter som de två tidigare nämnda grupperna. Enligt PSQI förbättrades sömnen i den grupp som lyssnat på musik men inte i den grupp som lyssnat till litteratur eller i den som förblivit obehandlad [30].

I en annan studie undersöktes inverkan av musik på sömnen bland tio kvinnliga studenter i åldrarna 17–24 år [30]. Sömnen före intervention beskrevs som god eller i nedre normalområdet enligt PSQI. Sömnen undersöktes på sömnlaboratorium samt genom sömndagbok i eget hem under två veckor. I samband med övernattning på sömnlaboratorium informerades deltagarna om att syftet med undersökningen var att studera inverkan av toner och musik på sömnen. Vid övernattning på sömnlaboratoriet, fyra nätter per person, gjordes polysomnografiska registreringar. I sovrummet spelades endera musik, 15 decibel starkare än rummets bakgrundsbrus, ”väl hörbar men inte påträngande” eller 300 Hz höga toner under 1 sekund följd av tystnad 1,5 sekunder. Författarna slutsats blev att musik inte förbättrade sömnen vad gällde sömnlätens, sömneffektivitet eller andel deltasömn (sömnstadium 3 och 4), vid jämförelse med exponering för pulserande toner eller ingen intervention alls [29].

Musikens inverkan på sömnen har även studerats bland äldre. I en undersökning i Taiwan rekryterades 60 män och kvinnor i åldrarna 60–83 år. Sömnproblem före studiens start värderades med hjälp av PSQI, men metoden beskrivs inte i detalj. Efter screening bland 93 personer, där utslutningar gjorts pga sömnmedelsbehandling, sömnnapné och andra förhållanden, ägnade att inverka på studiens resultat, återstod 60 personer. Metoden för randomisering till behandlingsgrupp och kontrollgrupp beskrivs inte på ett adekvat sätt. Den grupp som anvisats aktiv behandling fick tillgång till sex former av musik: ”new age”-musik på synthesizer, harpa, populära pianostycken, klassisk orkestermusik, ”lugn jazzmusik” och kinesisk folkmusik i orkestersättning, och kunde fritt välja bland dessa att lyssna till under trekvart per kväll under tre veckor. Behandlingen bedömdes ha resulterat i förbättrad sömn bland hälften av deltagarna, ”responders”, och förbättringen återfanns inom områdena totalt skattad sömnkvalitet, sömnlätens, sömneffektivitet och förbättrad dagtidfunktion. Dessa förbättringar uppträdde med stigande styrka vecka för vecka under behandlingsperioden. Omfattningen av förbättringar inom olika områden kan inte bedömas. Svårigheterna vid tolkning av resultat i denna studie kommenteras delvis av författarna, och består bl a i materialets begränsade storlek och svagheter i studiedesign, att endast deltagarrapporterade data förekommit, att blindning av grupperna inte kan förväntas ha fungerat, och att personal i projektet kan ha påverkat deltagarna oavsiktligt. Dessutom kan funktionen av olika former av musik förväntas vara kulturberoende [31].

Sammanfattningsvis kan således konstateras, att det finns ett litet antal studier som låter antyda att musik kan underlätta sömnen åtminstone bland vissa personer, men att ytterligare forskning behövs, där bättre metoder kommer till användning. Framför allt saknas kvantitativa sömnmått vid behandling med musik, och det är inte heller känt om eventuella positiva effekter är övergående eller består över längre tid.

Rökning och sömnbesvär

Insomni och rökning interagerar på ett komplicerat sätt. I en studie bland 484 personer i åldrarna 14–84 år observerade man att rökare hade större svårigheter att somna på kvällen. De var också mer störda av nattliga uppvaknanden, tröttare på dagen och drack mer kaffe. Långvarig

användning av nikotin i hög dos ger såväl minskad total sömntid som minskad REM-sömn [32].

Eftersom rökning har många ogynnsamma effekter på hälsan är det önskvärt att så många rökare som möjligt kan sluta röka. Det har emellertid visat sig att rökstopp också kan inverka negativt på sömnen, åtminstone under en övergångstid. Insomni, uppsplittrad sömn, mar-drömmar och nikotinbegär nattetid har rapporterats i samband med rökstopp [32].

Nikotinsubstitution minskar risken att återfalla i rökning men kan ytterligare öka sömnsvärigheterna [32]. Två andra läkemedel, vareniclin och bupropion, används för att underlätta avveckling av nikotinkonsumtion. Vareniclin är en selektiv nikotinagonist som anses minska utsättningssymtom och bupropion är ett atypiskt antidepressivum, som påverkar hjärnans belöningssystem [33]. Båda har effekten att underlätta nikotinutsättning, men båda har också ogynnsamma effekter på sömnen [33,34].

Sammanfattningsvis finns således ett negativt samband mellan sömn och rökning. Sömnen försämras ytterligare vid försök att sluta röka, och än mer vid medikamentellt stöd. Det har även visat sig att längre total sömntid är prognostiskt gynnsamt i samband med rökavvänjning. I en grupp av sjuksköterskestuderande (n = 500; 82 procent kvinnor; median-ålder 20 år) fann man att en timme längre total sömntid vid studiens start var förenad med 48 procent större sannolikhet att ha slutat röka 13 månader senare [35]. Studien ger stöd för antagandet att man bör uppmärksamma och i förekommande fall behandla sömnstörningar som kan uppkomma eller öka vid nikotinavvänjning, eftersom det kan förbättra behandlingens prognos.

Yoga, tai chi

Yoga bygger på tankar med flertusenåriga anor, som uppstod i ett område motsvarande nuvarande Indien och Pakistan. Centralt inom yoga är övningar som syftar till ökat fysiskt och psykiskt välbefinnande. Dessa övningar kan bestå i att inta olika kroppsställningar, utföra rytmiska rörelser och iaktta avslappning samt öva upp förmågan att

fokusera sin uppmärksamhet för att få kontroll över olika kroppsfunktioner, t ex andningen. Två arbeten har påträffats, som handlar om yoga i samband med sömnbesvär. Den ena av dessa, närmast en översikt och programförklaring, beskriver hur man kan integrera yoga i cancervård. Syftet med yoga anges vara att förbättra livskvaliteten och många olika symtom, såsom ångest, depression, sömnproblem och smärtor uppges kunna påverkas av patientutbildning i yoga. Några sömnspecifika data presenteras inte [36].

I den andra rapporten studerades 39 personer med lymfom, som randomiserades till yogaövningar sju dagar per vecka under tre månader eller till väntelista. Kvantitativa sömnmått anges inte, men förbättringar i skattningar enligt PSQI uppges inom totalindex, sömnkvalitet, sömnlätens och duration [37].

En artikel beskriver behandling med yoga eller enligt ayurveda ("kunskapen om livet"). Behandlingen utgjordes av beredningar från flera örter, intagen tillsammans med skummjolk, beredd enligt anvisningar i ayurvediska texter. Närmare detaljer om de använda örterna saknas. Av 120 äldre i åldrarna 60–95 år uppfyllde 69 personer uppställda inklusionskriterier, stratifierades i femårsgrupper och randomiserades till behandling med yoga, ayurveda eller placerades på väntelista. I den grupp som behandlats med yogaträning minskade sömnlätelsen från 36 till 26 minuter, och sömntiden förlängdes med en timme, från 5,78 till 6,88 timmar. Antal uppvaknanden under natten, känslan av att vara utvilad på morgonen och sömn dagtid påverkades inte. Inga förbättringar av sömnen noterades bland de äldre som behandlats enligt ayurveda eller bland de obehandlade [38].

Tai chi är också en samling tankar om betydelsen av kroppslig och själslig balans, och praktiseras genom långsamma kropps rörelser, övning i spänning och avslappning i olika delar av kroppen samt meditation. I en studie bland 112 personer i åldrarna 59–86 år randomiserades deltagarna till tai chi eller hälsoutbildning under 25 veckor. Förbättringar av sömnen, enligt PSQI, var större i tai chi-gruppen än i utbildningsgruppen inom områdena totalindex, sömnkvalitet, sömnlängd och sömnefektivitet [39].

Referenser

1. Stockholmare och den komplementära medicinen. Befolkningsstudie angående inställning till och användning av komplementär medicin genomförd under år 2000 i Stockholms läns landsting. Hälsö- och sjukvårdsnämndens rapportserie, HSN12/01. Stockholms läns landsting 2001.
2. Complementary and Alternative Medicine (CAM). A systematic review of intervention research in Sweden. Forskningsrådet för arbetsliv och socialvetenskap (FAS); 2007.
3. Linné C. Den virtuella floran. I: Naturhistoriska riksmuseet: <http://linnaeus.nrm.se/flora/welcome.html>.
4. Linné on line. Uppsala universitet: www.linnaeus.uu.se/online/lakemedel/humle.html.
5. 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.
6. Meolie AL, Rosen C, Kristo D, Kohnman M, Gooneratne N, Aguiard RN, et al. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *J Clin Sleep Med* 2005;1:173-87.
7. Taibi DM, Vitiello MV, Barsness S, Elmer GW, Anderson GD, Landis CA. A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-reported, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia. *Sleep Med* 2009; 10:319-28.
8. Diaper A, Hindmarch I. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of two doses of a valerian preparation on the sleep, cognitive and psychomotor function of sleep-disturbed older adults. *Phytother Res* 2004;18: 831-6.
9. Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2002;26:539-45.
10. Leathwood PD, Chauffard F. Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. *Planta Med* 1985;51:144-8.
11. Koetter U, Schrader E, Kaufeler R, Brattstrom A. A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother Res* 2007;21:847-51.
12. Jacobs BP, Bent S, Tice JA, Blackwell T, Cummings SR. An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia. *Medicine* 2005;84:197-207.
13. Waldschütz R, Klein P. The homeopathic preparation Neurexan vs. valerian for the treatment of insomnia: an observational study. *ScientificWorldJournal* 2008;8:411-20.

14. Chan TY, Tang CH, Critchley JA. Poisoning due to an over-the-counter hypnotic, Sleep-Qik (hyoscine, cyproheptadine, valerian). *Postgrad Med J* 1995; 71:227-8.
15. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Streiner D, Busto UE. Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine, and valerian in healthy elderly subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:260-8.
16. Hellum BH, Nilsen OG. The in vitro inhibitory potential of trade herbal products on human CYP2D6-mediated metabolism and the influence of ethanol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;101: 350-8.
17. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for Sleep: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:1005-12.
18. Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol* 2005;19:414-21.
19. SBU. Metoder för behandling av långvarig smärta. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006. SBU-rapport nr 177/1+2. ISBN 91-85413-08-9.
20. Sjöling M, Rolleri M, Englund E. Auricular acupuncture versus sham acupuncture in the treatment of women who have insomnia. *J Altern Complement Med* 2008;14:39-46.
21. Cheuk DK, Yeung WF, Chung KF, Wong V. Acupuncture for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005472.
22. Lee MS, Shin BC, Suen LKP, Park TY, Ernst E. Auricular acupuncture for insomnia: A systematic review. *Int J Clin Pract* 2008;62:1744-52. Epub 2008 Aug 27.
23. Yeung WF, Chung KF, Leung YK, Zhang SP, Law AC. Traditional needle acupuncture treatment for insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. *Sleep Med* 2009;10: 694-704.
24. Huang W, Kutner N, Bliwise DL. A systematic review of the effects of acupuncture in treating insomnia. *Sleep Med Rev* 2009;13:73-104.
25. Andersson K, Tornkvist L, Wandell P. Tactile massage within the primary health care setting. *Complement Ther Clin Pract* 2009;15:158-60.
26. Sherrill DL, Kotchou K, Quan SF. Association of physical activity and human sleep disorders. *Arch Intern Med* 1998;158:1894-8.
27. Elavsky S, McAuley E. Lack of perceived sleep improvement after 4-month structured exercise programs. *Menopause* 2007;14:535-40.
28. Pelka RB, Jaenicke C, Gruenwald J. Impulse magnetic-field therapy for insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *Adv Ther* 2001;18: 174-80.
29. Lasic SE, Ogilvie RD. Lack of efficacy of music to improve sleep:

- a polysomnographic and quantitative EEG analysis. *Int J Psychophysiol* 2007;63:232-9. Epub 2006 Nov 22.
30. Harmat L, Takacs J, Bodizs R. Music improves sleep quality in students. *J Adv Nurs* 2008;62:327-35.
31. Lai HL, Good M. Music improves sleep quality in older adults. *J Adv Nurs* 2005;49:234-44.
32. Htoo A, Talwar A, Feinsilver SH, Greenberg H. Smoking and sleep disorders. *Med Clin North Am* 2004;88:1575-91, xii.
33. Tonnesen P, Tonstad S, Hjalmarsen A, Leborg F, Van Spiegel PI, Hider A, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med* 2003;254:184-92.
34. West R, Baker CL, Cappelleri JC, Bushmakina AG. Effect of varenicline and bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt. *Psychopharmacology* 2008;197:371-7.
35. Rapp K, Buechele G, Weiland SK. Sleep duration and smoking cessation in student nurses. *Addict Behav* 2007;32:1505-10.
36. DiStasio SA. Integrating yoga into cancer care. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:125-30.
37. Cohen L, Warneke C, Fouladi RT, Rodriguez MA, Chaoul-Reich A. Psychological adjustment and sleep quality in a randomized trial of the effects of a Tibetan yoga intervention in patients with lymphoma. *Cancer* 2004;100:2253-60.
38. Manjunath NK, Telles S. Influence of Yoga and Ayurveda on self-rated sleep in a geriatric population. *Indian J Med Res* 2005;121:683-90.
39. Irwin MR, Olmstead R, Motivala SJ. Improving sleep quality in older adults with moderate sleep complaints: A randomized controlled trial of Tai Chi Chih. *Sleep* 2008;31:1001-8.

4. Beroende, missbruk, olycksrisker

4.1 Beroende, missbruk

4.1.1 Evidensgraderade resultat

- Bensodiazepiner, och även bensodiazepinbesläktade läkemedel, medför viss risk för utveckling av beroende. Risken är större för individer som redan har annan beroendesjukdom eller psykisk sjukdom. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för säkra slutsatser om hur stor risken för beroendeutveckling är (⊕○○○).

4.1.2 Bakgrund

Vilka hypnotika som främst använts, har skiftat genom tiderna. För flera substansgrupper har nackdelarna befunnits överväga nyttan, varför äldre preparat utmönstrats och ersatts av nya med mer riktad verkningsprofil. Bensodiazepiner hade en dominerande roll under 1970- och 1980-talen. Sedan de så kallade bensodiazepinbesläktade preparaten (zolpidem, zopiklon och zaleplon) tillkommit har dessa alltmer kommit att dominera som hypnotika. Sedan år 1996 har de varit de mest sålda sömnmedlen i Sverige. År 2008 uppgick försäljningen av bensodiazepiner till 26 miljoner tabletter och 172 miljoner tabletter av de så kallade z-preparaten.

Begrepp och definitioner

Begreppet ”beroende” är inte entydigt, eftersom termen finns i allmänt språkbruk. Det används på följande olika sätt: a) som definition enligt ICD-10 och DSM-IV-TR, b) som psykologisk vana – man vill inte ändra sitt beteende, c) som begrepp i allmänt språkbruk.

När man inom WHO år 1964 slog samman begreppen *tillvänjning* (”addiction”) och *vanebildning* (”habituation”) till *beroende* (”depen-

dence”), påpekade man att en kemisk substans måste ses i sitt biologiska och psykosociala sammanhang [1].

Terminologin har också debatterats av O’Brien och medarbetare [2]. De beklagar att rättmätig sömnhjälp eller smärtlindring har kopplats samman med begrepp som *beroendeframkallande medel*. Liknande tankegångar har framförts av Fainsinger och medarbetare, 2006 som efterlyser en mer nyanserad internationell och nationell terminologi [3]. En närmare beskrivning av neurala mekanismer bakom genuint beroende eller ”addiction” återfinns t ex hos Hyman och medarbetare, 2006 [4] samt hos Le Moal och medarbetare 2007 [5] som skiljer begreppet från vardagsspråkets *beroende*.

Definitioner: ICD-10-klassifikationen (Världshälsoorganisationen och Socialstyrelsen 1997) omfattar avsnitten F10–F19: ”psykiska störningar och beteendestörningar orsakade av psykoaktiva substanser”.

I **DSM-IV-TR** (APA 2000) beskrivs *substansrelaterade störningar* och *beroende* definieras som att minst tre av följande kriterier ska förekomma under en och samma tolv månadersperiod [6].

1. Tolerans, som kommer till uttryck i antingen behov av större dos (mer än 50 procent) för samma effekt, eller påtagligt minskad effekt vid tillförsel av samma dos.
2. Abstinens, som kommer till uttryck i antingen för drogen specifika symtom vid avbruten tillförsel, och/eller intag av drog, eller kors-tolerant drog, för att lindra/ta bort symtom.
3. Intag av större mängd eller under längre tid än vad som avsågs (”kontrollförlust”).
4. Varaktig önskan, eller misslyckade försök att minska/kontrollera intag.
5. Betydande andel av livet ägnas åt att införskaffa, konsumera och hämta sig från användning av drogen.

6. Viktiga aktiviteter (socialt, yrkesmässigt, fritidsintressen) ges upp eller minskas pga droganvändningen.
7. Fortsatt droganvändning trots vetskap om att den har orsakat eller förvärrat fysiska eller psykiska besvär av varaktig eller återkommande natur.

Flera epidemiologiska undersökningar har visat att insomni tenderar att vara ett långvarigt tillstånd. Longitudinella prospektiva studier av insomni inkluderande förloppet med och utan hypnotikabehandling saknas, och sådana studier är önskvärda och angelägna. Vid tillfällig eller kortvarig behandling med hypnotika, upp till två veckor, finns det inte belägg för beroendutveckling. Vid längre tids användning kan försämrad sömn vid utsättning vara farmakologiskt orsakade utsättningsymtom, men kan också bero på återkomst av sömnbesvären.

När patienter anger att de blivit beroende av sömnmedel, kan det betyda att man upplever att sömnen försämras då man inte tar sin sömnmedicin. Då man efter ett par nätter med dålig sömn åter tar hypnotika, och upplever förbättrad sömn, kan det uppfattas som en bekräftelse på att sömnmedicinen behövs. Den sömnbrist som uppkommit efter ett par natters minskad sömn bidrar till den förbättrade sömnen, som i princip kunde ha infunnit sig utan hjälp av hypnotika. Både för den behandlande läkaren och för den enskilde patienten är det lätt att tolka sömnförbättring efter återgång till sömnmedelsanvändning som en bekräftelse på läkemedlets effekt, medan det faktum att den naturliga sömnregleringen bidragit till effekten, inte beaktas.

Långvarig användning av sömnmedel förekommer framför allt hos äldre, vilka ofta har flera olika sjukdomar. Smärta, ångest eller depression är exempel på tillstånd som bidrar till försämrad förmåga till återhämtningssömn. De ovan angivna mekanismerna kommer då i ännu större omfattning av individen att uppfattas som att sömnmedlet är nödvändigt för god sömn. Om patienten använder sömnmedel i ordinerad dos kan det dock inte betecknas som ett beroendetillstånd i medicinsk bemärkelse.

Många av våra vardagliga beteenden är inlärd och invanda mönster. Sömn och insomningsrutiner har tydliga sådana inlärd vanemönster, som för flertalet människor verkar sömnbefrämjande, men som hos dem som lider av insomni kan ha motsatt effekt. Att använda sömnmedel kan upplevas som en trygghet, och patienten får ett psykologiskt beroende till sömnmedel.

För bensodiazepingruppen finns också beroendeegenskaper av fysiologisk natur, framför allt manifesterade som ”rebound” eller abstinens vid plötsligt utsättande, vilket kan vara svårt att särskilja från de initiala insomnisymtomen. Båda dessa faktorer bidrar till att sömnmedelsbehandlingen kan vara svår att avsluta. Detta kan motverkas genom tidsplanerad behandling och fortlöpande uppföljning och värdering av behandlingseffekt.

4.1.3 Frågeställningar, avgränsningar

- Kan olika preparat inom gruppen N05C, hypnotika, sömnmedel ordinerade på indikationen insomni, medföra risk för missbruk och beroendutveckling enligt ICD-10 och DSM-IV-TR?
- Kan bensodiazepiner eller bensodiazepinbesläktade preparat ge upphov till beroende och missbruk i DSM-IV-TR:s mening, och skiljer sig riskerna för beroende och missbruk åt mellan bensodiazepiner och bensodiazepinbesläktade preparat?

Eftersom undersökningar av tolerans och beroende inte är väl ägnade för randomiserade kliniska prövningar (RCT) har också andra studietyper sökts, såsom Cochrane-översikter, konsensusrapporter, översiktsartiklar och monografier [7,8].

4.1.4 Resultat av litteratursökningen

Litteratursökning gav primärt 138 artiklar, vars sammanfattningar granskades och 31 valdes ut för granskning i fulltext. De flesta beskrivningar av beroende och missbruk är fallrapporter. Detta förhållande belyses av den omfattande monografen om ”newer hypnotic drugs for

the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation” av Dünder och medarbetare [9]. Där konstateras att randomiserade kliniska prövningar (RCT) inte ger adekvat information om risk för beroende och missbruk. Man påpekar att zolpidem, zopiklon och zaleplon i vissa fall kan ge beroende. Detta baseras på fallbeskrivningar och inte RCT-studier. Det konstateras att man i studierna ofta har förbisett så kallade förväxlingsfaktorer (”confounders”) och att ”publication bias” inte kunde uteslutas.

4.1.5 Beskrivning av studier

Bensodiazepiner

I mitten av 1960-talet blev bensodiazepinerna förstahandsval vid behandling av insomni, eftersom de hade färre biverkningar jämfört med barbiturater och kloralhydrat som tidigare använts. Effekten avtar med behandlingens längd och toleransutveckling ses efter 1–3 veckors behandling med kortverkande och medellångverkande bensodiazepiner [10,11]. Denna minskning i effekt över tid gör att patienter med insomni riskerar att öka dosen av läkemedlet vilket ökar risken för beroendeutveckling. Eftersom bensodiazepinerna numera alltmer sällan används på indikationen primär insomni, har redovisningen här begränsats till välgjorda nyckelreferenser.

I Cochrane-rapporten av Denis och medarbetare framhålls att bensodiazepinerna hade förbättrad säkerhetsprofil jämfört med barbiturater, men att fler studier behövs [12].

Isacson och medarbetare 1992 [13] och 1997 [14] har i två epidemiologiska svenska studier belyst förskrivningen av bensodiazepiner i ett välavgränsat geografiskt område och gjort uppföljningar efter 8 och 13 år. Man använder den beskrivande termen ”långtidsanvändning” utan koppling till begrepp som beroende eller missbruk. I studien var de flesta patienterna behandlade med bensodiazepiner som ångestlindrande läkemedel. Efter 8 år stod 30 procent kvar på bensodiazepiner.

I en studie från ”Harvard Medical School” av Soumerai och medarbetare studerades en retrospektiv studiegrupp av 26 860 konsekutiva patienter

som fick bensodiazepiner under 1988 [15]. Av dessa fick 3,2 procent hög dos, och 14,4 procent hade preparaten under minst två år utan avbrott. Av dem som fick preparaten under lång tid hade 71 procent annan somatisk eller psykiatrisk diagnos som omöjliggjorde arbete. Bara en liten andel (1,6 procent, 26 av 1 980 patienter) höjde dosen, medan 1,3 procent sänkte den. Som jämförelse noteras att 16,7 procent av dem som också fick narkotiska analgetika höjde dosen av bensodiazepiner. Författarna var kritiska mot uttalanden om utbrett missbruk av substanserna, vilket de ansåg sakna empirisk grund. Man menar att detta är den första populationsbaserade stora studien av långtidsförskrivning av bensodiazepiner. De flesta patienterna har allvarlig kroppslig eller psykisk sjukdom, och dosökning är sällsynt.

I en ny och mycket välgjord studie redogör Fang och medarbetare för en populationsstudie på 187 413 individer, varav 1 117 patienter (7,2 procent) enbart fick hypnotika [16]. I den totala kohorten anges den årliga prevalensen av ”långtidsanvändare” av bensodiazepiner till 2–2,7 procent. Termen långtidsanvändare används istället för termen lågdosberoende. Hög ålder har starkt prognostiskt värde för förekomst av långtidsanvändning av bensodiazepiner (oddskvot, för långtidsanvändning var för personer under 30 år 1,0, 30–39 år 1,31, 40–64 år 2,68 och för åldersgruppen över 65 år 6,38).

Simon och medarbetare påpekar i en väl dokumenterad översikt att förskrivning av bensodiazepiner till äldre är ett område där vanlig förskrivningspraxis inte tillämpas och att långtidsförskrivning förekommer [17].

Bensodiazepinbesläktade preparat

Bensodiazepinbesläktade hypnotika (zolpidem, zopiklon och zaleplon) verkar liksom bensodiazepinerna som GABA-agonister och ökar neuronal GABA-inhibition. De påverkar inte sömnarkitekturen i samma utsträckning som bensodiazepinerna.

Victorri-Vigneau studerade det franska nätverket för läkemedelsberoende (CEIP) under perioden 1993–2002 [18]. Studien avser zolpidem. Under perioden steg andelen noteringar från cirka en per år till nära sex per år.

Likaså ökade antalet receptförfalskningar mer än tio gånger. Somatiska och psykiatriska sjukdomar var vanliga hos patienter med beroende. Man noterar att beroendekriteriet är svårt att tolka, eftersom terminologin varit heterogen och rapporteringen ojämn. Dock konkluderar man att antalet rapporterade fall av zolpidem-missbruk eller beroende är lågt jämfört med den stora totala förskrivningen.

Cimolai ger åtta fallrapporter om beroende och missbruk av zopiklon, samt en sammanställning av andra fallrapporter [19].

I en aktuell översikt av Zammit utvärderades patienter som behandlades med zolpidem, zaleplon eller zopiklon [20]. Zammit konkluderar att zolpidem vanligtvis inte ger upphov till tolerans eller beroende då det används i terapeutiska doser. Rapporterat beroende är lägre än för bensodiazepiner, och beroenderisken anses vara låg, men risk finns hos missbrukare av andra medel. Farhågorna om risker för beroende och missbruk anses vara större än vad som motiveras av empiriska data.

Zaleplon är det z-preparat som inregistrerats senast, och uppgifter om missbruk och beroende brukar ha en eftersläpning. Det har rapporterats att zaleplon förskrivits under mer än 65 miljoner patientveckor, och 17 fall av missbruk av zaleplon har redovisats. Tillgängliga uppgifter medgav ingen uppskattning av beroenderisk [21]. Anconi-Israel och medarbetare genomförde två randomiserade studier av ettårig tillförsel av zaleplon [22]. Ingen "rebound" insomni rapporterades och inte heller missbruk, men fler studier behövs.

En postenkätstudie med annan metodik och ofullständigt redovisad terminologi genomfördes av Siriwardena och medarbetare [23]. Av 705 patienter i primärvård med insomni uppgav 47 procent av dem som använt bensodiazepiner (126 av 268) att de blivit "beroende" jämfört med 44 procent av de som använt z-preparat (161/370). Ett subjektivt rapporterat beroende är dock inte liktydigt med DSM-IV-definitionen enligt ovan, utan får snarast likställas med ett invariant beteende.

Jämförelser

I den stora utvärderingen om behandling av sömnbesvär hos vuxna konkluderas att bensodiazepiner medför större risker än bensodiazepinbesläktade [7].

Montplaisir och medarbetare som har gjort en jämförande översikt av för- och nackdelar med bensodiazepiner, zopiklon och zaleplon, bedömer att bensodiazepinerna är effektiva för att initiera och vidmakthålla sömn, men kan ge upphov till tolerans och beroende, samt att risken är lägre för z-preparaten [24].

4.1.6 Bakomliggande psykopatologi i relation till uppgivna biverkningar, tolerans och beroende

Det är i studier rörande beroende och missbruk mycket viktigt att allsidigt beskriva undersökt population. Bakomliggande psykopatologi belyses i en begränsad men välgjord studie av Mattila-Evenden och medarbetare [25]. I ett material av 32 personer som ansåg sig ha skadats av bensodiazepiner och ansökte om ekonomisk ersättning för detta, visade en genomgång av personernas tidigare journaler att samtliga hade haft psykiska symtom av liknande slag även före som efter insättandet av bensodiazepiner.

Enligt en översikt av Heilig har bland de patienter som behandlats för beroendeproblem bara 1 procent haft renodlat bensodiazepinberoende [26].

Liappas och medarbetare redovisar åtta fall av zolpidemberoende hos patienter utan tidigare missbruk [27].

I en studie av Hajak och medarbetare redovisas att under en period hade 1 338 774 000 tabletter av zolpidem och 664 897 000 tabletter av zopiklon förskrivits i Europa, Japan och USA [28]. Enligt sökning i Medline hade under motsvarande tid i dessa länder 36 fall av missbruk och beroende av zolpidem respektive 22 fall av missbruk och beroende av zopiklon rapporterats. Dosökningar har observerats, men de flesta av dessa patienter var kända för tidigare missbruk av alkohol och/eller nar-

kotika och för andra psykiatriska sjukdomstillstånd. Man konkluderar att zolpidem och zopiklon är relativt säkra läkemedel.

Johansson och medarbetare har i en svensk populationsundersökning studerat beroende av bl a hypnotika, och jämfört med en population av alkoholberoende patienter, med hänsyn tagen till viktiga bakgrundsdata [29]. Johansson och medarbetare anger prevalensen för läkemedelsberoende (utan specifikation) hos normalbefolkningen till 2 procent, men hos alkoholberoende patienter till 20–45 procent.

4.1.7 Sammanfattning och diskussion

Hypnotika utövar sin effekt via en inverkan på GABA-neuron i hjärnan och har en sederande effekt, vilket underlättar insomnandet och kan bibehålla sömn. Den sederande effekten kan eftersträvas av personer med beroendesjukdomar och leda till beroende och missbruk. I epidemiologiska undersökningar är förekomsten av beroende av hypnotika hos individer utan riskfaktorer lågt, men frågeställningen är otillräckligt studerad.

Idag skiljer man på olika klasser av narkotikasubstanser, där de flesta bensodiazepiner förs till klass IV och V. Undantaget är flunitrazepam, som förekommer i illegala sammanhang och därför placerats i klass II. Inom begreppet ”beroendeframkallande” måste man alltså urskilja gradskillnader [30].

Beträffande z-preparaten har bedömningen av beroenderisk förändrats, både av WHO och i Sverige av Läkemedelsverket. För närvarande förs zolpidem till klass IV, zopiklon till klass V, medan zaleplon inte alls narkotikaklassats.

En del inregistrerade preparat säljs inte bara som generika under annat namn, utan originalpreparatet har också illegalt kopierats, vilket minskar möjligheterna till rättvisande statistik.

Mendelson och medarbetare sammanfattade en viktig konsensuskonferens med påståendet att det saknas belägg för att de hypnotika som

finns tillgängliga idag har förstärkande ("reinforcing") egenskaper hos patienter utan tidigare missbruk eller beroende [31].

Sammanfattningsvis kan konstateras att den genomförda litteraturgranskningen visar att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för säkra slutsatser om hur många av dem som behandlas med sömnmedel utvecklar beroende enligt DSM-definitionen.

Behandling med sömnmedel som verkar via GABA-receptorn kan medföra risk för utveckling av beroende, men personer med insomni bör kunna behandlas med läkemedel när väl en klar diagnos ställts och kontraindikationer inte föreligger.

Referenser

1. World Health Organisation. Technical Report Series. 1964, no 273. WHO Geneva; 1964.
2. O'Brien CP, Volkow N, Li TK. What's in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *Am J Psychiatry* 2006;163:764-5.
3. Fainsinger RL, Thai V, Frank G, Fergusson J. What's in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *Am J Psychiatry* 2006;163:2014.
4. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:565-98.
5. Le Moal M, Koob GF. Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:377-93.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). Fourth Edition, Text Revision. Washington DC; 2000.
7. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. Manifestations and management of chronic insomnia in adults. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005:1-10.
8. Rosen M, Axelsson S, Lindblom J. Släng inte ut observationsstudier med badvattnet! Bedöm deras kvalitet istället. *Lakartidningen* 2008;105:45:3191-4.
9. Dunder 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:iii-68.
10. Klimm HD, Dreyfus JF, Delmotte M. Zopiclone versus nitrazepam: a double-blind comparative study of efficacy and tolerance in elderly patients with chronic insomnia. *Sleep* 1987;10 Suppl 1:73-8.
11. Ngen CC, Hassan R. A double-blind placebo-controlled trial of zopiclone 7.5 mg and temazepam 20 mg in insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5:165-71.
12. Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005194.
13. Isacson D, Carsjö K, Bergman U, Blackburn JL. Long-term use of benzodiazepines in a Swedish community: an eight-year follow-up. *J Clin Epidemiol* 1992;45:429-36.
14. Isacson D. Long-term benzodiazepine use: factors of importance and the development of individual use patterns over time – a 13-year follow-up in a Swedish community. *Soc Sci Med* 1997;44:1871-80.
15. Soumerai SB, Simoni-Wastila L, Singer C, Mah C, Gao X, Salzman C, et al. Lack of relationship between long-

- term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatr Serv* 2003;54:1006-11.
16. Fang SY, Chen CY, Chang IS, Wu EC, Chang CM, Lin KM. Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. *Drug Alcohol Depend* 2009;104:140-6.
17. Simon GE, Ludman EJ. Outcome of new benzodiazepine prescriptions to older adults in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:374-8.
18. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:198-209.
19. Cimolai N. Zopiclone: Is it a pharmacologic agent for abuse? *Canadian Family Physician* 2007;53:2124-9.
20. Zammit G. Comparative tolerability of newer agents for insomnia. *Drug Saf* 2009;32:735-48.
21. Israel AG, Kramer JA. Safety of zaleplon in the treatment of insomnia. *Ann Pharmacother* 2002;36:852-9.
22. Ancoli-Israel S, Richardson GS, Mangano RM, Jenkins L, Hall P, Jones WS. Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia. *Sleep Med* 2005;6:107-13.
23. Siriwardena AN, Qureshi MZ, Dyas JV, Middleton H, Orner R. Magic bullets for insomnia? Patients' use and experiences of newer (Z drugs) versus older (benzodiazepine) hypnotics for sleep problems in primary care. *Br J Gen Pract* 2008;58:417-22.
24. Montplaisir J, Hawa R, Moller H, Morin C, Fortin M, Matte J, et al. Zopiclone and zaleplon vs benzodiazepines in the treatment of insomnia: Canadian consensus statement. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:29-38.
25. Mattila-Evenden M, Bergman U, Franck J. A study of benzodiazepine users claiming drug-induced psychiatric morbidity. *Nord J Psychiatry* 2001;55:271-8.
26. Heilig M. Läkemedel. I: Beroendestillstånd. *Studentlitteratur*. 2004:156-72.
27. Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP, Gitsa OE, Liappas AI, Nikolaou Ch K, et al. Zolpidem dependence case series: possible neurobiological mechanisms and clinical management. *J Psychopharmacol* 2003;17:131-5.
28. Hajak G, Muller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 2003;98:1371-8.
29. Johansson BA, Berglund M, Hanson M, Pohlen C, Persson I. Dependence on legal psychotropic drugs among alcoholics. *Alcohol Alcohol* 2003;38:613-8.
30. Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 1997:12) om förteckningar över narkotika, lag 1999:43, ändringar t o m LVFS 2009:4.

31. Mendelson WB, Roth T, Cassella J, Roehrs T, Walsh JK, Woods JH, et al. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and abuse

liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit meeting symposium. *Sleep Med Rev* 2004;8: 7-17.

4.2 Olycksrisker – fallolyckor, trafikolyckor

4.2.1 Evidensgraderade resultat

Fallolyckor

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om bensodiazepiner och bensodiazepinbesläktade läkemedel, neuroleptika, antihistaminer och antidepressiva med sederande verkan, som används i behandlingen av insomni, ökar risken för fallolyckor (⊕○○○).

Tabell 4.2 Risk för fallolyckor vid användning av bensodiazepiner och bensodiazepinliknande läkemedel.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Risk för fallolyckor	199 912 (3 observationsstudier) ^a 2 511 (1 metaanalys av 24 RCT) ^b	Motsägande resultat	Otillräckligt ⊕○○○	Bristande samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-2)

^a Avidan 2005, Vasallo 2006, Vestergaard 2008 [1–3].

^b Glass 2005 [4].

Trafikolyckor

- Behandling med sömnmedel (bensodiazepiner och bensodiazepinbesläktade läkemedel) ökar risken för trafikolyckor (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma risken för trafikolyckor vid bruk av andra läkemedel mot sömnbesvär, såsom antihistaminer, antidepressiva och antipsykotika (⊕○○○).

Tabell 4.2.2 Risk för trafikolyckor vid användning av bensodiazepiner och bensodiazepinbesläktade läkemedel.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag	Kommentarer
Risk för trafikolyckor	343 386 (2 kohortstudier) ^a	Ökad risk	Begränsat ⊕⊕○○	

^a Barbone 1998, Neutel 1995 [11,12].

4.2.2 Bakgrund

Falloolyckor

Det finns en tämligen rikhaltig litteratur som beskriver ökad risk för fallolyckor och frakturer framför allt höftfrakturer hos äldre, både i hemmet och vid vård på olika typer av institutioner. En metaanalys av icke-randomiserade studier, kohortstudier och tvärsnittsstudier från 1999 visar på en ökad risk på 54 procent vid bruk av psykotropa och antidepressiva och lugnande läkemedel eller sömnmedel av äldre typ [5]. Risken varierade dock betydligt mellan studierna. En senare översikt visar att detta till stor del kan förklaras av olikheter i design och sammanhang [6]. Även olikheter i halveringstid hos läkemedlen kan tänkas påverka risken för fall. En studie som gjordes i samband med att man införde restriktioner för förskrivning av bensodiazepiner i staten New York, visade ingen skillnad i frekvensen höftfrakturer efter 21 månader jämfört med i staten New Jersey. Detta trots att förskrivningen av bensodiazepiner i New York hade minskat med 60 procent under denna tid jämfört med New Jersey [7].

Trafikolyckor

Kopplingen mellan trafikolyckor och användning av medel som påverkar hjärnans funktion har länge varit känd när det gäller alkohol och har föranlett lagstiftning som förbjuder alkoholintag i samband med bilkörning [13]. Lugnande medel inkluderande sömnmedel har liknande effekter som alkohol på hjärnans funktion och skulle därför också kunna påverka förmågan att köra bil. Betydligt mindre är dock känt om huruvida normalt bruk av sömnmedel, som är förskrivna av läkare, påverkar

körförmågan, och det finns för närvarande inga lagliga restriktioner i Sverige för bruket av sömnmedel.

Det finns en hel del studier som testar olika kognitiva och motoriska förmågor efter intag av lugnande medel och sömnmedel, företrädesvis på friska försökspersoner. En metaanalys av randomiserade kliniska studier av sömnmedel och deras påverkan på utfall av test av bilkörning påföljande dag gjordes år 2006 [14]. Metaanalysen omfattade 207 personer, varav cirka hälften med insomni och hälften friska försökspersoner. Bensodiazepiner som administrerats till natten påverkade utfallet av testen upp till 16–17 timmar efter intag beroende på dos. Zopiklon påverkade testet endast morgonen efter medan zolpidem och zaleplon inte påverkade körförmågan alls.

I en översikt från 2004 beskrivs olika typer av studier som utvärderar effekten av lugnande medel och sömnmedel på körförmågan [15]. I denna översikt ingår en epidemiologisk studie av bruk av bensodiazepiner vid ångest där Oster och medarbetare fann att ångest i sig ökade risken för trafikolyckor såsom också behandling med ett eller flera läkemedel ur bensodiazepingruppen [16]. Att sömnstörning i sig kan öka risken för trafikolyckor har visats vid obstruktiv sömnapné [17]. Däremot finns det få beskrivningar av insomni som orsak till olyckshändelser. ”The US National Transportation Safety Board” beskriver ett samband mellan trötthet och långtradarolyckor, där mängden sömn dygnet innan olyckan spelat stor roll [18], medan man i en nyligen publicerad studie från Kanada fann, med ett populationsbaserat urval på 953 individer, att personer med insomni inte råkade ut för fler trafikolyckor än de med god sömn [19]. I en systematisk översikt publicerad år 2009 påtalas också risken för att sömnstörningen blir en störfaktor i studier av behandlingen [20]. Ray och medarbetare undersökte äldre bilförare (65 år eller mer) och fann att inte bara bensodiazepiner utan också tricykliska antidepressiva, men inte antihistaminer eller opioider, ökade risken för bilolyckor [21]. De fann också en dos–responseeffekt av läkemedlen liksom att kombinationer av läkemedel ökade risken för bilolyckor. Leveille och medarbetare från Kanada fann ingen ökad risk för bilolyckor hos äldre i samband med bruk av bensodiazepiner men väl vid bruk av tricykliska antidepressiva och opioider [22]. Att olika

studiedesign kan påverka resultatet påvisade Hebert och medarbetare [23] som analyserade data ursprungligen rapporterade av Hemmelgarn 1997 som i en fall–kontrollstudie påvisade en ökad risk för trafikolyckor efter intag av bensodiazepiner [24].

4.2.3 Frågeställning, avgränsningar

Fallolyckor

- Vilka komplikationer och biverkningar, i form av fallskador, är förenade med de granskade behandlingsmetoderna?

Trafikolyckor

- Vilka komplikationer och biverkningar i form av trafikolyckor, är förenade med de granskade behandlingsmetoderna?

4.2.4 Resultat av litteratursökningen

Fallolyckor

Det gjordes en gemensam databassökning för frågeställningarna om olycksrisker och risker för beroende. Databassökningen identifierade 314 abstrakt. Av dessa bedömdes 152 vara av möjlig relevans för projektet och togs fram i fulltext. Efter granskning inkluderades i detta avsnitt en metaanalys av 24 randomiserade kontrollerade studier från 2005 [4], två stora observationsstudier [1,2] och en fall–kontrollstudie [3]. Tre studier om neuroleptika exkluderades eftersom de inte använt läkemedlet för behandling av insomni [8–10].

Trafikolyckor

Av de 152 studier som beställdes i fulltext för avsnitten om olycksrisker och risker för beroende, bedömdes 8 vara av relevans för avsnittet om trafikolyckor. Orsaken till att 144 studier exkluderats framgår av Bilaga 3.

4.2.5 Beskrivning av studier och resultat

Falloolyckor

En metaanalys gjord av Glass och medarbetare i Kanada 2005 inkluderade 24 randomiserade kontrollerade studier av behandling av primär insomni med hypnotika inklusive bensodiazepiner varav fyra rapporterade bara biverkningar, Tabell 4.2.3 [4]. Man fann en liten men signifikant förbättring av sömnen till priset av en ökad risk för biverkningar. Jämfört med placebo ökade kognitiva störningar och dagtidströtthet. Dessa biverkningar kan ge risk för falloolyckor speciellt hos äldre personer.

Avidan studerade falloolyckor och höftfrakturer år 2001 hos patienter 65 år eller äldre på sjukhem genom att jämföra patienternas riskfaktorer med hjälp av "Minimum Data Set" (MDS) med en uppföljning av fall och höftfrakturer 150–210 dagar senare [1]. MDS innehåller 350 punkter med demografiska data såsom hälsa, kognitiv, fysisk, emotionell och social funktion, medicinska diagnoser, terapier och läkemedel. Efter justering för förväxlingsfaktorer ("confounders") gav förekomst av insomni högre risk för fall men inte för höftfrakturer, jämfört med patienter som inte hade insomni vid inklusionen. Ett dos-responssamband fanns mellan graden av insomni och risken för fall. Jämfört med patienter utan insomni och utan hypnotika hade patienter med insomni som inte behandlades med hypnotika ökad risk för fall. De som hade insomni trots användning av hypnotika hade lägre men jämfört med referensen ändå signifikant ökad risk för fall, medan patienter som behandlades med hypnotika och inte hade insomni inte hade signifikant ökad risk för fall. Risken för höftfrakturer var inte ökad vid någon av de justerade analyserna.

Vassallo och medarbetare undersökte sambandet mellan lugnande medel (inklusive sömnmedel) och falloolyckor hos patienter med eller utan förvirring Tabell 4.2.3 [2]. Patienter som inte var förvirrade hade signifikant lägre risk att falla än förvirrade, liksom patienter som inte använde lugnande medel jämfört med dem som använde lugnande medel. Inom grupperna förvirrade och inte förvirrade var det ingen skillnad i fallrisk mellan dem som använde eller inte använde lugnande medel. Bara hos dem med förvirring fanns en ökad risk för upprepade fall vid medicinering med lugnande läkemedel.

I en stor retrospektiv registerstudie i Danmark studerades alla frakturer oavsett patientens ålder under år 2000 och sambandet med förskrivna (genom databas för förskrivning av läkemedel) anxiolytika, sedativa eller hypnotika inom ett år respektive mer än ett år innan frakturen inträffade, Tabell 4.2.1 [3]. I analysen som justerades för samsjuklighet och socioekonomiska faktorer fann man ett visst dosberoende. En viss ökning av risk för fraktur fanns för både anxiolytika, sedativa och hypnotika vilket gällde både pågående medicinering och tidigare förskrivning. Också hypnotika med kort halveringstid (bensodiazepinbesläktade läkemedel) uppvisade en dosberoende ökad risk för frakturer.

Trafikolyckor

Sömnmedel

Hur normalt bruk av sömnmedel, förskrivna av läkare kan påverka risken för bilolyckor har studerats i två kohortstudier [11,12] som ingår i denna granskning, varav en med ”case-crossover”-metodik [11], Tabell 4.2.4.

En studie från ”Saskatchewan Health Database” i Kanada registrerade sjukhusinläggning för skador efter bilolyckor hos personer som inom två månader fått förskrivet hypnotika (triazolam och flurazepam), och anxiolytika och jämförde med kontroller, Tabell 4.2.4 [12]. I studien sågs en nästan fyrfaldig riskökning för olyckor efter hypnotikaförskrivning. Man rapporterade ett samband mellan tiden från start av behandling med bensodiazepiner och risk för inläggning på sjukhus pga trafikolycka. De första veckorna efter behandlingsstart innebar de största riskerna. Inom en vecka efter förskrivningen var risken nio gånger högre och sjönk sedan inom två veckor till drygt sex gånger högre. Vid analys för olika åldersintervall var risken för olycka störst bland de yngre, för att sedan gradvis sjunka. Män hade signifikant högre risk än kvinnor (4,2 gånger inom två veckor och 3,5 gånger inom fyra veckor efter förskrivning). Även intermittent eller kortvarig behandling med bensodiazepiner tycktes öka olycksrisken. I diskussionen tar författarna upp problemet med att bakomliggande sjuklighet, såsom att sömnproblem i sig kan medföra ökad risk för olyckor och att detta försvårar bedömningen av resultaten från studier med fall-kontrolldesign.

Barbone och medarbetare använde sig av en ”within-person case cross-over”-design [11]. Denna metodik innebär att fallen också är sina egna kontroller under den tid som ingen trafikolycka äger rum, vilket gör det möjligt att kontrollera för bakomliggande sjuklighet. Metodiken är lämplig för studier av risker i samband med läkemedelsanvändning när expositionen av läkemedlet är kortvarig och övergående. Man studerade bilförare som varit inblandade i polisrapporterade bilolyckor i Tayside, England mellan 1992 och 1995. Samma dag olyckan ägde rum registrerades bilförarens intag av tricykliska antidepressiva, serotoninupptagshämmare, bensodiazepiner och andra psykoaktiva läkemedel, däribland sömnmedel och speciellt zopiklon. Risken för bilolycka var störst för personer som tagit bensodiazepiner, men minskade med bilförarens ålder. Det fanns en dos-responseffekt för bensodiazepiner sammanlagt men inte om hypnotika analyserades separat. Zopiklon gav den enskilt största risken för olycka, dock var antalet olycksdrabbade bilförare litet.

I två nyligen publicerade studier från Norge användes nationella befolkningsregister och register för läkemedelsförskrivning och rapportering av trafikolyckor från 2004–2005 [25,26]. Drygt tre miljoner normmän i åldern 18–69 år registrerades under perioden samtidigt som 13 000 trafikolyckor med personskador inträffade. Sömnmedel (flunitrazepam, diazepam och triazolam) gav en ökad risk för trafikolyckor, men även andra läkemedel såsom opioider, anxiolytika, NSAID, betareceptoragonister (beta-2-receptorstimulerare) gav en liten, men signifikant ökad, risk. Då störfaktorer och bakomliggande sjuklighet inte redovisas har studierna låg kvalitet och relevans för frågeställningen och har inte tagits med i det vetenskapliga underlaget för slutsatser.

Som framgår av Kapitel 3 används även andra läkemedel än bensodiazepinderivat eller bensodiazepinbesläktade läkemedel för behandling av insomni. Det gäller klometiazol som ofta förskrivs till äldre personer, framför allt sådana som vårdas på institution, liksom det i Sverige mycket använda sömnmedlet propiomazin. Även dessa medel skulle kunna ge bieffekter som kan leda till ökad olycksrisk och har därför ingått i granskningen av den vetenskapliga dokumentationen.

4.3 Diskussion

Risker till följd av läkemedelsbehandling studeras vanligen med observationsstudier, såsom prospektiva kohortstudier eller fall–kontrollstudier [27,28]. Detta innebär att evidensen inte kan bli lika hög som vid utvärdering av läkemedelseffekter baserat på randomiserade kliniska studier av hög kvalitet. Många av de biverkningsstudier som granskats gäller läkemedel som används även på andra indikationer än insomni, såsom ångest, depression, allergier och psykotiska tillstånd. Det är framför allt antidepressiva, antihistaminer och neuroleptika med sederande verkan. Dessa medel används ofta ”off-label” vid sömnbesvär, sannolikt pga rädsla för att patienten ska utveckla ett beroende om bensodiazepinderivat eller bensodiazepinbesläktade läkemedel används. Här har granskningen dock fokuserats på dessa läkemedels användning som sömnmedel.

4.4 Kunskapsluckor, framtida forskningsområden

Äldre personer använder sömnmedel i relativt stor omfattning och ofta under längre tid. Detta kan medföra en ökad risk att falla och skada sig. Samtidigt gäller att sömnbesvären i sig kan leda till att den drabbade stiger ur sängen och riskerar att falla. Det inbördes sambandet mellan dessa olika risker är otillräckligt studerat. Välgjorda kohortstudier med denna frågeställning är därför angelägna.

Table 4.2.3 Studies of the association between treatment of insomnia and risk for falls.

First author Year Reference Country	Study design	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Exposure Confounders	Number of individuals Number of lost to follow-up	Method of meas- urement of outcome	Results (OR, 95% CI)	Study quality and relevance Comments
Avidan 2005 [1] USA	150–210 days Prospective cohort of long term patients with 6 months data	437 nursing homes Residents ≥65 years Female/male: 76%/24% Mean age: 84,4±8 years	Insomnia Hypnotics/non-hypno- tics within cohort Confounders age sex, burden of illness, proxi- mity to death, functional and cognitive status Number of medications, emergency room visits and resource utilisation. (MDS Minimum data set) Excluded short term patients without data	n=74 232 n=34 163 evaluated 17 039 died 20 977 dis- charged before follow-up 2 053 lost to follow-up	Falls Hip fractures during 6 months from base- line to follow- up within 180 days Blinded evaluators	<u>Falls</u> Insomnia Yes/no OR (adjusted)=1.52 (1.38–1.66) Hypno use Yes/no OR=1.29 (1.13–1.48) Insomnia 1–5 nights/ week/no insomnia OR=1.47 (1.33–1.63) Insomnia ≥6 nights/ week/no insomnia OR=1.86 (1.44–2.39) Insomnia hypno use/ No insomnia no hypno OR=1.54 (1.21–1.97) Insomnia no hypno use/ No insomnia no hypno OR=1.96 (1.79–2.16) No insomnia hypno use/ No insomnia no hypno OR=1.27 (1.08–1.49) <u>Hip fractures</u> Insomnia Yes/no OR (adjusted)=1.45 (1.14–1.85) Hypno use Yes/no OR=1.46 (1.01–2.10) Insomnia hypno use/ No ins no hypno OR=1.65 (0.87–3.12) Insomnia no hypno use/ No insomnia no hypno OR=1.44 (1.11–1.87) No insomnia hypno use/ No insomnia no hypno OR=1.43 (0.92–2.23)	Moderate Very nice cohort study, detailed characterisation of risk factors. Classification and outcome measures tested between investigators

The table continues on the next page

Table 4.2.3 continued

First author Year Reference Country	Study design	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Exposure Confounders	Number of individuals Number of lost to follow-up	Method of meas- urement of outcome	Results (OR, 95% CI)	Study quality and relevance Comments
Glass 2005 [4] Canada	Metaanalysis of RCTs 1966–2003	Included studies, n=24 Patients >60 years with insomni, n=2 417	Benzodiazepines Zolpidem Zaleplone Zopiclone Antihistamines Diphenhydramine	Placebo or placebo run in scores	Sleep parameters Psychomotor events Adverse cognitive events Daytime fatigue	SQ, TST time, WASO Increased psychomotor events (13 studies, 1 016 patients) OR=2.25 (0.93–5.41) p>0.05 Adverse cognitive events (10 studies, 712 patients) OR=4.78 (1.47–15.47) p<0.01 Daytime fatigue (16 studies, 2 220 patients) OR=3.82 (1.88–7.80) p<0.001	Moderate Long and short- acting drugs grouped together, run in placebo might overesti- mate effects. Falls or fractu- res not primary endpoint

The table continues on the next page

Table 4.2.3 continued

First author Year Reference Country	Study design	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Exposure Confounders	Number of individuals Number of lost to follow-up	Method of meas- urement of outcome	Results (OR, 95% CI)	Study quality and relevance Comments
Vassallo 2006 [2] United Kingdom	Prospective observational study 17 months. Medium length of stay (observ- ation) 17 days	Rehabilitation patients conse- cutively hospitalised. Benzodiazepines antipsychotic night medication. Anxiolytic Sedatives hypnotics Current use <1 year previous use	All Confused/tranq Confused/no tranq Non-confused/tranq Non-confused/no tranq	n=1 025 n=127 n=285 n=107 n=506 Number of lost to follow-up not stated	Blinded follow-up falls (hospi- tal accident reporting system at discharge or after 30 days	<u>Falls</u> <u>Non confused/confused</u> OR=0.38 (0.29–0.49) p<0.0001 <u>No tranq/tranq</u> OR=0.63 (0.49–0.82) p=0.001 <u>Confused no tranq/ confused tranq</u> OR=0.79 (0.49–1.26) p=0.33 <u>Non confused no tranq/ non confused tranq</u> OR=0.58 (0.32–1.07) p=0.12 <u>Recurrent falls</u> <u>Confused no tranq/ confused tranq</u> OR=0.45 (0.23–0.87) p=0.026 <u>Non-confused no tranq/ non-confused tranq</u> OR=0.84 (0.23–3.03) p=0.73	Moderate Not insomnia but hypnotics. Small numbers in subgroups. Falls not fractures

The table continues on the next page

Table 4.2.3 continued

First author Year Reference Country	Study design	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Exposure Confounders	Number of individuals Number of lost to follow-up	Method of meas- urement of outcome	Results (OR, 95% CI)	Study quality and relevance Comments
Vestergaard 2008 [3] Denmark	Large register study	Any fracture in 2 000 n=124 655, Female/male: 48.2%/51.8% Age mean: 43.44 years (0–100)	Exposure to anxiolytics, sedatives and hypnotics current <1 yr and past >1 yr. Data from prescription database (refundable drugs) Adjustment for comorbid conditions (Charlson index), marital and occu- pational status, use of antidepressant and neuroleptic use and alcoholism	n=124 655 Controls from background population n=373 962 Age, gender matching	Any fracture in 2 000 Data from National hospital discharge register (All in and outpatients)	Risk for fracture >0.25 DDD <u>Alprazolam</u> Any: 1.15 (1.06–1.24) Hip dose-r: 1.26 (1.04–1.54) <u>Diazepam</u> Any dose-r: 1.22 (1.16–1.28) Hip dose-r: 1.61 (1.44–1.80) <u>Hydroxyzine</u> Any: 1.01 (0.76–1.36) Hip: 1.33 (0.72–2.47) <u>Flunitrazepam</u> Any: 1.11 (1.02–1.20) Hip: 1.08 (0.91–1.28) <u>Nitrazepam</u> Any: 0.97(0.93–1.01) Hip: 0.99 (0.91–1.08) <u>Oxazepam</u> Any: 1.12 (1.06–1.19) Hip: 1.42(1.26–1.59) <u>Triazolam</u> Any: 0.95 (0.88–1.03) Hip: 1.16 (0.99–1.36) <u>Zaleplone</u> Any: 1.09 (0.72–1.67) Hip: 0.59 (0.18–1.90) <u>Zolpidem</u> Any dose-r: 1.20 (1.14–1.26) Hip dose-r: 1.36 (1.23–1.52) <u>Zopiclone</u> Any dose-r: 1.14 (1.09–1.18) Hip dose-r: 1.40 (1.30–1.52) Dose response pattern for most drugs half life >24 h tendency to increased risk	Moderate Not insomnia but hypnotics, large, well designed study

DDD = Daily defined dose; n = Number; OR = Odds ratio; tranq = Tranquillizer,
tranquillizing medication; RCT = Randomised controlled trial

Table 4.2.4 Studies of the association between treatment of insomnia and risk for traffic accidents.

First author Year Reference Country	Study design	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Exposure Confounders	Number of individuals	Method of measurement of outcome	Results (OR, 95% CI, p)	Study quality and relevance Comments	
Barbone 1998 [11] Italy United Kingdom	Cohort study Design: "within person case cross over" Dispensed prescription by community health number	1992–1995 n=19 386 1 731 drug users >18 years	Use of drug on day of accident by ever use Tricyclic antidepressives SSRI Benzodiazepines Zopiclone	<i>Tricyclic anti- depressives</i>	Road accident attended by police (paper records) sex age of driver, weekday, time of day, lighting condition, severity of injuries	<i>Tricyclic antidepressives</i> 0.93 (0.72–1.21)	Moderate Not specific insomnia but hypnotics inclu- ded in analysis. 95% of hypnotic benzodia- zepines were used as single dose nightly. Few individuals in the subgroups	
				<i>SSRI</i>		84/13 984		<i>SSRI</i> 0.85 (0.55–1.33)
				<i>Benzodiazepines</i>		235/40 402		<i>Benzodiazepines</i> 1.62 (1.24–2.12)
				<i>Zopiclone</i>		14/1 696		<i>Zopiclone</i> 4.0 (1.31–12.2)
								<i>Hypnotics Short half-time (Zopiclone)</i> 4.0 (1.31–12.2)
		<i>Intermediate half-time (n=120)</i> 1.10 (0.73–1.64)						
		<i>Long half-time (n=28)</i> 0.88 (0.41–1.87)						
		Highest risk associated with anxiolytics not hypnotics (test for difference p=0.01)						

The table continues on the next page

Table 4.2.4 continued

First author Year Reference Country	Study design	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Exposure Confounders	Number of individuals	Method of measurement of outcome	Results (OR, 95% CI, p)	Study quality and relevance Comments
Neutel 1994 [12] Canada	Cohort study Saskatchewan Health database	2 months after benzo- diazepine prescription triazolam, flurazepam	Cases Hypnotics n= 78 070 Anxiolytics n=147 726 n=97 862 Adjustment for concomitant drug use, alcohol abuse and social assistance		Risk of hospitali- sation for injuries. Age adjusted incidence rates. Standard popu- lation sum of all categories	<u>Hypnotics</u> OR=3.9 (1.9–8.3) <u>Anxiolytics <2 weeks</u> OR=2.5 (1.2–5.2) <u>Hypnotics</u> OR=6.5 (1.9–22.4) <u>Anxiolytics <4 weeks</u> OR=5.6 (1.7–18.4) <u>Hypnotics/Anxiolytics</u> <u><1 week</u> OR=9.1/13.5 <u>Hypnotics /Anxiolytics</u> <u><2 weeks</u> OR=5.0/1.9 <u>Males more than</u> <u>female (hypnotics</u> <u>+ axiolytics)</u> <u><2 weeks</u> OR 4.2 (2.3–7.6) <u><4 weeks</u> OR 3.5 (2.2–5.5) <u>Higher risk in young</u> <u>(hypnotics)</u> <u>20–39 years</u> OR=8.3 <u>40–59 years</u> OR=4.6 <u>60+ years</u> OR=2.8	Moderate Only one hypnotic drug used in Sweden

DDD = Daily defined dose; n = Number; OR = Odds ratio

Referenser

1. Avidan AY, Fries BE, James ML, Szafara KL, Wright GT, Chervin RD. Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:955-62.
2. Vassallo M, Vignaraja R, Sharma J, Briggs R, Allen S. Tranquilliser use as a risk factor for falls in hospital patients. *Int J Clin Pract* 2006;60:549-52.
3. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics and sedatives and risk of fractures: effects of half-life. *Calcif Tissue Int* 2008;82:34-43.
4. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: Meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.
5. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:30-9.
6. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003;17:825-37.
7. Wagner AK, Ross-Degnan D, Gurwitz JH, Zhang F, Gilden DB, Cosler L, et al. Effect of New York State regulatory action on benzodiazepine prescribing and hip fracture rates. *Ann Intern Med* 2007;146:96-103.
8. Hugenholtz GW, Heerdink ER, van Staa TP, Nolen WA, Egberts AC. Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics. *Bone* 2005;37:864-70.
9. Liperoti R, Onder G, Lapane KL, Mor V, Friedman JH, Bernabei R, et al. Conventional or atypical antipsychotics and the risk of femur fracture among elderly patients: results of a case-control study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:929-34.
10. Kolanowski A, Fick D, Waller JL, Ahern F. Outcomes of antipsychotic drug use in community-dwelling elders with dementia. *Arch Psychiatr Nurs* 2006;20:217-25.
11. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1331-6.
12. Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol* 1995;5:239-44.
13. Borkenstein RF. The role of the drinking driver in traffic accidents (The grand rapids study). Center for studies of law in action department of forensic studies. Indiana University, Bloomington, Indiana U.S.A.; 1974.
14. Verster JC, Veldhuijzen DS, Patat A, Olivier B, Volkerts ER. Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test. *Curr Drug Saf* 2006;1:63-71.
15. Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts ER. Residual effects of

- sleep medication on driving ability. *Sleep Med Rev* 2004;8:309-25.
16. Oster G, Huse DM, Adams SF, Imbimbo J, Russell MW. Benzodiazepine tranquilizers and the risk of accidental injury. *Am J Public Health* 1990;80:1467-70.
17. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999; 340:847-51.
18. Factors that affect fatigue in heavy truck accidents. National Transportation Safety Board; 1995. NTSB/SS-95/01.
19. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire JP, Savard J, Baillargeon L. Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents. *Sleep Med* 2009; 10:427-38.
20. Orriols L, Salmi LR, Philip P, Moore N, Delorme B, Castot A, et al. The impact of medicinal drugs on traffic safety: a systematic review of epidemiological studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18: 647-58.
21. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992;136: 873-83.
22. Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD, McCloskey LW, Wolf ME, Wagner EH. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology* 1994;5:591-8.
23. Hebert C, Delaney JAC, Hemmelgarn B, Lévesque LE, Suissa S. Benzodiazepines and elderly drivers: a comparison of pharmacoepidemiological study designs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:845-9.
24. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997;278:27-31.
25. Engeland A, Skurtveit S, Morland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2007; 17:597-602.
26. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, Engeland A, Neutel I, Morland J. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med* 2008;9:818-22.
27. Rosen M, Axelsson S, Lindblom J. Släng inte ut observationsstudier med badvattnet! Bedöm deras kvalitet istället. *Lakartidningen* 2008;105:45:3191-4.
28. Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 2004;363:1728-31.

5. Vårdorganisation och vådrutiner

5.1 Evidensgraderade resultat

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om vårdorganisationens betydelse för sömnbesvär, då antalet studier är få och av bristfällig kvalitet (⊕○○○).

5.2 Bakgrund

Den 30 juni 2008 bodde drygt 247 000 personer, 65 år och äldre, i särskilda boendeformer eller var beviljade hemtjänst. Detta motsvarade 15 procent av befolkningen i den åldersgruppen. Bland personer 80 år och äldre var motsvarande andel cirka 38 procent. Dessa uppgifter och motsvarande siffror med uppdelning på särskilt boende respektive hemtjänst framgår av Tabell 5.1 [1].

Tabell 5.1 Antal personer i särskilt boende respektive med hemtjänst (2008-06-30).

Boendeform	Andel >65 år (%)	Andel >80 år (%)	Totalantal
Särskilt boende	6	15	94 000
Hemtjänst	10	22	153 000
Samtliga	15	38	247 000

Källa: Socialstyrelsen.

Personer i särskilt boende (ålderdomshem, sjukhem, gruppbostad och liknande) har inte sällan fragmenterad, ofta avbruten, sömn och kan vara trötta eller sömniga dagtid [2,3].

Vanliga orsaker till dålig sömn är t ex smärta, urininkontinens, nokturi och trycksår, men även psykiska besvär såsom depression och demenssjukdom [4,5].

Förbrukningen av sömnmedel ökar med stigande ålder och är högst i åldersgruppen över 65 år [6]. Effekten av sömnmedelsbehandling av äldre, särskilt långtidseffekten, har ifrågasatts och det är angeläget att söka andra, icke-farmakologiska, sätt att behandla sömnsvårigheter [2,7]. Om det är möjligt att påverka omgivningsfaktorer som är knutna till vårdorganisationen och som kan störa sömnen kan det vara ett sätt att förbättra patientens sömn utan att läkemedel behöver sättas in.

5.3 Frågeställningar, avgränsningar

- Vilken inverkan har vårdorganisation och vårdrutiner inom äldreboende på förekomsten av sömnbesvär?
- Kan förändrade vårdrutiner förbättra sömnen?

5.4 Resultat

Litteratursökningen identifierade 60 studier. Av dessa bedömdes 14 vara relevanta för att belysa frågeställningarna och granskades i fulltext. En av studierna utgick till följd av låg kvalitet. Samtliga återstående 13 studier identifierade sömnstörande faktorer hos patienter inom slutenvård. Av dessa studier var sju främst deskriptiva studier rörande olika sömnpåverkande förhållanden och vårdrutiner i vid bemärkelse inom slutenvården [4,5,7–11]. Resultatet av dessa sammanfattas i Avsnitt 5.4.1 men redovisas inte i tabellform. Övriga sex var interventionsstudier av olika sätt att försöka minska sömnbesvären eller normalisera dygnsrytmen [2,3,12–15]. Dessa studier sammanfattas i Avsnitt 5.4.2 och i Tabell 5.1.

5.4.1 Faktorer som påverkar förekomsten av sömnbesvär

De faktorer som framkom var ljud- och ljusstörningar nattetid, olämpliga natrutiner, framför allt vid omvårdnad föranledd av urininkontinens men även vid trycksårsprefylax, brist på exponering för starkt ljus dagtid, ändrad dygnsrytm, bristande fysisk aktivitet och alltför lång tid i sängen dagtid samt speciella vådrutiner vid sänggående.

Exponering för dagsljus är viktigt för att en normal dygnsrytm ska kunna upprätthållas och många äldre har mindre sådan exponering än yngre [15]. Äldre kan också reagera annorlunda på ljusexponering än yngre och kan kräva mer ljus för att bibehålla dygnsrytmen [12]. Förutom minskad dagsljusexponering har vårdboende äldre ofta minskad fysisk aktivitet dagtid och ökad ljusexponering nattetid när vårdpersonalen ska utföra sitt arbete [2]. Belysning tänd hela natten kan undertrycka melatoninnivåerna och öka vakenheten nattetid [4]. Ljudstörningar från vårdpersonal och medpatienter är inte heller ovanliga. Ofullständiga eller dåligt efterlevda rutiner vid sänggåendet har ansetts kunna störa sömnen och insomnandet [14].

I en studie där tio äldre i eget boende jämfördes med tio sjukhemspatienter hade de senare mer uppsplittrad sömn och mer sömn dagtid, och sov totalt mer [4]. Sjukhemspatienterna hade även mer ljusstörningar. Dygnsrytmen var störd hos sjukhemspatienterna jämfört med dem i eget boende med förändringar i kroppstemperatur, vila/aktivitetscykel och melatonininsöndring. Grupperna var jämförbara vad avser måltidsarrangemang, fönster i rummet och socioekonomisk status [4].

I en studie om ändrade vådrutiner där patienterna utgjorde sina egna kontroller i form av en växling mellan vanlig vård, intervention och vanlig vård, allt i femdygnscykler, bestod interventionen av att inte väcka patienterna för vändning regelbundet under natten utan istället endast vända dem som redan var vakna. Detta ökade den genomsnittliga totala sömntiden med 30 minuter per natt. Sömmängden dagtid förändrades emellertid inte. Patienterna var inte i riskzonen för att utveckla trycksår [8]. I en annan studie visades att urininkontinenta sjukhemspatienter hade spontana rörelser både i skuldra och höftled under sömnen i sådan omfattning att regelbunden vändning under natten inte var nödvändig

[11]. I tre studier påvisades ett samband mellan uppvaknanden hos sjukhemspatienter och ljud- och ljusstörningar [5,9,10]. I två av studierna där alla patienter var urininkontinenta fanns dessutom ett samband mellan inkontinensrutiner och uppvaknanden [9,10]. Interventionsstudier av detta saknas.

5.4.2 Ändrade vårdrutiner för att förbättra sömnen

Alla interventionsstudierna hade en multipel strategi där flera åtgärder genomfördes samtidigt. Interventionerna pågick mellan 5 dagar och 14 veckor.

Ökad fysisk aktivitet

I fyra studier användes bl a ökad fysisk aktivitet för att förbättra sömnen [2,3,12,15]. Endast två av studierna hade störd sömn, i form av störd nattsömn och trötthet eller somnolens dagtid, som inklusionskriterium [2,12]. I de övriga har man antagit att patienterna hade sömnsvårigheter och att interventionsåtgärderna skulle kunna förbättra sömnen. Sömnen mättes med aktigrafi som är en givare, vanligen fäst på handleden, och som mäter rörelser. Aktigrafi har visats korrelera tämligen väl med polysomnografi (PSG), framför allt vad gäller total sömntid. I ett fall användes även PSG på en undergrupp. Alla studier omfattade sjukhemspatienter och en berörde endast urininkontinenta patienter. Den fysiska aktiviteten har som regel bestått av ett strukturerat program av varierande intensitet, som genomförts dagligen eller flera gånger per vecka.

I en studie, där den fysiska aktiviteten kombinerades med exponering för starkt ljus, försök att undvika sängläge dagtid, minskning av ljud- och ljusstörningar och en särskild rutin vid sänggående, minskade patienterna sin sängliggande tid dagtid med 19 procent och deras fysiska aktivitetsmönster normaliserades. Några specifika sömndata förutom den minskade tiden i sängen dagtid rapporterades inte [12].

I en annan studie där den ökade fysiska aktiviteten kombinerades med undvikande av sängläge dagtid, ökad ljusexponering dagtid, en speciell rutin vid sänggående och undvikande av ljudstörningar noterades inga förändringar av sömnmönstret vare sig med aktigrafi eller med PSG [15].

I den tredje studien där den ökade fysiska aktiviteten kombinerades med minskning av ljud- och ljusstörningar, exponering för starkt ljus och ändrade rutiner vid sänggående minskade varaktigheten av de nattliga uppvaknandena och sömnen dagtid minskade [2].

I den fjärde studien bestod interventionen av ökad fysisk aktivitet varannan timme dagligen mellan klockan 8 och 16, med maximalt 4 träningstillfällen dagligen under 14 veckor hos urininkontinenta sjukhemspatienter och efter detta ett femdygnsprogram med minskning av ljud- och ljusstörningar och förändrad inkontinensbehandling med färre nattliga störningar [3]. Kontrollgruppen fick femdygnsprogrammet men inte träningen. Resultatet blev att interventionsgruppen fick mer sömn nattetid och tillbringade mindre tid i sängen dagtid jämfört med kontrollgruppen och agitationen (orostillstånd, upprördhet) dagtid minskade i interventionsgruppen. Den fysiska prestationsförmågan i interventionsgruppen ökade med 77 procent medan den var oförändrad i kontrollgruppen. Se även avsnittet om fysisk aktivitet i Kapitel 3.7.

Ökad ljusexponering dagtid

Ökad ljusexponering dagtid prövades i tre studier, men även där i kombination med andra åtgärder som ökad fysisk aktivitet, minimering av tiden i sängen dagtid, minskade störningar av ljud och/eller ljus och ändrade vådrutiner [2,12,15]. I en av studierna tillbringade interventionsgruppen 19 procent mindre tid i sängen dagtid och ökade sin aktiva tid i vila/aktivitetscykeln [12] och i en annan studie minskade den vakna tiden efter uppvaknande under natten och sömnen dagtid minskade [2]. I den tredje studien noterades inga påtagliga effekter på sömnen [15].

Minskning av ljud- och/eller ljusstörningar

”Never to allow a patient to be waked, intentionally or accidentally, is a sine qua non of all good nursing” (Florence Nightingale, 1859).

Minskning av ljudstörningar användes i sex studier [2,3,12–15] och minskning av störande ljus i fem studier [2,3,12–14]. I en studie reducerades enbart ljudstörningar [15]. I två studier där inte ökad fysisk aktivitet eller exponering för starkt ljus förekom var ytterligare interventionsåtgärder i den ena studien avslappning och förändrade vådrutiner

[14] och i den andra studien beteendeförändringar hos vårdpersonalen [13]. I den första studien framkom inga effekter på sömnen mätt med frågeformulär och VAS men sömnmedelsförbrukningen minskade och sömnkvaliteten liksom förmågan att vidmakthålla sömnen förbättrades [14]. Den andra studien omfattade enbart urininkontinenta patienter och interventionen bestod i beteendeförändringar hos vårdpersonalen med minskade ljud- och ljusstörningar som följd tillsammans med modifierad inkontinensvård med färre nattliga störningar av patienterna. Interventionen medförde en liten minskning av antalet uppvaknanden i samband med ljud- och ljusstörningar och uppvaknanden beroende på ljusstörningar enbart [13].

Effekten av minskad ljud- och ljusexponering i de andra studierna var svårbedömd eftersom andra interventionsåtgärder företogs samtidigt. I en studie med fysisk aktivitet under 14 veckor i kombination med minskning av ljud- och ljusstörningar tillsammans med förändrade vådrutiner förbättrades nattsömnen och patienterna tillbringade mindre tid i sängen dagtid samtidigt som agitationen dagtid minskade [3]. I resterande tre studier med exponering för starkt ljus dagtid, fysisk aktivitet och strukturerade aktiviteter vid sänggåendet [2,12,15] fanns i en studie ingen påverkan på sömnen [15]. I en annan studie minskade tiden i sängen dagtid med 19 procent och aktivitetsmönstret ändrades [12] och i den tredje studien minskade den vakna tiden efter uppvaknande under natten och sömnen dagtid [2].

5.5 Sammanfattning av resultaten – diskussion

Endast en interventionsstudie, med kraftigt ökad fysisk aktivitet dagligen under 14 veckor hos urininkontinenta sjukhemspatienter visade påtaglig effekt på sömnen med mer sömn nattetid, mindre tid i sängen dagtid och mindre agitation dagtid [3]. Interventionen omfattade emellertid också minskning av ljud- och ljusstörningar och förändrad inkontinensbehandling. I de tre andra studierna med ökad fysisk aktivitet – under betydligt kortare tid – framkom endast mindre påverkan på sömnen [2,12,15]. Den multipla interventionsstrategin i studierna gör det svårt att bedöma enskilda komponenters betydelse.

Ökad ljusexponering dagtid samt elimination eller reduktion av störande ljus- och ljudstimuli nattetid hade heller ingen påtaglig effekt på sömnen [2,12,15]. Ljud- och ljusstörningar kan komma från medpatienter, från personalen vid vårdrutiner, från larm av olika slag och från radio och TV. Ljusbehandling kan skilja mellan olika studier beträffande ljusintensitet, duration av exponeringen, tidpunkter på dagen och antalet sessioner dagligen [7]. Vissa patienter, särskilt de med demenssjukdom, kan ha svårt att tolerera ljusbehandlingen.

Endast två studier hade insomni som inklusionskriterium [12,16]. Arten av eller storleken på patienternas sömnsvårigheter angavs inte. Det kan inte uteslutas att vissa patienter i de andra studierna inte hade uttalade sömnsvårigheter och att man därför inte heller kunde förvänta sig någon effekt av interventionerna. Modifierad trycksårsprofylax med färre vändningar nattetid liksom förändrade rutiner rörande inkontinens nattetid kan minska sömnstörningarna hos patienterna men kontrollerade interventionsstudier saknas.

Andra metoder som har föreslagits för icke-farmakologisk intervention är ryggmassage, avslappningsövningar, avslappning med hjälp av musik, bad vid läggdags och varm dryck vid sänggående [7]. Studier avseende effekten av sådana interventioner saknas.

5.6 Kunskapsluckor, framtida forskningsområden

Det finns inga studier som visar effekten av enskilda organisatoriska åtgärder som reduktion av ljud- eller ljusstörningar. Däremot finns studier som visar att patienterna kan vakna eller få störd sömn av ljud- och ljusstörningar.

Fysisk träning och dess effekt på sömnen har inte studerats isolerat utan endast i kombination med andra åtgärder. Detta gäller också exponering dagtid för starkt ljus eller solljus.

Förändring av nattliga vårdrutiner, framför allt vid urininkontinens, har inte heller studerats isolerat utan endast i kombination med andra åtgärder.

Framtida forskning bör kartlägga patienternas sömnmönster bättre än vad som skett i de här relaterade studierna. Endast patienter med verifierade sömnsvårigheter bör inkluderas. Patientgrupperna som studeras bör vara homogena beträffande kognition, sjukdomstyp, förflyttningsförmåga, medicinering (sömnstörande läkemedel) och boendeform. Effekten på sömnen av såväl enskilda organisatoriska åtgärder som kombinationer av olika åtgärder bör studeras. Även betydelsen av interventionens längd bör studeras, liksom patienternas egen skattning av sömnen före och efter intervention.

Tabell 5.2 Studies of various methods to alleviate insomnia.

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal Drop outs	Control Number of individuals Withdrawal Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments
Alessi 2005 [2] USA	RCT. Pts in 4 nursing homes. 5 days and nights inter- vention	Excessive daytime sleeping + nighttime sleep disruption. Out of 492 pts, 133 met criteria, 120 completed baseline assessments, 118 were randomised	62 pts. Female/male: 77%/33%, mean age 87 years. 4 dropped out, 58 completed be- havioural observations, 54 completed actigraphy. Intervention: 30 min daily sunlight exposure, increased physical acti- vity, structured bedtime routine, reduction of nightly noise and light	56 pts. Female/male: 76%/24%, mean age 85 years. 6 dropped out, 50 completed behavioural observations, 46 completed actigraphy	Actigraphy. Rating scales. Behavioural observations	No sign effect on percentage of night- time sleep or number of awakenings. A sign but modest decrease in duration of nighttime awake- nings in intervention group. A sign decrease in daytime sleeping in intervention group as well as a sign increase in social activities and conversation	Moderate Short inter- vention, 5 days/nights. Only minor effect on sleep parameters
Alessi 1999 [3] USA	RCT. Urinary incontinent nursing home residents	Of 127 residents, 79 were urinary incontinent. 64 met study criteria, informed consent from 58. 29 dropped out due to death, refusal or transfer. 29 pts were randomised	15 pts. Female/male: 86%/14%, mean age 88 years. Intervention: 14 week physical activity program + nighttime noise and light reduction and non-sleep disruptive nursing care program	14 pts. Female/male: 93%/7%, mean age 88 years. Nighttime noise reduction and non-sleep dis- ruptive nursing care program	Actigraphy. Various rating scales	Intervention group had sign more night- time sleep and less daytime in bed com- pared to control group. Intervention group also had sign less daytime agitation	Moderate Daytime physical activity + care program (noise, nursing care) effective in pro- moting sleep
LaReau 2008 [14] USA	Pts 65+ in acute medical and cardiology care. Mean duration of stay <5 days	70 pts included, 11 withdraw, 59 completed. Female/male: 57%/43%, mean age 79 years	29 pts, mean age 78 years. Intervention: noise reduction, light reduction, relaxation techniques, clustered nursing activities. Unnecessary inter- ruptions (baths, weights) eliminated	30 pts, mean age 80 years	Sleep ques- tionnaire. VAS	No effect on sleep questionnaire questions. Number of sleep medications sign less in intervention group, sleep quality sign improved and ability to remain asleep compared to control group	Moderate Only quality of sleep and ability to remain asleep improved. All other sleep parameters unchanged

The table continues on the next page

Tabell 5.2 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal Drop outs	Control Number of individuals Withdrawal Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments
Martin 2007 [12] USA	RCT. Nursing home pts. 3 day baseline, 5 days inter- vention during 5 days or usual care (controls)	Daytime sleepiness and nighttime sleep disruption. 118 nursing home pts randomised, 10 died or withdraw after randomisation, 108 completed inter- vention phase, 58 inter- vention, 50 control. Valid actigraphy records for 54 interventions and 46 controls	54 pts. Female/male: 76%/24%, mean age 88 years. Intervention: Increased exposure to outdoor bright light, out-of- bed during the day, structured physical activity, a bedtime routine, reduction of light and noise in room	46 pts. Female/male: 80%/20%, mean age 86 years	Actigraphy. Behavioural observations. Noise and light monitoring. Activity rhythm measurements	Intervention patients spent 19%, less time in bed daytime, compared to controls. Increase of active period in the rest/ activity rhythm	Moderate Short-term intervention, no clear-cut sleep data
Ouslander 2006 [15] USA	CT. One group got imme- diate inter- vention, the other delayed intervention. All eligible pts partici- pated, no "pure" con- trol group	Chronic nursing home residents aged 65+. Unable to walk unaided nighttime, no severe behavioural symptoms, maximum one room- mate. 1 007 pts screened, 847 did not meet criteria/no consent/ other failures. 230 completed base- line assessments. 107 allocated to inter- vention, 123 to delayed intervention (=controls)	107 pts. Female/male: 83%/17%, mean age 83 years. 30 pts dropped out, did not complete inter- vention. Intervention during 17 days: exercise protocol, out-of-bed daytime, late day bright light exposure, strict bedtime routine, noise abatement program	123 pts. Female/male: 67%/33%, mean age 82 years. 40 dropped out: did not complete control phase or delayed inter- vention. Those who got delayed inter- vention may be regarded as control group (before inter- vention)	Actigraphy, PSG in subsample. Primary out- comes: meas- ures of sleep. Behavioural and mood assessments	No sign changes in any of the actigraphic measures of sleep, nor in the 45 pts that underwent PSG	Moderate No effect on sleep in this multi-inter- vention study

The table continues on the next page

Tabell 5.2 continued

First author Year Reference Country	Study design Blinding	Inclusion criteria or diagnosis Female/male Age (mean, range)	Intervention Number of individuals Withdrawal Drop outs	Control Number of individuals Withdrawal Drop outs	Method of measurement Baseline values	Results Intervention/Control Effects/side effects	Study quality and relevance Comments
Schnelle 1999 [13] USA	RCT. Urinary incontinent nursing home pts. Observations during at least 5 days (mean 5.3 days)	230 pts included, 46 pts withdraw or died or were hospitalised. Intervention: behavioural nursing staff to reduce noise and light nighttime, individualise nighttime incontinence care to reduce sleep disruption	90 pts. Female/male: 85%/15%, mean age 82 years	94 pts. Female/male: 79%/21%, mean age 85 years	Actigraphy. Behavioural observations	Despite noise and light reduction, only 2 night sleep measures were improved: awakenings associated with a com- bination of noise plus light and awakening associated with light. No other sleep variables were changed compared to control group	Moderate No impact on sleep measures

CT = Controlled trial; PSG = Polysomnography; Pts = Patients; RCT = Randomised controlled trial; VAS = Visual analogue scale

Referenser

1. Socialstyrelsen. Äldre – vård och omsorg den 30 juni 2008. ISBN 978-91-86301-03-3. Artikelnr: 2009-125-2. Publiceringsår: 2009.
2. Alessi CA, Martin JL, Kim EC, Harker JO, Josephson KR. Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake patterns in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:803-10.
3. Alessi CA, Yoon EJ, Schnelle JF, Al-Samarrai NR, Cruise PA. A randomized trial of a combined physical activity and environmental intervention in nursing home residents: do sleep and agitation improve? *J Am Geriatr Soc* 1999;47:784-91.
4. Chaperon CM, Farr LA, LoChiano E. Sleep disturbance of residents in a continuing care retirement community. *J Gerontol Nurs* 2007;33:21-8; quiz 30-1.
5. Schnelle JF, Cruise PA, Alessi CA, Ludlow K, al-Samarrai NR, Ouslander JG. Sleep hygiene in physically dependent nursing home residents: behavioral and environmental intervention implications. *Sleep* 1998;21:515-23.
6. Sömnmedel och lugnande medel. Sveriges officiella statistik, statistik – hälso- och sjukvård. Läkemedel – statistik för år 2008. Socialstyrelsen, Stockholm. www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/16FBB010-859C-4934-8A3E-53C352675C5C/13614/20091259_rev.pdf.
7. Koch S, Haesler E, Tiziani A, Wilson J. Effectiveness of sleep management strategies for residents of aged care facilities: findings of a systematic review. *J Clin Nurs* 2006;15:1267-75.
8. O'Rourke DJ, Klaasen KS, Sloan JA. Redesigning nighttime care for personal care residents. *J Gerontol Nurs* 2001;27:30-7.
9. Cruise PA, Schnelle JF, Alessi CA, Simmons SF, Ouslander JG. The nighttime environment and incontinence care practices in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:181-6.
10. Schnelle JF, Ouslander JG, Simmons SF, Alessi CA, Gravel MD. The nighttime environment, incontinence care, and sleep disruption in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:910-4.
11. Schnelle JF, Ouslander JG, Simmons SF, Alessi CA, Gravel MD. Nighttime sleep and bed mobility among incontinent nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:903-9.
12. Martin JL, Marler MR, Harker JO, Josephson KR, Alessi CA. A multicomponent nonpharmacological intervention improves activity rhythms among nursing home residents with disrupted sleep/wake patterns. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:67-72.
13. Schnelle JF, Alessi CA, Al-Samarrai NR, Fricker Jr RD, Ouslander JG. The

nursing home at night: Effects of an intervention on noise, light, and sleep. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:430-8.

14. Lareau R, Benson L, Watcharotone K, Manguba G. Examining the feasibility of implementing specific nursing interventions to promote sleep in hospitalized elderly patients. *Geriatr Nurs* 2008;29:197-206.

15. Ouslander JG, Connell BR, Bliwise DL, Endeshaw Y, Griffiths P, Schnelle JF.

A nonpharmacological intervention to improve sleep in nursing home patients: results of a controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:38-47.

16. Palesh OG, Collie K, Batiuchok D, Tilston J, Koopman C, Perlis ML, et al. A longitudinal study of depression, pain, and stress as predictors of sleep disturbance among women with metastatic breast cancer. *Biol Psychol* 2007;75:37-44.

6. Etiska och sociala aspekter¹

6.1 Inledning

I detta kapitel redovisas inledningsvis vad som avses med etiska och sociala aspekter. Därefter diskuteras etiska och sociala aspekter på behandling av sömnbesvär.

6.2 Vad avses med etiska aspekter?

Etik handlar om vad som är gott/bra respektive ont/dåligt, vad som bör respektive inte bör göras och vilka karaktärsegenskaper som gör oss till bättre respektive sämre människor. Den normativa etikens centrala fråga är vad som är den rätta handlingen och dess uppgift är att klargöra hur etiska problem bör hanteras, dvs vad man bör göra i en viss situation och vad som bör undvikas [1]. Ett handlingsalternativ kan etiskt diskvalificeras på två principiellt olika sätt. Antingen finns något att invända mot handlingen i sig som är av sådan art att den inte är acceptabel oavsett vilka de förväntade konsekvenserna av handlingen är, t ex genom att de berörda inte behandlas med respekt och värdighet eller genom att de exponeras för alltför stora risker. Eller så överstiger de förväntade negativa konsekvenserna de förväntade positiva, vilket talar emot handlingen. Om det finns en tung principiell invändning mot handlingen i sig finns ingen anledning att gå vidare och väga förväntade positiva och negativa konsekvenser mot varandra. Detta bör däremot göras om någon sådan avgörande invändning inte finns.

Etik i sjukvårdssammanhang rör primärt hur den enskilde patienten bör behandlas – vad som gagnar respektive skadar denne. Ett flertal patientrelaterade intressen blir relevanta, särskilt hälso-, välbefinnande-,

¹ Detta kapitel har på SBU:s uppdrag, och i samråd med projektgruppen, skrivits av docent Gert Helgesson, Centrum för hälso- och sjukvårdsetik, Institutionen för Lärande, Informatik, Management och Etik (LIME), Karolinska Institutet, Stockholm.

autonomi- och integritetsintresset. Etik i sjukvården rör dock inte enbart individnivån. Effektivitets-, prioriterings- och rättviseaspekter är också av stor etisk relevans, liksom frågor om hur patient- och forskningsintressen ska vägas mot varandra. Effekterna av olika insatser måste övervägas för alla som är berörda. Kanske är det så att vissa behandlingsalternativ är bra för patienten men ställer orimliga krav på nära anhöriga, eller kostar så mycket att det bedöms som orimligt i förhållande till vad som skulle kunna uppnås om dessa resurser användes på annat sätt.

Följande fyra principer, som är väletablerade inom det bioetiska fältet, anförs ofta som en etisk grund för hälso- och sjukvården [2,3]. De återspeglas också i hälso- och sjukvårdslagen (HSL) liksom i riksdagens beslut om prioriteringar inom sjukvården:

1. *Göra gott-principen* innebär att man bör försöka hjälpa patienten genom att tillgodose dennes (medicinska och medmänskliga) behov.
2. *Inte skada-principen* innebär att man bör undvika att skada patienten. Man bör t ex avstå från omotiverat risktagande.
3. *Autonomiprincipen* innebär att man bör respektera patientens rätt att bestämma om sig själv, vilket innebär att man måste hålla patienten informerad och garantera denne rätten att avstå från erbjuden behandling.
4. *Rättviseprincipen* innebär att man bör behandla patienter med lika behov lika. Det är alltså patientens behov av medicinsk behandling som ska avgöra hur man handlar, inte t ex patientens kulturella bakgrund, kön eller sociala status.

Dessa principer säger i sig ingenting om hur man ska väga dem mot varandra i de fall då det uppstår inbördes konflikter. Man kan exempelvis tänka sig situationer där den behandling som har störst utsikter att förbättra patientens hälsotillstånd samtidigt innebär ett större risktagande än andra behandlingsalternativ. Vad ska då fälla avgörandet, göra gott-principen eller inte skada-principen? En liknande konflikt kan uppstå mellan göra gott-principen och autonomiprincipen, nämligen i de fall

då patienten inte vill ha den behandling som läkaren bedömer är den bästa. De fyra principerna är dock inte avsedda att utgöra ett komplett etiskt system som kan ge lösningen på etiska problem. Deras uppgift är snarare att påminna om centrala etiska aspekter att beakta vid bedömningen av vilket handlingsalternativ som är det rätta.

Utöver välbefinnande, hälsa, autonomi och rättvisa brukar personlig integritet anföras som en viktig etisk aspekt att beakta [4,5]. Att respektera människors personliga integritet innebär att respektera deras rätt till en personlig sfär. Den som ger sig in i denna personliga sfär utan att ha fått godkännande kränker den personliga integriteten. Det kan t ex röra sig om att obehöriga tar del av analys svar eller läser i patientjournaler, eller att forskare inkluderar patienter i en studie utan att först informera och inhämta samtycke. Genom att den rör rätten att bestämma över en personlig sfär knyter personlig integritet nära an till autonomi.

Vid utvärdering av metoder för behandling av olika sjukdomstillstånd och hälsoproblem blir bl a följande frågeställningar aktuella att analysera ur etiskt och socialt perspektiv:

- Hur påverkar de olika behandlingsalternativen patientens välbefinnande och möjligheter att ha kontroll över sitt liv?
- Finns rättviseaspekter att beakta vid val av alternativ? Drabbas redan svaga grupper i samhället hårdare av hälsoproblemet? Kan man vänta sig att den faktiska effekten av behandlingsordinationer eller förebyggande insatser kommer att variera mellan olika samhällsgrupper pga varierande förmåga att ta till sig information och följa de ordinationer som ges?

6.3 Vad avses med sociala aspekter?

Med sociala aspekter avses här aspekter som rör individens liv i samhället, t ex boende, familjeliv, umgänge och livsstil. Sociala aspekter omfattar både individuella och strukturella faktorer som påverkar personens hälsa och välbefinnande. Exempel på vad som kan vara viktigt att belysa i relation till hälsa och ohälsa är arbetsmiljö, boendemiljö,

familjesituation, utbildningsnivå, social och kulturell tillhörighet, sociala nätverk, fritidsaktiviteter, socioekonomiska aspekter och ålders- och könsrelaterade aspekter [6]. Av särskild relevans är dels kända och möjliga sociala orsaker till sjukdom, dels kända och möjliga sociala konsekvenser av sjukdom respektive olika behandlingsåtgärder. Vilken betydelse har exempelvis faktorer som livsstil, matvanor och utbildningsnivå för utvecklandet av en viss sjukdom? Vilka konsekvenser kan olika behandlingsalternativ få för familjeliv, umgänge och karriärmöjligheter? I SBU:s rapporter är det framför allt de sociala konsekvenserna av diskuterade behandlingsmetoder som ska belysas.

Det finns ett påtagligt släktskap mellan sociala och etiska aspekter. Man kan därför vänta sig en hel del överlappning i den meningen att många sociala aspekter är etiskt relevanta. Ett exempel på det är individens möjlighet att själv påverka och ta ansvar, liksom att tillgodogöra sig information, till exempel om åtgärder för att förebygga ohälsa. Ett annat exempel på att sociala och etiska aspekter överlappar är fördelningsaspekter av olika åtgärder. Detta exempel visar att sociala och etiska aspekter i somliga fall också tydligt knyter an till ekonomiska.

6.4 Etiska och sociala aspekter på behandling av sömnbesvär

Sömnbesvär är ett utbrett problem i befolkningen. Långvariga problem med sömnen kan ha mycket stor inverkan på den enskildes förmåga att sköta sitt arbete och leva ett fungerande och tillfredsställande socialt liv. Förebyggande och behandling av dessa problem är därför av stor social och etisk relevans. I det följande diskuteras sociala faktorer bakom ökade problem med sömnbesvär, effekter och bieffekter av medicinsk behandling, livsstilsförändringar, autonomi och personlig integritet, rättviseaspekter samt etiska och sociala aspekter på projektets slutsatser med exemplet kognitiv beteendeterapi (KBT).

Sociala faktorer bakom ökade problem med sömnbesvär

Det är tänkbart att ökade sömnbesvär reflekterar den förändring i samhället som skett under senare år mot ökade krav på tillgänglighet (via mobiltelefon och e-post), större krav på effektivitet i arbetslivet, större egna förväntningar och krav på livet i allmänhet och ett tryck på individen att kunna hantera ett ständigt växande informationsflöde. Så är t ex sömnbesvär ofta förknippat med stress och utbrändhet. Man kan också tänka sig att det har skett en förändring av underliggande värderingar så att människors krav på god sömn har ökat eller med andra ord att toleransen mot sömnbesvär har minskat.

Effekter och bieffekter av medicinsk behandling

Sömnbrist har stor inverkan på det dagliga livet. Det blir svårare att klara av krävande uppgifter och att interagera med andra, men också att njuta av tillvaron. Långvarig sömnbrist kan också påverka hälsan menligt. Sömnbesvär kan vara förknippade med social funktionsnedsättning, ökad sjukfrånvaro, ökat vård sökande och ökad dödlighet. Framgångsrik behandling kan därför ha mycket positiva effekter såväl för den enskilde som för familj och samhälle. Många studier pekar på att sömnmedel har effekt på bland annat insomningstid, total sömntid, antal vakentillfällen och sömnkvalitet, vilket visats i tidigare kapitel.

Likväl är effekten av vissa preparat oklar. Flera äldre sömnmedel som används idag är dåligt dokumenterade och nyttan av dem kan ifrågasättas. Att skriva ut preparat som kanske saknar eller har mycket liten effekt kan tyckas etiskt tvivelaktigt. Det gäller traditionella såväl som komplementära läkemedel. Å andra sidan är placeboeffekten påtaglig, vilket kan berättiga förskrivning även av preparat med mycket liten behandlingseffekt om biverkningarna är små.

Samtidigt som det finns risk att för mycket sömnmedel skrivs ut, då preparat med oklar effekt används i ganska stor omfattning, finns risk att läkare avstår från att erbjuda medicinsk behandling av sömnbesvär med hänvisning just till osäkerhet om nyttan i förhållande till riskerna. Därigenom riskerar patienter som skulle kunna få hjälp att inte få det. Det finns således risk för både överförskrivning och underförskrivning

pga osäkerhet om preparatens effekter. Det finns också skäl att tro att sömnbesvär underbehandlas till följd av att många inte söker hjälp, sannolikt delvis beroende på negativa föreställningar om och attityder till läkemedelsbehandling av sömnbesvär.

Läkemedelsbehandling av sömnbesvär kan få inte bara positiva utan även negativa effekter. Mer eller mindre vanliga kända biverkningar är sänkt vakenhet/dåsighet dagtid, muntorrhet, huvudvärk, yrsel, ångest, irritabilitet, illamående, magsmärtor, talsvårigheter och mardrömmar. Användning av sömnmedel kan öka risken för fallolyckor bland äldre. Vidare kan det leda till försämrad bilkörning, med ökad risk för trafikolyckor. Vissa sömnmedel kan vara beroendeframkallande, vilket bl a innebär att patienten kan få svårt att avsluta behandlingen och att denne utvecklar tolerans och sålunda kan behöva ökad dos över tid för att få samma effekt. Det finns därför risk att behandling av sömnbesvär övergår i missbruk. Det innebär att läkares försök att göra gott genom att behandla sömnbesvären i vissa fall kan leda till ett större ont. Det finns också risk att preparatanvändning skuldbeläggs just pga beroendeframkallningen. Men då diagnosen insomni är välgrundad och effekterna av sömnbesvären allvarliga är det rimligt att acceptera vissa biverkningar, åtminstone så länge det inte finns riskfria alternativ. Även om patienten inte utvecklar beroende kan det finnas svårigheter då behandling avslutas. Inte sällan finns negativa effekter på insomning, sömntid och sömnkvalitet då behandling avslutas. I vissa fall blir besvären större än de var innan medicineringen påbörjades.

De mest verksamma typerna av läkemedel mot sömnbesvär tycks också ha mest biverkningar. Om det är så finns det vid behandling av sömnbesvär en generell intressekonflikt mellan att få så stor positiv behandlingseffekt som möjligt och att minimera biverkningarna. Detta medför att läkare ibland ordinerar äldre preparat med oklar positiv verkan men där biverkningarna också är mer begränsade. Denna avvägning tycks genuint svår och måste göras från fall till fall.

Sammanfattningsvis är det inget självklart val att behandla sömnbesvär med läkemedel. Visserligen kan besvären ha stora effekter på individens

välbefinnande och möjlighet att fungera i samhället, men många preparat har biverkningar och det finns risk för beroende.

Livsstilsförändringar, autonomi och personlig integritet

En persons beteende och livsstil kan bidra till att sömnbesvär uppstår. Det är i princip möjligt att ändra sin livsföring så att sömnproblemen minskar eller försvinner, även om det kan vara långt ifrån enkelt i praktiken (se psykologiska behandlingar i Kapitel 3.5 samt avsnittet om kognitiv beteendeterapi nedan). Vissa kan dock uppfatta det som integritetskränkande om sjukvården försöker påverka hur de lever sina liv. De kan uppleva det som allt för påträngande redan om vårdpersonal frågar om sådant som mat-, alkohol- och träningsvanor. Om personer med sömnbesvär får information om hur livsstil och vanor kan påverka sömnen kan detta å andra sidan hjälpa dem att få större kontroll över sina liv, dvs deras autonomi ökar. Dessutom kan bättre sömn främja både deras hälsa och välbefinnande. Respekt för patientens autonomi kräver dock att patienterna själva får avgöra om de vill fortsätta leva som förut, med risk för fortsatta sömnbesvär, eller om de vill åstadkomma en förändring som kan leda till att de sover bättre.

Det är inte självklart att det är sjukvårdens uppgift att försöka styra människors liv i riktning mot ett mer hälsosamt leverne. En viss vald livsstil kan av individen uppfattas som en viktig identitetsfråga. Att då ändra sina vanor för att främja sömnen kan vara nog så omvälvande. Även om personens vanor inte är djupt förankrade i en vald livsstil kan det uppfattas som svårt, olustigt och icke önskvärt att förändra vanorna. Förebyggande insatser och livsstilsförändringar som behandling skjuter dessutom över mer av ansvaret på patienterna. Detta är inte alltid uppskattat. Å andra sidan är det väsentligt att sjukvården kan klargöra vissa samband för patienten, inte minst att det kan vara svårt att kombinera en viss livsstil med önskan om att bli av med sömnbesvären.

För vissa patientkategorier kan det bli aktuellt att ta ställning till om patienten är beslutskapabel avseende sin behandling. Långvarig sömnlöshet kan tänkas orsaka depression som gör patienten uppgiven och oförmögen att lyfta sig ur sin belägenhet. Behandling av sömnbesvär

kan ses som särskilt motiverat då det främjar välbefinnande och hälsa samtidigt som det stärker patientens förmåga till autonomt beslutsfattande genom att ge orken tillbaka och därmed möjligheter för patienten att leva sitt liv så som han eller hon önskar.

För vissa medicinska behandlingar tycks placeboeffekten vara stor. Det gäller bl a behandling med hypnotika. Vissa uppskattar placeboeffekten vid sådan behandling till 50 procent av den totala behandlingseffekten. Kontrollerade studier där man jämför ett preparat med placebo har visat att de som fick placebo också fick en positiv behandlingseffekt. Man kan diskutera om man bör informera patienter om behandlingens placeboeffekt och i så fall hur. Å ena sidan är ju den etablerade synen på informerat samtycke att patienten ska bli informerad om tillgängliga behandlingsalternativ för att därefter ta ställning till den föreslagna behandlingen. Å andra sidan kan detta minska den positiva behandlingseffekt som placeboeffekten innebär.

Rättviseaspekter

Eftersom sömnbesvär är ojämnt fördelade och är vanligare bland svaga grupper kan behandling av sömnbesvär minska de skillnader som finns i fördelningen av välbefinnande i samhället.

Det är särskilt vanligt med sömnproblem bland äldre. Enligt praxisundersökningen var 60 procent av de tillfrågade patienter med sömnbesvär över 65 år, och en ansenlig andel använder sömnmedel mer eller mindre kontinuerligt. Ändå finns en risk att sömnproblem hos äldre ges låg prioritet genom att uppfattas som något som följer med hög ålder och som det därför inte tjänar någonting till att försöka behandla. Det är riktigt att sömnmönstret förändras när vi blir äldre, med mer ytlig sömn. Därav följer dock varken att det är meningslöst att behandla eller att man bör avstå från att göra det. Det är av rättvise-skäl viktigt att även dessa patienter får sina behov av diagnos, behandling och uppföljning tillgodosedda.

Även yngre med sömnproblem riskerar underbehandling, men av andra skäl. Eftersom det finns en risk för beroende av sömnmedel är sjukvården

särskilt restriktiv när det gäller att skriva ut sömnmedel till unga. Man vill helt enkelt undvika att åstadkomma ett större ont i försöken att göra gott. Det framstår som rimligt att låta beroendenaspekten väga tyngre för en ung patient än för en åldring då beroendet för unga kan leda till problem en stor del av livet medan den potentiella skadan för de äldre tycks avsevärt mindre. Denna restriktiva hållning riskerar dock att leda till att vissa unga med sömnproblem istället försöker hantera sina sömnproblem på annat sätt, exempelvis genom hög konsumtion av alkohol, vilket kan leda till alkoholberoende.

Det går heller inte att bortse från genusaspekter på behandling av sömnproblem, då sömnbesvär är ojämnt fördelade mellan kvinnor och män. Enligt praxisundersökningen var 69 procent av patienterna med sömnbesvär kvinnor och enligt officiell statistik konsumerar kvinnorna mer sömnmedel än män. Det är inte belagt i vilken utsträckning dessa skillnader har fysiologiska respektive sociala förklaringar.

Förmågan att beskriva sina sömnbesvär kan variera mellan olika personer, bl a beroende på skillnader i språkliga och kognitiva färdigheter. Det är viktigt att uppmärksamma detta, så att sömnbesvär i görligaste mån hanteras enligt samma medicinska principer oavsett förmåga att beskriva symtom och önskemål om behandling.

Etiska och sociala aspekter på projektets slutsatser: exemplet KBT

Kognitiv beteendeterapi (KBT) har på senare år vuxit fram som ett alternativ till läkemedelsbehandling av sömnbesvär. KBT är en form av psykoterapi som försöker öka människors välbefinnande och hjälpa dem att bli av med problem genom att förändra tanke- och beteendemönster som har negativa effekter för individen. KBT är en relativt ovanlig behandlingsform för sömnproblem i Sverige, men tycks bli vanligare. Enligt praxisundersökningen var det 8 procent av de svarande som ofta behandlar sömnbesvär med KBT och 24 procent som gör det ibland. Vi ska här belysa KBT-behandling av sömnbesvär som alternativ till läkemedelsbehandling och samtidigt kortfattat illustrera hur etisk analys kan gå till.

En etisk analys kan struktureras kring följande frågor [4,5]:

1. Vad är det etiska problemet?
2. Vilka berörs (patienten, familjen, arbetsgivare/kolleger, samhället)?
3. Vilka intressen, värden och principer står på spel?
4. Vad är relevanta fakta för det beslut som ska fattas?
5. Vilka är handlingsalternativen?
6. Vad skulle respektive handlingsalternativ föra med sig (i sig, konsekvenser)?
7. Vad ger en sammanvägning av för- och nackdelar med respektive alternativ för slutsats: vad bör göras?

Givet att vi redan noterat vikten av att behandla sömnbesvär är det etiska problemet här hur man ska hantera KBT som behandlingsalternativ, där övriga alternativ är behandling med olika typer av läkemedel. Då KBT syftar till beteendeförändringar kan man tänka sig att det i större utsträckning påverkar familj och nära vänner än läkemedelsalternativen, men det är svårt att se att denna påverkan spelar någon större roll, annat än om närstående också har sömnproblem och därför kan dra lärdom av behandlingen. Samma typer av intressen står på spel som vid läkemedelsbehandlingar, men bakom KBT och läkemedelsbehandling finns förstås olika producentintressen, psykologer respektive läkemedelsindustrin.

De studier som finns pekar sammantaget på att KBT-behandling kan ha god och långsiktig effekt på sömnproblem, utan några kända biverkningar [7]. Denna behandlingsform framstår därför som ett gott alternativ till läkemedelsbehandlingar, inte minst i de fall läkemedel inte ger avsedd effekt eller då det finns risk för beroende.

En generell aspekt av KBT-behandlingar är att de riskerar att öka skillnaden mellan socioekonomiskt bättre och sämre ställda patienter pga att inte alla får ta del av eller kan dra fördel av denna behandlingsform. För det första ställs ett antal inklusionskrav på patienter för att komma ifråga, bl a rörande läskunnighet, tid och motivation. För det andra är KBT-behandling av sömnproblem i dagsläget i första hand tillgänglig i storstäderna. För det tredje ges behandling delvis av privata vårdaktörer

där den enskilde individen eller arbetsgivaren står för kostnaderna. Flera faktorer talar med andra ord för att KBT-behandling av sömnbesvär kan leda till ökade skillnader i hälsa och välbefinnande. Finansieringsformer och tillgång kan förstås ändras, medan det kan vara svårare att göra något åt inklusionskraven.

Det råder oklarhet om den samlade effekten av de vanligaste metoderna för behandling av sömnbesvär, men KBT tycks vara ett lovande alternativ. Det kan mycket väl vara så att det har både bäst effekt, är billigast på lång sikt och saknar egentliga biverkningar. Emot KBT kan anföras att det skulle kunna öka skillnaderna i välbefinnande mellan sämre ställda grupper och övriga då utsikterna att dra nytta av KBT är sämst i de sämst ställda grupperna.

6.5 Sammanfattning

Sömnbesvär är förhållandevis vanligt och kan, om det blir långvarigt, leda till svårigheter för den drabbade att sköta sitt arbete, liksom att leva ett fungerande och tillfredsställande socialt liv. Det finns också ett samband mellan sömnbesvär och förhöjd dödlighet. Stora värden står på spel, inte bara ekonomiskt utan också livskvalitetsmässigt. Det finns därför mycket att vinna på framgångsrik behandling och förebyggande åtgärder.

Det finns väsentliga rättviseaspekter att lägga på behandling av sömnbesvär, eftersom dessa drabbar befolkningen olika. Kvinnor och äldre är överrepresenterade, liksom socioekonomiskt svaga grupper. Framgångsrik behandling liksom framgångsrika förebyggande åtgärder kan bidra till att skillnaden i hälsa mellan särskilt utsatta grupper och övriga minskar.

Referenser

1. Kagan S. Normative Ethics (Boulder; Westview Press; 1998.
2. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics, sjätte reviderade upplagan, Oxford University Press; 2009.
3. Gillon R. Ethics needs principles – four can encompass the rest – and respect for autonomy should be “first among equals”. *J Med Ethics* 2003; 29:307-12.
4. Helgesson G. Forskningsetik för medicinare och naturvetare. Lund, Studentlitteratur; 2006.
5. Hermerén G. Kunskapens pris: forskningsetiska problem och principer i humaniora och samhällsvetenskap, andra reviderade upplagan. Stockholm, Humanistisk-samhällsvetenskapliga forskningsrådet (HSFR); 1996.
6. Earle S, Letherby G (red.). The sociology of healthcare: a reader for health professionals. Palgrave Macmillan, Basingstoke; 2008.
7. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger JD, Espie CA, Lichstein KL. Psychological and behavioral treatment of insomnia: Update of the recent evidence (1998–2004). *Sleep* 2006;29:1398-414.

7. Hälsoekonomiska aspekter¹

7.1 Evidensgraderade resultat

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för slutsatser om de utvärderade metodernas kostnadseffektivitet (⊕○○○).

7.2 Bakgrund

De samhällsekonomiska kostnaderna för sömnbesvär har i Kapitel 1 uppskattats till cirka 3 miljarder kronor per år (2008), varav 1 miljard direkta, vårdrelaterade kostnader och 2 miljarder indirekta kostnader, hänförliga till produktionsbortfall pga sömnbesvär. Det framhölls också att dessa kostnadsuppgifter är av begränsat intresse ur ett utvärderingsperspektiv eftersom de inte säger någonting om relationen mellan olika tänkbara åtgärders kostnader och effekter. De bidrar med andra ord inte till att besvara den centrala hälsoekonomiska frågeställningen om olika behandlingsmetoders kostnadseffektivitet. Svaret på denna fråga måste istället sökas i hälsoekonomiska utvärderingar, så kallade kostnads-effektanalyser. Metodiken för sökning och bedömning av sådana studier har beskrivits i Kapitel 2.

Tillgången på hälsoekonomiska utvärderingar rörande behandling av sömnbesvär hos vuxna är dessvärre mycket begränsad. Endast en studie av tillräcklig relevans har identifierats [1]. Den bedömdes dock vara av låg kvalitet. Det har därför ansetts angeläget att göra egna beräkningar i form av modellanalyser. I en modellanalys kombineras data från olika källor för att ge bästa möjliga kunskapsunderlag. Dessutom kan en modell extrapolera data för att beräkna kostnader och effekter under en längre tidsperiod. En modellanalys blir dock aldrig bättre än vad

¹ Detta kapitel har på SBU:s uppdrag, och i samråd med projektgruppen, skrivits av Thor-Henrik Brodtkorb och Thomas Davidson, hälsoekonomer vid Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi (CMT); Linköpings universitet.

kvaliteten på de data som inkluderas tillåter och resultaten av analysen måste därför tolkas med försiktighet.

Här ges först en kort introduktion till hälsoekonomiska analyser.

7.3 Hälsoekonomiska analyser

I en kostnadseffektsanalys beräknar man den extra (marginella) kostnad som uppstår till följd av en behandling jämfört med en annan, och ställer denna i relation till den extra (marginella) effekt som uppnås. Detta uttrycks ofta som en kvot, kallad inkrementell kostnadseffektskvot (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER), som alltså beskriver merkostnaden per vunnen effektenhet. Det vanligaste effektmåttet är kvalitetsjusterade levnadsår (Quality Adjusted Life-Years, QALY), som kombinerar antalet vunna levnadsår med en värdering av livskvaliteten (QALY-vikt) under dessa år. QALY-vikten mäts på en skala mellan 0 och 1, där 0 är lika med död och 1 är lika med perfekt hälsa. Effekten av behandling mäts alltså med avseende på såväl livskvalitet som livslängd. Ett år med perfekt hälsa (QALY-vikten lika med 1) är likvärdigt med två år med en QALY-vikt på 0,5.

Om exempelvis en viss behandling B kostar 20 000 kronor mer än behandling A men samtidigt har en effekt som leder till 0,05 fler QALY kan detta illustreras i en kostnadseffektkvot, ICER.

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnad}_B - \text{Kostnad}_A}{\text{Effekt}_B - \text{Effekt}_A} = \frac{60\,000 - 40\,000}{0,85 - 0,80} = 400\,000$$

Enligt detta exempel kostar det 400 000 kronor att vinna ett QALY genom behandling B istället för A. Detta resultat ger inte direkt svar på om B är en kostnadseffektiv behandling jämfört med A. Det beror på samhällets betalningsvilja för ett vunnet QALY. Om denna kan antas uppgå till 400 000 kronor eller mer ses behandling B i detta exempel som kostnadseffektiv, men inte annars. I Sverige finns inget fastställt

värde på ett QALY. Socialstyrelsen har dock i sitt arbete med nationella riktlinjer för olika sjukdomsområden använt sig av vissa gränsvärden, där t ex en kostnad per QALY under 500 000 kronor betecknas som ”måttlig” [2].

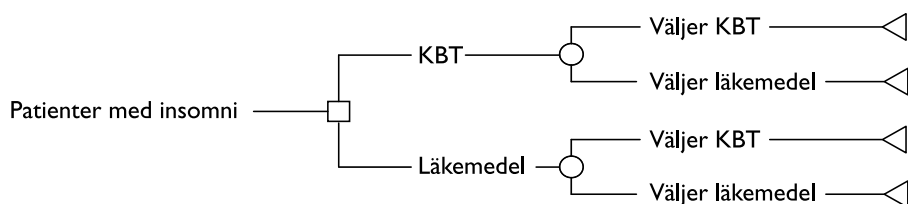
7.4 Kostnadseffektsanalys av kognitiv beteendeterapi (KBT) jämfört med läkemedel vid behandling av insomni

Som ovan nämnts har endast en hälsoekonomisk studie av tillräcklig relevans påträffats [1]. Denna handlar om kognitiv beteendeterapi som alternativ till läkemedelsbehandling, vilket expertgruppen ansett som en viktig och intressant frågeställning [3].

Den identifierade studien är en hälsoekonomisk modellanalys baserad på brittiska förhållanden som undersökte om KBT kunde vara ett kostnads-effektivt alternativ för patienter med primär insomni som tidigare hade behandlats med läkemedel. Studien, som är den enda som analyserat både resursutnyttjande och QALY-vikter i en jämförelse mellan KBT och läkemedel, har dock vissa metodologiska brister och resultaten av den ska därför tolkas med försiktighet. I brist på andra studier används denna studie ändå som en utgångspunkt för den egna hälsoekonomiska analysen, som kompletterades med svenska data för att göra en analys avseende svenska förhållanden.

I analysen uttrycks effekterna i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och kostnaden per vunnet QALY för KBT jämfört med läkemedelsbehandling beräknas. Beräkningarna utgår från en hypotetisk grupp patienter med insomni (se Figur 7.1). En modellanalys är alltid en förenkling av verkligheten och alla händelser och variationer i en behandling kan därför inte tas med. Denna modell är ett beslutsträd som delas upp i två grenar – behandling med KBT respektive behandling med läkemedel (zopiklon). I båda alternativen har en möjlighet för patienterna att byta behandling byggts in, t ex om de inte är lämpade för KBT eller inte vill genomgå en sådan behandling. På motsvarande sätt finns det patienter som inte vill ta läkemedel, t ex på grund av oro för beroende eller biverkningar. I båda alternativen får patienterna då den andra behandlingen.

De kostnader och effekter som detta för med sig räknas till den behandling de börjar med, en så kallad "intention to treat"-ansats.



Figur 7.1 Beslutsträdets struktur.

Beräkningen av kostnader och effekter för KBT jämfört med läkemedel hos patienter med insomni bygger på en rad antaganden och därför analyseras flera alternativa scenarier. Snarare än att skatta den absoluta kostnadseffektiviteten visar dessa analyser ett ungefärligt värde på kostnadseffektskvoten givet de antaganden som har gjorts i analysen.

Kostnader

Omfattningen av KBT och kostnaden för denna behandling vid sömnbesvär kan variera. Baserat på uppgifter (personlig kommunikation) från fyra mottagningar genomgår patienterna i genomsnitt åtta behandlingssessioner à 45 minuter². Spridningen är dock stor, mellan 4 och 16 sessioner. Kostnaden per session varierar från 800–1 200 kronor. Om man antar att behandlingen omfattar åtta sessioner till en kostnad av 1 000 kronor per session blir alltså kostnaden för en KBT-behandling 8 000 kronor.

Morgan och medarbetare har beräknat vilka resurser i form av vårdbesök och läkemedel som tas i anspråk för patienter i de två olika behandlings-

² De mottagningar som svarat är: Stockholms KBT Praktik, We Mind, PBM Sweden AB samt Psykologpartners [4–6].

formerna under sex månader (se Tabell 7.1) [1]. Genom att multiplicera med svenska kostnader för respektive resurs kan den totala kostnaden beräknas. I modellen extrapoleras sedan dessa data för att beräkna kostnaderna på något längre sikt.

Tabell 7.1 Resursinsats under 6 månaders behandling.

	KBT	Läkemedel
Procentuell andel läkemedel i relation till maximalt utskrivet till patienten (daglig dos)	0,44 (SE 0,06)	0,77 (SE 0,09)
Antal besök hos allmänläkare	3,13 (SE 0,59)	4,03 (SE 0,89)
Övriga besök i primärvård	1,02 (SE 0,79)	1,55 (SE 1,14)

Källa: Morgan och medarbetare [1].

KBT = Kognitiv beteendeterapi; SE = Standardfel ("standard error")

Eftersom maximal förskrivning av sömnläkemedel i Sverige är 1 dos per dygn så kan KBT-gruppen förväntas använda 80 doser under 6 månader ($0,44 \times 182,5$) och läkemedelsgruppen 141 doser ($0,77 \times 182,5$).

En förpackning med 30 stycken 7,5 mg zopiklon kostade 37,50 kronor 2009 [7]. Priset per tablett blir därmed 1,25 kronor. Årskostnaden för läkemedel blir då 200 kronor ($1,25 \times 365 \times 0,44$) för KBT-gruppen och 351 kronor ($1,25 \times 365 \times 0,77$) för läkemedelsgruppen. Ett besök hos en allmänläkare kostar 1 790 kronor och övriga besök i primärvården 595 kronor [8]. Den årliga kostnaden för KBT-gruppens besök hos allmänläkare blir därför 11 205 kronor ($1 790 \times 3,13 \times 2$) och för övriga besök i primärvården 1 214 kronor ($595 \times 1,02 \times 2$). För läkemedelsgruppen blir motsvarande kostnader 14 427 kronor ($1 790 \times 4,03 \times 2$) respektive 1 845 kronor ($595 \times 1,55 \times 2$). De årliga kostnaderna per patient presenteras i Tabell 7.2.

Tabell 7.2 Årliga kostnader per patient (SEK).

	KBT	Läkemedel
KBT	8 000	–
Läkemedel	200	351
Besök hos allmänläkare	11 205	14 427
Övriga besök i primärvård	1 214	1 845
Summa direkta kostnader	20 619	16 623
Produktionsbortfall	40 000 (+5 000)	50 000

KBT = Kognitiv beteendeterapi

Patienter med sömnbesvär blir ofta mindre produktiva i sitt arbete och detta ska i princip beaktas om analysen ska ha ett samhällsperspektiv. Det saknas dock data avseende omfattningen av produktionsbortfall. Därför omfattar modellanalysen produktionsbortfall endast i form av känslighetsanalys med alternativa scenarier, och värdet av produktionsbortfallet är grovt skattat. Baserat på en medellön på 25 800 kronor plus sociala avgifter motsvarar en dags frånvaro en indirekt kostnad på cirka 1 700 kronor [9].

För att få fram relevanta skattningar av produktionsbortfallet har liknande tillståndets påverkan på produktionsbortfall undersökts. I en studie som analyserade kostnader för nocturi³ beräknades produktionsbortfallet till följd av lägre effektivitet till 12,32 procent, vilket motsvarar omkring 30 dagar om året [10]. Baserat på dessa resultat har det antagits att även obehandlad insomni bidrar till ett produktionsbortfall på 30 dagar om året, vilket motsvarar cirka 50 000 kronor (30 x 1 700). För att visa på produktionsbortfallets betydelse med avseende på kostnadseffektivitet har det i modellen antagits att KBT minskar produktionsbortfallet med motsvarande sex dagar om året jämfört med läkemedel. Detta medför en minskning av produktionsbortfallet på omkring 10 000 kronor

³ Nocturi är att tvingas gå upp för att kissa en eller flera gånger under natten.

(6 x 1 700). I modellen görs också antagandet att ett produktionsbortfall motsvarande tre dagar (5 000 kronor) uppstår pga den tid som själva KBT-behandlingen tar.

Effekter

Genomgången av den medicinska litteraturen inom ramen för projektet har visat att KBT har lika bra effekt som läkemedel för patienter med insomni. De flesta av dessa studier redovisar dock enbart direkt sömnrelaterade effektmått. Dessa är inte lämpade för hälsoekonomiska analyser och effektdata har därför hämtats enbart från studien av Morgan och medarbetare [1]. Enligt den studien visade sig KBT efter 12 månader leda till signifikant förbättrad sömnlåten och sömneffektivitet, men inte längre total sömntid. Man använde sig även av hälsorelaterad livskvalitet (SF-36) för att beräkna QALY-vikter, vilka har använts som effektmått i denna analys. Efter sex månader var QALY-vikten högre för patienter som genomgått KBT än för patienter som fortsatt med läkemedelsbehandling. Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant [1].

QALY-vikterna som inkluderats i modellen presenteras nedan i Tabell 7.3. Patienter med sömnbesvär antas ha en QALY-vikt på 0,75.

Tabell 7.3 QALY-vikter som använts i modellenanalysen.

	KBT	Läkemedel
QALY-vikt (0–6 månader)	0,750	0,750
QALY-vikt (6 månader)	0,774	0,736

Källa: Morgan och medarbetare (2004) [1].

KBT = Kognitiv beteendeterapi; QALY = Kvalitetsjusterat levnadsår

I grundanalysen antas att 75 procent av patienterna väljer den erbjudna behandlingen. I känslighetsanalyser testas även alternativen 25 procent, 50 procent samt 100 procent. Detta påverkar dock endast nivån på kostnader och effekter, inte kostnadseffektiviteten. Skälet till att kost-

nadseffektiviteten inte påverkas är att de patienter som väljer att byta behandling antas göra detta redan innan den först erbjudna behandlingen påbörjats.

Kostnader och effekter har i grundanalysen studerats under ett år och därför har varken kostnader eller effekter diskonterats. I de analyser som sträcker sig över två år har framtida kostnader och effekter diskonterats med en räntesats på 3 procent, i enlighet med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd [11].

Kostnadseffektivitet

Grundanalysen har gjorts på ett års sikt och med antagandet att de effekter som uppnåtts efter sex månader är bestående. Indirekta kostnader (produktionsbortfall) har inte inkluderats i grundanalysen. Under ett år förväntas KBT enligt modellanalysen kosta cirka 2 000 kronor mer än läkemedelsbehandling (19 619–17 620) och leda till 0,009 extra QALY (0,757–0,748). Kostnaden per vunnet QALY blir därför 222 111 kronor $(19\ 619 - 17\ 620) / (0,757 - 0,748)$. Se Tabell 7.4. I relation till Socialstyrelsens gränsvärden för kostnad per QALY skulle KBT alltså medföra en måttlig kostnad per vunnet QALY, och troligen uppfattas som kostnadseffektiv [2].

Tabell 7.4 Kostnadseffektiviteten av KBT, grundanalysen.

Scenarier	Kostnader (kr)		QALY		Kostnad per vunnet QALY (kr)
	KBT	Läke-medel	KBT	Läke-medel	
1 år	19 619*	17 620**	0,757	0,748	222 111

* $0,75 \times 20\ 619 + 0,25 \times 16\ 623$.

** $0,75 \times 16\ 623 + 0,25 \times 20\ 619$.

KBT = Kognitiv beteendeterapi; QALY = Kvalitetsjusterade levnadsår

Kostnadseffektiviteten av KBT vid alternativa scenarier presenteras i Tabell 7.5. I ett längre tidsperspektiv och med antagande om bestående effekter sjunker kostnaden per vunnet QALY. Efter två år förväntas kostnaden per vunnet QALY ha minskat till 2 066 kronor. När indirekta kostnader (produktionsbortfall) inkluderas i beräkningen visar analysen att KBT ger såväl bättre effekt som lägre kostnader (ICER = -52 696 kronor).

En viktig parameter i analysen är det mått på livskvalitet (QALY) som inkluderats. I studien av Morgan och medarbetare noterades en liten, ej statistiskt signifikant, skillnad i QALY-vikt mellan de patienter som fick KBT och de som fick läkemedel [1]. Om denna skillnad antas vara ännu mindre så försämras kostnadseffektiviteten för KBT. I tabellen nedan blir kostnaden per vunnet QALY mellan 420 923 och 841 846 kronor.

Tabell 7.5 Kostnadseffektivitet av KBT, alternativa scenarier.

Scenarier	Kostnader		QALY		Kostnad per vunnet QALY
	KBT	Läke-medel	KBT	Läke-medel	
2 år	32 825	32 768	1,498	1,470	2 066
1 år, inklusive produktionsbortfall	65 860	66 360	0,757	0,748	-52 696 (Dominant)
1 år, 50 procent av grundanalysens skillnad i QALY	19 619	17 620	0,753	0,749	420 923
1 år, 25 procent av grundanalysens skillnad i QALY	19 619	17 620	0,752	0,749	841 846

KBT = Kognitiv beteendeterapi; QALY = Kvalitetsjusterade levnadsår

Som ovan nämnts påverkas inte kostnadseffektkvoterna av hur stor andel som väljer KBT respektive läkemedel eftersom kostnader och effekter påverkas i samma grad. Det påverkar dock nivån på kostnaderna och effekterna.

7.5 Diskussion

Analysen tyder på att merkostnaden för KBT vid insomni är rimlig i förhållande till den extra effekten på patienternas livskvalitet, jämfört med läkemedelsbehandling. Om effekterna av KBT kvarstår under längre tid än ett år blir kostnaden per vunnet QALY väsentligt lägre. De långsiktiga effekterna av KBT är dock osäkra. Inklusion av indirekta kostnader (produktionsbortfall) i analysen skulle troligen gynna KBT-alternativet, men även här saknas underlag. På senare tid har KBT-behandling även börjat ges via internet och detta medför lägre kostnader. Det finns dock ännu inte någon studie av om KBT via internet ger samma effekter som konventionell KBT.

Det finns betydande osäkerheter i denna analys. Detta beror främst på bristen på vetenskapligt faktaunderlag, men även på att de studier som finns inte använt effektmått som är direkt användbara för ekonomiska analyser. En viktig parameter i analysen är de QALY-vikter som använts, där skillnaden mellan behandlingarna inte var statistiskt signifikant. Här har de uppmätta medelvärdeskillnaderna använts. De alternativa scenarierna har visat att detta är av avgörande betydelse för kostnadseffektiviteten. Om ingen skillnad i effekt (QALY-vikt) finns mellan de patienter som får KBT och de som får läkemedel, så är KBT inte en kostnadseffektiv behandling.

Det kan vara så att det finns en skillnad i förväntningar och motivation mellan patienter som väljer KBT och de som väljer läkemedel. Om patienten vet att effekten av KBT växer fram under längre tid, och att läkemedel ger effekt nästan omedelbart efter intag, kan förväntningarna på läkemedel vara större och mer positiva än på KBT. En patient som väljer KBT kan därför förväntas vara mer välmotiverad för en omfattande, krävande och långvarig behandling.

Vissa kostnader har inte kunnat inkluderas i denna analys. Det gäller exempelvis kostnader för resor till och från behandlingen. Vanligen är resekostnaden högre för dem som får KBT. Inte heller ingår kostnader för olycksfall relaterade till sömnbesvär och behandling av sömnbesvär [12].

Utöver patientens motivation kan även åldern påverka valet av behandling. Flertalet studier rörande KBT gäller yngre vuxna med intakta kognitiva förmågor och språkfärdigheter, medan sömnmedel är vanligast bland äldre. Hos äldre är dessutom nokturi den vanligaste orsaken till störd sömn. Sömnmedel liksom naturlig sömn minskar antalet nokturi-episoder, men någon motsvarande effekt har inte visats och kan inte förväntas av KBT. Ytterligare en aspekt i relation till patientens ålder är hanterandet av indirekta kostnader (produktionsbortfall). Om dessa inkluderas i analysen tenderar resultaten att missgynna äldre patienter. I denna analys har ingen uppdelning gjorts av patienterna efter ålder. I studien av Morgan och medarbetare var medelåldern på patienterna 65 år, med en variation från 31 till 92 år [1].

Sammanfattningsvis tyder analysen på att KBT kan vara ett kostnads-effektivt alternativ till läkemedelsbehandling vid insomni. Fler studier av god kvalitet som jämför KBT och läkemedel över längre tid och som tar hänsyn till såväl effekter som direkta och indirekta kostnader behövs dock innan säkra slutsatser kan dras.

Referenser

1. Morgan K, Dixon S, Mathers N, Thompson J, Tomeny M. Psychological treatment for insomnia in the regulation of long-term hypnotic drug use. *Health Technol Assess* 2004;8:iii-iv, 1-68.
2. Socialstyrelsen, Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård Bilaga 3 till beslutsstödsdokument – Metod, (2008). www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/8592/2008-102-7_20081027_bilaga_8.pdf.
3. Stockholms KBT. 2009.
4. PBM Sweden AB, 2009. www.pbm.se.
5. Psykologpartners, 2009. www.psykologpartners.se.
6. We Mind, 2009. www.wemind.se.
7. Apoteket AB, 2009. www.apoteket.se.
8. Sydöstra sjukvårdsregionen, Priser och ersättningar för Sydöstra sjukvårdsregionen; 2009.
9. Statistiska centralbyrån. Sveriges officiella statistik; 2008.
10. Kobelt G, Borgstrom F, Mattiasson A. Productivity, vitality and utility in a group of healthy professionally active individuals with nocturia. *BJU Int* 2003;91:190-5.
11. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd, LFNAR 2003:2.
12. Engeland A, Skurtveit S, Morland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2007;17:597-602.

8. Nuvarande praxis

8.1 Inledning

Sömnbesvär behandlas, som framgått av tidigare kapitel, i stor utsträckning med läkemedel. Enligt Apotekets försäljningsstatistik uppgick försäljningen av sömnmedel och lugnande medel år 2008 till cirka 260 miljoner kronor (Apotekets utförsäljningspris, AUP), vilket motsvarar 170 miljoner dygnsdoser, DDD. Cirka två tredjedelar av den försålda volymen var så kallade bensodiazepinbesläktade preparat, främst zopiklon och zolpidem. Det mest sålda enskilda läkemedlet var dock propiomazin (Propavan), med 45 miljoner DDD [1].

Sömnmedelsförbrukningen ökar med åldern vilket framgår av nedanstående tabell som visar förbrukningen baserat på antal förskrivna recept under 2008. De medel som används i särskilda boenden och på sjukhus ingår inte i tabellen.

Tabell 8.1 Sömnmedel och lugnande medel. Siffrorna för totalkostnaden något avrundade.

Åldersgrupp	Kön	Antal patienter	DDD/ 1 000 inv/dag	Totalkostnad, tkr
45–64	Man	88 137	51,33	31 996
	Kvinna	151 960	82,74	54 410
	Totalt	240 097	66,91	86 406
65–74	Man	46 527	83,51	16 770
	Kvinna	85 804	131,59	29 815
	Totalt	132 331	108,31	46 585
75+	Man	75 528	154,54	27 169
	Kvinna	167 036	218,12	59 516
	Totalt	242 564	193,07	86 686

Källa: Sveriges officiella statistik, 2008 [2].

För att få en uppfattning om hur sömnbesvär hos vuxna (18 år och äldre) utreds och behandlas i primärvården skickades i december 2008 en enkät till 600 slumpvis utvalda allmänläkare (medlemmar i Svensk förening för allmänmedicin, SFAM). Enkäten omfattade frågor om förekomst av sömnbesvär och tillgängliga behandlingsalternativ, samt frågor för att belysa läkarnas intresse för, och attityder till sömnbesvär (se Bilaga 4). Den besvarades anonymt och svarsfrekvensen uppgick till 58,7 procent. Nedan sammanfattas resultatet av enkäten.

8.2 Förekomst av sömnbesvär på primärvårdsmottagningar

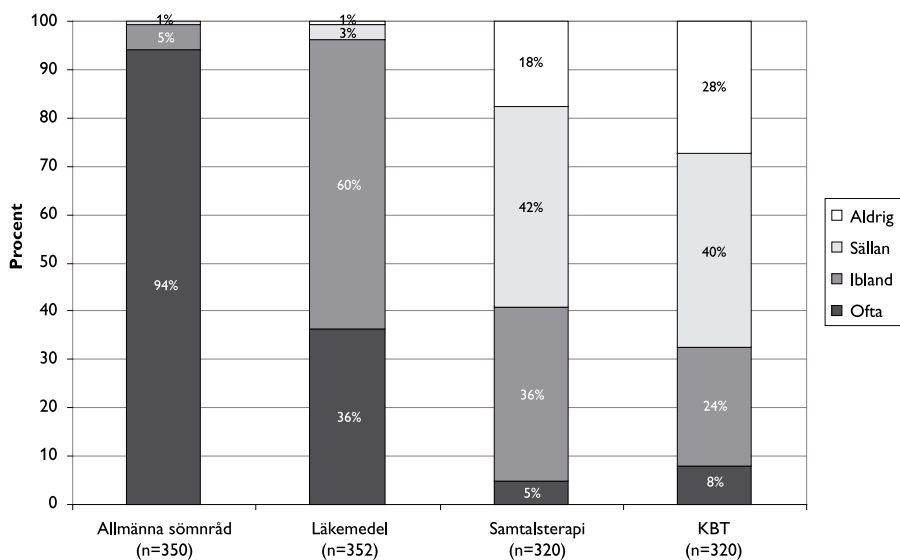
Drygt två tredjedelar av läkarna uppgav att de under en vanlig arbetsvecka (omräknad till heltid) hade kontakt med minst två patienter som ville ha råd eller behandling med anledning av sina sömnbesvär. Sextio procent av patienterna var över 65 år och 69 procent var kvinnor.

8.3 Utredning och remissinstanser

Som regel görs en bedömning av patientens sömnbesvär genom samtal (99 procent). Cirka 16 procent av läkarna använde sömndagbok. Lika många uppgav att de hade möjlighet att remittera till sömnspecialist men bara 5 procent att de utnyttjade den möjligheten. Relativt många uppgav dock att de utnyttjade möjligheten att remittera eller hänvisa till andra personalkategorier, såsom sjukgymnast (62 procent), kurator (67 procent) och psykolog (50 procent). Observera att flera alternativ kunde markeras.

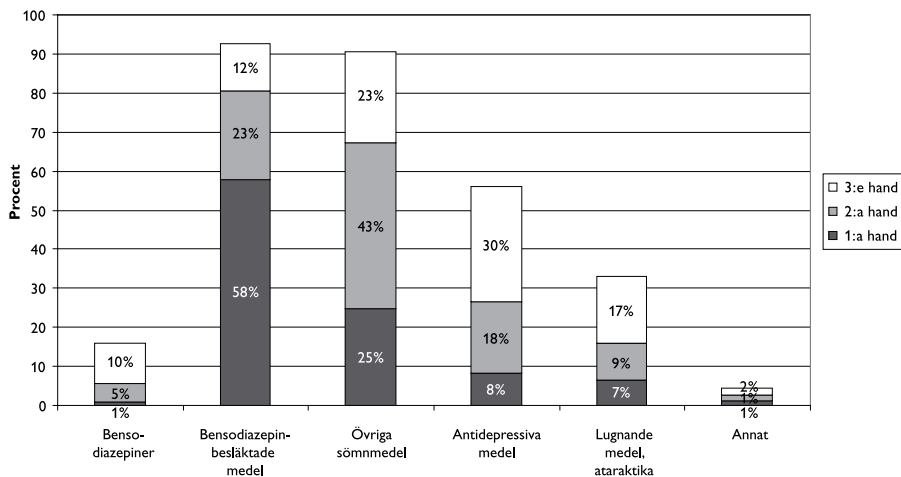
8.4 Behandling av sömnbesvär

Praktiskt taget alla svarande (94 procent) uppgav att de ofta gav allmänna sömnråd till patienterna. Se Figur 8.1. Nästan alla läkare uppgav också att de skriver ut läkemedel mot sömnbesvären, ofta (36 procent) eller ibland (60 procent). Detta bekräftas av svaren på frågan om handläggning av sömnbesvär där 95 procent uppgav att läkemedel ordineras. Samtalsterapi och kognitiv beteendeterapi (KBT) var mindre vanligt (41 respektive 32 procent angav att detta förekom ”ofta” eller ”ibland”).



Figur 8.1 Hur behandlas sömnbesvär?

De läkemedel som enligt uppgift vanligen förskrivs var i första hand bensodiazepinbesläktade preparat såsom zolpidem, zopiklon och zaleplon. Se Figur 8.2. Dessa preparat valdes av 58 procent av läkarna medan bensodiazepiner var förstahandsval i endast en procent av fallen. En av sex läkare (16 procent) uppgav att de ordinerar preparat inom bensodiazepingruppen vid sömnbesvär. Två tredjedelar skrev i första eller andra hand ut ”övriga sömnmedel”, främst propiomazin (Propavan) och antihistaminer. Drygt hälften av läkarna uppgav att de även kunde tänka sig att ordinera något depressionsläkemedel vid sömnbesvär. Lugnande och ataraktika skrevs ut av 33 procent.



Figur 8.2 Vilka läkemedel ordineras oftast?

Bedömningen var att sömnbesvären i sig sällan (59 procent) eller aldrig (32 procent) ger en så stor påverkan på arbetsförmågan att sjukskrivning blir nödvändig.

Två tredjedelar av läkarna planerade uppföljning av ordinerad behandling, genom telefonkontakt, planerat återbesök eller med hjälp av annan personal. En tredjedel svarade att patienten fick rådet att återkomma vid behov.

8.5 Distriktsläkares attityder till sömnbesvär

Nästan alla svarande (97 procent) instämde helt eller delvis i påståendet att sömnbesvär ofta är långvariga och alltid måste tas på allvar. Lika många instämde helt eller delvis i att sömnbesvär är en vanlig orsak till andra hälsoproblem.

En mycket hög andel (87 procent) bedömde den förväntade långsiktiga effekten av KBT som mycket eller ganska god. Motsvarande andelar för samtalsterapi var 71 procent, för sömnmedel 53 procent och för allmänna sömnråd 54 procent.

Mer än nio av tio svarande ansåg att sömnmedel kan skapa beroende och 31 procent ansåg att ”sömnmedel är mer negativt för hälsan än vad dålig sömn är”. Cirka 60 procent instämde helt eller delvis i påståendet att ”vid vissa sömnbesvär är arbetsförmågan så nedsatt att sjukskrivning blir nödvändig”.

8.6 Diskussion

Enkäten visar att sömnbesvär är vanligt förekommande bland primärvårdens patienter och att läkarna anser att det är ett problem som kan bidra till annan ohälsa och därför måste tas på allvar. Det framkom också att behandlingen av sömnbesvär framför allt är farmakologisk trots att distriktsläkarna ansåg att annan form av behandling (KBT och samtalsterapi) har bättre långsiktig effekt. En förklaring till detta kan vara att tillgången på terapeuter som kan ge KBT är mycket begränsad, och ojämnt fördelad över landet.

Eftersom många primärvårdsläkare känner sina patienter väl, framför allt de patienter som har kroniska sjukdomar, är det rimligt att läkaren i första hand orienterar sig om patientens aktuella sömnproblem, och inte startar någon omfattande utredning. De kroniska sjukdomarna kan bidra till sömnbesvären, som till stor del inte är primära utan del i annan sjuklighet. I en undersökning där patienter med sömnbesvär rekryterades ur en befolkning visade det sig att endast drygt en femtedel (21,2 procent) hade primär sömnstörning [3]. De flesta hade annan bakomliggande sjuklighet, bl a depressiva besvär. Detta kan möjligen förklara att en ganska stor andel av distriktsläkarna kunde tänka sig att välja depressionsläkemedel för behandling av sömnbesvären. Det kan även förklara att uppföljningen oftast görs via telefonsamtal, ett vanligt sätt att följa upp behandling av patienter med annan sjuklighet och att sjukskrivning inte var vanligt vid enbart sömnbesvär.

Det bör observeras att enkäten endast skickades till medlemmar i SFAM, som utgör cirka 50 procent av distriktsläkarkåren. Även andra än specialister i allmänmedicin är verksamma inom primärvården, såsom AT-läkare, ST-läkare, och mer eller mindre tillfälliga vikarier. Det är också

så att sömnbesvär behandlas på andra håll än i primärvården. En undersökning av läkemedelsförskrivningen i Jämtlands län under åren 2007–2008 visade dock att primärvården stod för 82 procent av alla recept på sömnmedel [4].

Referenser

1. Apotekets försäljningsstatistik; 2008.
2. Statistiska centralbyrån. Sveriges officiella statistik; 2008.
3. Reynolds CF, 3rd, Buysse DJ, Miller MD, Pollock BG, Hall M, Mazumdar S. Paroxetine treatment of primary insomnia in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:803-7.
4. Asplund R. Genomgång av läkemedelsregistrering i Jämtlands läns landsting 2007–2008.

9. Konsekvensanalys av tänkbara praxisförändringar

9.1 Bakgrund

Även om kunskapen om praxis vad gäller behandling av sömnbesvär hos vuxna är bristfällig så finns det mycket som tyder på att dagens behandlingspraxis kan förbättras och bli mer evidensbaserad. Mot bakgrund av den tidigare redovisade praxiskartläggningen och resultaten av litteraturgenomgången är det således önskvärt att vissa praxisförändringar kommer till stånd.

9.2 Vilka praxisförändringar kan förväntas?

Följande är exempel på tänkbara förändringar i praxis som skulle bidra till en mer evidensbaserad behandling av sömnbesvär:

- En förskjutning i läkemedelsförskrivningen från läkemedel som saknar vetenskapligt stöd till sådana som enligt litteraturoversikten har evidens för effekt.
- Ett ökat utbud av psykologiska behandlingsmetoder, främst kognitiv beteendeterapi (KBT).
- Bättre planering och uppföljning av behandlingsinsatserna, särskilt för äldre patienter, bl a genom noggrann undersökning av sömnbesvärens orsaker och konsekvenser, samt uppföljning av effekter på patientens funktionsförmåga under vaken tid.

9.3 Konsekvenser av ändrad praxis

En anpassning av praxis enligt ovanstående punkter kan förväntas ha konsekvenser av skilda slag, medicinska såväl som etiska, sociala och ekonomiska.

Medicinska konsekvenser

Det har konstaterats att en betydande del av förskrivningen av sömnmedel gäller läkemedel utan tillräckligt vetenskapligt stöd för effekt på sömnbesvär. En utfasning av dessa medel till förmån för sådana som visat sig ha starkt vetenskapligt stöd innebär en klart förbättrad vårdkvalitet och sannolikt en ökad nytta av vården för de aktuella patienterna. Om man lyckas i ambitionen att individanpassa behandlingen och bli väga in risken för biverkningar och beroende i det enskilda fallet är mycket vunnet, och onödigt långvariga behandlingar kan undvikas.

KBT framstår som mycket lovande för de patienter som är lämpade för denna behandlingsform. En ökad satsning på utbildning av terapeuter inom detta område skulle rimligen leda till en betydande förbättring i behandlingen av dessa patienter.

Etiska och sociala konsekvenser

De angivna praxisförändringarna kan komma att påverka patienternas autonomi och integritet, liksom fördelningen av vården. I Kapitel 6 har en etisk analys presenterats, som tyder på att KBT kan vara ett gott alternativ till läkemedelsbehandling, inte minst i de fall läkemedel inte ger avsedd effekt eller då det finns risk för beroende. Å andra sidan konstateras också att det finns en risk för att KBT vid sömnbesvär kan leda till ökade skillnader i hälsa och välbefinnande på samhällsnivå, bli beroende på att denna typ av behandling ställer vissa krav på patienterna och att tillgången på terapeuter är ojämnt fördelad över landet.

Ekonomiska konsekvenser

Den tänkta omfördelningen mellan olika läkemedel torde leda till en effektivare och mer kostnadseffektiv behandling. Detta kan dock mycket väl innebära totalt sett ökade kostnader för sömnmedel.

Ett ökat utbud av KBT har ekonomiska konsekvenser av flera slag. Det förutsätter att fler terapeuter utbildas och att denna del av vården organiseras så att den blir mer allmänt tillgänglig. Detta medför ökade kostnader både på kort och lång sikt. För närvarande är KBT vanligen dyrare än läkemedelsbehandling för patienten, såväl i direkta kostnader (patientavgifter och resekostnader) som i indirekta kostnader (arbetsfrånvaro).

Om man lyckas åstadkomma den eftersträvade förbättringen i planering och uppföljning av behandlingsinsatserna är det emellertid fullt möjligt att det kan leda till ekonomiska besparingar till följd av färre ”onödiga” besök, mindre ”överföreskrivning” av läkemedel, etc.

9.4 Diskussion

Det är svårt att bedöma de samlade hälsomässiga, etiska, sociala och ekonomiska konsekvenserna av praxisförändringar av det slag som diskuterats här. Ett mer kvalificerat och individanpassat omhändertagande torde leda till klara förbättringar för de aktuella patienterna. En mer evidensbaserad läkemedelsföreskrivning kan rimligen antas leda till ökad kostnadseffektivitet, vilket dock inte är liktydigt med lägre totalkostnader för sömnmedel. Den förväntade utbyggnaden av KBT förutsätter som framgått en medveten satsning på utbildning av fler terapeuter. Detta är att betrakta som en investering, som förhoppningsvis ger utdelning i form av effektivare vård, men först på längre sikt. Slutligen kan konstateras att de etiska aspekterna på behandling av sömnbesvär är svåranalyserade och det finns flera exempel på konflikter mellan olika etiska principer.

10. Kunskapsluckor, framtida forskningsområden

10.1 Inledning

Den systematiska litteraturgenomgång som gjorts inom ramen för detta projekt har visat på betydande kunskapsluckor. Det har inte varit möjligt att besvara alla de frågor som ursprungligen formulerades. Här ges en sammanfattande redovisning av de kunskapsluckor som identifierats, och slutligen presenteras ett urval av de förslag om framtida forskningsområden som redovisats i tidigare kapitel. Urvalet har gjorts utifrån en bedömning av i vad mån nya forskningsrön kan förväntas påverka klinisk praxis.

10.2 Behandling

Sömnbesvär som inte låter sig botas med egenvård behandlas oftast med läkemedel. På senare år har också psykologiska behandlingsmetoder vunnit insteg, både som enda behandling och i kombination med läkemedelsbehandling. Många patienter efterfrågar alternativmedicinsk eller komplementär behandling för sina besvär. Vilken behandling eller kombination av behandlingar som är bäst varierar från patient till patient. Eftersom de bakomliggande orsakerna till sömnbesvär varierar, behövs kunskap om på vilket sätt behandlingsstrategin bör anpassas till den enskilda patienten och patientgruppen. Andra viktiga frågor som kräver mer forskning är hur länge man lämpligen ska behandla sömnbesvär och hur man bäst avslutar sådan behandling. Kunskapsluckorna rörande psykologisk behandling och kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling gäller framför allt effekterna på dagtidsbesvär, hälsa, livskvalitet, funktionsnedsättning, biverkningar och komplikationer.

10.3 Beroende, missbruk, olycksrisker

Läkemedelsbehandling av sömnbesvär kan också medföra oönskade konsekvenser. Eftersom behandlingen ofta fortsätter under lång tid finns en risk för att patienten utvecklar ett beroende av läkemedel. Kunskapen är begränsad om hur vanligt detta är och om vilka patienter som eventuellt löper högre risk än andra att bli beroende. Eftersom en del av läkemedlen är beroendeframkallande finns en risk att vissa patienter fastnar i ett reellt missbruk, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra hur stor den risken är.

Läkemedel som används för behandling av sömnbesvär har biverkningar som för en del patienter kan vara besvärande. Särskilt hos äldre patienter kan behandlingen med hypnotika innebära en risk för olyckor. Kunskapen om detta problem är dock otillräcklig.

10.4 Vårdorganisation och vådrutiner

Det saknas nästan helt studier som belyser hur vårdorganisation och vådrutiner påverkar förekomsten av sömnbesvär, liksom i vad mån förändrade vådrutiner kan förbättra sömnen.

10.5 Hälsoekonomi

Tillgången på hälsoekonomiska studier inom området är mycket begränsad. Det finns ett behov av producentbundna hälsoekonomiska studier rörande kostnader och effekter av olika metoder för behandling av sömnbesvär.

10.5 Praxis

Närmare analyser behövs av orsakerna till förekommande praxisvariationer för vård av patienter med sömnbesvär. Även konsekvenserna av dessa variationer, liksom hinder och möjligheter att påverka praxis är angelägna områden för framtida studier. Hälso- och sjukvårdens individbaserade läkemedelsregister kan förhoppningsvis ge intressant underlag för belysning av praxis.

10.6 Sammanfattning rörande forskningsbehov

Framför allt följande områden bedöms angelägna för framtida forskning:

- Mått och mätmetoder: Hur ska vi definiera ”god sömn”, t ex i termer av sömnkvalitet, dagtidfunktion, livskvalitet och fysiologiska sömnindikatorer? Hur kan effekterna av olika slags behandling mätas på ett bättre, mer relevant och patientnära sätt?
- Effekter av långtidsbehandling med sömnmedel, särskilt hos äldre personer.
- Effekter av kombinerad farmakologisk och psykologisk behandling vid sömnbesvär.
- Effekter av alternativmedicinsk eller komplementär behandling vid sömnbesvär.
- Risker för biverkningar av olika typer av behandlingar vid sömnbesvär.
- Individanpassade behandlingsstrategier vid sömnbesvär.
- Praxisvariationer i behandlingen av sömnbesvär – orsaker, konsekvenser och påverkansmöjligheter.

11. Ordförklaringar och förkortningar

ADL	”Activity of daily life”, aktivitetsförmåga
Afrodisiaka	Medel som stegrar könsdrift
Aktigrafi	Mätning av sömn med hjälp av en accelerationssensor fäst på handleden, som en klocka
Analgetika	Smärtstillande läkemedel
Anamnes	Sjukhistoria
Antidepressiva	Läkemedel som syftar till att motverka depression
Antihistaminerg	Medel med lugnande verkan
Antikolinerg	Medel med kramplösande verkan
Anxiolytika	Ångstdämpande, lugnande medel
Arteriell	Som hör till artär
Ataraktika	Lugnande medel
Ataxi	Rubbning av samordning av muskelrörelser
Bensodiazepin	Kemiskt ämne med ångstdämpande verkan
Bias	Systematiskt fel

Blindning	Maskering, åtgärder för att hemlighålla vissa centrala omständigheter i en undersökning tills den är avslutad och resultaten ska bearbetas
CNS	Centrala nervsystemet
Cursor	Pekare som indikerar position
Diazepam	Ångstdämpande medel
Diazepam-ekvivalenter	Ämnen som kan ersätta diazepam med likvärdig effekt
Diskontera	Omräkning av kostnader eller effekter till en viss bestämd tidpunkt
Divergerande	Särgående, spridning
DSM-IV	”Diagnostic and statistical manual of mental disorders”, psykiatriskt diagnossystem
DSM-IV-TR	”Diagnostic and statistical manual of mental disorders”, psykiatriskt diagnossystem, senaste reviderade upplagan
DSST	”Digital-symbol-substitution test”, där uppgiften gäller att ersätta en symbol med en siffra enligt en kodnyckel
DST	”Digit Span” som speglar hur många siffror i sekvens som kan lagras i korttidsminnet
Duration	Varaktighet i tid
Dystymi	Nedstämdhet
EEG	Hjärnvågor (elektroencefalografi)

Ekvipotenta	Med samma styrka
EMG	Muskelspänning (elektromyografi)
Empirisk	Grundad på erfarenhet
Endogena	Uppkommen av inre orsaker
EOG	Ögonrörelser (elektrookulografi)
Exposition	Att utsättas för något
Extrapolera	Skriva fram, prognostisera
Faryngit	Inflammation i svalget
Fenicier	Invånare i det forntida Fenicien (på Medelhavets östra kust)
Fentiazin	Modersubstans till ett stort antal neuroleptika
Generika	Läkemedel som inte åtnjuter patentskydd
GI	Gastrointestinal
Habituell	Vanemässig
HAMD	”Hamilton Rating Scale of Depression”
Homogena	Likformiga
Hypnotikum	Sömnmedel
ICD-10	WHO:s internationella diagnosklassificeringssystem

ICER	”Incremental Cost-Effectiveness Ratio”, inkrementell kostnads–effektkvot
ICSD2	”International Classification of Sleep Disorders”, andra upplagan
ICSD-R	”International Classification of Sleep Disorders” – reviderad upplaga
KBT	Kognitiv beteendeterapi
Kognition	Intellektuella funktioner
Kohort	Studiegrupp
KOL	Kroniskt obstruktiv lungsjukdom
Komorbiditet	Samsjuklighet
Kontamination	Förorening, (utsatt för något främmande på ett sådant sätt att detta inte kan rättas till)
LPS	”Latency to persistent sleep”, latens till kontinuerlig sömn. Tiden från sänggåendet till starten av 10 konsekutiva minuter av sömn (Stadium 1, 2, 3, 4, eller REM)
LSEQ	”Leeds Sleep Evaluation Questionnaire”, sömnskattningsskala
MADRS	”Montgomery Asperg Depression Rating Scale”
Major depression	Svårartad depression
MDS	”Minimum Data Set”, amerikanskt bedömningsinstrument som används för att mäta funktionell förmåga och identifiera hälsoproblem

Myalgi	Muskelsmärta
NAW	”Number of awakenings”, antal uppvaknanden
Neuronal	Tillhörande nervcell
Nokturi	Behov av att gå upp och kissa, en eller flera gånger under natten
NSAID	”Non steroidal antiinflammatory drugs”, samlingsnamn för icke-steroida antiinflammatoriska medel
Oddsquot	Odds ratio, OR, kvoten mellan två odds. Exempel: odds exponerade/icke exponerade bland personer med viss sjukdom dividerat med motsvarande odds bland friska. Oddsquoten ger en uppfattning om hur starkt sambandet är mellan exponeringen och sjukdomen
Opioider	Samlingsnamn för en grupp smärtlindrande medel som verkar via det centrala nervsystemet
Parestesi	Onormal känselömmelse, myrkrypningar
Paradoxal intention	Genom paradoxal intention kan människan exempelvis vid fobier förmås att överdriva en önskan om att det hon räds för ska inträffa
Perimenopaus	Perioden kring klimakteriet
Placebo	Behandling som avses vara biologiskt överksam och som används för jämförelse av effekter och biverkningar med dito hos aktiv behandling. Den vanligaste formen av placebo är överksamma läkemedelsberedningar (t ex ”blindtabletter”), men placeboåtgärder kan ibland användas vid prövning av kirurgi, sjukgymnastik m m

Placebo-responders	Personer som reagerar, svarar på placebobehandling
Postmenopaus	Perioden strax efter klimakteriet
Prevalens	Förekomst
Primär insomni	Sömlöshet som inte tycks ha någon känd bakomliggande sjuklighet och där besvären inte anses ha endogena orsaker
PSG	Polysomnografi
PSQI	”Pittsburgh Sleep Quality Index”, sömnskattningsskala
Psykopatologi	Läran om psykiska sjukdomar
Psykotropa	Något som påverkar mental kapacitet och hälsa
PTSD	Posttraumatiskt stressyndrom
Publikationsbias	Snedvridning av publicerade resultat av studier orsakad av att undersökare, ibland också tidskriftsredaktörer, föredrar att publicera undersökningar som givit positivt resultat, t ex visat att en behandling har effekt. Studier som inte visat någon effekt blir till stor del okända, och bilden av behandlingens värde blir omotiverat ogynnsam
QALY	”Quality adjusted life-years”, kvalitetsjusterade levnadsår
REM	”Rapid Eye Movement sleep”, drömsömn

REM-sömn	Drömsömn, eller den ytliga sömn som varar 5–20 minuter under 3–5 gånger per natt och då man drömmer och som kännetecknas av snabba ögonrörelser
Restless legs	En form av domnande och stickande känsla i benen, vilken kan infinna sig på kvällar och förhindra insomning och där orsaken är okänd
Retina	Ögats näthinna
SCN	”Nucleus suprachiasmaticus”
SE	”Sleep efficiency”, sömneffektivitet
Sedativum	Lugnande medel
Sekundär insomni	Då det finns en samtidig kroppslig eller psykisk sjukdom
SL	”Sleep Latency”, sömnlatsens
SOL	”Sleep Onset Latency”, tiden från sänggåendet till minst 1,5 konsekutiva minuter av Stadium 1 (sömnens inledning)
Somnolens	Sömnighet, sjukligt sömnbehov, lindrig grad av medvetandesänkning
SSRI	Serotoninåterupptagshämmare
Strata, stratifiera	Del av population i undersökning
SWS	”Slow Wave Sleep”, långsamvågig” (djup) sömn
Sömnapné	Ofrivilliga andningsuppehåll under sömn

Sömnarkitekturen	Sömnmönster, fördelning på olika sömnfaser
Sömninduktion	Främjande av insomning
Sömnlatens	Tid till insomning
Taktil	Avser överföring av information eller känsla vid beröring
Toxicitet	Giftighetsgrad
Transaminas	Enzym
Tricykliska	Kemisk förening som innehåller tre ringstrukturer
TST	”Total Sleep Time”, total sömntid
Validera	Bekräfta (giltigheten av teori)
Vasodilatation	Kärlutvidgning
WASO	”Wake-time After Sleep Onset”, vakentid, dvs vaken tid mellan insomnandet och slutligt uppvaknande
WOCL	”Window of Circadian Low”, tidsperioden mellan klockan 02:00 och 05:59

12. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

Projektgrupp

Ragnar Asplund

Docent, Forsknings- och utvecklingsenheten, Jämtlands läns landsting, Östersund

Susanna Axelsson (biträdande projektledare)

Odont dr, SBU, Stockholm

Kristina Bengtsson Boström

Med dr, Vårdcentralen Billingen, Skövde

Jan-Erik Broman

Docent, Institutionen för neurovetenskap, Psykiatri, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ove Dehlin

Professor emeritus, Geriatriska avdelningen, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Ingemar Eckerlund (projektledare)

Fil dr, SBU, Stockholm

Jerker Hetta (ordförande)

Professor, Psykiatri sydväst, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Markus Jansson-Fröjmark

Fil dr, Akademin för juridik, psykologi och socialt arbete, Örebro universitet, Örebro

Jonas Lindblom

Farm dr, SBU, Stockholm

Lena Mallon

Med dr, Sätters sjukhus, Säter

Ulf Rydberg

Professor emeritus, Psykiatri, Karolinska Universitetssjukhuset
Huddinge

Ewalotte Ränzlöv (projektassistent)

SBU, Stockholm

Torbjörn Åkerstedt

Professor, Stressforskningsinstitutet, Stockholms universitet och Klinisk
neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm

Adjungerade för det hälsökonomiska kapitlet

Thor-Henrik Brodtkorb

Fil kand, Hälsoekonom, CMT/IMH, Linköpings universitet, Linköping

Thomas Davidson

Fil dr, Hälsoekonom, CMT/IMH, Linköpings universitet, Linköping

Adjungerad för etiska kapitlet

Gert Helgesson

Docent, Institutionen för lärande, informatik, management och etik
(LIME), Karolinska Institutet, Stockholm

Externa granskare

Gerhard Andersson

Professor, Institutionen för beteendevetenskap och lärande, Linköpings universitet, Linköping

Lars Borgquist

Professor, Linköpings universitet, Linköping

Ingvar Krakau

Docent, Allmänmedicinska enheten, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Thorarinn Gislason

Professor, Dir Dept of Allergy, Respiratory Medicine and Sleep, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland

Eva Svanborg

Professor, Neurofysiologiska Kliniken/IKE sektion klinisk neurofysiologi, Universitetssjukhuset, Linköping

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part som kan ha intresse i de frågor gruppen studerar. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder. Inom projektgruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvoderade samband med läkemedelsindustrin eller liknande.

Projektgrupp

Lena Mallon

Medlem av Medical Advisory Board: Wyatt (depression), Organon AB (hypersomni) fram till projektstart 2007.

Torbjörn Åkerstedt

Medlem av Advisory Board fram till projektstart 2007 i Nycomed AB och Organon AB.

Ragnar Asplund, Susanna Axelsson, Kristina Bengtsson Boström, Thor-Henrik Brodtkorb, Jan-Erik Broman, Thomas Davidson, Ove Dehlin, Ingemar Eckerlund, Gert Helgesson, Jerker Hetta, Markus Jansson-Fröjmark, Jonas Lindblom, Ulf Rydberg och Ewalotte Ränzlöv har uppgivit att de inte har några förhållanden avseende jäv eller andra intressekonflikter.

Externa granskare

Gerhard Andersson

Inga bindningar och jäv.

Lars Borgquist

Inga bindningar och jäv.

Thorarinn Gislason

Inga bindningar och jäv.

Ingvar Krakau

Inga bindningar och jäv.

Eva Svanborg

Medlem av Pfizers ”advisory board”, Lyrica, 2009.

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter (2003–2010)

-
- Behandling av sömnbesvär hos vuxna (2010), nr 199
-
- Rehabilitering vid långvariga smärttillstånd (2010), nr 198
-
- Triage och flödesprocesser på akutmottagningen (2010), nr 197
-
- Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes (2009), nr 196
-
- Patientutbildning vid diabetes (2009), nr 195
-
- Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling (2009), nr 194
-
- Äldres läkemedelanvändning – hur kan den förbättras? (2009), nr 193
-
- Transkranieell magnetstimulering (Uppdatering av Kapitel 8 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 192. *Publiceras endast i elektronisk version på www.sbu.se*
-
- Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar (2009), nr 191
-
- Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling (2008), nr 190
-
- Rörbehandling vid inflammation i mellanörat (2008), nr 189
-
- Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
-
- Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
-
- Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186. *Publiceras endast i elektronisk version på www.sbu.se*
-
- Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
-
- Nyttan av att berika mjölk med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
-
- Metoder för att främja fysisk aktivitet (2006), nr 181
-
- Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U
-
- Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
-
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
-
- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), två volymer, nr 177/1+2
-
- Riskbedömningar inom psykiatri – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
-
- Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
-
- Behandling av ångestsyndrom (2005), två volymer, nr 171/1+2
-
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
-
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
-
- Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
-
- Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
-
- Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
-

Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2

Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164

Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2

Vita rapporter (1999–2010)

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178

Volym och kvalitet (2005), nr 179

ADHD hos flickor (2005), nr 174

Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163

Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157

Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154

Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152

Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149

Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148

Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147

Patient–läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144

Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2

Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101

SBU Alert-rapporter (2006–2010)

Silverförband vid behandling av kroniska sår, nr 2010-02

Cilostazol vid behandling av fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens), nr 2010-1

Datorstödd träning för barn med ADHD, nr 2009-05

Dopaminerga medel vid restless legs syndrome, nr 2009-04

Laser vid avlägsnande av karies, nr 2009-03

Leukocytaferes vid inflammatorisk tarmsjukdom, främst ulcerös kolit, nr 2009-02

Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlossningen, nr 2009-01

Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma, nr 2008-05

Screening för bukaortaaneurysm, nr 2008-04

Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck, nr 2008-03

EEG-baserad anestesidjupsmonitorering, nr 2008-02

Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer, nr 2008-01

Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel, nr 2007-05

Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04

Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03

Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02

Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01

Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis, nr 2006-07

Implanterbar defibrillator, nr 2006-06

Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, nr 2006-05

ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning, nr 2006-04

Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP, nr 2006-03

Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp, nr 2006-02

Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn, nr 2006-01

Rapporter på engelska (1993–2010)

Dementia (2008), three volumes, no 172E

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E

Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E

Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2

Sickness Absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl

Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2

Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E

Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E

Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E

Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2

CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E

Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241
Suppl 739 (1997), 127/suppl

Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E

Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl

Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl

Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer,
Suppl 9 (1996), 126/suppl

Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E

Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238
Suppl 737 (1995), 121/suppl

CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E

Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E
