

Prescriptie van slaapmiddelen en potentieel slaapbeïnvloedende medicatie bij hemodialysepatiënten

B.C.P. Koch ^{a*}, Y.B.M. Wösten ^b, J.E. Nagtegaal ^c, G.A. Kerkhof ^d en P.M. ter Wee ^e

^a Ziekenhuisapotheker i.o./klinisch onderzoeker, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

^b Stagiair farmacie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

^c Ziekenhuisapotheker, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

^d Hoogleraar psychofysiologie, faculteit psychologie, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

^e Hoogleraar nefrologie, afdeling interne geneeskunde, VU medisch centrum, Amsterdam.

* Correspondentie: bcp.koch@meandermc.nl.

Kernpunten

- Slaapproblemen komen bij hemodialysepatiënten vaak voor.
- De hemodialysepopulatie krijgt vaak geneesmiddelen voorgeschreven die de slaap negatief kunnen beïnvloeden.
- Hemodialysepatiënten gebruiken significant meer benzodiazepinen dan de algemene Nederlandse populatie.
- In deze studie is geen verband aangetoond tussen het gebruik van bètablokkers (als potentieel slaapbeïnvloedend middel) en dat van benzodiazepinen (als slaapmiddel).

Ongeveer 3500 Nederlanders zijn op dit moment afhankelijk van hemodialyse [1]. Hemodialysepatiënten slapen slecht. Gemiddeld zegt ongeveer 50-80% van de dialysepatiënten grote problemen te hebben met inslapen en doorslapen [2, 3]. Ook slaapapneu, *restless legs syndrome* en *periodic limb movement disorder* komen veel vaker voor bij dialysepatiënten dan bij de algemene populatie [3-5]. Al deze slaapproblemen hebben een grote invloed op de kwaliteit van leven en verhogen de kans op morbiditeit, ziekenhuisopname en mortaliteit [4]. Mogelijke oorzaken die bijdragen aan de slaapproblemen bij deze patiëntengroep zijn psychologische problemen (stress, angst), levensstijl (koffie, roken), demografische factoren (leeftijd, geslacht), slechte nierfunctie (comorbiditeit, anemie, verhoogd ureumgehalte) en de dialysebehandeling [3-5].

Naast bovengenoemde oorzaken die tot de slaapproblemen kunnen leiden, is van veel geneesmiddelen die vaak worden voorgeschreven bij dialysepatiënten, bekend dat ze de slaap negatief kunnen beïnvloeden [3]. Hieronder vallen hoofdzakelijk de bètablokkers. Bètablokkers kunnen leiden tot insomnia (slapeloosheid) en nachtmerries [6-8]. Naast de bètablokkers kunnen ook andere geneesmiddelen het slaapwaakritme negatief beïnvloeden. Voorbeelden hiervan zijn onder andere antidepressiva, anti-epileptica

Abstract

Prescription of hypnotics and potentially sleep-disturbing medication in haemodialysis patients

Objective

To investigate the use of hypnotics and potentially sleep-disturbing medication in the haemodialysis population in comparison to the use in the general Dutch population. The second objective was to investigate the relationship between the use of sleep-disturbing medication and the use of hypnotics.

Design and methods

A random sample was collected in four dialysis centres (n = 306), 10% of the total Dutch dialysis population, matched for age and gender. The results were compared to data of the general Dutch population, matched for age and gender.

Results

In the haemodialysis population 31% used a benzodiazepine in contrast to 15% in the general Dutch population. The use of beta-blockers was 56% in the patient group in comparison to 12% in the general population. No relation was found between the use of beta-blockers and benzodiazepines ($p > 0.1$).

Conclusion

The haemodialysis population used significantly more benzodiazepines than the general Dutch population. The use of beta-blockers, a potentially sleep-disturbing drug, was approximately 4.5 times larger in the patients' population than in the general population. However, no relationship was found between the use of beta-blockers and the use of benzodiazepines in this study.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(6):132-135

en parkinsonmiddelen. Antidepressiva, zoals tricyclische antidepressiva, monoamineoxidaseremmers, selectieve serotonineheropnameremmers en venlafaxine, kunnen zorgen voor sedatie overdag en insomnia 's nachts. Trazodon, mirtazapine, maprotiline en mianserine kunnen slaperigheid overdag veroorzaken [9]. Het gebruik van bupropion kan leiden tot insomnia, nachtmerries en levendige dromen [9]. Parkinsonmedicatie zoals levodopa en carbidopa (hoge dosering), dopamineagonisten, monoamineoxidase-B-remmers, amantadine en catechol-O-methyltransferaseremmers kunnen ook insomnia 's nachts of slaperigheid overdag veroorzaken. Anti-epileptica kunnen leiden tot sedatie overdag [9, 10]. Tot op heden is geen onderzoek uitgevoerd naar het gebruik van slaapmiddelen bij dialysepatiënten, noch naar het gebruik van potentieel slaapbeïnvloedende medicatie bij deze populatie.

Doel van dit onderzoek is een inventarisatie van het gebruik van slaapmedicatie en slaapbeïnvloedende medicatie bij dialysepatiënten en vergelijking van de uitkomst hiervan met het gebruik van deze middelen in de algemene Nederlandse populatie van dezelfde leeftijd en leeftijdsopbouw en hetzelfde geslacht.

Omdat verwacht zou kunnen worden dat naast het gebruik van een slaapbeïnvloedend middel vaak een slaapmiddel wordt voorgeschreven, is tevens gekeken of er een verband is tussen het gebruik van slaapbeïnvloedende middelen en slaapmiddelen bij hemodialysepatiënten.

Methoden

De studie is uitgevoerd in mei 2007. De gegevens zijn verzameld in vier dialysecentra, waaronder een academisch ziekenhuis. Voor dit onderzoek is gebruikgemaakt van een steekproef. Daarbij is uitgegaan van 10% van de dialysepopulatie in Nederland, overeenkomend met de verhouding perifeer:academisch ziekenhuis, gemiddelde leeftijd, gemiddelde leeftijdsopbouw en dezelfde verhouding man:vrouw als bij de algemene Nederlandse hemodialysepopulatie, op basis van de gegevens van het Hans Mak Instituut (onafhankelijk instituut voor kwaliteitszorg op het gebied van nierziekten) en de Stichting Renine (Registratie Nierfunctievervanging Nederland). Statusonderzoek is uitgevoerd, waarbij demografische en dialysekenmerken (tabel 1) zijn verzameld om na te gaan of de gekozen populatie overeenkwam met de gemiddelde hemodialysepopulatie in Nederland.

Daarnaast is informatie over slaapmedicatie (zie Bijlage 1 voor geneesmiddelenlijsten) en over potentieel slaapbeïnvloedende medicatie (zie Bijlage 1) verzameld op basis van voorgeschreven recepten van het afgelopen jaar. Op het moment van het onderzoek werd in één centrum een studie uitgevoerd met melatonine, waardoor het gebruik van melatonine iets verhoogd kan zijn. Als controlegroep is de algemene Nederlandse populatie genomen. De cijfers zijn afkomstig van de Stichting Farmaceutische Kengetallen en hebben betrekking op de geneesmiddelenvoorschriften van het jaar 2006. Binnen die cijfers is een selectie gemaakt, waarbij is geselecteerd op leeftijd, leeftijdsopbouw en geslacht in relatie tot de patiëntengroep. Voor de statistiek is gebruikgemaakt van de chikwadratoetst in SPSS 14.0.

Resultaten

Van alle 306 hemodialysepatiënten uit de vier dialysecentra zijn gegevens verzameld. Hun karakteristieken staan weergegeven in tabel 1. De geselecteerde hemodialysepopulatie kwam op het gebied van leeftijd, geslacht, *body mass index* en dialysegegevens overeen met de gemiddelde karakteristieken van de Nederlandse dialysepopulatie [gegevens over 2006 volgens de Stichting Renine, 27 juni 2007]. De dialyseverdeling tussen de ochtend (49%) en de middag (48%) was vrijwel gelijk. Het aandeel patiënten die in de nacht

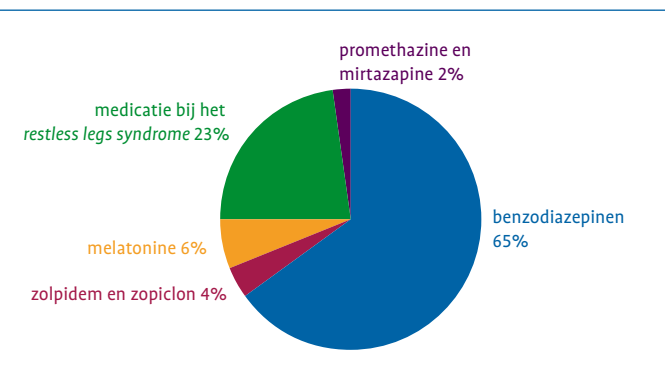
Tabel 1

Karakteristieken van de hemodialysepatiënten in de studie

Parameter	Gemiddelde (minimum-maximum)
Leeftijd (jaar)	62 (22-91)
Body mass index (kg/m ²)	26 (17-62)
Geslacht (man/vrouw)	191/115 (62%/38%)
Dialysegegevens	
• dialyseduur	3,9 uur (2-8)
• dialysevintage	31 maanden (1-311)
• dialysefrequentie	3 keer per week (2-6)
• dialyse-efficiëntie (wekelijkse Kt/V zonder restnierfunctie)	3,8 (1,5-9)

Figuur 1

Klassen slaapmedicatie in de groep (39%) hemodialysepatiënten die slaapmedicatie gebruikten

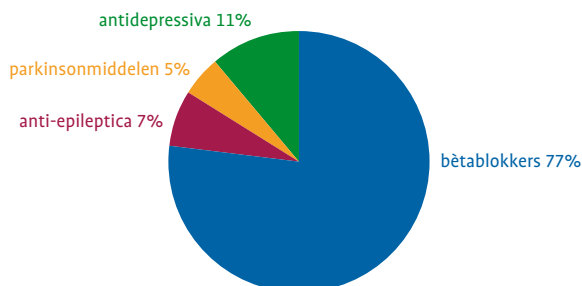


dialyseren, was slechts 3%, omdat 's nachts dialyseren nog niet in alle dialysecentra mogelijk was.

Binnen de hemodialysepopulatie kreeg 39% slaapmedicatie voorgeschreven. In figuur 1 staat de verdeling van de voorgeschreven slaapmiddelen weergegeven. Aangezien hieruit is op te maken dat de benzodiazepinen verreweg het meest werden gekozen, zijn alleen benzodiazepinen meegenomen in de verdere relatieanalyse ten opzichte van de algemene Nederlandse populatie en in de relatieanalyse tussen slaapmedicatie en potentieel slaapbeïnvloedende medicatie. Binnen de hemodialysepopulatie kreeg 73% een potentieel slaapbeïnvloedend middel voorgeschreven. In figuur 2 staat van deze voorgeschreven middelen de verdeling in groepen weergegeven. Hierbij is te zien dat van de patiënten die een slaapbeïnvloedend middel gebruikten, het merendeel een bètablokker kreeg voorgeschreven. Vanwege het relatief hoge percentage bètablokkers bij de potentieel slaapbeïnvloedende middelen zijn de overige middelen buiten beschouwing gelaten bij de verdere analyses van de relatie tussen slaapmedicatie en potentieel slaapbeïnvloedende medicatie. In tabel 2 is het gebruik van benzodiazepinen en bètablokkers in de Nederlandse populatie en in de dialysepopulatie weergegeven. Van de hemodialysepatiënten slikte 31% een benzodiazepine tegenover 15% in de algemene Nederlandse populatie. De bètablokkers werden

Figuur 2

Klassen potentieel slaapbeïnvloedende medicatie in de groep (73%) hemodialysepatiënten die potentieel slaapbeïnvloedende medicatie gebruikten



Tabel 2

Percentage gebruikers van benzodiazepinen en bètablokkers bij de hemodialysegroep en de algemene Nederlandse populatie

Medicatie	Hemodialysegroep (%)	Nederlandse populatie (%)
Benzodiazepinen	31	15
Bètablokkers	56	12

net als de benzodiazepinen vaker voorgeschreven in de dialysepopulatie dan in de algemene Nederlandse populatie van dezelfde leeftijdsgroep (56% in de dialysegroep tegenover 12% in de algemene Nederlandse populatie).

Met behulp van de chikwadraattest is onderzocht of er een verband was tussen het voorschrijven van benzodiazepinen en bètablokkers. Van de 170 patiënten die een bètablokker gebruikten, kregen tevens 55 (32%) een benzodiazepine. In de groep van de patiënten zonder bètablokkers (136) hadden 84 (62%) geen benzodiazepine en 52 (38%) wel. Er is geen verband aangetoond tussen het gebruik van bètablokkers en benzodiazepinen (chikwadraattest = 1,15, $p = 0,284$).

Beschouwing

In de onderzochte hemodialysepopulatie werden aanzienlijk meer benzodiazepinen als slaapmedicatie voorgeschreven dan in de algemene Nederlandse populatie van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Voor een potentieel slaapbeïnvloedend middel hadden aanzienlijk meer hemodialysepatiënten een voorschrift dan de algemene Nederlandse populatie van dezelfde leeftijd en geslacht, waarbij de bètablokker het meest aanwezig was op het recept. Hoewel het gebruik van bètablokkers sterk verhoogd was in deze populatie, is geen verband aangetoond tussen bètablokkergebruik en benzodiazepinegebruik.

Slaapproblemen komen frequent voor bij dialysepatiënten. Deze groep patiënten krijgt vaak een traditioneel slaapmiddel voorgeschreven, zoals een benzodiazepine, om slaapproblemen te verminderen. Het gebruik van benzodiazepinen was verdubbeld in

deze populatie ten opzichte van de algemene Nederlandse populatie. Aan de hand van de voorgeschreven benzodiazepinerecepten kan men dus concluderen dat slaapproblemen relatief veel voorkomen in deze populatie, zoals ook al eerder is gerapporteerd [2-5]. Uit eerder onderzoek in deze populatie en bij de algemene oudere populatie is echter naar voren gekomen dat deze middelen de slaapproblemen niet verhelpen [2, 11]. Bij minder dan 20% van de hemodialysepatiënten die een slaapmiddel gebruikten, leidde een benzodiazepine tot een subjectieve verbetering van de slaap [2]. Benzodiazepinen worden niet geklaard door de hemodialyse [12]. Dit verklaart derhalve niet de minimale werking bij deze populatie. Deze middelen hebben het voordeel de kwantiteit van de slaap te verhogen, maar tegelijkertijd wordt de slaapkwaliteit verslechterd omdat de diepeslaapfasen 3 en 4 (waarin men uitrust) slechter worden bereikt [10]. Daarnaast kunnen benzodiazepinen slaapapneu verergeren door vermindering van de spanning van de bovenste luchtwegspieren en demping van de fysiologische reactie op hypercapnie [13, 14]. Slaapapneu komt frequent voor in deze populatie, waarschijnlijk door de chronische overvulling en metabole acidose [3, 14]. Apneu is een mogelijke risicofactor voor het ontstaan van hart- en vaatziekten, die veel voorkomen in deze populatie [3].

Potentieel slaapbeïnvloedende medicatie is in deze groep veel voorgeschreven, waarbij vooral bètablokkers hoog scoorden. Het gebruik van bètablokkers lag bij de hemodialysepopulatie 4,5 keer zo hoog als bij de algemene Nederlandse populatie. De richtlijn van het Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) geven aan dat de bloeddruk van dialysepatiënten lager dan 130/80 mmHg moet zijn [15]. Dit beperkt het risico op cardiovasculaire mortaliteit, doodsoorzaak nummer 1 bij deze populatie. In dit statusonderzoek is geen verschil gemaakt tussen lipofiele en hydrofiele bètablokkers. Hemodialysepatiënten zullen in het algemeen lipofiele bètablokkers gebruiken, die de K/DOQI-richtlijn adviseert [15]. Deze middelen werken positief bij de behandeling van hartfalen en verminderen het aantal cardiovasculaire events [15]. Ook zijn ze succesvol in de behandeling van tachycardie en atriumfibrilleren [15]. Lipofiele (en in mindere mate hydrofiele) bètablokkers kunnen echter een negatief effect op de slaap hebben door verstoring van het melatonineritme en verhoging van de kans op nachtmerries [6-8]. Slaapkwaliteit kan een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven [3-5]. Er is echter in deze studie geen verband teruggevonden tussen het gebruik van bètablokkers en benzodiazepinen, wat op theoretische gronden mogelijk was. Dat dit verband niet kon worden aangetoond, is mogelijk toe te schrijven aan het feit dat de geselecteerde populatie te klein was. Maar op basis van het hoge percentage bètablokker zonder slaapmiddel en de grootte van de steekproef kan worden verwacht dat ook bij een grotere populatie geen verband zal worden gevonden. In de literatuur is geen verband beschreven tussen deze middelen in andere populaties. Waarschijnlijker is dat de bijdragen van andere oorzaken – zoals slaapapneu, verstoring van de biologi-

sche klok, *restless legs syndrome* en *periodic limb movement disorder* – aan de slaapproblemen groter zijn dan het gebruik van bètablokkers.

Op het moment is nog verder onderzoek gaande, gefaciliteerd door de Nierstichting Nederland, waarbij verder inzicht wordt verkregen betreffende slaap en de biologische klok bij dialysepatiënten. Zo zijn onder andere de invloed van nachtdialyse en van melatonine op deze slaapproblemen onderwerpen van onderzoek bij de dialysepatiënten.

Met dank voor het statusonderzoek van hun patiënten aan E.C. Hagen, Meander Medisch Centrum te Amersfoort; W.Th. van Dorp, Kennemer Gasthuis te Haarlem; B. Gabreëls, Rijnland Ziekenhuis te Leiderdorp en M.G. Vervloet, VU medisch centrum te Amsterdam.

LITERATUUR

- 1 Nierstichting. Feiten en cijfers. http://www.nierstichting.nl/ziekte/feiten_en_cijfers. Geraadpleegd 1 juli 2007.
- 2 Koch BCP, Hagen EC, van Dorp WT, et al. Sleep disturbances in hemodialysis patients in The Netherlands. In: Ruigt GSF, van Bommel AL, de Boer T, et al., red. Sleep-wake research in The Netherlands. Deel 17. Enschede: PrintPartners Ipskamp; 2006. p. 73-6.
- 3 Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev*. 2003;7(2):131-43.
- 4 Novak M, Shapiro CM, Mendelssohn D, et al. Diagnosis and management of insomnia in dialysis patients. *Semin Dial*. 2006;19(1):25-31.
- 5 Merlino G, Piani A, Dolso P, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:184-90.
- 6 Nagtegaal JE. Chronobiological, clinical and pharmacological aspects of melatonin human circadian rhythm dysfunction. In: Haldar C, Singaravel M, Maitra SK, red. Treatise on pineal gland and melatonin. Enfield: Science Publishers; 2002. p. 461-89.
- 7 Novak M. Drug-induced sleep disturbances. Focus on nonpsychotropic medications. *Drug Saf*. 1997;16(2):133-49.
- 8 Thompson DF, Pierce DR. Drug-induced nightmares. *Ann Pharmacother*. 1999;33(1):93-98.
- 9 Schweitzer PK. Drugs that disturb sleep and wakefulness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, red. Principles and practice of sleep medicine. 4de ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 499-518.
- 10 Qureshi A. Medications and their effects on sleep. *Med Clin North Am*. 2004;88(3):751-66.
- 11 Glass J, Lancot KL, Hermann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005;331:1169-77.
- 12 Ashley C, Currie A. The renal drug handbook. 2de ed. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2004. p. 508.
- 13 Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Sleep apnea in renal patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(12):2854-9.
- 14 Novak M, Mendelssohn D, Shapiro CM, et al. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. *Semin Dial*. 2006;19(3):210-6.
- 15 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Waarom geen antidepressivum?

Anne Leendertse

Onderzoek heeft aangetoond dat tot 38% van de patiënten die starten met een antidepressivum, deze geneesmiddelen kort of niet gebruikt. Reden voor Van Geffen e.a. om te onderzoeken wat mogelijke motieven en karakteristieken zijn van patiënten die stoppen na één aflevering van een SSRI. Uit 37 openbare apotheken in Nederland selecteerden zij patiënten die eenmalig een SSRI kregen afgeleverd. Informatie over de patiënten werd verzameld uit het apotheekinformatiesysteem. Tevens werden de patiënten en hun huisarts benaderd voor het invullen van een vragenlijst. Van de SSRI-‘gebruikers’ haalde 22% slechts eenmaal het geneesmiddel in de apotheek; zij werden ‘non-accepters’ genoemd. 128 ‘accepters’ en 57 ‘non-accepters’ werkten mee aan het onderzoek. Van de ‘non-accepters’ waren 17 patiënten helemaal niet gestart met de therapie en stopten 40 het geneesmiddel binnen twee weken. De ‘non-accepters’ hadden een lager opleidingsniveau

dan de ‘accepters’ [oddsratio (OR) 2,6; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 1,1-5,9]. Een ander verschil was dat de ‘non-accepters’ zelf meer niet-specifieke symptomen (moeheid, stress en onrust) aangaven als reden voor de therapie (OR 2,7; BI95 1,4-5,5). De huisartsen gaven echter geen verschil aan in ernst van de aandoening tussen de ‘accepters’ en de ‘non-accepters’. De angst voor bijwerkingen of het ervaren van bijwerkingen was voor de ‘non-accepters’ de belangrijkste reden om de SSRI niet te gebruiken. Meer dan de helft (n = 22; 55%) nam op eigen initiatief, zonder overleg met de arts, het geneesmiddel niet in. De onderzoekers concluderen dat de acceptatie beslissend is voor een goede therapie met antidepressiva en dat deze meer aandacht behoeft. Huisartsen en apothekers zouden meer aandacht moeten besteden aan de aandoening en aan verwachtingen van de patiënt ten aanzien van het geneesmiddel – met name bij start van de therapie en bij laag opgeleide patiënten.

van Geffen EC, van Hulten R, Egberts AC, Heerdink ER. Characteristics and reasons associated with nonacceptance of selective serotonin-reuptake inhibitor treatment. *Ann Pharmacother*. 2008;42:218-25.

Bijlage 1

Lijst van slaapmedicatie en potentieel slaapbeïnvloedende medicatie

Slaapmedicatie (de slaapmedicatie moest voor het slapengaan worden gegeven, doseertijdstip 22.00 uur of voor de nacht)

- benzodiazepinen
- zolpidem
- zoplicon
- melatonine
- medicatie bij *restless legs syndrome* en *periodic limb movement disorder*
 - hydrokinine
 - pergolide
 - ropinirol
 - pramipexol
- mirtazapine
- promethazine

Potentieel slaapbeïnvloedende medicatie

- bètablokkers
- parkinsonmedicatie
 - levodopa/carbidopa
 - dopamineagonisten (parkinsondosering)
 - monoamineoxidase-B-remmers
 - amantadine
 - catechol-O-methyltransferaseremmers
- Anti-epileptica
 - benzodiazepinen gedurende de dag
 - carbamazepine
 - ethosuximide
 - fenobarbital
 - fenytoïne
 - valproïnezuur
 - felbamaat
 - gabapentine
 - lamotrigine
 - levetiracetam
 - tiagabine
 - topiramaat
 - vigabatrine
- Antidepressiva
 - tricyclische antidepressiva
 - monoamineoxidaseremmers
 - serotonineheropnameremmers
 - venlafaxine
 - trazodon
 - bupropion
 - mirtazapine
 - maprotiline
 - mianserine