



2024-12-01

Z-läkemedel och biverkningar bland äldre - en scoping review

Författare: Antonia Waas

Arbetsplats: Närhälsan Partille Vårdcentral
Rapport: 283406 FoU i VGR, 2024

Litteraturstudie 2024

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/283406>

Utförd under ST i allmänmedicin
inom Grundläggande kurs i forskningsmetodik

Kursort: Göteborg

Handledare:

Andreas Fors FOU-strateg, Professor, FOU Primär och nära vård Göteborg och Södra Bohuslän.

Studierektor:

Anna Lundborg Ander, Specialistläkare i Allmänmedicin

Sammanfattning

Bakgrund

Z-läkemedel är en läkemedelskategori som skrivs ut mot insomningsbesvär. Förskrivningen har ökat senaste åren då de har ansetts som ett säkrare alternativ jämfört med den tidigare preparatgruppen bensodiazepiner. Då besvär med insomning ökar med åldern är det inte ovanligt att dessa läkemedel skrivs ut till äldre.

Syfte

Studiens syfte är att kartlägga aktuellt vetenskapligt underlag avseende vilka biverkningar patienter med sömnstörning har fått efter förskrivning behandling med insomningstabletten zopiklon eller zolpidem i över fyra veckors tid i en population med patienter över 65 år.

Metod

Det här arbetet är en kartläggande översikt (scoping review) där sökningar genomfördes i databaserna PubMed och Medline EBSCOhost. Det genomfördes en granskning av sökresultaten där artiklar inkluderades eller exkluderades utifrån specifika kriterier.

Resultat

Totalt inkluderades åtta artiklar. Zopiklon och zolpidem ökar risken för frakturer hos patienter över 65 års ålder. De ökar sannolikt risken för fallrelaterade trauman och mortalitet men några säkra slutsatser kan inte dras. Efter utsättning av z-läkemedel noterades det att patienter som tagit dessa läkemedel fick bättre balans och greppstyrka.

Konklusion

Utifrån mitt resultat utgör z-läkemedel en potentiellt ökad risk för frakturrelaterade skador. Vid förskrivning bör hänsyn tas till det lidande för patienten som en fraktur kan orsaka vilket kan leda till sjukhusvistelse, smärta och nedsatt mobilitet. Då resultatet från övriga biverkningar i form av fallrisk, mortalitet och kognitiv förmåga var motstridiga går det ej att dra slutsatser. Äldre patienter har ökad risk för biverkningar. Då dessa läkemedel skrivs ut i stor omfattning är fortsatt forskning motiverad.

Nyckelord

- AGED
- ADVERSE EFFECT

- ZOPICLONE
- ZOLPIDEM
- SLEEP INITIATION AND MAINTENANCE DISORDER
- SCOPING REVIEW

Innehållsförteckning

Bakgrund4

Syfte/frågeställning6

Metod6

*Studiedesign*6

*Identifiering av forskningsfråga*6

*Studieurval*7

*Kartläggning av data*7

*Sammanställning och rapportering av resultat*8

*Etiska överväganden*8

Resultat8

Diskussion16

Konklusion20

Referenslista20

Bakgrund

Som allmänläkare träffar vi ofta patienter som har sömnbesvär. Det uppskattas att mellan 10-25% av Sveriges befolkning har någon typ av sömnsvårigheter (1). En del får förskrivet insomningstabletter för att somna lättare. Insomningstabletter minskar tiden för insomnande samt förlänger sömndurationen. En kategori av läkemedel som förskrivs kallas z-läkemedel, vilka lanserades på 1980-talet (2), som ett läkemedel för insomningsbesvär med mindre beroendutveckling än den tidigare gruppen bensodiazepiner, som har en lugnande och sederande effekt (3). I Sverige finns det idag två z-läkemedel som används för insomning - zopiklon och zolpidem. Zopiklon är den vanligaste insomningstabletten. Bland vuxna över 19 år fick 5% ett recept på zopiklon år 2020. Enligt regionala medicinska riktlinjer för Västra Götalandsregionen är zopiklon förstahandsläkemedel när det kommer till insomningsbesvär (4). Enligt FASS (5,6) är både zopiklon och zolpidem narkotikaklassade och den maximala längden för behandling är fyra veckor. Denna tidsperiod innefattar även eventuell nedtrappning av läkemedlet. Sömnbesvär ökar med åldern och det är därför inte ovanligt att läkemedel för detta skrivs ut till äldre under längre perioder (7).

Sedan lanseringen av z-läkemedel har det noterats en tydlig trend med ökad förskrivning av z-läkemedel och minskad förskrivning av bensodiazepiner (8). Trots den tidiga marknadsföringen kring minskad risk för

beroendeutveckling och toleransutveckling jämfört med bensodiazepiner har flera studier visat på det motsatta (9–11). I en artikel som studerat rapporterade biverkningar till European Medicines Agency (EMA) finns det tydligt beskrivet att läkemedlen har en risk för överkonsumtion och toleransutveckling. Denna artikel tar även upp att Världshälsoorganisationen (WHO) beskriver zolpidem som ett läkemedel med lika stor beroende- och toleransutvecklingspotential som bensodiazepiner. Risken för missbruk av zopiklon har bedömts som likvärdig som den för zolpidem (12). Denna trend syns även i Sverige där zopiklon förskrivs i stor utsträckning och var det läkemedel som flest suiciderade med mellan 2012 och 2018 (13).

Likheterna i biverkningar och beroendeproblematik mellan bensodiazepiner och z-läkemedel ter sig rimliga sett till likheterna i hur de agerar på cellnivå. I det centrala nervsystemet hos en vuxen individ finns det en signalsubstans som har det huvudsakliga ansvaret för att dämpa signalöverföring som kallas gammaaminosmörtsyra (GABA). GABA frigörs vid stimulans av GABA-receptorer, och ger då en lugnande effekt. Det finns två huvudsakliga GABA-receptorer i hjärnan - GABA_A- och GABA_B-receptorer. Z-läkemedlen fungerar genom att binda till och aktivera GABA_A-receptorer i hjärnan, vilket även bensodiazepiner gör (14,15). Skillnaden mellan bensodiazepiner och z-läkemedel är att de aktiverar olika delar av GABA_A-receptorn. α_1 är den delen av GABA receptorn som ger amnesi och sedering vid aktivering. De delar av GABA-receptorn som kallas α_2 och α_3 genererar en ångstdämpande effekt och har även en effekt på sömnreglering(16). Z-läkemedel binder framför allt till α_1 -subenheten och har mer sederande effekt, jämfört med bensodiazepiner som binder mer generellt till samtliga delar av GABA-receptorn(16). Z-läkemedel har också kortare halveringstid vilket gör dem mer lämpliga som preparat för insomni (16).

Vid stigande ålder förändras kroppens organ och påverkas då annorlunda vid intag av läkemedel. Tidigare forskning har visat att läkemedelsbiverkningar ökar hos patienter 65 år och äldre och är 2–3 gånger vanligare jämfört med patienter i 30-årsåldern. En bidragande faktor är att äldre patienter i regel behandlas med fler läkemedel. Äldre har även en minskad levervolym samt nedsatt filtrationsförmåga i njuren. Denna minskar från 40-årsåldern med 1% per år, vilket gör att en 90-åring njurfunktion är nedsatt med upp till 50% jämfört med en 20-åring. Detta påverkar nedbrytningen och elimination av läkemedel. Hjärnans volym uppskattas minska med 20% mellan 20 och 80 års ålder. Det har även påvisats en förändring i GABA_A-receptorn hos äldre vilket kan öka känsligheten för lugnande läkemedel (17,18). Då äldre har sämre koordinations- och gångförmåga samt nedsatt balans är det viktigt att ta hänsyn till deras ökade känslighet för läkemedel som påverkar hjärnan. Äldre individer har

minskad bentäthet vilket leder till en ökad risk för frakturer i samband med fall (19).

Många läkemedel som skrivs ut idag är inte åldersanpassade, vilket gör att upp till 25% av de läkemedel som skrivs ut till äldre klassificeras som olämpliga. Detta leder till en ökad risk för biverkningar. Upp till en av fem inläggningar av äldre på sjukhus är relaterade till läkemedelsbiverkningar (17). Det är vanligt att z-läkemedel skrivs ut till äldre under längre perioder trots bristande vetenskapligt underlag kring långtidsbehandling (7). Trots ett stort vetenskapligt stöd kring restriktiv förhållning och förskrivning av dessa läkemedel (12) finns det flertalet medicinska artiklar som talar för att risken för biverkningar och att utveckla ett beroende är låg (20–24). Som allmänläkare är det inte ovanligt att komma i kontakt med dessa läkemedel och framför allt till äldre då de löper en större risk för sömnstörning vilket gör det väsentligt att ha kännedom kring deras biverkningsprofil för att kunna göra ett grundat ställningstagande kring förskrivning.

Syfte/frågeställning

Studiens syfte är att kartlägga aktuellt vetenskapligt underlag avseende vilka biverkningar patienter med sömnstörning har fått efter förskriven behandling med insomningstabletterna zopiklon eller zolpidem i över fyra veckors tid i en population med patienter över 65 år.

Metod

Studiedesign

Studien är en litteraturöversikt (scoping review) som följer det metodologiska ramverket enligt Arksey och O'malley (25). En scoping review kartlägger data från både vetenskaplig litteratur och så kallad grå litteratur för att läsaren ska få en bild över det aktuella forskningsläget. Jämfört med en systematic review brukar scoping reviews ofta ha en bredare frågeställning. En scoping review inkluderar inte en kvalitetsgranskning av inkluderade studier vilket systematic reviews har. Det kan få till följd att kvalitén på litteraturen ej är lika tillförlitlig.

Identifiering av forskningsfråga

Patienter: Vuxna där majoriteten var över 65 års ålder med sömnstörning.

Exposure/Intervention: Intag av z-läkemedel zopiklon eller zolpidem i över fyra veckors tid.

Outcome: Risk för biverkningar.

Studieurval

Inklusionskriterier:

- Studier där majoriteten av patienterna ska vara äldre än 65 år.
- Patienterna som ingick i studierna ska ha behandlats med z-läkemedel zolpidem eller zopiklon i över fyra veckors tid.
- Patienterna som ingick i studierna ska ha konstaterade sömnbesvär.
- Det ska finnas dokumenterade biverkningar i studierna.
- Studierna ska vara skrivna på engelska eller svenska.
- Författaren till studien ska ha med ett etiskt ställningstagande.

Exklusionskriterier:

- Studier som är inriktade på zaleplon och eszopiklon.
- Studier där patienter har överdoserat.
- Singel fallrapporter (single case reports).
- Grå litteratur
- Artiklar som inte fanns tillgängliga i VGR:s E-bibliotek exkluderades

Kartläggning av data

Sökningen genomfördes i två databaser. De som valdes ut var PUBMED samt Medline EBSCOhost då artiklarna som fanns i de databaserna innehöll relevant information för den kartläggande översiktens ämne. Resultatet av sökningen sammanfattas i Tabell 1. Söksträng som användes vid litteratursökning. För att minska risken att gå miste om relevanta artiklar genomfördes sökningen med hjälp av MESH-termer. Eftersom scoping-studien inkluderar patienter där en majoritet var över 65 år användes MESH-terminen "Aged". Då syftet är att studera biverkningar av zopiklon och zolpidem användes de läkemedelsspecifika namnen samt MESH-terminen "Adverse effect". Sökningen i båda databaserna genomfördes 2024-10-05.

Tabell 1. Söksträng som användes vid litteratursökning.

DATABASER	SÖKSTRÄNG	Resultat	Exkluderade artiklar i sökning
PUBMED	(((zopiclone) OR (zolpidem)) AND (aged)) AND (adverse effects) AND (sleep initiation and maintenance disorders)	240	Nej
Medline EBSCOhost	aged AND adverse effects AND (zopiclone or zolpidem) AND (sleep initiation and maintenance disorders)	223	Nej

Sammanställning och rapportering av resultat

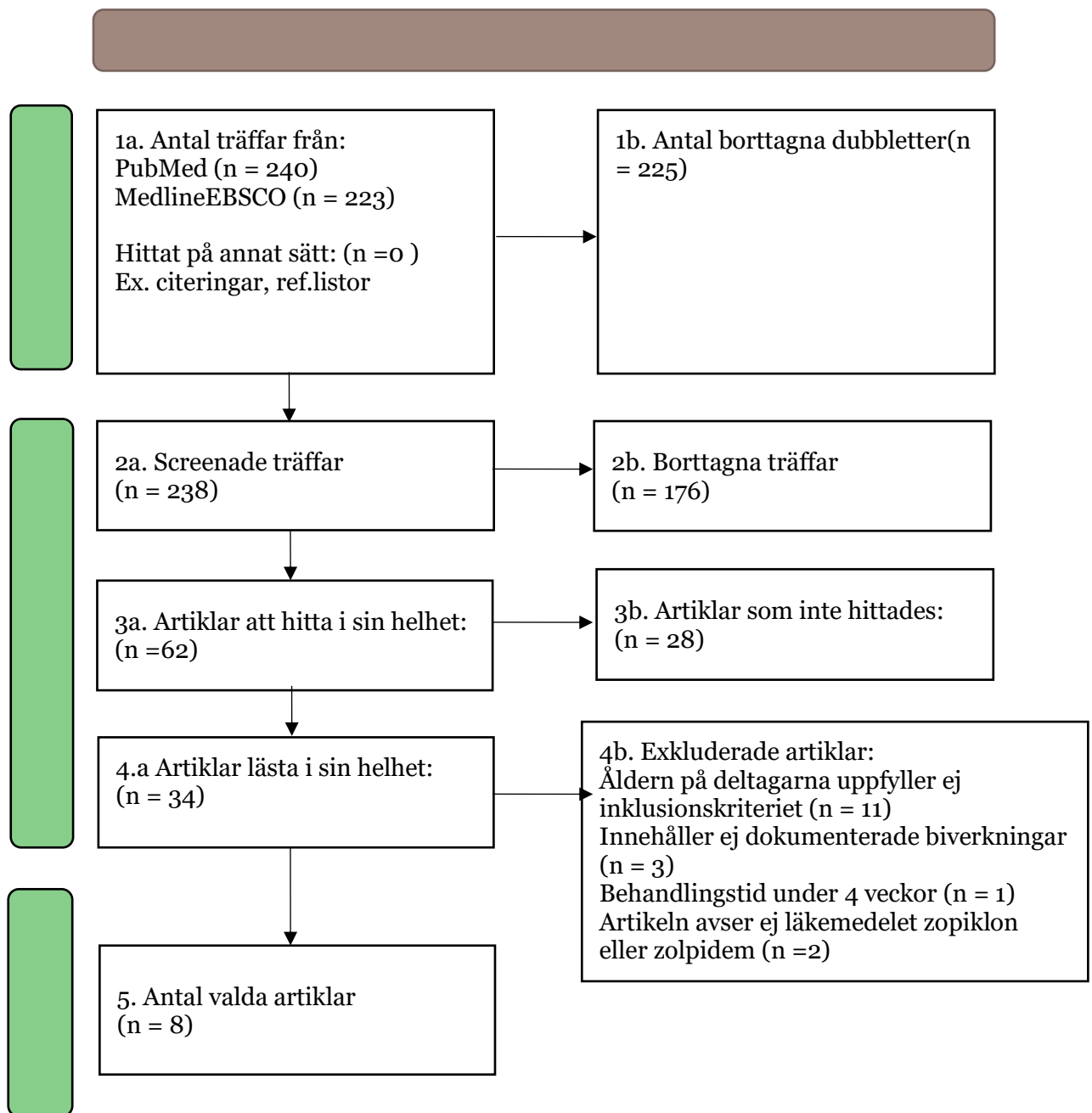
Sammanställning av resultatet genomfördes med hjälp av referenshanteringssystemet Zotero. Vid borttagande av dubletter noterades att det fanns dubletter både inom samma databas och när de två databaserna sammanfogades. För att sortera ut användes artikelns titel samt abstract. Artiklar som ej fanns tillgängliga i fulltext utelämnades. Därefter exkluderades artiklar enligt inklusions- och exklusionskriterierna ovan.

Etiska överväganden

Ett av inklusionskriterierna är att författarna beskrivit ett etiskt ställningstagande i sina respektive artiklar. De artiklar som var i behov av etiskt godkännande utifrån studiedesign skulle ha ett sådant för att kunna inkluderas i den här kartläggande översikten. Översikten innefattar redan publicerad litteratur och författaren kommer därav inte interagera med studiepersonerna.

Resultat

Sökningen i databaserna resulterade i 240 träffar i PubMed och 223 träffar i MedlineEBSCOhost. Efter borttagning av dubletter, filtrering utefter inklusions- och exklusionskriterierna samt borttagning av artiklar som ej fanns tillgängliga återstod åtta artiklar som inkluderades i den kartläggande översikten. Se PRISMA flödesdiagram (Figur 1) (26) och översikt av inkluderade studier (Tabell 2).



Figur 1. Flödesschema enligt PRISMA (26).

Tabell 2. Översikt av inkluderade artiklar

Titel, författare, år, land	Syfte	Population	Studiedesign	Resultat
Adverse effects of Z-drugs for sleep disturbance in people living with dementia a population-based cohort study. Richardson et al. 2020, United Kingdom (27)	Kartläggning av biverkningar hos patienter med demens	Antal: 27 090 Ålder: medelålder:83 år Kvinnligt kön:62%	Kohortstudie	Zopiklon ökar risken signifikant för fall och stroke vid en dos på 7,5 mg eller högre.
Association of benzodiazepine with adverse prognosis, on heart failure patients with insomnia. Yu Sato, Akiomi Yoshihisa et al. 2020, Japan (28)	Kartlägga skillnaden mellan biverkningar hos patienter som behandlas med bensodiazepiner och z-läkemedel i en population med patient med hjärtsvikt	Antal: 826 Ålder: Medelålder: 70,8 år Kvinnligt kön: 40 %	Kohortstudie	Det finns ett signifikant ökat behov av sjukhusvård efter intag av bensodiazepiner jämfört med z-läkemedel.
Falls, healthcare resources and cost in older adults with zolpidem, trazodone or benzodiazepines. Amari et al., 2022, USA (29)	Kartlägga fallrisk och kostnader hos patienter 65 år eller äldre som behandlas med sömnläkemedel	Antal: 1 699 913 Medelålder 75 år Kvinnligt kön: 59,9%	Kohortstudie	Personer med insomningstabletter hade ett signifikant ökat sjukvårdsbehov jämfört med personer utan sömnbesvär.
Handgrip strength and balance in older adults following withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotics. Nurminen et al, 2014, Finland (30)	Kartläggning av balans och handstyrka efter utsättning av sömntabletter	Antal: 89 Medelålder: 67 Kvinnligt kön: 66%	Kohortstudie	Efter utsättning av insomningstabletter förbättrades handstyrkan signifikant hos kvinnor.
Non-benzodiazepine hypnotic use for sleep disturbance in people aged over 55 years living with dementia: a series of cohort studies. Richardson K, Savva GM, Boyd PJ, Aldus C, Maidment I, Pakpahan E, et al, 2021, United Kingdom (31)	Att kartlägga fördelar och nackdelar med z-läkemedel hos patienter som har demens och sömnbesvär	Antal: 25 468 Ålder: majoriteten ≥65 år Kvinnligt kön: N/A	Systematisk översikt	Studien visade på en signifikant ökad risk för frakturer hos patienter med demens som tog z-läkemedel där risken ökade med dosen.
Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may	Undersöka hur äldre patienter upplever sin sömn och	Antal: 92 Medelålder: 65,5	RCT	Efter utsättningen av z-läkemedel noterades det en signifikant förbättring av sömnen, livskvaliteten

improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. R. Lähteenmäki et al, 2018, Finland (32)	livskvalitet efter utsättning av benzodiazepiner och z-läkemedel	Kvinnligt kön: 66%		och patienterna kände av mindre stress.
Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults - a systematic review and meta-analysis. N. Treves et al, 2017, Israel (33)	Undersöka sambandet mellan z-läkemedel och fall och frakturer	Antal: 928 704 Ålder: ≥65 Kvinnligt kön: N/A	Systematisk översikt	Z-läkemedel har en signifikant ökad risk för frakturer.
Zolpidem use and risk for fracture in elderly insomnia patients. Dong-Yoon Kang et al. 2011, Korea (34)	Kartlägga risken för frakturer hos patienter som använder zolpidem.	Antal:1508 Ålder: ≥65 Kvinnligt kön: 80%	Fall-kors (case-crossover) studie	Zolpidem hade en signifikant ökad risk för frakturer hos äldre patienter med sömnstörning.

N/A = not available (ej tillgängligt); RCT = randomiserad kontrollerad studie

Beskrivning av inkluderade studier

De inkluderade studierna beskrev olika biverkningar relaterade till intag av z-läkemedel. Fem (27,29,31,33,34) av åtta artiklar beskrev bland annat biverkningar i form av fall och frakturer. Två artiklar beskrev skillnaden efter avslutad behandling av z-läkemedel där en studie fokuserade på balans och greppstyrka (30) och en artikel fokuserade på sömn, livskvalité och stress (32). En artikel beskrev hur vårdbehovet skilde sig hos patienter med hjärtsvikt i två grupper där en behandlades med bensodiazepiner och en behandlades med z-läkemedel (28).

Två studier (27,31) hade som inklusionskriterium att patienterna som inkluderades ska ha erhållit en demensdiagnos. Storleken på studierna hade stor variation där den största studien hade ett antal på 1 699 913 personer (29) och den minsta studien hade ett antal på 89 personer (30). De olika studiedesignerna bestod av en randomiserad kontrollerad studie (32), två systematiska översikter som inkluderade observationsstudier (31,33), fyra stycken kohortstudier (27–30) och en fall-kors (case-crossover) studie (34). Två studier var från Storbritannien (27,31), två studier var från Finland (30,32), en studie var från Israel (33), en från USA (29), en från Japan (28) och en från Korea (34). De två studierna från Storbritannien hade samma förstaförfattare (27,31).

Biverkningar

De biverkningarna som studierna omfattade var följande:

- Fallrisk
- Frakturrisk
- Nedsatt balans
- Nedsatt greppstyrka
- Ökade sömnbesvär
- Nedsatt kognitiv förmåga
- Risk för stroke
- Risk för djup ventrombos
- Risk för hjärtsvikt
- Ökad infektionsrisk
- Ökad mortalitet

Fall och frakturer

Av de inkluderade artiklarna var det fem studier (27,29,31,33,34) som kartlade risken för fall och frakturer. Av de studierna kunde inte alla visa ett signifikant samband mellan z-läkemedel och fallolyckor, men alla fem kunde visa på en signifikant ökad risk för frakturer.

En meta-analys av studier gällande fall, frakturer och skador (33) hade inte helt konklusiva resultat när det kom till fallrelaterade skador efter intag av z-läkemedel. De kunde däremot visa att skador och frakturer ökade i samband med intag av z-läkemedel. En annan studie visade tydligt att zolpidem hade en ökad risk för fall (29). Av kontrollgruppen med liknande könsfördelning och åldersspann hade 2,76% ådragit sig ett fall inom 12 månader medan samma siffra för patienter som tog zolpidem var 7,67%. Två studier från Storbritannien av Richardson et al. (27,31) studerade z-läkemedel hos patienter med demens. Där framgick det att patienter som intagit z-läkemedel hade en ökad risk för frakturer (10,2% vs 7,4%), varav höftfrakturer var den vanligaste (5% vs 3,2%). Detta motsvarar att 1 per 36 individer som behandlas med z-läkemedel ådrar sig en höftfraktur jämfört med 1 på 56 som ej intagit z-läkemedel årligen (31). Denna risk var även högre vid doser av zopiklon på 7,5 mg eller högre där risken för fraktur uppskattades till 12,4% jämfört med en kontrollgrupp med personer med sömnbesvär på 7,6% - motsvarande siffror för höftfraktur uppskattades till 6,6% jämfört med 3,4% (27). En studie från Korea visade att risken för fraktur ökade i alla åldersgrupper över 65 år för både kvinnor och män som tog zolpidem. Den vanligaste frakturen var höftfraktur och risken att drabbas var nästan dubbelt så hög för de som tog zolpidem jämfört med kontrollgruppen. De såg även att risken för fraktur var högre vid intag av zolpidem jämfört med bensodiazepiner (34).

Balans

Zolpidem och zopiklon har en påverkan på balansen hos äldre individer vilket kan ses som en biverkan. Detta undersöktes i en studie där det konstaterades att både efter utsättning av z-läkemedel samt för patienter som minskade sitt intag, blev balansen bättre. Detta kontrollerades genom att undersöka patienter med hjälp av Bergs balansskala (30).

Greppstyrka

En studie (31) påvisade att greppstyrka förbättrades efter utsättning av z-läkemedel hos både äldre män och kvinnor. För att testa greppstyrka hos deltagarna mättes greppstyrkan med hjälp av en Seahan handheld dynamometer. Efter 6 månaders utsättningsperiod såg man en förbättring i greppstyrka jämfört med kontrollgruppen (35).

Kognition och sömn

Inom denna kategori av biverkningar noterades motstridiga resultat. En studie som studerat patienter med demens (31) såg ingen risk för kognitionsnedsättning medan andra studier visade olika grader av nedsättning.

En studie från Finland visade att patienter som slutade med sina sömnläkemedel hade lättare att somna jämfört med kontrollgruppen 6 månader senare. Innan utsättningen av z-läkemedel hade 52% av gruppen där z-läkemedel sattes ut svårt att sova. Detta reducerades sen till 24% efter 6 månader jämfört med 51% av kontrollgruppen som fortfarande tog z-läkemedel. Däremot såg man ingen skillnad i nattliga uppvaknanden i de olika grupperna. Gruppen som slutade med insomningstabletter upplevde även bättre livskvalité 6 månader senare (32). En kognitiv biverkan som noterades i en studie från Finland var att abstinenssymtom ofta fanns kvar 6 månader efter utsättning i en grupp där de flesta tagit dessa läkemedel dagligen i fem år eller mer (30).

Kardiovaskulär sjukdom

När det kommer till risk för stroke observerades en viss risk i en studie från Storbritannien hos patienter med demens (27) som tog en dos på zopiklon 7,5 mg eller högre. Skillnaden var 6,2 / 100 personår för z-läkemedel och 4,4 för personer med sömnstörning utan intag av z-läkemedel. I en annan studie från Storbritannien(31), med samma förstaförfattare, gick det ej att visa någon signifikant ökad risk för stroke. Utifrån en studie från Japan (28) som studerade hjärtsvikt och behov av inneliggande vård gick det inte att sammanställa något resultat av effekten av z-läkemedel, då den studien

endast jämförde två läkemedel utan att ha en kontrollgrupp. Två studier kartlade djup ventrombos och såg ingen ökad risk för detta efter förskrivning av z-läkemedel (27,31).

Infektionsrisk

Utifrån aktuellt underlag gick det inte att visa att z-läkemedel leder till en ökad risk för att drabbas av infektion. Två av studierna (27,31) beskrev att de studerat detta men fann inget underlag för att bekräfta det. Däremot fanns det i båda studierna ett samband mellan z-läkemedel och en ökad förskrivning av antibiotika.

Mortalitet och behov av ökad sjukhusvård

En amerikansk studie (29) visade att dödligheten ökade i samband med intag av zolpidem, detta utifrån en analys av patienter under 12 månaders tid (0,3% vs 0,02% $p < 0,001$). Fallrelaterade trauma var en stor bidragande faktor. Patienter som intagit z-läkemedel eller bensodiazepiner var i behov av dubbelt så många sjukhusbesök samt längre sjukhusvistelse. Kostnaden för patienter per månad var högre (US\$967,0 vs US\$454,6; $p < 0,001$). Två studier som kartlagt patienter med demens (27,31) kunde se en trend att mortaliteten ökade i samband med intag av z-läkemedel men resultaten var inte helt enhetliga. Den ena studien beskrev att z-läkemedel ökade dödligheten men skillnaden mellan z-läkemedelsgruppen och kontrollgruppen var dock ej signifikant (z-läkemedel 28,4 /100 vs 24,1 /100 personår). Den andra studien (31) beskriver motstridiga resultat. Vid en undersökning av patienter i Storbritannien sågs det en 34% ökning i mortalitet hos patienter med demens som behandlades med z-läkemedel och som följdes upp på vårdcentral men denna skillnad gick inte att se hos patienter som vårdades på äldreboende. Däremot gick det att se en ökad mortalitet i en studie (31) med 31 140 patienter som vårdades på ett äldreboende i Finland, jämfört med de som inte bodde på äldreboende (HR 1,59; 95% CI 1,35 - 1,88 vs HR 1,06; 95%, CI 0,83 - 1,35), men några säkra slutsatser kunde inte dras.

Diskussion

Resultaten som var enhetliga var att frakturrisken ökade i samband med intag av z-läkemedel och att balansen, greppstyrkan och sömnen förbättrades efter utsättning av z-läkemedel. Det motstridiga resultatet var att man inte såg en ökad fallrisk, mortalitet, kardiovaskulär risk eller nedsatt kognitiv förmåga i de inkluderade studierna. Resultaten bygger (utom en RCT-studie med utfallsmåtten sömnkvalitet, livskvalitet och stressupplevelse) på observationsstudier, vilket gör dem känsliga fel av typen revers kausalitet.

Ökad risk för frakturer men inte alltid för falltrauma?

Då frakturer i stor utsträckning är resultatet av ett falltrauma borde det rimligen visa ett tydligt samband i samtliga studier. Vad kan i sådant fall orsaka att resultaten skiljer sig? Leder z-läkemedelsintag till fall som i större utsträckning leder till frakturer? Det skulle möjligtvis kunna vara så att fallrelaterade trauma som ej är i behov av sjukhusvård inte rapporteras i samma omfattning. Samtidigt måste man i alla studier ta ställning till andra riskfaktorer för fallrelaterat trauma som patienterna bär med sig förutom intaget av z-läkemedel. Åldern är den största riskfaktorn för fallrelaterat trauma (34). Samtliga inkluderade studier hade kontrollgrupper som var i samma åldersspann och borde därav inte påverka resultatet. En annan faktor att väga in är patientens övriga läkemedelsbehandling. I de två studierna som studerade patienter med demens (27,31) var det ingen tydlig skillnad i läkemedelsförskrivning, som skulle påverka resultatet, mellan kontrollgruppen och gruppen som fick förskrivet z-läkemedel. Det fanns dokumenterat tydligt vilka läkemedel patienterna tog för att undvika felaktiga data. De beskriver olika faktorer som kan ha påverkat resultatet: att studierna var för små vilket inte genererade tillräcklig statistisk styrka, att fallrelaterade traumor är kartlagt via självrapportering vilket skiljer sig från frakturer, och att äldre personer som intagit z-läkemedel i större utsträckning har svårare att minnas och ej rapporterar fallen i samma utsträckning. Detta kan även vara möjligt för patienter med demens då samtliga inkluderade artiklar visade på en ökad risk för frakturer men ej för fall. I den här kartläggande översikten gick det inte att visa ett tydligt samband mellan ökad risk för falltrauma och z-läkemedel. En publicerad översikt som ej fanns med bland mina inkluderade studier har dock dragit slutsatsen att det finns en stark och väl underbyggd evidens för ett sådant samband utifrån nuvarande forskningsunderlag (36). Denna skillnad kan bero på typ av översiktsstudie, val av söktermer, olika inklusions- och exklusionskriterier och antal inkluderade studier vilka är betydligt fler i den publicerade översikten. Utifrån studien (30) som kartlade balansen efter utsättning av z-läkemedel noterades det en tydlig förbättring. Utifrån en

annan studie (37) som ej inkluderades fanns samstämmiga resultat. Utifrån denna studie noterades det efter första givna dosen. Äldre patienter löpte en större risk att drabbas av kvarvarande balanssvårigheter nästkommande dag och detta ökade vid högre doser. Att äldre individer påverkas i högre utsträckning och under längre tid nästkommande dag ter sig ej konstigt på grund av farmakokinetiska faktorer där utsöndring av läkemedel tar längre tid vilket gör att dessa läkemedel till en högre grad ansamlas i kroppen.

Påverkan på den kognitiva förmågan

Då z-läkemedel påverkar GABA-receptorer och därav dämpar aktiviteten i hjärnan, är det då en rimlig slutsats att det påverkar kognitionen? Hur kommer det sig att det ej gick att se denna korrelation i studien med patienter med demens? En förklaring kan vara att det är svårt att mäta kognitiv förmåga i denna patientgrupp. I studien togs det heller ingen hänsyn till om patienterna de studerat i samband med insättningen av z-läkemedel även nyligen blivit insatta på acetylkolinesterashämmare eller en NMDA-agonist, vilket är ett läkemedel som fungerar som bromsmedicin för Alzheimers demens. De två artiklar som beskriver kognitiv förbättring efter utsättning av z-läkemedel noterade också kvarvarande abstinenssymptom (30,32), vilket inte är förvånande då patienter som behandlas längre tid med z-läkemedel och bensodiazepiner ofta upplever abstinenssymtom under minst 6 månader, men som kan även finnas kvar flera år efter utsättning (38). Detta i sin tur kan leda till svårigheter att sätta ut läkemedlet. En studie från Storbritannien (39) undersökte patienternas egen upplevelse av z-läkemedel och noterade att hälften av de som tog z-läkemedel någon gång hade försökt sluta. En studie (40) hade ej samstämmiga resultat när det kom till nedsatt kognition jämfört med mina inkluderade studier. I denna studie såg man endast kognitiv nedsättning efter intag av bensodiazepiner men ej z-läkemedel, däremot noterades det en tydlig risk för beroendutveckling och tolerans vid intag av z-läkemedel vilket var samstämmigt när det kom till de inkluderade studierna, där det noterades abstinensutveckling efter utsättning.

Sömn

Två studier från Sivertsen som förstaförfattare (41,42) hade samstämmande resultat med en inkluderad studie (32). Den ena studien jämförde sömnkvalitet i tre olika grupper: den första gruppen hade fått behandling med zopiklon under en längre tid, den andra gruppen var patienter med sömnbesvär utan behandling, och den tredje var individer utan sömnstörning. Resultaten visade att det inte fanns någon skillnad mellan gruppen som tog zopiklon och gruppen med sömnbesvär. Båda grupperna besvärades i samma omfattning av nattliga uppvaknanden och besvär med att somna jämfört med gruppen utan sömnstörning. Den andra studien

jämförde kognitiv beteendeterapi (KBT) med zopiklon. Där sågs en tydlig skillnad mellan grupperna där KBT-gruppen hade bättre sömnkvalitet efter avslutad behandling. En fundering är om medicinsk behandling ska vara indicerat för långvariga sömnbesvär. Är det rimligt att förskriva läkemedel mot sömnbesvär i den omfattning som det görs idag? Exempelvis uppskattas att 25% av alla amerikaner får utskrivet någonting att somna på årligen trots rekommendationer att detta först ska ske när icke farmakologisk behandling har blivit uttömd (7).

Kardiovaskulära risken

Kan z-läkemedel öka risken att drabbas av stroke? Sambandet som beskrivs som en möjlig orsak till ökad risk för stroke är minskad blodtillförsel till hjärnan efter intag av z-läkemedel (31). Detta vore inte helt osannolikt med tanke på att z-läkemedel minskar hjärnans aktivitet och därav kan ha en påverkan på blodtillförseln. Då resultatet utifrån de artiklar som inkluderades ej var helt eniga går det inte att dra några säkra konklusioner. För att kartlägga detta bättre vore det önskvärt att utföra en studie som fokuserar på stroke i samband med z-läkemedel som huvudfokus och inte bara generellt på biverkningar. Det gick ej att dra någon slutsats gällande risk att återinsjuknande i hjärtsvikt efter intag av z-läkemedel. däremot gick det att dra slutsatser av en studie från Nederländerna (43). I denna studie visade sig detta endast stämma för patienter som tagit läkemedel dagligen och inte för de patienter som tar det vid behov. Risken var dosberoende och ökade med högre doser. Bakomliggande orsaker som författarna beskriver är liknande som den inkluderade studien från Storbritannien som studerade patienter med stroke, det vill säga ett minskat blodflöde till hjärnan (31). Det som även nämnts i artikeln från Nederländerna är att z-läkemedel ökar risken för sömnapné och KOL vilket kan leda till en förvärring av en underliggande kardiovaskulär sjukdom (43). Dessa biverkningar noterades dock inte i mina inkluderade studier.

Z-läkemedel och ökad dödlighet

Utifrån resultatet visade en av dessa studier (31) att patienter med demens som vårdas på vårdcentral har en 34 % ökad dödlighet om de förskrivs z-läkemedel. Det gick dock inte att se någon ökad risk hos patienter som vårdades på ålderdomshem. Vad kan vara grunden till denna skillnad? Möjligtvis att patienter som vårdas på ålderdomshem i grund och botten har en högre mortalitet jämfört med patienter som är hemmaboende? Det visade sig dock inte vara samma hos en population av patienter med Alzheimers demens som vistades på ett ålderdomshem i Finland. Då resultaten inte var helt enhetliga går det inte utifrån aktuellt underlag att dra några konkreta slutsatser. Det finns ett behov av större underlag än det som inhämtades i denna kartläggande översikt. Det finns andra faktorer

som leder till en ökad dödlighet som ej kartlades. Ett exempel är ökad risk för självmord. En studie från Norge (44) som kartlagt substansintag relaterat till självmord noterade att z-läkemedel och bensodiazepiner var den vanligaste substansen när det kom till självmord orsakat av intoxication. En annan faktor att ta i beräkning när det kommer till z-läkemedel och mortalitet är den ökade risken för trafikolyckor. En fransk studie (45) såg en tydlig ökning av trafikolyckor relaterat till z-läkemedelsintag. För att kunna kartlägga mortaliteten krävs en överblick av samtliga orsaker som kan öka risken för en dödlig utgång efter förskrivning av dessa läkemedel.

Styrkor och svagheter

Hur datainsamlingen inhämtades kan ha haft en avgörande roll för resultatet. De databaserna som användes Medline EBISCOhost och PUBMED hade mycket liknande artiklar i sina databaser. Detta genererade ett stort antal dubletter. Många artiklar föll sen bort då de inte fanns tillgängliga. Att lägga till ytterligare databaser skulle eventuellt generera mer styrka till resultatet om det bidrog med fler artiklar. Även att ändra inklusions- och exklusionskriterierna skulle kunna öka antalet artiklar och därmed leda till andra slutsatser. Ett exempel på detta är att i andra delar av världen förskrivs eszopiklon (vilket är ena halvan av racemiskt zopiklon, dvs zopiklon består av S- och R-zopiklon) och zaleplon som insomningstabletter, vilka inte inkluderas i den här studien då de ej förskrivs i Sverige. Att inkludera dessa läkemedel skulle ge ett större underlag, men samtidigt skulle studien ej bli lika relevant i en svensk kontext. Screeningprocessen genererade i slutändan i åtta artiklar. Ett flertal av de bortfiltrerade artiklarna uppfyllde samtliga kriterier förutom att de saknade etiskt godkännande eller ej uppfyllde inklusionskriteriet avseende ålder. Det aktuella underlaget stödjer att z-läkemedel ökar risken för frakturer hos äldre men också att det finns ytterligare biverkningar som sannolikt är relaterade till z-läkemedelsintag. En orsak till att det inte gick att kartlägga dessa i någon större utsträckning beror sannolikt på att mängden data var begränsad. Denna kartläggande översikt är baserad på en RCT och i övrigt observationsstudier. Data som är insamlad från observationstudierna har inte samma vetenskapliga styrka som RCT då de kan öka risken att resultaten som är relaterade till "cofounding by preexisting disease"(46). En större systematisk review där flertalet randomiserade kontrollstudier är inkluderade skulle ge ett bättre underlag för att kartlägga biverkningar av dessa läkemedel.

Konklusion

Utifrån mitt resultat utgör z-läkemedel en potentiellt en ökad risk för frakturrelaterade skador. Underlaget Vid förskrivning bör hänsyn tas till det lidande för patienten som en fraktur kan orsaka vilket kan leda till sjukhusvistelse, smärta och nedsatt mobilitet. Då resultatet avseende övriga biverkningar i form av fallrisk, mortalitet och kognitiv förmåga var motstridiga går det ej att dra slutsatser. Äldre patienter har ökad risk för biverkningar. Då dessa läkemedel skrivs ut i stor omfattning är fortsatt forskning motiverad.

Referenslista

1. Mallon L, Broman JE, Åkerstedt T, Hetta J. Insomnia in Sweden: A Population-Based Survey. *Sleep Disord.* 12 maj 2014;2014:843126.
2. Cimolai N. Zopiclone. *Can Fam Physician.* december 2007;53(12):2124–9.
3. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2014;36(7):691–700.
4. Regional medicinsk riktlinje Läkemedel Insomni. [citerad 25 september 2024]; Tillgänglig vid: <https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/ssn11800-2140136717-290/native/Insomni.pdf>
5. Zopiklon Pilum - FASS Vårdpersonal [Internet]. [citerad 25 september 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20081114000012#pharmacodynamic>
6. Zolpidem ratiopharm - FASS Vårdpersonal [Internet]. [citerad 25 september 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20011214000452&userType=0#pharmacodynamic>
7. Bain KT. Management of chronic insomnia in elderly persons. *Am J Geriatr Pharmacother.* juni 2006;4(2):168–92.
8. Nevriana A, Möller J, Laflamme L, Monárrez-Espino J. New, Occasional, and Frequent Use of Zolpidem or Zopiclone (Alone and in Combination) and the Risk of Injurious Road Traffic Crashes in Older Adult Drivers: A

- Population-Based Case–Control and Case-Crossover Study. *CNS Drugs*. 01 augusti 2017;31(8):711–22.
9. Scharf MB, Roth T, Vogel GW, Walsh JK. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry*. maj 1994;55(5):192–9.
 10. Schlich D, L’Heritier C, Coquelin JP, Attali P, Kryrein HJ. Long-term treatment of insomnia with zolpidem: a multicentre general practitioner study of 107 patients. *J Int Med Res*. juni 1991;19(3):271–9.
 11. Alderman CP, Gilbert AL. A qualitative investigation of long-term zopiclone use and sleep quality among Vietnam war veterans with PTSD. *Ann Pharmacother*. oktober 2009;43(10):1576–82.
 12. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 05 februari 2019;22(4):270–7.
 13. Statistik om dödsfall till följd av läkemedels- och narkotikaförgiftningar. 2020 [citerad 01 december 2024]; Tillgänglig vid: Socialstyrelsen. Hämtad 2020-01-31 från webbplats: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2019-3-10-bilaga.pdf>
 14. Allen MJ, Sabir S, Sharma S. GABA Receptor. I: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citerad 02 september 2024]. Tillgänglig vid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526124/>
 15. Capiou A, Huys L, van Poelgeest E, van der Velde N, Petrovic M, Somers A. Therapeutic dilemmas with benzodiazepines and Z-drugs: insomnia and anxiety disorders versus increased fall risk: a clinical review. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(4):697–708.
 16. Gunja N. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol*. juni 2013;9(2):155–62.
 17. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 01 augusti 2003;38(8):843–53.
 18. Weinstein JR, Anderson S. THE AGING KIDNEY: PHYSIOLOGICAL CHANGES. *Adv Chronic Kidney Dis*. juli 2010;17(4):302–7.
 19. Andrade C. Sedative Hypnotics and the Risk of Falls and Fractures in the Elderly. *J Clin Psychiatry*. 22 maj 2018;79(3):19106.

20. Louzada LL, Machado FV, Nóbrega OT, Camargos EF. Zopiclone to treat insomnia in older adults: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. september 2021;50:75–92.
21. Wickstrøm E, Barbo SE, Dreyfus JF, Jerkø D, Kleiven R, Slåttbrekk R, m.fl. A comparative study of zopiclone and flunitrazepam in insomniacs seen by general practitioners. *Pharmacology*. 1983;27 Suppl 2:165–72.
22. Beaumont G, Holland RL. A multi-centre open study in general practice to evaluate the efficacy and acceptability of zopiclone 7.5 mg nocte in patients requiring the prescription of an hypnotic. *Int Clin Psychopharmacol*. april 1990;5 Suppl 2:11–20.
23. Monchesky TC, Billings BJ, Phillips R. Zopiclone: a new nonbenzodiazepine hypnotic used in general practice. *Clin Ther*. 1986;8(3):283–91.
24. Monti JM. Effect of zolpidem on sleep in insomniac patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(5):461–6.
25. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 01 february 2005;8(1):19–32.
26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, m.fl. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mars 2021;372:n71.
27. Richardson K, Loke YK, Fox C, Maidment I, Howard R, Steel N, m.fl. Adverse effects of Z-drugs for sleep disturbance in people living with dementia: a population-based cohort study. *BMC Med*. 24 november 2020;18(1):351.
28. Sato Y, Yoshihisa A, Hotsuki Y, Watanabe K, Kimishima Y, Kiko T, m.fl. Associations of Benzodiazepine With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients With Insomnia. *J Am Heart Assoc*. 07 april 2020;9(7):e013982.
29. Amari DT, Juday T, Frech FH, Wang W, Wu Z, Atkins N Jr, m.fl. Falls, healthcare resources and costs in older adults with insomnia treated with zolpidem, trazodone, or benzodiazepines. *BMC Geriatr*. 04 juni 2022;22(1):484.
30. Nurminen J, Puustinen J, Lähteenmäki R, Vahlberg T, Lyles A, Partinen M, m.fl. Handgrip strength and balance in older adults following withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotics. *BMC Geriatr*. 21 november 2014;14:121.

31. Richardson K, Savva GM, Boyd PJ, Aldus C, Maidment I, Pakpahan E, m.fl. Non-benzodiazepine hypnotic use for sleep disturbance in people aged over 55 years living with dementia: a series of cohort studies. *Health Technol Assess Winch Engl.* januari 2021;25(1):1–202.
32. Lähteenmäki R, Neuvonen PJ, Puustinen J, Vahlberg T, Partinen M, Räihä I, m.fl. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* mars 2019;124(3):330–40.
33. Treves N, Perlman A, Kolenberg Geron L, Asaly A, Matok I. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults-a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 01 mars 2018;47(2):201–8.
34. Kang DY, Park S, Rhee CW, Kim YJ, Choi NK, Lee J, m.fl. Zolpidem use and risk of fracture in elderly insomnia patients. *J Prev Med Public Health Yebang Uihakhoe Chi.* juli 2012;45(4):219–26.
35. Nurminen J, Puustinen J, Lähteenmäki R, Vahlberg T, Lyles A, Partinen M, m.fl. Handgrip strength and balance in older adults following withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotics. *BMC Geriatr.* 21 november 2014;14:121.
36. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs RD.* 01 september 2017;17(4):493.
37. Mets MAJ, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Effect of hypnotic drugs on body balance and standing steadiness. *Sleep Med Rev.* augusti 2010;14(4):259–67.
38. Davies J, Rae TC, Montagu L. Long-term benzodiazepine and Z-drugs use in England: a survey of general practice [corrected]. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* september 2017;67(662):e609–13.
39. 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 J R Coll Gen Pract.* juni 2008;58(551):417–22.
40. Guo F, Yi L, Zhang W, Bian ZJ, Zhang YB. Association Between Z Drugs Use and Risk of Cognitive Impairment in Middle-Aged and Older Patients With Chronic Insomnia. *Front Hum Neurosci.* 09 december 2021;15:775144.
41. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik OE, Kvale G, m.fl. Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of

- chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 28 juni 2006;295(24):2851–8.
42. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B. Sleep and sleep disorders in chronic users of zopiclone and drug-free insomniacs. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 augusti 2009;5(4):349–54.
 43. Liu S, Soedamah-Muthu SS, Meerten SC van, Kromhout D, Geleijnse JM, Giltay EJ. Use of benzodiazepine and Z - drugs and mortality in older adults after myocardial infarction. *Int J Geriatr Psychiatry*. 13 december 2022;38(1):e5861.
 44. Gravensteen IK, Ekeberg Ø, Thiblin I, Helweg-Larsen K, Hem E, Rogde S, m.fl. Psychoactive substances in natural and unnatural deaths in Norway and Sweden – a study on victims of suicide and accidents compared with natural deaths in psychiatric patients. *BMC Psychiatry*. 18 januari 2019;19(1):33.
 45. Orriols L, Luxcey A, Conrand B, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, m.fl. Road traffic crash risk associated with benzodiazepine and z - hypnotic use after implementation of a colour - graded pictogram: a responsibility study. *Br J Clin Pharmacol*. 09 september 2016;82(6):1625.
 46. Banack HR, Bea JW, Kaufman JS, Stokes A, Kroenke CH, Stefanick ML, m.fl. The Effects of Reverse Causality and Selective Attrition on the Relationship Between Body Mass Index and Mortality in Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol*. oktober 2019;188(10):1838–48.