

Att sova eller att inte sova-

Litteraturöversikt om sömn och
Quetiapin



Godkänt av handledare Olof Thoreson, 2023-07-30

Författare:

Diana Sabir, ST-läkare

Närhälsan Angereds vårdcentral

Rapport: 280691 FoU i VGR, 2023

Litteraturstudie 2023

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/280691>

Utförd under ST i allmänmedicin, Göteborg/Södra Bohuslän
inom kurs *MF340 Forskningsmetodik för hälso- och sjukvårdsanställda*, 10,5 hp Kursort:
Göteborg

Handledare:

Olof Thoreson, Specialist i allmänmedicin och Medicine Doktor.
VC Västerläkarna, Göteborg

Studierektor:

Helén Christensson, Specialist i allmänmedicin.

Sammanfattning

Bakgrund

Sömnbesvär är en övergripande term för olika problem med sömnen, med insomni som den vanligaste typen som kan leda till trötthet och sämre funktionsförmåga. Prevalensen av insomni varierar beroende på definition och hur studien genomförs. Icke-farmakologisk behandling är förstahandsbehandling vid insomni. Sömnmedicin kan förbättra sömnen på kort sikt, men är inte en långsiktig lösning på grund av biverkningar och risk för tolerans, beroendepotential med risk för missbruk. Med anledning till detta försöker forskare upptäcka alternativa medikament för behandling av insomni. Quetiapin som är ett antipsykotiskt läkemedel har använts ”off-label” för att behandla sömnbesvär, eftersom det har en lugnande effekt, dock finns det otillräcklig bevisföring för att stödja detta.

Syfte

Kartlägga den vetenskapliga litteraturen bakom användning av Quetiapin för sömnbehandling hos vuxna

Metod

En kartläggande litteraturöversikt genomfördes som baserades på sökningar i databaserna PubMed och SCOPUS hänseende till artiklar som publicerade de senaste tio åren.

Resultat

Det identifierades tretton studier som uppfyllde projektets inklusionskriterier, och som publicerades mellan 2013–2023. Alla artiklar var kvantitativa studiemetoder varav fem randomiserade kontrollerande studier, en fall-rapport, tre kohortstudier, två meta-analyser och två systematiska översiktsartiklar. Alla studier fokuserade på vuxna individer med varierande diagnoser och en studiepopulation från 1 till 1292 som utfördes världen över. Olika utfallsmått användes för att utvärdera sömneffekten av Quetiapin med doser från 25 mg till 1625 mg. Generellt sett visar de inkluderade studierna att Quetiapin har god effekt på sömnen, särskilt hos individer med psykiatriska diagnoser.

Konklusion

En rimlig mängd studier visar att Quetiapin har en gynnsam effekt på sömnen, men variationer i metodik, population, dosering och utfallsmått försvårar slutsatser om bästa patientgrupp. Generalisering till bredare befolkning är svårt på grund av fokus på patienter med psykiatriska diagnoser. Vidare forskning behövs med bredare och större

studiepopulation, standardiserade doser, utfallsmått, inklusive friska individer, lågdoser och även grundläggande studier av kvalitativ metodik.

Nyckelord

Insomni, sömnstörning, Quetiapin, antipsykotika, sömnmedicin, sömnläkemedel, sömnstöd.

Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	3
Bakgrund	3
Syfte	3
Metod	3
Resultat.....	3
Konklusion	3
Nyckelord	4
Bakgrund	6
Syfte	8
Frågeställningar.....	8
Metod	8
Studiedesign	8
Urval.....	9
Inklusionskriterier:	9
Exklusionskriterier:	9
Datainsamling.....	9
Etiska överväganden.....	10
Resultat.....	10
Studiemetod.....	11
Studiepopulation.....	16
Intervention	16
Utfallsmått och viktiga resultat	17
Diskussion	18
Styrkor och svagheter.....	21
Konklusion	21
Referenslista	21

Bakgrund

Sömnbesvär är en övergripande term som används för att beskriva en rad olika problem som kan påverka sömnen. Definitionen kan variera beroende på den specifika typen av sömnbesvär som avses, där den vanligaste termen som används är insomni (1). Insomni är definierat såsom att det är svårt att somna eller att upprätthålla sömnen under natten alternativt där uppvaknandet sker för tidigt utan förmåga att somna vilket leder till trötthet och sämre funktionsförmåga (2).

I en systematisk översiktsartikel av Ohayon et al. (3) granskades epidemiologiska studier från utvecklade länder där man uppdelade prevalensen i fyra kategorier beroende på definitionen av insomni. 1. Symtom på insomni ca 30 % 2. Symtom på insomni med konsekvenser dagtid 9–15 % 3. Missnöjd med sömnkvalitet eller kvantitet 8–18 % 4. Insomni som diagnos ca 6 %. I en senare studie (4) sågs att prevalensen av diagnosticerad insomni i norra Europa var runt 10 %, men ännu vanligare inom primärvården och därför är det viktigt att primärvårdsläkare är medvetna om sömnproblem och har adekvata verktyg för att bedöma och hantera detta tillstånd. I en svensk epidemiologisk tvärsnittsstudie (5) rapporterades ca 25 % med symtom på insomni och cirka 11% som uppfyllde diagnoskriterie för insomni. Redovisande prevalenssiffror i studier varierar delvis beroende på olika definitioner av insomni men även av studiedesign. Generellt sett ses högre incidens av sömnbesvär hos medelålderskvinnor (2, 4) och individer med psykiatrisk samsjuklighet främst depression, ångestsyndrom och beroendesyndrom (3, 6).

Enligt rekommendation från European guideline for diagnosis and treatment of insomni av Riemann et al. (4) är icke-farmakologisk behandling förstahandsbehandling som inkluderar tex sömnhygien men även kognitiv beteendeterapi, en psykologisk behandling som syftar till att förändra tankar och beteenden som kan förvärra sömnproblemen. Farmakologisk behandling kan erbjudas vid utebliven effekt av behandling enligt ovan och skall användas under kort tid med uppföljning. Föreslagna läkemedel som rekommenderas enligt studien är kortverkande benzodiazepiner eller benzodiazepinliknande läkemedel vid behov och antidepressiva läkemedel. Den regionala medicinska riktlinjen för insomni i region Västra Götaland har liknande rekommendationer avseende icke-farmakologisk behandling. När det gäller sederande läkemedel är Zopiklon och Prometazine förstahandsval och andrahandsval är Zolpidem, antidepressiv behandling som Mirtazapin, Agomelatin eller Amitriptylin till kvällen och Melatonin (7). Sömnmedicin kan förbättra sömnen på kort sikt, men är inte alltid en långsiktig lösning. Med sömnmedicin medför risk för dagsedation som påverkar

kognitionen, motorisk förmåga och minne. De kan medföra ökade incidens av olyckor och fall, särskilt hos äldre till följd av ökad känslighet för sederande mediciner (1, 4, 7, 8). Benzodiazepiner och benzodiazepinliknande preparat kan vara beroendeframkallande, leda till toleransutveckling och missbruk (1, 4, 7, 9). Sederande antidepressiva och antipsykotiska läkemedel förskrivs ”Off-label” som sömnmedicin då dessa läkemedel inte har samma biverkningsprofil som benzodiazepiner (10-12).

För att utvärdera sömn finns flera metoder beroende på syfte och sömnproblem. Subjektiva metoder som självrapportering genom sömndagbok eller frågeformulär (13) som Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (14) och Insomni Severity Index (ISI) (15) används för att mäta sömnkvalitet och kvantitet. Frågeformulär som Montgomery-Åsberg Depression scale (MADRS) och Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) kan också användas för uppföljning av psykiatriska diagnoser som har sömnpunkter. Polysomnografi mäter hjärnaktivitet, muskelaktivitet, andning och andra kroppsliga funktioner för att utvärdera objektiv sömn. Enklare aktigrafi kan också användas genom att registrera kroppsrörelse på handleden (4).

Quetiapin är ett antipsykotiskt läkemedel som har indikationen schizofreni och bipolär sjukdom och som på senare år funnit klinisk användning vid sömnbesvär (11, 16, 17), även om den inte har indikation för det (18). Den verkar genom att påverka främst aktiviteten av signalsubstanserna dopamin och serotonin i hjärnan. Det binder till vissa receptorer för dessa signalsubstanser och hämmar deras aktivitet, vilket minskar de psykotiska symtomen som ses vid schizofreni och bipolär sjukdom samt hämmar återupptaget av noradrenalin som ses vid effekt av depression. Quetiapin ges i höga doser vid bipolär sjukdom och i ännu högre doser vid mani och vid långvariga psykiatriska symtom (18). Vid lägre doser binder Quetiapin till histaminerga receptorer vilket bidrar till en lugnande effekt och kan hjälpa till att minska ångest och förbättra sömnen (18, 19).

Till fördel av Quetiapins flera verkningsmekanismer har Quetiapin använts kliniskt främst för att behandla sömnbesvär hos individer med psykiatrisk samsjuklighet eftersom patienter med depression och/eller ångest lider ofta av sömnbesvär (20). Till nackdel av Quetiapins verkningsmekanismer tillkommer risk för biverkningar som kan variera i allvarlighetsgrad (18). Till följd av biverkningsprofilen och få studier bakom Quetiapin som sömnstöd hos friska individer räknas den inte som förstahandsval för behandling av sömnbesvär utan rekommenderats till individer som lider av psykiatrisk samsjuklighet (17, 21).

Trots att Quetiapin inte klassas som sedvanlig sömnmedicin och inte har indikationen för det, så används den kliniskt relativt ofta (11, 16, 17). Det signalerar att den kan ha en god sömneffekt men evidensen som skulle stödja detta är bristfällig. Tidigare forskning drog slutsatsen att Quetiapin är effektiv för insomni, depression och ångest dock finns behovet av att utforska närmare långtidseffekten och säkerheten särskilt hos icke-psykiatriska patienter (21).

Det finns ett behov av att göra en kartläggande litteraturöversikt om Quetiapin som sömnmedicin. Primärt genom att beskriva forskningsläget idag och identifiera luckor i befintlig forskning som kan behövas utforskas ytterligare, men även vara till stor hjälp för att sammanfatta tidigare forskning som kan underlätta läkare att fatta beslut om huruvida Quetiapin bör användas som sömnmedicin.

Syfte

Kartlägga den vetenskapliga litteraturen bakom användning av Quetiapin för sömnbehandling hos vuxna.

Frågeställningar

1. Hur många studier har genomförts där man har forskat på Quetiapin som sömnmedicin?
2. Vilka studiemetoder har använts?
3. Vilken studiepopulation har man valt i studierna? Urvalsstorlek, kön och diagnoser.
4. Vilken dos av Quetiapin användes i studierna?
5. Hur ser forskningsläget ut idag för Quetiapin som sömnmedicin?
6. Hur beskrivs effekten av Quetiapin som sömnmedicin?

Metod

Studiedesign

Studien genomfördes genom en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) enligt Arksey och O'Malley (22). Ändamålet med denna studiedesign är att sammanfatta och ge en översikt över tidigare forskning, identifiera luckor eller brister i kunskapen och ge förslag på vilka områden och frågeställningar som bör undersökas vidare i framtida forskning.

Urval

Inklusionskriterier:

- I studien inkluderas artiklar som har studerat Quetiapin som sömnbehandling hos vuxna över arton år.
- Artiklarna som inkluderas skall kunna vara tillämbart i primärvården. Diagnoserna i studierna skall kunna hanteras i primärvården.
- Behandlingsindikationen av Quetiapin i artiklarna skall vara sömnrelaterat, patienter kan ha övriga psykiatriska diagnoser men huvudsyftet med studien skall vara sömn.
- Studierna skall vara på svenska eller engelska.
- Humana studier.
- Kartlägga aktuellt kunskapsläge genom att välja studier som är publicerade senaste tio åren, 2013–2023.

Exklusionskriterier:

- Studiedesign som research letter och letter to editor.

Datainsamling

För att identifiera relevanta artiklar gjordes sökningar i två databaser; PubMed och Scopus i februari 2023. Söksträngarna skapades tillsammans med medicinsk bibliotekarie vid Göteborgs universitetsbibliotek:

Pubmed

- (Quetiapine or Kvetiapin or Seroquel) and (Sleep or insomnia) med filter:
 - > nitton år
 - Senaste tio år (2013–2023)
 - Human

Scopus

- (Quetiapine or Kvetiapin or Seroquel) and (Sleep or insomnia). Justering av sökningen genom att ta bort "KEY"; TITLE-ABS-KEY ((quetiapine OR kvetiapin OR seroquel) AND (sleep OR insomnia)) till TITLE-ABS ((quetiapine OR kvetiapin OR seroquel) AND (sleep OR insomnia))

- TITLE-ABS ((quetiapine OR kvetiapin OR seroquel) AND (sleep OR insomnia))
med filter:
 - Vuxna
 - Senaste tio år (2013–2023)
 - Human

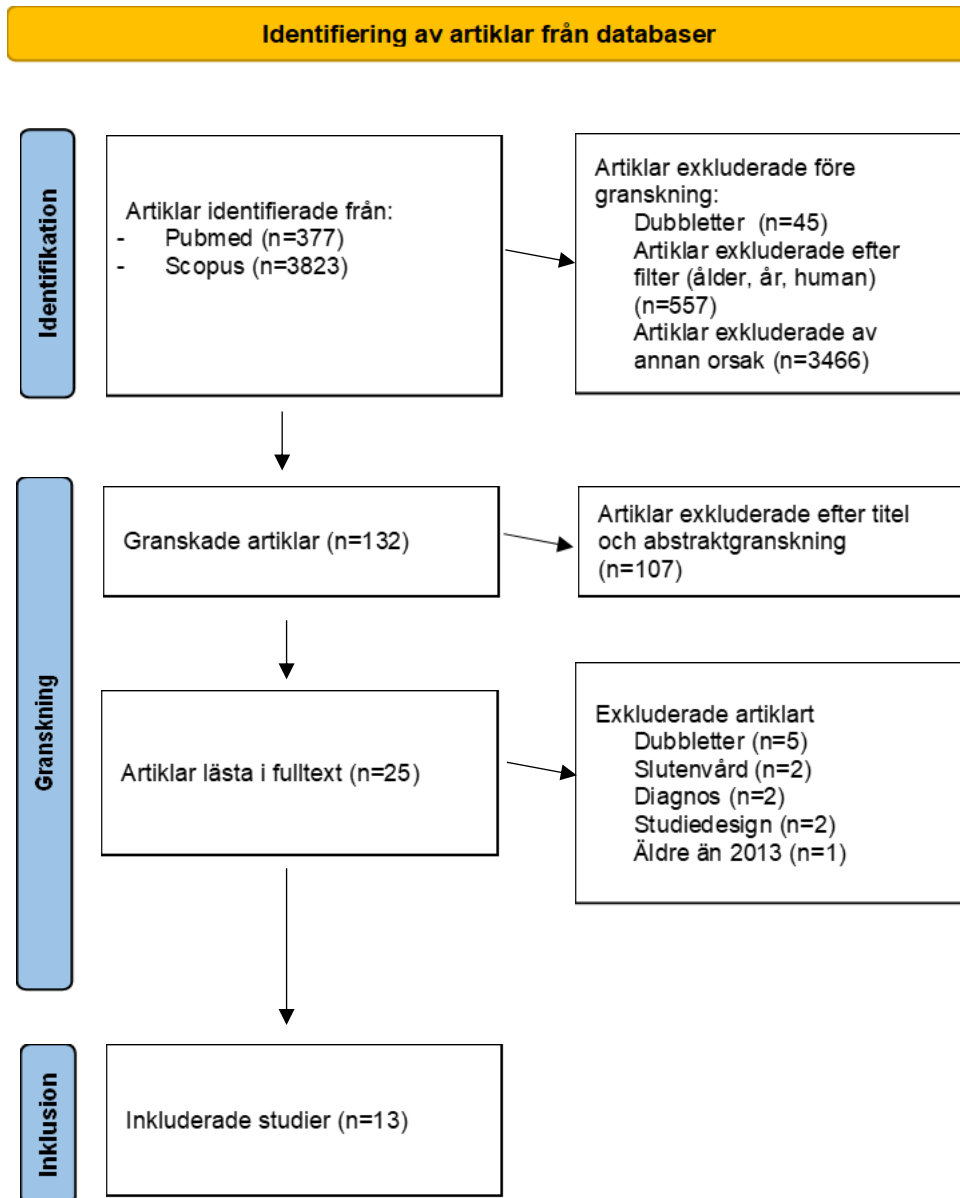
Etiska överväganden

Det behövdes ingen etisk godkännande för utförandet av studien då studien inte behandlade patientkänslig eller identifierbar information samt att arbetet utfördes som ett studentarbete inom Göteborgs Universitet.

Utav de tretton inkluderade studierna hade tio etisk godkännande (23-32), de som saknade etisk godkännande i manuskripten, var en fall-rapport (33) och två systematiska översiktsartiklar (21, 34). Fall-rapporter som publiceras och endast innehåller redovisningar av diagnostik och behandling skulle inte behöva etik prövas (35). Fall-rapporten som inkluderades hade med en patient där resultatet var föremål för analys och bearbetning för att sedan besvara en vetenskaplig fråga och för att få fram ny kunskap då kan det tänka sig att det faller in under lagens forskningsdefinition och etikprövning bör göras. Systematiska översiktsartiklar sammanställer och analyserar befintlig vetenskaplig litteratur inom ett specifikt område och involverar redan publicerade studier och information och kräver därför ingen etisk godkännande. De inkluderade systematiska översiktsartiklarna (21, 34) har dock anmälts i PROSPERO som står för "International Prospective Register of Systematic Reviews" och är en webbaserad registerplattform som används för att registrera och rapportera systematiska litteraturöversikter. I syfte till att främja öppenhet, transparens och kvalitet inom systematiska översikter.

Resultat

Sökningen gav initialt 4200 studier och via urvalsprocessen granskades 132 studier på titel och abstraktsnivå därav 107 artiklar exkluderades (figur 1). Efter läst fulltext exkluderades tolv artiklar. Fem artiklar var dubletter, två artiklar behandlade patienter med Quetiapin för sömn i slutenvård, två artiklar hade patienter med diagnoser som inte handläggs inom primärvården, två studier var "research letter och "letter to editorial" och en studie var äldre än 2013. Totalt inkluderades tretton artiklar (tabell 1).



Figur 1. Flödesdiagram av urvalsprocess.

Studiemetod

Alla inkluderade artiklar var kvantitativa studier varav fem randomiserade kontrollerande studier (23, 24, 27-29), en fall-rapport (33), tre kohortstudier (en prospektiv och två retrospektiv) (26, 31, 32), två meta-analyser (25, 30) och två systematiska översiktsartiklar (21, 34).

Alla artiklar var publicerade de senaste tio åren, mellan 2013 och 2023. I den större översiktsartikeln av Lin et al. (21) hade den inkluderat 21 randomiserade kontrollerade studier som publicerades från 2004 och 2017. Den andra översiktsartikeln av Thomson et al. (29) med endast en randomiserad kontrollerad studie som publicerades tidigare än 2013. Flest publiceringar var år 2013, med två meta-analyser och två randomiserade kontrollerade studier. Meta-analyserna studerade två respektive fyra randomiserade kontrollerande studier som publicerades tidigare än 2013 (25, 30).

Tabell 1 (1/3) Sammanställning av inkluderade artiklar

	Huvudförfattare, land.	År	Studiedesign	Deltagare	Kön	Ålder	Dos	Resultat/konklusion
1	Bauer et al. (25) Tyskland	2013	Meta-analys av 2 st. randomiserad placebokontrollerad, dubbelblind studie	n=767 Öppenvårdspatienter med svår depression som inte svarar på sedvanlig antidepressiv behandling	Män, kvinnor	18–65	150 mg, 300 mg, placebo	Quetiapin (150 mg och 300 mg/d) som tilläggsbehandling förbättrade sömnstörning och sömnkvalitet jämfört med placebo.
2	Cornelis et al. (33) Belgien	2017	Fall-rapport	n=1 Kronisk insomni med mild sömnapné	Män	40	25–1625 mg	Förbättrad sömn men tecken till tolerans.
3	Chakravorty et al. (28) USA	2014	Randomiserad placebokontrollerad, dubbelblind studie	n=20 Återhämtande alkoholberoende med sömnbesvär	Män	18–65	50–400 mg	Blandade resultat avseende sömnbehandling av patienter med alkoholbesvär.
4	Karsten et al. (23) Nederländerna	2017	Randomiserad, dubbelblind, korsning, placebokontrollerad studie.	n=19 Friska	Män	18–35	50 mg	God sömneffekt men dagtrötthet.

Tabell 1 (2/3) Sammanställning av inkluderade artiklar

5	Trivedi et al. (30) USA	2013	Meta-analys av 4 randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie	n=1292 Öppenvårdspatienter med svår depression	Män, kvinnor	18–65	50–300	Quetiapin XR som monoterapi förbättrade sömnen jmf med placebo hos patienter med svår depression.
6	Vilibić et al. (31) Kroatien	2022	Prospektiv kohortinterventionsstudie	n=52 Öppenvårdspatienter med PTSD under stabil behandling med SSRI och benzodiazepiner	Män	44–62	100 mg	God effekt på sömn hos patienter med PTSD.
7	Khaledi-Paveh et al. (32) Iran	2020	Retrospektiv kohortstudie	n=40 Kronisk insomni	Män, kvinnor	35–55	25 mg Quetiapin, 5 mg Olanzapin	Långvarig inverkan på kronisk insomni. Quetiapin hade en bättre objektiv effekt.
8	Krouse et al. (26) USA	2023	Retrospektiv kohortstudie (de har eftergranskat en RCT, men de var inte randomiserande i denna studie, utan subgruppsfördelade i efterhand efter sina svar på baslinje)	n=111 Alkoholberoende	Män, kvinnor	18–70	400 mg	Quetiapin förbättrar insomni hos individer med insomni i baslinje och minskad alkoholsug jämfört med placebo.
9	Locklear et al. (29) USA	2013	Randomiserad placebokontrollerad, dubbelblind studie	n=335 Äldre med svår depression	Män, kvinnor	≥65	50–300 mg	Quetiapin XR som monoterapi förbättrade livskvalité och sömn hos äldre med svår

Tabell 1 (3/3) Sammanställning av inkluderade artiklar

								depression jmf med placebo.
10	Rock et al. (24) USA	2016	Randomiserad placebokontrollerad, dubbelblind studie. Korsningsstudie.	n=40 Friska	Män, kvinnor	18–42	150 mg	Quetiapin visade en signifikant förbättring i sömnduration, sömneffektivitet och utdragen väckningstid.
11	Lin et al. (21) Taiwan	2022	Systematisk översiktsslitteratur med 21 randomiserade kontrollerade studier	n=16–894 Friska, insomni, svår depression, ångest, fibromyalgi, delirium	Män, kvinnor	≥18	25–300 mg	Quetiapin förbättrade sömnkvaliteten, och totala sömntiden jämfört med placebo.
12	Thompson et al. (34) Kanada	2016	Systematisk översiktsslitteratur på 1 randomiserad kontrollerad studie.	n=13 Primär insomni	Män, kvinnor	25–62	25 mg	Lågkvalitativ studie visade förbättring i sömnparametrar och sömntillfredsställelse jämfört med placebo, dock resultat ej statistisk signifikant.
13	Sheehan et al. (27) USA	2013	Randomiserad-tillbakadragande, dubbelblind, placebokontrollerad.	n=259 Generaliserad ångestsyndrom	Män, kvinnor	18–65	50–300 mg	Quetiapine (150 och 300 mg/d) som monoterapi var effektiv att bibehålla förbättring i funktion och sömnkvalitet.

Studiepopulation

Samtliga artiklar handlade om vuxna patienter, där 62 % var av båda könen. Fyra av artiklarna hade endast män i sina studier. Upptagningsområde för studierna var spritt över världen se tabell 1. Översiktsartiklarna hade en studiepopulation 16-894 (21) respektive tretton (34). Meta-analyserna hade en studiepopulation på 727 respektive 1292 (25, 30). De randomiserade kontrollerande studierna omfattade 19–335 studiepersoner (23, 24, 27-29). Kohortstudierna hade en studiepopulation mellan 40 och 111 (26, 31, 32) och fall-rapporten med endast en studiedeltagare (33).

Fyra studier tittade på öppenvårdspatienter med svår depression, varav en av dem var äldre än 65 år (21, 25, 29, 30). Tre studier hade patienter med ångestdiagnoser (21, 27, 31). Fyra studier utvärderade effekten av Quetiapin hos individer som uppfyllde diagnoskriterier för insomni (21, 32-34). Två studier hade med patienter med alkoholberoende, där en av dem var alkoholister som hade slutat dricka (26, 28). Tre studier hade med individer som var helt friska (21, 23, 24), i ena studien försökte man inducera sömnstörning med hjälp av externa stimuli. Utöver svår depression, ångest, insomni och friska individer inkluderade även Lin et al. (21) i sin systematiska översikt diagnoser med fibromyalgi och delirium.

Intervention

Av fem randomiserad kontrollerade studier fanns fyra studier från USA (24, 27-29) och en nederländsk studie (23) som hade en kontrollgrupp som inte fick någon behandling. Alla dessa hade en behandlingsgrupp med Quetiapin. I Karsten et al. (23) gick individerna igenom tre behandlingssessioner, där varje session inkluderade tre dagar med Mirtazapin 7.5 mg, Quetiapin 50 mg och placebo vardera. Chakravorty et al. (28) gjorde en dosupptrappning från 50 mg till 400 mg under åtta veckor och i Rock et al. (24) en dosupptrappning till 150 mg under sju dagar. I studien av Locklear et al. (29) användes en mer flexibel dosering från 50 mg till 300 mg som sedan utvärderade under elva veckor.

Två meta-analyser från Tyskland och USA, studerade två respektive fyra studier där data analyserades på patienter som stod på behandling med Quetiapin hos individer med svår depression. I studien av Bauer et al. (25) jämfördes 150 och 300 mg Quetiapin med placebo under sex veckor. I studien av Trivedi et al. (30) användes doser från 50 till 300 mg under fyra–åtta veckor.

Tre kohortstudier, en prospektiv från Kroatien och två retrospektiv från Iran samt USA där den prospektiva kohortstudien (31) utvärderades Quetiapin 100 mg under fem veckors tid och

den ena retrospektiva kohortstudien (32) indelades studiepopulationen i två grupper, där ena fick behandling med Quetiapin 25 mg och andra Olanzapin 5 mg, för att utvärdera och jämföra effekten. Grupperna utvärderas under ett års tid. Den andra retrospektiva kohortstudien (26) tittade på en randomiserad kontrollstudie hos alkoholberoende individer som fick Quetiapin 400 mg under tolv veckor samt efter avslutat behandling 24 veckor efter. Fall-rapporten från Belgien (33) följde upp en patient med Quetiapin startdos 25 mg till 1625 mg under två års tid.

De två systematiska översiktsartiklar som inkluderades var från Taiwan och Kanada (21, 34), där man sammanställde effekten av Quetiapin i doser från 25 mg till 300 mg jämfört med placebo (21) och utvärderade effekten av 25 mg Quetiapin jämfört med placebo under två veckors tid (34).

Utfallsmått och viktiga resultat

Sju studier använde enbart subjektiva självrapporterade metoder för att utvärdera effekten av sömn (25-27, 29-31, 34), två studier använde sig enbart av objektiva metoder för att utvärdera sömneffekten, med polysomnografi (33) och aktigrafi (24). Två studier använde sig utav både polysomnografi och självrapporterande metoder (23, 28) och en studie använde aktigrafi och självrapporterande metoder (32).

I studierna som endast använde självrapporterade metoder hade Bauer et al. (25) och Trivedi et al. (30) använt sig av självskattningsskalorna MADRS, HAMD och PSQI. Båda studierna visade att Quetiapin hade en positiv effekt på sömnen jämfört med placebo. Locklear et al. (25) använde metoden HAMD och PSQI där Quetiapin XR som monoterapi förbättrade livskvalité och sömn hos äldre med svår depression jämfört med kontrollgrupp. Krause et al. (26) utvärderade sömneffekten med hjälp av ISI där resultatet visade att Quetiapin förbättrade sömnen och minskade alkoholsug jämfört med kontrollgrupp. Sheehan et al. (27) analyserade resultaten av PSQI där monoterapi med Quetiapin var effektiv att bibehålla förbättring i funktion och sömnkvalitet. Vilbic et al. (31) använde sömndagbok där resultatet visade att Quetiapin hade god effekt på sömn hos patienter med PTSD.

I studien där utfallsmåttet var endast via polysomnografi (33) sågs en förbättring av sömnen, med förbättrad sömneffektivitet och sömnduration dock tecken till toleransutveckling. I studien av Rock et al. (24) användes aktigrafi som utfallsmått för sömnen där resultatet visade en förbättring i sömn.

I studien av Charkrovorty et al. (28) utvärderades sömnen med både polysomnografi och självskattningsskalorna ISI och PSQI. Ingen förbättring sågs gällande sömneffektiviteten, dock sågs en förbättring i den objektiva sömnkontinuiteten, där patienten somnar in snabbare och även en kort förbättring subjektivt. Resultaten var av blandad karaktär avseende sömnbehandling av patienter med alkoholbesvär. I studien av Karsten et al. (23) utvärderades både Mirtazapin och Quetiapin jämfört med kontrollgrupp med polysomnografi och självskattningsformulären Leeds Sleep Evaluation Questionnaire. Resultaten visade god sömneffekt men dagtrötthet förekom. I studien av Khaleidi-Paveh et al. (32) utvärderades effekten av Quetiapin och Olanzapin med hjälp av aktigrafi och PSQI. Resultatet visade att lågdos av Quetiapin och Olanzapin hade långvarig inverkan på kronisk insomni. Quetiapin hade en bättre objektiv effekt än Olanzapin.

Thomson et al. (34) jämförde en Quetiapingrupp och kontrollgrupp via sömndagbok, men visade inte några statistiskt signifikanta resultat avseende sömnparametrar och sömntillfredsställelse.

I den större systematiska översiktsartikeln av Lin et al. (21) analyserade och sammanfattade 21 randomiserade kontrollerade studier. 19 studier mätte sömnkvalitet, där 15 st använde PSQI och övriga Leeds Sleep evaluation questionnair (LSEQ), Sleep satisfaction by visual analog scale (VAS), Schlaf-fragebogen A (SF-A), Visuelle Analogskalen morgens (VIS-M) och MADRS. Totala sömntiden mättes med polysomnografi i två studier och tre studier använde aktigrafi. För att kunna sammanföra resultaten från de olika studierna där samma intervention har utvärderats men där olika mätningar gjordes, användes standardiserad medelvärdeskillnaden (SMD). Resultaten av studien visade förbättrad sömnkvalitet och totala sömntiden jämfört med kontrollgrupperna särskilt hos äldre och män. En signifikant effekt observerades hos individer med generaliserat ångestsyndrom, svår depression och friska i doser 50 till 300 mg/dag.

Diskussion

Denna kartläggande litteraturöversikt identifierade tretton studier som uppfyllde projektets inklusionskriterier. Alla artiklar var av kvantitativa studiedesign med 38 % randomiserade kontrollerade studier, 23 % kohortstudier, 15 % meta-analyser och översiktsartiklar vardera och 8 % fall-rapport. Publikationstid för studierna varierade mellan 2013–2023 men där flest publikationer skedde 2013 med 31 %. De fem randomiserade kontrollerade studier innehade var för sig en studiepopulation mellan 19 och 335 studiepersoner, medan kohortstudierna hade

en studiepopulation mellan 40 och 111 och fall-rapporten med endast en studiedeltagare. Det användes olika subjektiva och objektiva metoder som utfallsmått för att utvärdera sömneffekten av Quetiapin. De olika studierna varierade i behandlingsdoser från 25 mg till 400 mg, med endast en artikel som använt dosen upp till 1625 mg. Generellt påvisar studierna att Quetiapin har en positiv effekt på sömnen särskilt hos individer med psykiatriska diagnoser, men det finns begränsningar som kan påverka resultatet. Eftersom insomni är vanligt i Sverige (5) men även generellt i utvecklande länder (3) är Quetiapin ett preparat som bör ingå i varje allmänläkares kompetens.

Översiktsartikeln av Lin et al. (20) bedömdes som mest omfattande och inkluderade 21 randomiserade kontrollerade studiers som publicerats från 2004 och 2017. De inkluderade studierna hade varierande studiepopulationer och interventioner. Studierna var globala och inkluderade båda könen och inkluderade flertal varierande diagnoser. I samma översiktsartikel fanns två studier med som presenterades som egna artiklar i den här studien (23, 24).

Utöver översiktsartiklarna som inkluderades i den här studien finns det endast fem randomiserade kontrollerade artiklar (11, 23–26) som undersökte effekten av Quetiapin på sömnen. Majoriteten med 31 % publicerades 2013 och endast två senare artiklar från 2016 och 2017, där Rock et al. (25) och Karsten et al. (23) studerade 40 respektive 19 studiedeltagare, vilket är ett ganska lågt antal individer om man skall kunna generalisera resultatet till en större population. Den här kartläggande litteraturöversikten påvisar att det saknas nyare, robusta och mer tillförlitliga studier, så som som randomiserade kontrollerande studier men även studier med större urvalsstorlek och kvalitativa studier av mer grundläggande och utforskande karaktär.

Fördelen med att använda både subjektiva och objektiva metoder för att utvärdera effekten av sömn är många, dessa metoder anses ge en mer heltäckande bild av hur sömnen påverkas av en viss intervention. Subjektiva metoder som självrapporterade frågeformulär ger en uppfattning om hur patienten upplever sin egen sömnkvalitet, medan objektiva metoder som polysomnografi och aktigrafi ger en mer exakt mätning av sömnparametrar som sömneffektivitet och sömnduration. Endast tre studier använde sig av både objektiva och subjektiva metoder (23, 28, 32). Att endast använda subjektiva metoder (25–27, 29–31, 34) kan vara missvisande, då patienter kanske inte alltid har en objektiv uppfattning gällande sömnkvalitet och att det bedöms vara svårvärderat utifrån generella referenser. Samtidigt kan användandet av endast objektiva mätningar (24, 33) minska kvaliteten av en undersökning då man inte har möjligheten att fördjupa sin förståelse i hur sömntillfredsställelsen påverkas av

en viss behandling. Meta-analyserna (25, 30) i studien utvärderade sömnen i efterhand genom retrospektivt analyserade av frågeformulär för depression. Resultaten kan ha varit annorlunda vid fokus på sömneffekten med förslagsvis objektiva mätningar. Det saknas fler studier som använder både subjektiva och objektiva mätmetoder för att utvärdera sömneffekten.

Majoriteten med 54 % av de inkluderade artiklarna använde sig av högre doser av Quetiapin 50 mg och mer (24-27, 29-31). Studiedeltagarna med psykiatrisk samsjuklighet står oftast på högre doser av Quetiapin, flest hade depression (25, 29, 30). Högre doser av Quetiapin 150–300 mg (36) är indicerat för svår depression och den antidepressiva effekten är till följd av serotoninbindningsreceptor och norepinefrinåterupptagshämmningsförmågan (37). Quetiapin används ”Off label” för insomni (10, 23, 28) i lägre doser, enstaka artiklar i den här studien hade lågdos Quetiapin på 25 mg som var fast eller successivt ökande (15, 27, 32). De två meta-analyserna från 2013 (25, 30) studerade självskattningsformulär avseende sömnen i efterhand på patienter med svår depression som fick behandlas med Quetiapin, därför användes högre doser då avsikten var att behandla depressionen. Utav de fem randomiserade kontrollerade studierna utvärderade endast en (25) dosen 100 mg hos friska individer där resultatet var positivt. I tidigare forskning (33) från 2009 studerades effekten av Quetiapin för sömn på både psykiatriska och icke psykiatriska patienter, där sågs effekt i doser 12.5–800 mg men rekommenderad dos till psykiatriska patienter med sömnbesvär 250 mg-800 mg. I en ännu äldre studie av Cohrs et al. (38) jämfördes Quetiapin doserna 25 mg och 100 mg hos friska individer, det sågs ingen klinisk relevans på polysomnografi med den högre dosen. I den mer uppdaterade översiktsartikeln som inkluderades i den här kartläggande litteraturöversikten (21) sågs god effekt på sömnen hos psykiatriska och friska individer med doser 50, 150 och 300 mg/dag men ingen större effekt 25 mg/dag. Det finns ett samband mellan högre doser och psykiatriska diagnoser och det saknas fler studier på lägre doser och friska individer.

Tre av de inkluderade studierna följde upp behandlingen under en längre tid. Den retrospektiva kohortstudien av Khaledi-Paveh et al. (32) och den randomiserade kontrollstudien av Sheehan et al. (27) följde upp under ett års tid. Fall-rapporten av Cornelis et al. (33) följde upp under två års tid. Gemensamt påvisade studierna en god effekt på sömnen under en längre tid. I samma fall-rapport ökade dosen av Quetiapin till 1625 mg och det diskuterades att den eventuellt kan ha en tendens för tolerans för Quetiapins sederande effekt. Tidigare forskning (39) undersökte Quetiapins beroendepotential och risk för missbruk genom beteendetest på gnagare för att studera Quetiapinens mekanism där resultatet faktiskt

gav potential för tolerans. Det är essentiellt att det forskas vidare kring den här frågan och även att undersökningar görs närmare gällande biverkningsprofilen av Quetiapin när den används som sömnmedel.

Styrkor och svagheter

I denna kartläggande litteraturöversikt begränsades sökningen till två databaser, vilket kan ha exkluderat relevanta studier. En fördel i denna kartläggande litteraturöversikt är att den omfattar ett brett utbud av studier som har utvärderat effekten av Quetiapin. Detta ger en omfattande översikt över forskningsläget och kan hjälpa till att bilda en mer komplett bild av behandlingseffekten.

Konklusion

Generellt sett visar de inkluderade studierna att Quetiapin har god effekt på sömnen. Det finns en rimlig mängd studier av olika metoder, de är heterogena i studiepopulation och interventionsmetod med varierande dosering och längd på behandling samt utfallsmått, vilket gör det svårt att dra slutsatser om vilken patientgrupp som skulle ha mest nytta av Quetiapin. Dessutom är det svårt att generalisera till en bredare befolkning, eftersom majoriteten utfördes på patienter med psykiatriska diagnoser. Med tanke på att insomni är ett stort problem i samhället finns det behov av vidare forskning med en bredare och större studiepopulation med standardiserade doser, längd och utfallsmått. Det saknas fler tillförlitliga studier så som randomiserade kontrollerade studier som inkluderar friska individer, lågdoser och grundläggande studier av kvalitativmetodik.

Referenslista

1. SBU. Behandling av sömnbesvär hos vuxna: En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2010.
2. Åkerstedt T, Kecklund G. Sömnmedicin och sömnstörningar. Stockholm: Liber; 2010.
3. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002;6(2):97-111.
4. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700.
5. Mallon L, Broman JE, Åkerstedt T, Hetta J. Insomnia in Sweden: a population-based survey. *Sleep Disord.* 2014;2014:843126.
6. Khurshid KA. Comorbid Insomnia and Psychiatric Disorders: An Update. *Innov Clin Neurosci.* 2018;15(3-4):28-32.
7. Läke-medelskommittén i Västra Götalandsregionen. Regionala medicinsk riktlinje insomni 2018 [updated 20221212; cited 2023 0401]. Available from: <https://mellanarkiv->

offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/ssn11800-2140136717-290/native/Insomni.pdf.

8. Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Treatment of Insomnia. *Pharmacy and Therapeutics*. 2015;40(11):759-71.
9. Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2019;200:95-114.
10. Frase L, Nissen C, Riemann D, Spiegelhalder K. Making sleep easier: pharmacological interventions for insomnia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(13):1465-73.
11. Pringsheim T, Gardner DM. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *CMAJ Open*. 2014;2(4):E225-32.
12. Bertisch SM, Herzig SJ, Winkelman JW, Buettner C. National use of prescription medications for insomnia: NHANES 1999-2010. *Sleep*. 2014;37(2):343-9.
13. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein KL, et al. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*. 2012;35(2):287-302.
14. 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(2):193-213.
15. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001;2(4):297-307.
16. Hermes ED, Sernyak M, Rosenheck R. Use of second-generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey. *Sleep*. 2013;36(4):597-600.
17. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(5):394-402.
18. Quetiapin Actavis [Internet]. 2022.
19. van den Heuvel LL. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications (4th edition). Routledge; 2014. p. 157-8.
20. van Mill JG, Hoogendijk WJ, Vogelzangs N, van Dyck R, Penninx BW. Insomnia and sleep duration in a large cohort of patients with major depressive disorder and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(3):239-46.
21. Lin CY, Chiang CH, Tseng MM, Tam KW, Loh EW. Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023;67:22-36.
22. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*. 2005;8(1):19-32.
23. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2017;31(3):327-37.
24. Rock PL, Goodwin GM, Wulff K, McTavish SF, Harmer CJ. Effects of short-term quetiapine treatment on emotional processing, sleep and circadian rhythms. *J Psychopharmacol*. 2016;30(3):273-82.
25. Bauer M, McIntyre RS, Szamosi J, Eriksson H. Evaluation of adjunct extended-release quetiapine fumarate on sleep disturbance and quality in patients with major depressive disorder and an inadequate response to on-going antidepressant therapy. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(8):1755-65.
26. Krouse RA, Morales KH, Kampman KM, Chakravorty S. The role of baseline insomnia in moderating the hypnotic properties of quetiapine. *Addictive Behaviors*. 2023;140.
27. Sheehan DV, Svedsäter H, Locklear JC, Eriksson H. Effects of extended-release quetiapine fumarate on long-term functioning and sleep quality in patients with Generalized Anxiety Disorder (GAD): data from a randomized-withdrawal, placebo-controlled maintenance study. *J Affect Disord*. 2013;151(3):906-13.

28. Chakravorty S, Hanlon AL, Kuna ST, Ross RJ, Kampman KM, Witte LM, et al. The effects of quetiapine on sleep in recovering alcohol-dependent subjects: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(3):350-4.
29. Locklear JC, Svedsäter H, Datto C, Endicott J. Effects of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) on quality of life and sleep in elderly patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2013;149(1-3):189-95.
30. Trivedi MH, Bandelow B, Demyttenaere K, Papakostas GI, Szamosi J, Earley W, et al. Evaluation of the effects of extended release quetiapine fumarate monotherapy on sleep disturbance in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of four randomized acute studies. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(8):1733-44.
31. Vilibić M, Peitl V, Živković M, Vlatković S, Bistrović IL, Ljubičić R, et al. Quetiapine add-on therapy may improve persistent sleep disturbances in patients with PTSD on stable combined SSRI and benzodiazepine combination: a one year group pretest-posttest study. *Psychiatria Danubina.* 2022;34(2):245-52.
32. Khaledi-Paveh B, Maazinezhad S, Rezaie L, Khazaie H. Treatment of chronic insomnia with atypical antipsychotics: Results from a follow-up study. *Sleep Science.* 2021;14(1):27-32.
33. Cornelis C, Van Gastel A, Dumont G, Coppens V, Sabbe B, Morrens M, et al. A case of dose escalation of quetiapine in persistent insomnia disorder. *Acta Clin Belg.* 2017;72(5):346-8.
34. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: A systematic review. *Sleep Medicine.* 2016;22:13-7.
35. Etikprövningsmyndigheten. Etisk prövning för fall rapport 2023 [updated 2023; cited 2023 0119]. Available from: <https://etikprovningmyndigheten.se/vanliga-fragor/>.
36. Ignácio ZM, Calixto AV, da Silva RH, Quevedo J, Réus GZ. The use of quetiapine in the treatment of major depressive disorder: Evidence from clinical and experimental studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;86:36-50.
37. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(10):2303-12.
38. Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, Pohlmann K, Jordan W, Meier A, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;174(3):421-9.
39. Cha HJ, Lee HA, Ahn JI, Jeon SH, Kim EJ, Jeong HS. Dependence potential of quetiapine: behavioral pharmacology in rodents. *Biomol Ther (Seoul).* 2013;21(4):307-12.