



ARS MEDICI

Volume 39 - 1984 - januari nr. 1

GESTICHT
IN
1946

INTERNATIONAAL TIJDSCHRIFT VOOR PRAKTISCHE THERAPIE



RONDE TAFELGESPREK VENEROLOGIE

„Seksueel overdraagbare aandoeningen”

Dr. J.M. Hubrechts (St.-Pietershospitaal, Verplegingscentrum C. Bracops, Brussel)

Prof. P. Piot (Tropisch Instituut, Antwerpen)

Dr. M. Vandendris (St.-Pietershospitaal, Brugmannziekenhuis, Brussel)

39

1984



EXCERPTA

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Farmacologie | <input type="checkbox"/> Gastro-enterologie |
| <input type="checkbox"/> Cardiovasculair | <input type="checkbox"/> Pneumologie |
| <input type="checkbox"/> Psychiatrie | |



ORIGINELE BIJDRAGE

Klinische studie van lormetazepam 2 mg bij slaapstoornissen van gehospitaliseerde psychiatrische patiënten

M. Anseau, D. Thiry, A. Doumont



ARS MEDICI SERVICE

Volledige inhoudsopgave op pagina 3, 4 en 6

Alg 41

L.A.L.
85



Klinische studie van Lormetazepam* 2 mg bij slaapstoornissen van gehospitaliseerde psychiatrische patiënten

M. Ansseau, D. Thiry en A. Doumont
Eenheid van Psychofarmacologie, Universitair Ziekenhuis van Bavière, B-4020 Luik, België.

SAMENVATTING

Lormetazepam 2 mg werd geëvalueerd bij 40 gehospitaliseerde psychiatrische patiënten. De duur van de studie bedroeg 20 dagen. Dagelijks evalueerde men de doeltreffendheid en de tolerantie. De dosis mocht tussen 2 en 6 mg aangepast worden.

Bij een gemiddelde dosis van 4.05 mg, bleek lormetazepam opmerkelijk doeltreffend te zijn (zeer goed tot goed bij 37 patiënten) en uitstekend verdragen te worden (zeer goed tot goed bij 39 patiënten).

Deze resultaten bewijzen dat lormetazepam, gebruikt in hoge doses, het keuzeslaapmiddel is voor de behandeling van slaapstoornissen bij patiënten, gehospitaliseerd in een psychiatrische dienst.

SLEUTELWOORDEN

lormetazepam - slaapstoornissen - slaapmiddelen - benzodiazepines.

Inleiding

Slapeloosheid is zeker het meest verspreide psychopathologische symptoom bij patiënten van een klinische dienst psychiatrie.

Heel wat oorzaken liggen aan de basis hiervan. De meerderheid van psychiatrische aandoeningen veroorzaken slaapstoornissen: depressie (met het klassieke vroegtijdig ontwaken), aandoeningen gepaard met angst (met vooral inslapstoornissen), manie (met dramatische inkorting van de slaapduur), dementies (met vaak een inversie van het nycthemerale ritme), alcoholisme (gekenmerkt door onderbroken slaap, vaak te wijten aan nachtmerries)... Bovendien is de hospitalisatie reeds een criterium voor de ernst van de slaapproblemen, die hier zeer uitgesproken zijn.

Daarenboven vormt de hospitalisatie op zichzelf een ongunstige factor voor de kwaliteit van de slaap: door de wijzigingen van milieu, die zij met zich meebrengt, de verstoring van het normale leefpatroon van de patiënt, het vaak beperkte comfort en de vele ongemakken: de nabijheid van geagiteerde patiënten, lawaai, de dikwijls te hoge temperatuur...

In deze context is het dan ook niet te verwonderen dat slaapmiddelen uiterst veelvuldig en in grote doses voorgeschreven worden bij dit type van patiënten.

De keuze van een slaapmiddel is belangrijk. Het moet beantwoorden aan verschillende criteria: een reële doeltreffendheid, een duidelijk krachtige werking, een optimale tolerantie (met afwezigheid van residuele effecten

's morgens), afwezigheid van zowel medicamenteuze interferentie als afwezigheid van toxiciteit en toxicomanie.

In deze context betekenen de benzodiazepines zeker een belangrijke bijdrage, vooral wanneer men ze met de barbituraten, de klassieke behandeling van slaapstoornissen, vergelijkt.

Bij de behandeling van slaapstoornissen bij gehospitaliseerde psychiatrische patiënten, is de keuze van een benzodiazepine vaak gebaseerd op de criteria „kracht” en „doeltreffendheid”. Inderdaad, de slaapstoornis is over het algemeen ernstiger en weerbarstiger en de patiënten hebben doorgaans gedurende geruime tijd slaapmiddelen gekregen.

* Loramet®, Laboratoria Wyeth.

Onder de benzodiazepinen vertoont lormetazepam een farmacologisch profiel, dat het tot een keuze-slaapmiddel maakt: snelle absorptie (30 minuten na orale toediening bereikt de plasmaconcentratie 80% van de maximale waarden) (Hümpel et al., 1979), eliminatie uit het plasma in twee fasen: een verdelingsfase met een halflief van ongeveer 2 uur en een eliminatiefase met een halflief van ongeveer 10 uur (Hümpel et al., 1980).

De doeltreffendheid van dit product bij slaapstoornissen werd in talrijke gecontroleerde studies aangetoond (Ott et al., 1979; Jovanovic et al., 1980; Heidrich et al., 1981; Bruwier, 1981; Ansseau et Diricq, 1981). De actieve dosis varieert gewoonlijk van 0.5 tot 2 mg. Nochtans bleek uit een preliminaire studie bij gehospitaliseerde patiënten uit een psychiatrisch milieu, dat het soms nodig is doses tot 6 mg toe te dienen. Dit ging gepaard met een uitzonderlijke therapeutische index: opmerkelijke doeltreffendheid en uitstekende tolerantie (Ansseau et al., 1982). Bovendien deed er zich geen medicamenteuze interferentie met andere psychotrope behandelingen voor.

Het doel van deze studie bestond erin de resultaten na te gaan op een grotere groep gehospitaliseerde psychiatrische patiënten, alsmede de actieve dosis en de tolerantie van deze medicatie te bepalen.

Materiaal en methode

Selectie van de patiënten

De studie werd uitgevoerd op 40 patiënten, gehospitaliseerd in de „Eenheid van Psychofarmacologie van het Universitaire Ziekenhuis van Bavière” te Luik. De patiënten werden geselecteerd op basis van de intensiteit van de slaapstoornissen, die zo ernstig waren dat ze het gebruik van slaapmiddelen noodzakelijk maakten.

De leeftijd van de patiënten — zowel mannen als vrouwen — schommelde tussen 18 en 65 jaar. De diagnoses werden opgesteld volgens de criteria van de „Research Diagnostic Criteria” (Spitzer et al., 1978). De psychotrope medicaties, die nodig waren voor de behandeling van de primaire aandoening, werden zonder meer verder toegediend. Doch, elke substantie met sedatief of hypnotisch effect bij het slapengaan werd achterwege gelaten.

Werden niet opgenomen in de studie: zwangere vrouwen, patiënten met respiratoire decompensatie, met myasthenie en met allergie voor benzodiazepines.

Procedure

De studie werd gerealiseerd bij patiënten die binnenkwamen voor hospitalisatie. Vanaf het ogenblik dat een slaapmedicatie noodzakelijk bleek, werd de patiënt eerst gedurende twee nachten met placebo behandeld, teneinde de ernst van de slaapstoornis te bepalen, evenals de belangrijkheid van het antwoord op place-

bo. De tweede nacht onder placebo fungeerde als referentienacht.

Indien een slaapmiddel nog steeds noodzakelijk bleek, diende men bij het slapengaan één tablet lormetazepam 2 mg toe. In functie van het klinisch resultaat mocht de dosis maximaal met 1 mg om de twee dagen verhoogd worden. Hierbij mocht een maximum van 6 mg niet overschreden worden. De duur van de studie bedroeg 3 weken. De dosis mocht eveneens verlaagd worden in functie van de verbetering van het klinisch beeld.

Evaluatie

Op basis van een vraaggesprek met de patiënt, werd elke morgen een evaluatieformulier ingevuld. Hierbij noteerde men:

- het tijdstip, waarop de medicatie ingenomen werd;
- het uur van slapengaan;
- de inslapduur, gekwoteerd van 1 tot 4 (1 = < 20 min.; 2 = van 20 tot 40 min.; 3 = van 40 min. tot 1 uur; 4 = + 1 uur);
- de frequentie van het nachtelijk ontwaken, geëvalueerd van 1 tot 3 (1 = geen; 2 = 1 à 2; 3 = meer dan 2);
- de kwaliteit van de slaap (1 = rustig; 2 = onrustig);
- de aanwezigheid van dromen of nachtmerries (volgens de patiënt) gewaardeerd van 1 tot 4 (1 = geen; 2 = aangenaam; 3 = onaangenaam; 4 = nachtmerries);
- de toestand bij het ontwaken (volgens de patiënt) geapprecieerd van 1 tot 3 (1 = fris; 2 = vermoeid; 3 = slaperig - „hangover”);

Klinische studie



— de aanwezigheid van ongewenste effecten, geëvalueerd van 1 tot 4 (1 = geen; 2 = licht; 3 = matig; 4 = ernstig);
— de globale evaluatie van het therapeutisch antwoord door de patiënt gewaardeerd van 1 tot 3 (1 = de patiënt is tevreden; 2 = de patiënt is matig tevreden; 3 = de patiënt is niet tevreden).

Op het einde van de studie kwoteerde de onderzoeker de globale doeltreffendheid volgens een schaal van 1 tot 4 (1 = zeer goed; 2 = goed; 3 = matig; 4 = nul). Dezelfde beoordeling werd uitgevoerd, wat de tolerantie betreft (1 = zeer goed - afwezigheid van ongewenste effecten; 2 = goed - lichte nevenwerkingen; 3 = matig - bijverschijnselen die een verlaging van de dosis vereisen; 4 = slecht - nevenwerkingen die het stopzetten van de behandeling noodzakelijk maken). Hij bepaalde even-

eens de optimale dosis en analyseerde de waargenomen bijwerkingen.

Statistische methode

Een analysemethode van de variatie voor herhaalde metingen werd toegepast op de 21 eerste metingen van de variabelen.

Resultaten

Groep

De groep was samengesteld uit 18 mannen en 22 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 42,0 jaar ($\pm 11,89$). Het gemiddelde gewicht bedroeg 63,21 kg ($\pm 11,47$) en de gemiddelde lengte 167,8 cm ($\pm 7,6$).

De diagnoses van de voornaamste aandoeningen zijn opgetekend in tabel 1.

De verschillende comedicaties die toegediend werden tijdens de studie, zijn genoteerd in tabel 2.

TAB. 2: COMEDICATIES

Medicatie	Aantal patiënten
AMILORIDE	1
AMITRIPTYLINE	2
BECLAMIDE	1
CLOMIPRAMINE	1
CLONIDINE	1
CLOTIAPINE	1
FLUPENTIXOL	1
HALOPERIDOL	2
ISOCARBOXAZIDE	1
LITHIUM	1
LORAZEPAM	2
MAPROTIline	1
METILDIGOXINE	1
NIALAMIDE	2
NOMIFENSINE	3
PIMOZIDE	2
PROCYCLIDINE	1
SULPIRIDE	10
THIOPROPERAZINE	1
TRIHENXYPHENIDYLE	1
ZIMELIDINE	10

TAB. 1: DIAGNOSEN VAN DE VOORNAAMSTE AANDOENINGEN (VOLGENS DE „RESEARCH DIAGNOSTIC CRITERIA“)

Diagnosen	Aantal patiënten
ERNSTIGE PRIMAIRE DEPRESSIEVE STOORNISSEN	14
ERNSTIGE SECONDAIRE DEPRESSIEVE STOORNISSEN	4
LICHTE DEPRESSIEVE STOORNIS	10
SCHIZOFRENIE	6
MANIE	2
ALGEMENE ANXIETEIT	1
FOBIE	1
OBSESSIONELE - COMPULSIEVE AANDOENING	1
ASOCIALE PERSOONLIJKHEID	1

Dagelijkse klinische evaluatie

1. De gebruikte dosis verhoogt zeer significant tijdens de studie ($p < 0,00001$). De gemiddelde aangewende dosis op het einde van de studie bedraagt 3,7 mg. De evolutie van de dagelijkse dosis wordt in figuur 1 voorgesteld.

2. De inslaaptijd vertoont een zeer significante vermindering tijdens de studieperiode ($p < 0,00001$). Gewaardeerd volgens een code van 1 tot 4, varieert zij van 3,55 voor de referentie-nacht onder placebo tot 1,75 op het einde van de studie. De evolutie per dag is afgebeeld in figuur 2.

3. De slaapduur verlengt zeer significant tijdens de studie ($p < 0,00001$). Zij gaat van gemiddeld 5,07 uur onder placebo tot 7,31 uur op het einde van de studie. De dagelijkse evolutie van deze parameter wordt weergegeven in figuur 3.

4. De frequentie van het nachtelijk ontwaken vermindert zeer significant tijdens de studie ($p < 0,00001$). Volgens de code van 1 tot 3, gaat ze van 2,15 onder placebo tot 1,3 op het einde van de studie. De dagelijkse evolutie van de parameter is afgebeeld in figuur 4.

5. De evaluatie van dromen tijdens de studie heeft geen statistisch significante evolutie aangetoond. Geëvalueerd volgens de code van 1 tot 4, gaat deze parameter van 1,87 onder placebo tot 1,32 op het einde van de behandeling.

6. De toestand bij het ontwaken verbetert zeer significant tijdens

de studie ($p < 0,00001$). Gekwoteerd van 1 tot 3, gaat deze parameter van 1,95 onder placebo naar 1,22 op het einde van de studie. De dagelijkse evolutie wordt in figuur 5 voorgesteld.

7. De aanwezigheid van nevenwerkingen ondergaat geen statistisch significante wijziging tijdens de studie. Beoordeeld van 1 tot 4, gaan de ongewenste effecten van 1,02 onder placebo naar 1,10 op het einde van de studie.

8. De globale evaluatie van het therapeutisch effect door de patiënt verbetert op zeer significante wijze naarmate de studie vordert ($p < 0,00001$). Gekwoteerd van 1 tot 3, gaat deze parameter van 2,97 onder placebo tot 1,25 op het einde van de studie. De dagelijkse evolutie wordt weergegeven in figuur 6.

Globale evaluatie van de investigator

1. De gemiddelde optimale dosis werd geschat op 4,05 mg ($\pm 1,83$). De optimale individuele doses bedroegen:

- 2 mg: 7 patiënten
- 3 mg: 9 patiënten
- 4 mg: 17 patiënten
- 5 mg: 2 patiënten
- 6 mg: 4 patiënten
- niet te evalueren: 1 patiënt

2. De gemiddelde doeltreffendheid, beoordeeld met een kwotering van 1 tot 4, situeert zich op 1,53 ($\pm 0,72$). De individuele beoordelingen liggen als volgt:

- zeer goed: 23 patiënten;
- goed: 14 patiënten;
- matig: 2 patiënten;
- nul: 1 patiënt.

3. De gemiddelde tolerantie, geëvalueerd van 1 tot 4, bedraagt 1,45 ($\pm 0,68$). Individueel kwamen tot de volgende resultaten:

- zeer goed: 26 patiënten;
- goed: 13 patiënten;
- matig: 1 patiënt;
- nul: 0 patiënten.

Tijdens de studie werden er door 12 patiënten nevenwerkingen gemeld. Zij waren als volgt verdeeld:

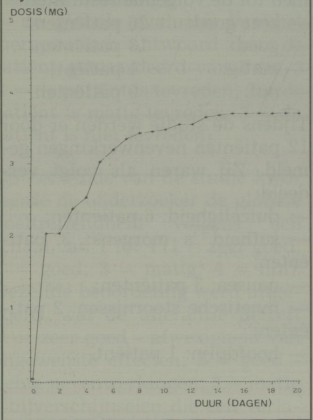
- duizeligheid: 6 patiënten;
- sufheid 's morgens: 3 patiënten;
- nausea: 3 patiënten;
- mnetische stoornissen: 2 patiënten;
- hoofdpijn: 1 patiënt.

Discussie

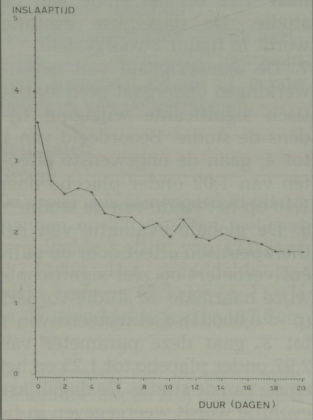
De resultaten van deze studie bewijzen de doeltreffendheid van lormetazepam aan hoge doses als slaapbehandeling bij gehospitaliseerde psychiatrische patiënten met ernstige slaapstoornissen. Inderdaad, de doeltreffendheid behaalde de kwotering goed of zeer goed bij 37 op 40 patiënten. De tolerantie bleek tevens opmerkelijk goed te zijn: ze werd bij 39 op 40 patiënten als zeer goed beoordeeld. Slechts 12 op 40 patiënten kloezen over een ongewenst effect tijdens de 20 nachten onder observatie. Bovendien waren de nevenwerkingen steeds van lichte en voorbijgaande aard. Slechts bij 1 patiënt hadden zij het stopzetten van de behandeling tot gevolg. Men bespeurt bovendien geen significant verschil tussen



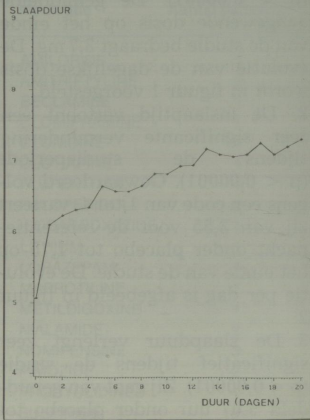
Figuur 1: Dagelijkse evolutie van de gemiddelde dosis lormetazepam (mg) tijdens de studie.



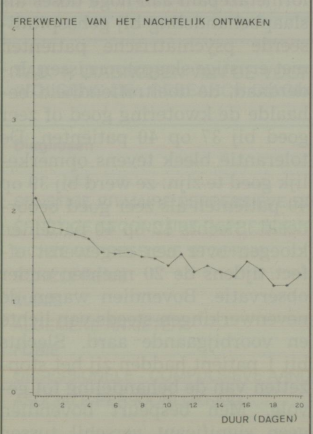
Figuur 2: Dagelijkse evolutie van de gemiddelde inslaaptijd tijdens de studie.



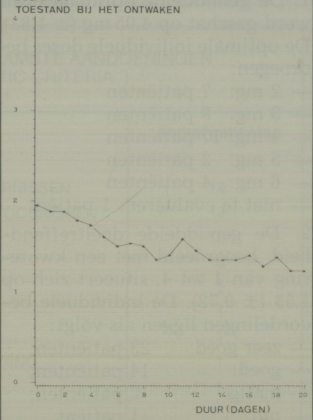
Figuur 3: Dagelijkse evolutie van de gemiddelde slaapduur tijdens de studie.



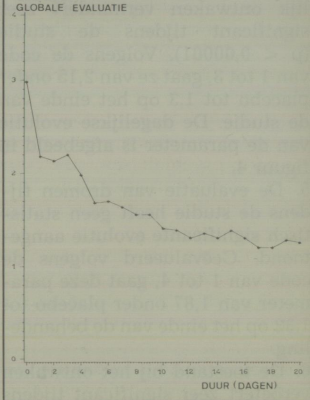
Figuur 4: Dagelijkse evolutie van de gemiddelde frequentie van het nachtelijk ontwaken.



Figuur 5: Dagelijkse evolutie van de gemiddelde toestand bij het ontwaken tijdens de studie.



Figuur 6: Dagelijkse evolutie van de gemiddelde globale evaluatie door de patiënt van het therapeutische effect tijdens de studie.



de aanwezigheid van nevenwerkingen tijdens de behandeling met lormetazepam en deze die zich voordeden tijdens de referentienacht onder placebo. Hierdoor komt tot uiting dat een groot deel van deze klachten nauwer verband houden met bestaande psychische stoornissen dan wel met een farmacologisch effect van lormetazepam.

Uit de studie van de gebruikte doses blijkt dat dit type van patiënten over het algemeen een dosis van 4 mg nodig heeft. Alhoewel deze dosis vier maal hoger is dan de gemiddelde aanbevolen dosis en het dubbel van de maximale aangewezen dosis, laat zij een duidelijke hypnotische doeltreffendheid toe bij patiënten met bijzonder hardnekkige slaapstoornissen. Ook bij deze posologie blijft de tolerantie uitstekend.

Deze resultaten bevestigen onze vroegere bevindingen, wat betreft het gebruik van lormetazepam in hoge doses bij patiënten, gehospitaliseerd in een psychiatrische dienst (Ansseau et al., 1982). Uit deze resultaten blijkt dat het perfect mogelijk is om slaapstoornissen van patiënten, gehospitaliseerd in psychiatrisch milieu voor acute aandoeningen, onder controle te krijgen met een éénmalige toediening van een benzodiazepine. De voordelen van dit type behandeling ten opzichte van de barbituraten zijn overduidelijk. Deze laatste worden eigenlijk nog te dikwijls gebruikt in psychiatrische diensten, ondanks veelvuldige waarschuwingen (Com-

mittee on the review of medicines, 1979). Eén van de voordelen is de afwezigheid van medicamenteuze interferentie, daar er geen enzyminductie plaatsvindt in de lever. Deze enzyminductie, die wel optreedt bij barbituraten, kan het metabolisme van andere toegediende psychotropen (antidepressiva en neuroleptica) wijzigen, waardoor het moeilijk wordt om een optimaal posologieschema op te stellen.

In geen enkel geval gaf de associatie van hoge doses lormetazepam met andere psychotrope medicaties (in het bijzonder antidepressiva en neuroleptica) aanleiding tot pathologische interactie.

Besluit

Deze studie brengt het bewijs van de doeltreffendheid van lormetazepam, gebruikt in hoge doses, bij de behandeling van slaapstoornissen bij patiënten, gehospitaliseerd in een psychiatrische dienst. Inderdaad, bij een gemiddelde dosis van 4 mg is de doeltreffendheid duidelijk en de tolerantie uitzonderlijk goed.

Dankbetuigingen

Wij staan erop in het bijzonder onze dank te betuigen aan Dr. F. Champion (Wyeth, Brussel) voor zijn administratieve en technische hulp en voor het bezorgen van investigatiemateriaal; de heer R. von Frenckell, die de statistische analyse realiseerde en mevr. Ch. Gayetot voor haar dactylografische hulp.

BIBLIOGRAFIE

Ansseau M., Dawson A.F. and Champion F., The use of high dose lormetazepam in psychiatric in-patients. *Curr. Med. Res. Opin.*, **7**, 598-600 (1982).

Ansseau M. et Diricq St., Lormetazepam et amobarbital dans le traitement ambulatoire de l'insomnie. Une étude contrôlée. *Acta Psychiat. Belg.*, **81**, 580-594 (1981).

Bruwier M., Etude clinique du lormetazepam (WY-4082) chez des patients d'un hôpital gériatrique. *Rev. Med. Liège*, **36**, 819-824 (1981).

Committee on the review of medicines, Recommendations on barbiturate preparations. *Br. Med. J.*, **2**, 719-720 (1979).

Heidrich H., Ott H. and Beach R.C., Lormetazepam - a benzodiazepine derivative without hangover effect? A double-blind study in a general practice setting. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. toxicol.*, **19**, 11-19 (1981).

Hümpel M., Illi V., Milius W., Wendt H. and Kurowski M., The pharmacokinetics and biotransformation of the new benzodiazepine lormetazepam in humans. Absorption, distribution, elimination and metabolism of lormetazepam 5-14C. *Europ. J. Drug. Metab. Pharmacokin.*, **4**, 237-243 (1979).

Hümpel M., Nieuweboer B., Milius W., Hanke H. and Wendt H., The pharmacokinetics and biotransformation of the new benzodiazepine lormetazepam in humans. II. Radio-immunological determinations in plasma and urine of young and older volunteers. First-pass-effect. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 673-679 (1980).

Jovanovic U.J., Ott H., Heidrich H., Stephan K. and Schratz M., Age-specific doses of lormetazepam as a night sedative in cases of chronic sleep disturbance. *Waking Sleeping*, **4**, 223-235 (1980).

Ott H., Grethlein E., Doenicke A., Stuttgartmann H., Haaser M., Koch M., Hertel U. and Harlass G., Lormetazepam bei präoperativen Schlafstörungen. Dosisabhängigkeit der Wirkung und Vergleich zu 100 mg Pentobarbital. *Anaesthesist.*, **28**, 29-35 (1979).

Spitzer R., Endicott J. and Robins E., Research Diagnostic Criteria. *Arch. Gen. Psychiat.*, **34**, 773-782 (1978).