Unilääkkeiden ja piristävien lääkkeiden käyttö uniapnea-potilailla

Unilääketiede 2019

Markku Partinen
LKT, professori, neurologian dosentti
Unilääketieteen erityispätevyys
Helsingin uniklinikka, Tutkimuskeskus Vitalmed,
Valimotie 21, 00380 Helsinki

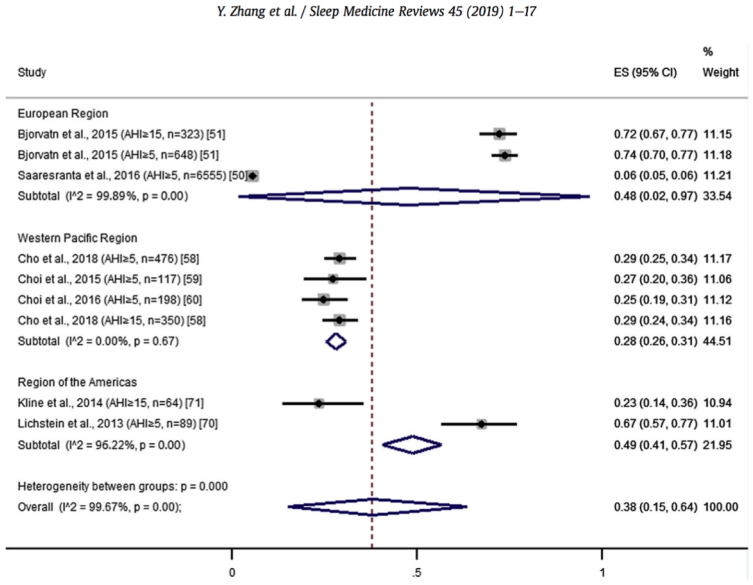
VITAL MED
Helsingin Uniklinikka

Sisältö

- Uniapneapotilaan unettomuuden hoidosta
- Mitä tehdä, jos uniapneapotilasta väsyttää hoidosta huolimatta?
  - Piristeiden käytöstä
- Ajokorttiasiaa lyhyesti
- Yhteenveto

VITAL MED
Helsingin Uniklinikka

Uniapneapotilaan unettomuushäiriö



VITAL MED
Helsingin Uniklinikka

Uniapneapotilaiden unettomuusoireita

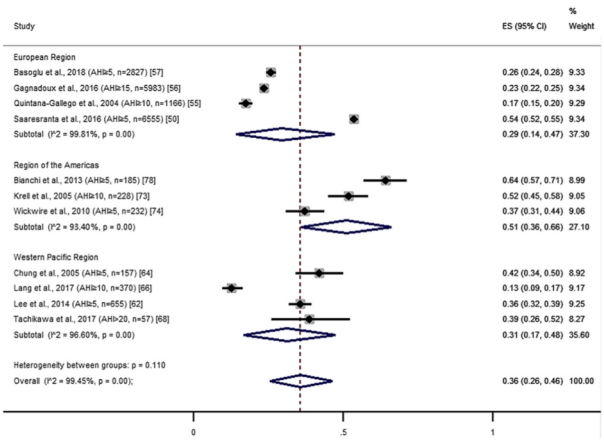
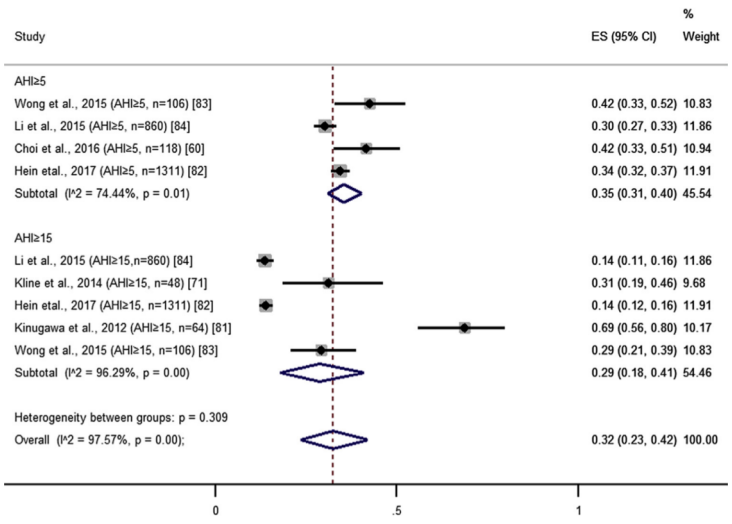


Fig. 3. Forest plot of the overall prevalence of any insomnia complaints in patients with OSA. The results are shown as prevalence and 95% confidence interval (CI). ES, effect size (prevalence rate).

Zhang ym. 2019

VITAL MED
Helsingin Uniklinikka

Unettoman potilaan uniapnea



Zhang et al. 2019

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

STOP-Bang-kysely

STOP-Bang questionnaire: Proprietary to University Health Network

Uniapnean todennäköisyyden arviointi

Ole hyvä ja vastaa seuraaviin kysymyksiin, joiden perusteella voidaan päätellä mahdollista riskiäsi sairastaa uniapneaa.

1. **Kuorsaatko äänekkäästi** (kuorsauksesi kuuluu toiseen huoneeseen tai vuodekumppanisi tökkäilee sinua kyynärpäällään lopettaaksesi kuorsauksen)? Kyllä → 1 piste

2. Tunnetko itsesi usein **väsyneeksi, uupuneeksi tai uneliaaksi** päiväaikaan (kuten nukahtaminen ajaessasi autoa tai keskustellessasi jonkun kanssa)? Kyllä → 1

3. Onko kukaan **havainnut, että lopetat hengittämisen** (tai että haukot henkeäsi tai kõhiset) nukkuessasi? Kyllä → 1

4. Onko sinulla **kohonnut verenpaine** tai käytätkö verenpainelääkitystä? Kyllä → 1

STOP yhteensä _____

5. Painoindeksi **(BMI)**	yli 35 kgm^{-2}	→ 1
6. **Ikä**	yli 50 v	→ 1
7. **Kaulan ympärysmitta**	mies: yli 43 cm, nainen: yli 41 cm	→ 1
8. **Sukupuoli**	mies	→ 1

BANG yhteensä _____

STOP-BANG = STOP + BANG = _____ pistettä

Tulkinta:
STOP-BANG = 1 tai 2 pistettä → uniapnean todennäköisyys on pieni
STOP-BANG = 3 tai 4 → uniapnean todennäköisyys on kohtalainen
STOP-BANG = 5 – 8 → uniapnean todennäköisyys on suuri

Todennäköisyys uniapneaan on suuri myös jos:
STOP = 2 pistettä tai suurempi **ja** BANG-osassa mies tai BMI>35 kgm^{-2} tai paksu kaulan ympärys

Käytännössä uniapnean mahdollisuus tulisi huomioida aina, jos STOP-BANG≥ 3 pistettä.[1-4]

Viitteet
1. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. Br J Anaesth 2012;108:768-75.
2. Chung F, Yang Y, Brown R, Liao P. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2014;10:951-8.
3. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. Chest 2016;149:631-8.

Luvalla:
Frances Chung, MBBS, FRCPC, University Health Network, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Uniapneapotilaan unettomuuden hoito

- Onko potilaalla myös unettomuutta?
  - BNSQ, ISI
- CBT-i
- H1—antagonistit, Z-lääkkeet
  - Z-lääkkeen aloitus tarvittaessa unilaboratoriossa; vuodeosastolla, yö/unipolygrafiaseurannassa
- Hoida muut komorbiditeetit
- Tarkista kokonaislääkitys
  - Hengitystä ja/tai unta huonontavat lääkkeet?
- Hormonikorvaushoito, antidpepressantit (SSRI, SNRI, NRI)
- Leukotireeniantagonistit
- Melatoniini (jos kronobiologinen uni-valverytmin häiriöt)

Séries 2009, Seda et al. 2014, Unettomuuden Käypä hoito - suositus

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Uni- ja psyykenlääkkeiden vaikutuksia uniapneaan

Lääke	N3-uni	REM-uni	**Uniapneat**
Trisykliset antidepressantit	±↘↗	↘(↘ ↘)	±↘
Doksepiini 3-6 mg	±↗	±↘	±↘?
Trimipramiini 6.25–37.5 mg	±↗	±	±↘?
Uudet antidepressantit	± ↘	↘ (↘)	±↘
Tratsodoni 50-100 mg	±↗	±↘	±↘
Mirtatsapiini 3.75 – 7.5 mg	±↗	±↘	±↘
Bentsodiatsepiinit	↘	↘	↗? (↗↗)
Tsopikloni	± ↘	↘	± ↘? ↗
Tsolpideemi	↘↗	↘	± ↘? ↗
Ketiapiini, olantsapiini	↗	± ↘	↗
Melatoniini, H1-antagonisti, agomelatiini	±↗	↗ ± ↘	± ↘?
Opioidit	±↘↗	±↘↗	↗↗

Markku Partinen

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Väsymyksen hoidossa käytettyjä lääkeaineita

Modafiniili (50) - 100 - 200 - 400 – (500) mg
Armodafiniili
Metyylifenidaatti 18 – 54 - 60 mg CAVE CVD komplikaatiot
Bupropioni 150 – 300 mg
Atomoksetiini 10-40-60-100 mg (+oxybutyniini 5 mg)
H3-järjestelmä (pitolisantti)
NA/DAT (solriamfetoli; JZP-110)

Huomio ! Millään edellä mainitulla lääkkeellä ei ole Suomessa virallisena indikaationa uniapneapotilaan väsymyksen hoito !

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

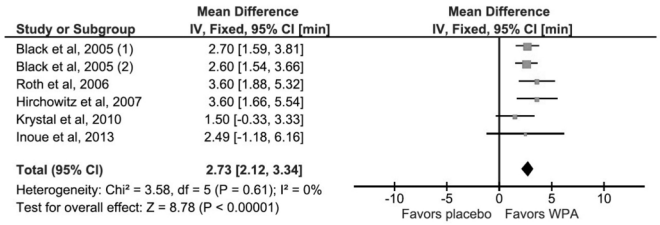
Bupropioni (Voxra®)

- Nordrenaliinin ja dopamiinin takaisinoton estäjä
- nAchR
- Annos 150 – 300 mg aamulla
- ✓ Metabolismi CYP 2B6 ja 2D6
  - ✓ fluoksetiini, haloperidoli, paroksetini, risperidoni, venlafaksiini jne
- Yhteisvaikutuksia: alkoholi, MAOI, muut antidepressantit ja sedatiivat
- Haittavaikutuksia: epilepsia, unettomuus, päänsärky, suun kuivuminen, sydämen tykytys, painon lasku, libido saattaa nousta, hikoilu, verenpaineen nousu, ahdistus
- Voi riittää esim lievässä narkolepsiassa ja ADD/ADHD:ssa
- Tavallinen resepti

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Modafiniili/ armodafiniili → uniapneapotilaan MWT paranee

Figure 4—Forest plot for mean sleep latency on the maintenance of wakefulness test.



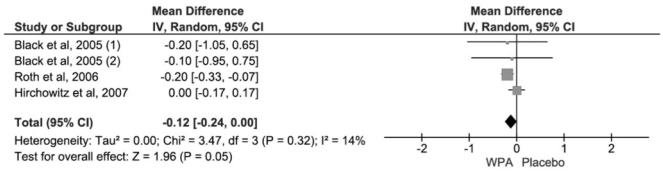
For Black et al, 2005, standard deviation (SD) was derived from p value and sample size in the experimental and control groups. The numbers (1) and (2) indicates subgroup analysis of the 200 mg and 400 mg modafinil dosage arms respectively. WPA, wakefulness promoting agent.

Sukhal et al. 2015

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Piriste → nCPAP:n käyttöaste ±

Figure 7—Forest Plot for mean change in duration of nCPAP use at baseline and during WPA treatment.



For Pack et al. 2001, and Krystal et al. 2010, complete data on change in nCPAP use during WPA treatment was not available. For Black et al., 2005 (1) and (2) indicates subgroup analysis of the 200 mg and 400 mg modafinil dosage arms respectively. WPA, wakefulness promoting agent.

Sukhal et al. 2015

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

In our practice, we prescribe modafinil to carefully selected patients with whom we discuss the potential risks and benefits of such treatment. Generally these are patients in whom sleepiness interferes significantly with study or work. Our approach begins by ruling out residual OSA, periodic limb movement disorder, depression, and drug-induced sleepiness. We then attempt to maximize CPAP use. We assess the relationship between total sleep time and CPAP use aiming to increase total sleep time and to eliminate any sleep without CPAP. If a patient continues to be sleepy after maximizing sleep time and CPAP use, we prescribe a trial of modafinil. We measure sleepiness before and after treatment with ESS and MWT and continue to treat if the response is satisfactory.

Sukhal et al. JCSM 2015

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Modafinil/armodafinil in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis

Julia L. Chapman[1], Andrew Vakulin[1,2], Jan Hedner[3], Brendon J. Yee[1,4] and Nathaniel S. Marshall[1,5]

Affiliations: [1]The NHMRC Centres of Research Excellence, CIRUS and NEUROSLEEP, Woolcock Institute of Medical Research, The University of Sydney, Sydney, Australia. [2]Adelaide Institute for Sleep Health, A Flinders Centre of Research Excellence, School of Medicine, Faculty of Medicine, Nursing and Health Sciences, Flinders University, Adelaide, Australia. [3]Centre for Sleep and Vigilance Disorders, Dept of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden. [4]Dept of Respiratory and Sleep Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia. [5]Sydney Nursing School, The University of Sydney, Sydney, Australia.

Correspondence: Julia L. Chapman, Woolcock Institute of Medical Research, PO Box M77, Missenden Road, NSW 2050, Australia. E-mail: julia.chapman@sydney.edu.au

ABSTRACT Modafinil is used internationally to treat residual sleepiness despite continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea (res-OSA). In 2011, the European Medicines Agency removed the indication based on an unfavourable risk–benefit profile in two trials for efficacy and all accumulated safety data. We performed a meta-analysis of all randomised controlled trials of modafinil (or armodafinil) in res-OSA to quantify efficacy and safety.

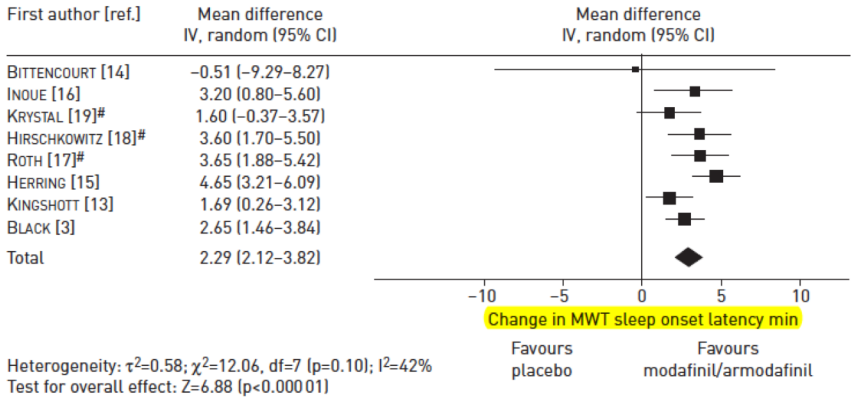
We systematically searched and assessed studies from major databases, conferences and trials registries to find randomised, placebo-controlled trials of modafinil/armodafinil for ⩾2 weeks in adult res-OSA treating sleepiness.

We analysed 10 of the 232 articles identified that met inclusion criteria (1466 patients). Modafinil/armodafinil improved the Epworth Sleepiness Scale score (2.2 points, 95% CI 1.5–2.9) and the Maintenance of Wakefulness Test over placebo (3 min, 95% CI 2.1–3.8 min). Modafinil/armodafinil tripled adverse events and doubled adverse events leading to withdrawal but did not increase serious adverse events (hospitalisations or death).

Modafinil and armodafinil improve subjective and objective daytime sleepiness in res-OSA. We believe our analysis is a fairer analysis of the risk–benefit profile of this indication. Clinicians may want to use this data to balance the risks and benefits on a case-by-case basis with their patients.

Chapman et al. Eur Respir J 2016; 47:1420-28

VITAL MED Helsingin Uniklinikka



Chapman et al. 2016

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Conclusion

This meta-analysis has shown that modafinil/armodafinil improves objective and subjective measures of daytime sleepiness in patients with res-OSA. In addition, our safety review has used the same high-quality data so clinicians can assess the risk–benefit profile with a clear idea as to causation within patients who actually fit the listed indication. The risk of long-term or serious risks within the indication remains unclear due to the underpowering of the trials available. Therefore, the removal of modafinil for this indication appears to have been an unfortunate decision by the EMA, particularly when the major pharmaceutical alternatives are amphetamine derivatives, which do not have a better safety profile and are well known potential drugs of abuse [6]. It seems to us that practising clinicians should consider modafinil in this indication on a case-by-case basis using their best clinical judgement but there is not a clear mandate for a blanket recommendation to not prescribe modafinil/armodafinil in these patients.

Chapman et al. 2016

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

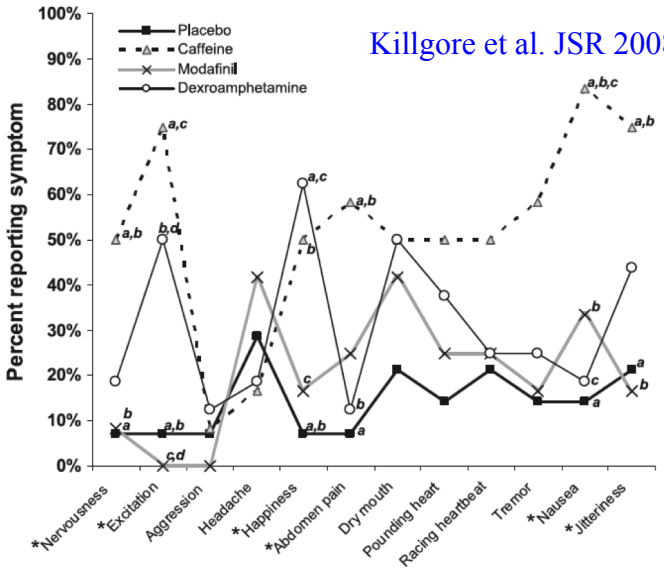
Modafiniilin yleisiä haittavaikutuksia

- Päänsärky 25 – 35 %
- Huonovointisuus n. 11 %
- Hermostuneisuus > 7 %
- Nuha, riniitti > 6 %
- Ahdistuneisuus > 5 %
- Unettomuus 5 %

Yksi tyypillinen haitta on uni-valverytmin viivästyminen, jos modafiniilia otetaan myöhään iltapäivällä

HUOMAA! Ainoa virallinen indikaatio Suomessa on narkolepsian hoito ! → Konsultoi !

VITAL MED Helsingin Uniklinikka



Modafiniililla on monen oireen osalta paremmin siedetty kuin esimerkiksi kahvin juominen

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Modafinil - interactions

- **Inductor of CYP3A4** (strong; activity of CYP3A4 ↗)
  - **Oral contraceptives**, **quetiapine, risperidone, aripiprazole** (2D6/3A4) ↘
  - **HIV-medications (efavirenz) ↘**
- **Inhibitor of CYP2C19** (strong)
  - **Citalopram ↗, Proton-pump inhibitors etc. ↗**
  - Active metabolites of clopidogrel ↗ → **effect of clopidogrel ↘**
- **Inhibitor of CYP2C9** (weak)
  - NSAID & ibuprofen; **warfarin ↗**
- **Inductor of CYP1A2** (weak; activity of CYP1A2 ↗)
  - clomipramine, clozapine, olanzapine, propranolol, melatonin etc may ↘
- **No significant effect on CYP2D6**
  - No effect
    - Doxepin, fluoxetine, haloperidol, paroxetine, venlafaxine etc
- **Atomoxetin (3A4 inhibitors)→ levels of modafinil ↗**
- **Herbs (3A4 inducers) → levels of modafinil ↘**

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Modafinil – other diseases

- **CAUTION in use if:**
  - **Avtive coronary heart disease, unstable angina**
  - **Long QT**
  - **Psychotic behaviour**
  - **Liver disease**

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Atomoksetiini + oxybutyniini

- Kokeellinen hoito uniapneassa. Alustavasti myönteisiä tuloksia. **Vaatii lisänäyttöä !**
- Atomoksetiini (80 mg)
  - ADHD, narkolepsia (katapleksia)
- Oxybutyniini (antikolinergi; 5 mg)
- Vaikutus edellytti samanaikaista käyttöä

Taranto-Montemurro ym. AJRCCM 2019; 19: 1267-76

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Uniapnea ja unettomuus

- Yleinen kombinaatio
- Onko potilaalla jostakin muusta syystä johtuvaa unettomuutta ?
- Uniapnea + unettomuus → huonompi ennuste kuin ”puhtaassa” uniapneassa
- Erotusdiagnoosi
  - Unettomuus
  - Levottomat jalat
  - Muusta syystä johtuva huonolaatuinen yöuni
  - Viivästynyt unijakso; ADD/ADHD
- **Jos CPAP ei auta selvästi tulee diagnoosi kyseenalaistaa ja pohtia myös mahdollisia muita (lisä)hoitoja**
- **Hoitona ensisijaisesti CBT-i, H1-antagonistit ja antidepressantit ja mahdollisesti melatoniini (jos esim VUJ)**

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Uniapneapotilaan väsymys

- Yleistä
- Huomio riskitekijät
- Oikea diagnoosi ja oikea hoitopolku
  - Uniapneapotilaalla voi olla samanaikaisesti muitakin sairauksia tai syitä huonoon yöuneen ja/tai väsymykseen
- **Väsymys jatkuu, vaikka CPAP-hoito → selvitä ja hoida**
- **Ajokyvyn arviointi kun uniapneapotilaan väsymys on hoidossa** (unen määrä, onko RLS, VUJ, depressio ?)
  - Arvioidaan OSLER ja/tai MWT ja/tai terveysperusteinen ajokyvyn arviointi kun väsymys on hoidossa !

VITAL MED Helsingin Uniklinikka

Kiitos

Helsingin uniklinikka
Tutkimuskeskus Vitalmed
Valimotie 21, 00380 Helsinki
www.uniklinikka.fi
Puh 010 2311480

markku.partinen@helsinki.fi

VITAL MED Helsingin Uniklinikka