



Kvetiapinmisbruk – myte eller realitet?

KRONIKK

HELGE WAAL

E-post: helge.waal@medisin.uio.no

Helge Waal er professor emeritus ved Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) ved Universitetet i Oslo og medisinskfaglig rådgiver ved Nasjonal kompetansetjeneste for tverrfaglig spesialisert behandling av ruslidelser (TSB) ved Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JØRN HENRIK VOLD

Jørn Henrik Vold er ph.d.-stipendiat ved Institutt for global helse og samfunnsmedisin ved Universitetet i Bergen. Han er tilknyttet forskningsgruppen Bergen Addiction Research (BAR) ved Avdeling for rusmedisin ved Haukeland universitetssjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SVETLANA ONDRASOVA SKURTVEIT

Svetlana Ondrasova Skurtveit er seniorrådgiver ved Avdeling for psykiske lidelser ved Folkehelseinstituttet og professor ved Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF) ved Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kvetiapin blir i økende grad brukt som beroligende og søvngivende middel, særlig innen behandling av ruslidelser. Enkelte har advart mot slik praksis. En gjennomgang av forskningslitteraturen gir imidlertid liten støtte til advarslene.

Avhengighetsfare begrenser bruken av sedativer og hypnotika, særlig til sårbare pasienter. Antihistaminer, antidepressiver og antipsykotiske midler forskrives derfor ofte i stedet, men bivirkninger begrenser nytteverdien. Annengenerasjons antipsykotika har vesentlig mindre parkinsonistiske bivirkninger og har fått en økende bruk. Dette gjelder særlig kvetiapin. En rekke artikler i Tidsskriftet advarer mot denne økningen (1, 2). Midlene er godkjent for behandling av stemningslidelser og psykoser, men doseringene indikerer bruk mot insomni og andre søvnvansker (2). Vi har en ønsket nedgang i forskrivningen av antipsykotika, særlig til eldre, men forskrivningen av kvetiapin øker (3). Det er kommet rapporter som gir mistanke om at økningen kan skyldes at pasienter krever eller ønsker slik forskrivning (4).

Kvetiapin i rusbehandling

Pasienter med ruslidelser har en høy forekomst av uro, angst, depresjon og ikke minst søvnvansker. Komorbide lidelser som angstlidelser og depresjoner er hyppige, både på grunn av genetiske forhold og på grunn av ulike belastninger. Benzodiazepiner og z-

hypnotika forsterker imidlertid ruseffektene og kan gi tenning og økt rusbrukstendens. Dessuten øker komplikasjonsfaren, inklusive faren for overdosedødsfall. Mange pasienter vegrer seg mot å bruke midler uten misbrukspotensiale, blant annet på grunn av bivirkninger. Nyere antipsykotiske midler aksepteres generelt bedre av pasientene, og de senere årene er det særlig kvetiapin som er blitt forskrevet.

Misbruksfare?

Rapporter fra flere land viser at bruken av kvetiapin øker, og at en betydelig del av forskrivningen skjer utenfor godkjent indikasjon («off label»)(5–8). Spørsmålet er hva dette er uttrykk for, og hvordan det bør vurderes. Termer som *abuse* og *misuse* brukes i stor grad i denne litteraturen. En rapport bruker betegnelsen *recreational abuse* (5). Evoy og medarbeidere bruker termen *abuse related events* (7). Termene defineres imidlertid ikke med diagnostiske kriterier for ruslidelse, men bygger enten på bruk utenfor godkjent indikasjon eller på ulike kriterier for innleggelser på grunn av forgiftninger og andre kriser. Rustilstander og avvenningsproblemer beskrives lite eller ikke. Enkeltstående rapporter beskriver knusing av tabletter til sniffing eller injeksjon, og noen kasuistikker beskriver dosestigning og seponeringsvansker hvor det er vanskelig å avgjøre om dette skyldes problemutvikling eller utilstrekkelig effekt. Evidensen for misbruksfare ved kvetiapin er samlet sett nokså svak sett i lys av at dypt avhengige rusmiddelbrukere har tendens til å prøve bruk av mange typer midler. Seponeringsvansker er dessuten vanlig ved bruk av alle typer psykofarmaka som antidepressiver og antipsykotika.

Sentralt står derfor spørsmålet om atypiske antipsykotiske midler er ettertraktet for sine euforiserende virkninger. Klinisk beskrives dette sjelden eller ikke, og den farmakologiske profilen til kvetiapin gjør det lite sannsynlig. Rapportene diskuterer mulige mekanismer med referanse til virkningsmekanismene og metaboliseringen av kvetiapin. Dette bærer preg av teoretiseringer som ikke er bekreftet i dyre- eller menneskestudier. Vi står derfor overfor antakelser som i realiteten synes å være begrunnet i bekymring for økt bruk. Artiklene skiller utilstrekkelig mellom bruk utenfor godkjent indikasjon og misbruk. Dersom bruken og eventuell doseøkning er begrunnet i en reduksjon av vansker og plager, er dette ikke i seg selv misbruk.

Økt mortalitet ved kvetiapinbruk?

Flere studier viser til økt mortalitet ved bruk av atypiske antipsykotika, spesielt kvetiapin. Sentralt står en stor finsk registerstudie av mortalitet under langtidsbehandling av schizofrene med elleve års oppfølgingstid. Denne fant en litt høyere mortalitet assosiert med kvetiapin enn med andre atypiske antipsykotiske midler (9). Økningen i mortalitet skyldtes økt risiko for suicid ved kvetiapinbruk, mens hjerte-kar-relatert mortalitet var nest lavest i gruppen. Det er usikkert om forekomst av suicid kan knyttes til medikamentbehandlingen, og studien kan etter vår vurdering ikke brukes som bevis på økt mortalitetsfare spesifikt knyttet til kvetiapin. Artikkelen budskap er da også et annet, nemlig en anbefaling om bruk av klozapin som et mindre besværlig middel enn de andre aktuelle. I en ny studie fra Finland (10) med overlappende studiepopulasjon og 20 års oppfølging endrer plasseringen av kvetiapin blant de ulike antipsykotikaene seg, både når det gjelder total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet. I denne studien var det ingen forskjell i risiko for selvmord mellom kvetiapinbrukere og pasienter som ikke sto på medikamentell behandling.

Mer bivirkninger?

De vanlige bivirkningene ved bruk av atypiske antipsykotiske midler er vektøkning, økt nivå av triglyserider og eventuelt økt prevalens av diabetes, hormonelle forstyrrelser og kardiale komplikasjoner med påvirkning på hjerterytme og blodtrykk. Bivirkningene er først og fremst knyttet til bruk av høye doser slik det er vanlig i antipsykotisk behandling.

Ved bruk til behandling utenfor godkjent indikasjon brukes vanligvis lave doser (25–100 mg/dag) i noen dager til uker. Evidensen for vansker ved slik bruk er mindre. Cates og medarbeidere fant en gjennomsnittlig vektøkning på 4,2 pund (1,9 kg) hos psykiatriske pasienter som fikk i gjennomsnitt 109,3 mg kvetiapin for søvnvansker i tillegg til annen antipsykotisk behandling (11). En lignende studie viste en vektøkning på 11 pund (ca. 5 kg) etter ett års bruk av inntil 100 mg kvetiapin per dag (12). Dette kan tyde på at kvetiapin gir en viss tendens til vektøkning, noe man for øvrig også finner ved bruk av andre antipsykotiske midler. En omfattende studie som sammenlikner bruksvanskene ved ulike atypiske antipsykotika, basert på en forgiftningsdatabase i USA, peker i liten grad mot spesifikke farer (5). Det var noe større tendens til redusert våkenhet og noe mindre tendens til dystoni ved kvetiapinintoksikasjon sammenliknet med andre antipsykotiske midler. Men det som dominerer, er likhetene. Alvorligheten av intoksikasjonene var heller ikke større ved kvetiapin. 73,4 % av intoksikasjonene ble bedømt som medisinsk lite farlige og 24,6 % som moderat farlige. Farlige tilstander forelå i 2 % av tilfellene med kvetiapinintoksikasjon. Dette var noe under gjennomsnittet for alle de antipsykotiske medikamentene.

Hvor nyttig er kvetiapin mot søvnvansker?

Kvetiapin er ikke en sovemedisin, fastslår Debernard og medarbeidere (2). Ved førstevalgsbehandling av primær insomni er dette utvilsomt riktig. En større gjennomgang av nytteverdien av kvetiapin ved insomni konkluderer med at bruken ikke er berettiget sett i lys av bivirkningene (13). Dette gjelder alle atypiske antipsykotika (14). Noen studier peker riktignok mot ønskete effekter ved enkelte typer søvnvansker, men studiene er metodologisk svake. De studiene som omfatter placebokontrollert effekt på søvn, gir liten støtte til kvetiapinbruk ved insomni, men antyder en effekt hos dem som i tillegg lider av tvangslidelser og generalisert angst (15).

Nevrobiologien bak søvn og søvnmekanismer er komplisert, og psykiske lidelser påvirker søvnen på forskjellige måter. Effekten av medikamenter, f.eks. kvetiapin, kan variere fra pasient til pasient. Nytteverdien ved primær insomni kan være reell ved sammensatte tilstander. Kvetiapin har f.eks. en egen indikasjon som tilleggsmedikasjon ved depresjonstilstander (16). En omfattende gjennomgang av nytte og vansker ved bruk av alle de registrerte atypiske antipsykotikaene viste at nytten varierte noe mellom de ulike preparatene (17). Kvetiapin ble funnet noe mer nyttig enn de andre ved generalisert angst, men ikke ved andre tilstander. Vår vurdering er at kvetiapin kan forsøkes ved søvnvansker eller urotilstander når benzodiazepiner og z-hypnotika ikke ønskes brukt.

Norske erfaringer

Data fra Reseptregisteret viser at 5 183 personer i Norge fikk forskrevet kvetiapin i 2005. I 2018 var antallet 63 125 personer (18). Ettårsprevalensen var med det steget til 1,2 %. Tallene inkluderer også behandling av psykoselidelser og affektive forstyrrelser, men stigningen er likevel betydelig. Det er imidlertid ikke kommet meldinger om bruksvansker fra avdelingene for rus- og avhengighetsbehandling. Medisinskfaglig rådgiver ved Seksjon rusakuttmottak og avgiftning ved Oslo universitetssykehus har på forespørsel sett gjennom avdelingens kliniske erfaringer, og vurderer at seksjonen ikke har opplevd økt forskrivning eller etterspørsel av kvetiapin. Man har unntaksvis møtt pasienter som har fått forskrevet, eller tross ordinær forskrivning, brukt «supraterapeutiske» doser, men man har ikke opplysninger om at noen har ervervet kvetiapin fra andre (P. Krajci, personlig meddelelse).

Lederne for enhetene som gir legemiddelassistert rehabilitering (LAR), samles til erfaringsdrøftinger to ganger i året. Ved siste samling (2.–3.12.2019) var det bare én av tjue enheter som rapporterte ønske om dosestigning. Alle de øvrige rapporterte utelukkende om problemløs, men ofte moderat nyttig bruk. LASSO (legemiddelassistert skadereuserende substitusjonsbehandling i Oslo), som gir et lavterskeltilbud til rusavhengige i Oslo sentrum, kjenner ikke til pasienter som etterspør midlet. Dette tyder på

liten etterspørsel i rusmiljøene i Oslo sentrum.

Overdosemortaliteten i Norge er relativt betydelig. 95 % av obduksjonene ved slike dødsfall skjer ved Avdeling for rettsmedisinske fag ved Oslo universitetssykehus. Årsstatistikkene derfra gir god informasjon om funnene (19). Antallet dødsfall hvor det ble påvist antipsykotika, økte betydelig fra 2009 til 2015, men ikke etter dette. I 2018 ble det utført vel 2 000 undersøkelser, og det ble påvist rusmidler eller legemidler i noe over 1 500 av disse. Olanzapin ble funnet i 3 % og kvetiapin i 4 % av undersøkelsene (H.M. Edvardsen, Seksjon for rettspatologi og klinisk rettsmedisin, Oslo universitetssykehus, personlig meddelelse). I en større nordisk studie fra 2012 ble ikke kvetiapin bedømt som hovedintoksikant i noe tilfelle blant 194 overdosedødsfall i Norge. Stoffet ble påvist hos syv personer (3,6 %), men det var ikke kjent om det skyldtes forskrevet behandling (20).

Konklusjon og anbefalinger

Vi mener at det ikke er noe som tyder på at økt bruk av kvetiapin skyldes økt misbruk eller avhengighet av medikamentet i Norge. Medikamentet kan imidlertid, som andre atypiske antipsykotika, gi alvorlige intoksikasjoner, og det har metabolske bivirkninger som tilsier at bruken bør begrenses til nødvendig og nyttig behandling. Kvetiapin er godkjent for behandling av schizofreni og bipolare lidelser, men bruken utenfor godkjent indikasjon har økt, blant annet innen rusbehandling og ved søvnvansker og urotilstander når bruk av benzodiazepiner og z-hypnotika bør unngås eller begrenses. Kvetiapin brukes også som støttebehandling ved nedtrapping eller avvenning fra benzodiazepinavhengighet. Slik behandling bør foregå over kortere tidsrom og med lavere doseringer, og bruken bør vurderes etter klinisk nytte og sees i lys av at også lavere doseringer kan gi vektøkning og triglyseridstigning.

LITTERATUR:

1. Gjerden P, Bramness JG, Slørdal L. Kvetiapin brukes for mye. Tidsskr Nor Legeforen 2018; 138. doi: 10.4045/tidsskr.18.0535. [PubMed][CrossRef]
2. Debernard KAB, Frost J, Roland PH. Kvetiapin er ikke en sovemedisin. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0205. [PubMed][CrossRef]
3. Tveito M, Handal M, Engedal K et al. Forskrivning av antipsykotika til hjemmeboende eldre 2006–18. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0233. [PubMed][CrossRef]
4. Aa E, Helland A, Spigset O. Kvetiapin kan ha misbrukspotensial. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 1619–20. [PubMed][CrossRef]
5. Klein L, Bangh S, Cole JB. Intentional recreational abuse of quetiapine compared to other second-generation antipsychotics. West J Emerg Med 2017; 18: 243–50. [PubMed][CrossRef]
6. Chiappini S, Schifano F. Is there a potential of misuse for quetiapine? Literature reviews and analyses of the European Medicines Agency/European Agency Adverse Drug Reactions' Database. J Clin Psychopharmacol 2018; 38: 72–9. [PubMed][CrossRef]
7. Evoy KE, Teng C, Encarnacion VG et al. Comparison of abuse and misuse reports to the fda adverse event reporting system with other second-generation antipsychotics. Subst Abuse 2019; 13: 1178221819844205. [PubMed][CrossRef]
8. Osborne V, Davies M, Layton D et al. Utilisation of extended release quetiapine (Seroquel XL™): Results from an observational cohort study in England. Eur Psychiatry 2016; 33: 61–7. [PubMed][CrossRef]
9. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet 2009; 374: 620–7. [PubMed][CrossRef]
10. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with

- schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 2020; 19: 61–8. [PubMed][CrossRef]
11. Cates ME, Jackson CW, Feldman JM et al. Metabolic consequences of using low-dose quetiapine for insomnia in psychiatric patients. *Community Ment Health J* 2009; 45: 251–4. [PubMed][CrossRef]
 12. Williams SG, Alinejad NA, Williams JA et al. Statistically significant increase in weight caused by low-dose quetiapine. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 1011–5. [PubMed][CrossRef]
 13. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71: 394–402. [PubMed][CrossRef]
 14. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C et al. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med* 2016; 22: 13–7. [PubMed][CrossRef]
 15. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev* 2018; 70: 197–245. [PubMed][CrossRef]
 16. Zhornitsky S, Potvin S, Motesafi H et al. Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 183–92. [PubMed][CrossRef]
 17. Maglione M, Maher AR, Hu J et al. Off-Label use of atypical antipsychotics: An update. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2011.
 18. Reseptregisteret. <http://www.reseptregisteret.no/> Lest 19.5.2020.
 19. Havig SM, Middelkoop G. Obduksjonsstatistikk. Funn i blodprøver fra obduksjoner utført i 2018. Oslo: Oslo universitetssykehus, 2019. <https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/avdeling-for-rettsmedisinske-fag/Documents/Obduksjonsstatistikk%20for%202018.pdf> Lest 19.5.2020.
 20. Simonsen KW, Edvardsen HM, Thelander G et al. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2012. *Forensic Sci Int* 2015; 248: 172–80. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 25. august 2020. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0059
Mottatt 21.1.2020, første revisjon innsendt 4.3.2020, godkjent 19.5.2020.
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no