

Noggrann anamnes lönar sig vid sömnstörningar hos barn

LÄKEMEDEL AVRÅDS SOM FÖRSTAHANDSBEHANDLING

Synnöve Lindemalm,

med dr, barnläkare, klinisk farmakolog, institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik, Karolinska institutet; barnakutkliniken, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Solna

Birger Winbladh,

professor emeritus, institutionen för klinisk forskning och undervisning, Södersjukhuset, Stockholm
 ● birger.winbladh@gmail.com

Som ett led i ett regeringsinitiativ att förbättra den erkänt komplexa läkemedelsbehandlingen av barn sammankallade Läkemedelsverket en expertgrupp av barnpsykiatriskt, barnmedicinskt och farmakologiskt specialintresserade som prioriterade behandling av sömnstörningar hos barn. Ämnet är angeläget av flera skäl: sömnen har betydelse för barns utveckling, sömnstörningar är vanliga och förefaller att öka framför allt i tonåren, och kunskapsluckor kunde identifieras för två vanliga läkemedel i behandlingen – alimemazin och melatonin. Gruppens arbete resulterade i dels ett fylligt bakgrundsdokument, dels ett koncist kunskapsdokument [1]. Arbetet omfattar både sömnstörningar hos i övrigt friska barn och sömnstörningar hos barn med olika bakomliggande tillstånd där störningen ibland ingår som ett delsymtom. Dokumenten publicerades under våren 2014 men har oss veterligen inte lett till någon mer allmän diskussion i forskrivarkretsar trots att de avråder från användning av läkemedel som ofta förskrivits och fortfarande förskrivs till barn. I dokumenten betonas tvärtom starkt att förstahandsbehandling av sömnstörningar är ickefarmakologisk.

Vi tycker att förskrivning till i övrigt friska barn är av mer generellt intresse för läkarkåren i allmänhet, och sammanfattar därför våra resultat i denna rapport.

Förekomst

Vår erfarenhet är att föräldrar som tillfrågas ofta oror sig för sitt/sina barns sovvanor. På BVC är frågorna många, och de flesta kan klaras av med lugnande besked. Genomsnittlig sömnduration tycks ha minskat med cirka en timme de senaste 100 åren, och barn i Asien verkar sova ungefär en timme mindre än barn i västvärlden. Tonåringar verkar ha den kortaste sömnen, och tendensen att förskjuta sömnperioden i denna grupp och möjliga fysiologiska förklaringar diskuteras djupare i den ursprungliga rapporten.

Typer av sömnstörningar

Klassifikationen av sömnstörningar redovisas enligt International classification of sleep disorders (ICSD), se Fakta 1. Denna ligger till grund för klassifikationen i DSM-5 som har stor spridning inom svensk sjukvård och i vars manual man kan finna en fyllig information om kriterierna. Behandlingen bör utgå från dessa kriterier eftersom den varierar med de olika typerna. Exempelvis är sederande läkemedelsbehandling kontraindicerad vid obstruktivitet i luftvägarna och melatonin ineffektivt mot nattliga uppvaknanden.

Utredningskrav

En tumregel när man behandlar, eller avstår från att behandla, manifesta sömnproblem är att barnets sömnstörning ska vara korrekt kartlagd och diagnostiserad. I praktisk sjukvård innebär det rimligen att man känner till vilka bakomliggande tillstånd som kan vara aktuella och har erfarenhet av och vet vilka risker och biverkningar som läkemedelsbehandling kan innebära. En noggrann genomgång av sömnstörningens natur kan inte sällan ha en lugnande och förklarande effekt på oroliga föräldrar. En lämplig schematiserad utredningsgång finns i Fakta 2.

Behandlingsråd

Trots att sömnstörningar är ett av de vanligaste problemen vi möter hos barn finns för litet av kvalitet skrivet om behandling för att ge stark vetenskaplig evidens. Detta gäller enligt rapporterna i hög grad även läkemedelsbehandlingen. Vi föreslår en behandlingstrappa där steg 1 är noggrann anamnes och information, steg 2 är genomgång av sömnhygien och introduktion av sömndagbok och steg 3 är melatoninbehandling i utvalda fall. Bra råd om icke farmakologisk behandling för barn i förskoleåldern finns fritt tillgängliga på nätet i Rikshandboken [2]. För äldre barn hänvisar vi till kunskap i refererad rapport. Det som ovan sagts om utredningskrav i praktisk sjukvård gäller även beträffande hur långt man som icke specialist kan gå innan man remitterar vidare. Se vidare Fakta 3.

Aktuella läkemedel

Av de aktuella läkemedlen för behandling av sömnstörningar hos barn är bara alimemazin godkänt för

HUVUDBUDSKAP

- Sömnproblem hos barn och ungdomar är vanliga och kan någon gång vara tecken på en bakomliggande sjukdom. En grundförsättning för rådgivning och behandling är en noggrann anamnes och diagnos.
- Dokumentationen för farmakologisk behandling är mycket ofullständig och sådan behandling är sällan indicerad.
- De tidigare mest använda läkemedlen (fentiaziner och bensodiazepiner) bör inte användas på grund av bristfällig dokumentation av effekt och säkerhet samt i vissa fall allvarliga biverkningar.
- Melatonin kan användas för behandling i speciella situationer trots ofullständig dokumentation, framför allt för förskolebarn.

FAKTA 1. Huvudgrupper av sömnstörningar

- **Insomni (sömlöshet)** är den vanligaste sömnstörningen och innefattar insomningssvårigheter, nattliga uppvaknanden, för tidigt uppvaknande eller dålig sömnkvalitet utan att annan bakomliggande primär sömnstörning kan identifieras. Diagnosen kräver att sömlösheten är långvarig och att den påverkar funktion och livskvalitet under dagtid. Bedömning av andra bakomliggande störningar ska alltid ingå vid handläggning av insomni.
- **Sömnrelaterade andningsstörningar** innefattar huvudsakligen två grundtyper; *obstruktiv*, som kan orsakas av till exempel stora halsmandlar eller körtel bakom näsan, i typiska fall med ansträngd andning, snarkningar, andningsuppehåll och orolig sömn. Den mindre vanliga typen är *central sömnapné*, vilken oftast beror på att andningsmuskulaturen får för svaga signaler från hjärnan eller på att andningsmuskulaturen i sig själv är svag, som till exempel hos barn med vissa neurologiska sjukdomar eller flerfunktionshinder. Vid central apné kan symtomen vara mer svårtolkade; grundproblemet är andningsuppehåll eller försvagad andning utan efterföljande kompensatoriskt ansträngd andning. Obstruktiv och central apné kan också förekomma samtidigt, till exempel vid Downs syndrom. Milda former av sömnrelaterade andningsstörningar hos för övrigt friska barn kan påverka kognition, motionsreglering och livskvalitet; svåra former kan även påverka utveckling och tillväxt.
- **Hypersomni** är ett tillstånd med dagsömnighet eller generell ökat sömnbehov, som inte enkelt kan förklaras av för kort eller för dålig nattsömn.

Identifiering av dagsömnighet hos barn kompliceras av att de vid sömnbrist ofta reagerar med irritabilitet eller överaktivitet snarare än typisk sömnighet.

- **Parasomnier** är ett samlingsnamn för störande fenomen eller beteenden som förekommer vid insomning, under pågående sömn eller vid uppvaknande. Parasomnier är vanliga under barndomen och sällan behandlingskrävande. Exempel på parasomnier är att tala i sömnen, nattskräck, sömngång och mardrömmar. Ofta är information till föräldrar och barn tillräckligt som behandling vid parasomnier. Det saknas evidens för farmakologisk behandling av parasomnier.

- **Motoriska sömnrelaterade störningar.** Willis-Ekboms sjukdom (WES, »restless legs») och periodiska benrörelser är två närbesläktade tillstånd. Symtomen vid WES är obehagliga förmimmelser i ben och armar som intensifieras kvällstid och lindras vid rörelse. WES stör insomningen och kan också orsaka nattliga uppvaknanden. Periodiska benrörelser uppträder nattetid och kan försämra sömnkvaliteten. Diagnosen *restless legs* ställs utifrån anamnes; för diagnosen periodiska benrörelser krävs däremot polysomnografi. Rytmska rörelser som huvudbankningar eller gungande rörelser (*body rocking*) är relativt vanligt i samband med insomning och i yttlig sömn hos små barn upp till cirka 1,5 års ålder eller som del av psykologisk eller neuropsykiatrisk problematik. Rörelserna kan te sig dramatiska men ska inte leda till någon specifik utredning eller behandling. Evidens för farmakologisk behandling saknas.

FAKTA 2. Utredning av sömnproblem hos för övrigt friska barn

EN DETALJERAD ANAMNES AV SÖMNPROBLEMEN

- Vilka sömn-/vakenhetsproblem föreligger?
- Är sov Situationen i hemmet tillräckligt lugn och trygg?
- När debuterade problemen?
- Vilken inverkan har sömnproblemen på barnets respektive föräldrarnas välbefinnande?
- När är problemen som mest, respektive minst, uttalade?
- Vilka åtgärder har man hittills provat för att avhjälpa problemen?
- Finns det hereditet för sömnstörningar?
- Hur ser psykosocial och allmän situation för familj och övriga vårdgivare ut, med fokus på sömn-/vakenhetsrutiner?

MEDICINSK ANAMNES, SOMATISKA UNDERSÖKNINGAR SAMT LÄKEMEDELSANAMNES

Somatiska sjukdomar liksom läkemedelsbehandling kan påverka sömn och vakenhet. Som ett exempel kan nämnas epilepsi, där både anfall och medicinering kan ge sömnstörning och/eller påverkad andning. Gastroesofageal reflux, kolik och obstipation är andra.

Vid behov av fortsatt utredning tillkommer till exempel sömndagbok, videoinspelning, utvecklingsmässig och psykiatrisk bedömning, polysomnografi och andra specialiserade undersökningar.

»Genomsnittlig sömnduration tycks ha minskat med cirka en timme de senaste 100 åren ...«

barn på denna indikation. De övriga som traditionellt använts och som fortfarande förskrivs i åldersgrupperna 0–12 och 13–18 år, och där Fass ger vägledning om barndosering, har inte indikationen sömnstörning. Detta gäller hydroxyzin (indikation från 1 år för urtikaria och klåda och under 1 år för ångest och oro) och prometazin (indikation från 2 år för rörelsesjuka). Även propiomazin (indikation sömnstörning av olika genes) har en betydande förskrivning i dessa åldersgrupper, trots att barndosering saknas i Fass. Eftersom indikation saknas i det så kallade receptregistret vet vi dock inte varför de tre senare medlen förskrivs.

Ovanstående fyra läkemedel har samma verkan som övriga fentiazinpreparat, det vill säga långvarig sedering som används terapeutiskt men som också kan påverka barnen dagen efter. Biverkningar som beskrivits hos barn är förutom de väl kända antikolinerga effekterna (muntorrhet, urinretention, ackommodationsstörningar, minskat tårflöde och obstipa-

tion) även allvarliga sådana som förlängd QT-tid och torsade de pointes (hydroxyzin) liksom malignt neuroleptikasyndrom (alimemazin, prometazin). Medlen har visserligen använts länge, och allvarliga biverkningar rapporteras sällan, men det bör dock påpekas att biverkningsrapportering för små barn är svår eftersom de inte klagar och symtom på biverkningar lätt misstolkas. Därtill finns generellt sett omfattande underrapportering av läkemedelsbiverkningar. Sammanfattningsvis bedöms dessa läkemedel genom sin avsaknad av adekvat dokumentation vid sömnstörningar hos barn, sin verkningsmekanism och sitt biverkningspektrum som olämpliga för behandling av sömnstörningar hos i övrigt friska barn annat än i mycket speciella fall, vilka bör handläggas av specialist i barnpsykiatri eller barnneurologi.

Även läkemedel i gruppen bensodiazepiner har tidigare använts som sömnmedel till barn, och de förskrivs i relativt stor utsträckning till barn i alla ål-

dersgrupper enligt eHälsomyndighetens statistik. Avsaknaden av information om indikation gör dock att vi inte kan bedöma hur stor del av förskrivningen som har indikationen sömnstörning. Till vuxna har de bensodiazepinliknande läkemedlen zolpidem, zopiklon och zaleplon i stor utsträckning ersatt bensodiazepiner vid sömnstörning. Risken för tillvänjning och avsaknaden av dokumentation gör dock även dessa läkemedel olämpliga för behandling av i övrigt friska barn.

Melatonin det enda rekommenderade

Melatonin är det enda läkemedel som rekommenderas i Läkemedelsverkets rapport. Denna rekommendation utgår från ett konsensusbeslut i expertgruppen och går utanför den i nuläget godkända indikationen, nämligen sömnstörningar hos vuxna över 55 år. Dokumentationen för behandling av barn är ofullständig, men inte obefintlig. Det finns åtminstone sex randomiserade, men delvis överlappande, studier på barn i skolåldern och ungdomar som visar på måttlig effekt och god säkerhet, åtminstone vid kortare tids användning. Säkerheten bedöms också vara bättre studerad än för fentiaziner och bensodiazepiner. För spädbarn och förskolebarn saknas adekvata studier av såväl effekt som säkerhet. Större studier av melatonin pågår enligt Cochrane, men är ännu inte publicerade. Läkemedelsverket har vidare inte utfört någon egen nytta/riskbedömning gällande melatonin till barn.

Doser som refereras i kunskapsdokumentet vid insomni är initialdos 0,5-1 mg vid 2-4 års ålder och 1-5 mg över 4 års ålder. Eftersom biotillgängligheten skiljer sig mellan individer ska doseringen individualiseras och lägsta effektiva dos eftersträvas. Dosen ges till natten 30(-60) minuter före önskad sovtid. Enstaka patienter kan behöva upp till 10-12 mg, men detta är ovanligt. Högsta dos i studier har legat på 10-12 mg.

Melatonin finns i olika beredningsformer, men ingen beredningsform är registrerad och godkänd för barn i Sverige. Circadin är en depåtablett, som inte ingår i förmånen och som är godkänd för patienter 55 år och äldre. Melatonin finns även som oral lösning som går att beställas extempore. Melatonin går även att förskriva på individuell licens.

En fyllig sammanställning av melatonins fysiologi, farmakologi och effekt vid primära sömnstörningar hos barn har nyligen publicerats där även nyare referenser tillkommit. Sammanställningen utmynnar även i behandlingsrekommendationer för barn och ungdomar [3]. Det framgår av fysiologin att melatonin är ett insomningsmedel och att man normalt bara kan få effekt vid störningar av dygnsrytmen och försenad insomning. Depåtabletter är alltså tveksamma vid behandling av barn. Säkerheten för barn över 2 månaders ålder anses i denna sammanställning inte vara något stort problem. Detta baseras dock huvudsakligen på melatonins mycket spridda användning även i stora doser till småbarn utan att allvarliga biverkningar rapporterats. Detta har dock starkt ifrågasatts eftersom melatonin har många andra vitala roller förutom den sömnreglerande, och då man i djurförsök funnit signifikanta effekter på bland annat immunförsvaret och reproduktionen [4]. I ett genmäle hävdar författargruppen till sammanställningen att sådana effekter inte rapporterats kliniskt [5].

FAKTA 3. Behandlingsråd för i övrigt friska barn

Djupgående anamnestagande betalar sig dels genom att bedömningen blir riktigare, dels genom att familjens bearbetning av situationen fördjupas under samtalet och att förståelsen blir bättre för de åtgärder den behöver följa. Det finns inga systematiska genomgångar eller riktlinjer som talar för effektiv läkemedelsbehandling vid sömnstörning hos i övrigt friska barn, och mängden studier av läkemedelsbehandling av sömnstörning är mycket begränsad.

BEHANDLING AV SPÅDBARN

- Information om barns sömn bör ges tidigt i föräldrastödet, antingen under slutet av graviditeten eller strax efter förlossningen. Successiv minskning av antalet måltider, särskilt nattetid, med målet att inget nattmål behövs efter fyra månaders ålder om barnet ökar normalt i vikt.
- Tydliggöra för barnet att dag är dag och natt är natt, trappa ner dagaktiviteten successivt inför nattningen och etablera rutiner för sänggåendet alltefter familjens vardagsrutiner.
- Lägga barnet vaket men trött i sin säng och ge barnet trygghet i sängen med föräldrarnas närvaro medan barn-

et somnar. Läkemedelsbehandling är inte aktuell.

BEHANDLING EFTER SPÅDBARNSTIDEN

- Tydliga rutiner
- »Skärmtid«/surfande vid sänggående har en negativ inverkan på insomning
- Intag av koffein, alkohol och droger kan ge sömnproblem.

FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Enstaka studier av melatonin visar på positiv effekt på insomningslatens och dygnsrytm. Melatonin har kort halveringstid och ska inte användas till sömnstörningar under senare delen av natten.

Bensodiazepiner har inte studerats och är beroendeframkallande, varför de är olämpliga att ge till barn. Detsamma gäller bensodiazepinliknande preparat (zolpidem, zopiklon och zaleplon).

Fentiazinderivat/antihistaminer har svåröverskådlig kinetik och tveksam effekt- och säkerhetsprofil. Det är vanligt att biverkningar i form av dåsighet dominerar vid behandling med alimemazin. Nyligen har risk för förlängd QT-tid och torsade de pointes rapporterats för hydroxyzin med beskrivna dödsfall.

»Melatonin finns i olika beredningsformer, men ingen beredningsform är registrerad och godkänd för barn i Sverige.«

Vidare har tidpunkten för administration diskuteras med utgångspunkt från den enskilda individens dygnsrytm av melatonin. I samband med skymningen sker normalt en ökning av melatoninfrisättningen som dock tidsmässigt varierar mellan individer. Man har i några studier kunnat visa att melatonin som ges 3-6 timmar före individuell melatoninfrisättning ger en signifikant bättre effekt i form av tidigare insomning [6]. Recidiv är vanliga vid utsättande av behandlingen, som bör ske gradvis [3]. I en rapport återkom sömnmönstret före behandling hos alla patienter efter fyra veckors behandling, men den positiva effekten kunde bibehållas med lägre dos [7].

Sammanfattning

I rapporterna betonas att barns sömnstörningar ska kartläggas och diagnostiseras korrekt samt att behandling av sömnstörningar hos barn i första hand är ickefarmakologisk. Dokumentationen för farmakologisk behandling är ofullständig, och sådan behandling är sällan indicerad. De tidigare använda läkemed-

len bör inte användas utom på mycket speciella indikationer och under kort tid. Anledningen är bristfällig dokumentation av effekt och säkerhet samt i vissa fall rapporter om allvarliga biverkningar. Melatonin kan, trots ofullständig dokumentation, användas för korttidsbehandling i speciella situationer.

Till ovanstående slutsatser önskar vi lägga till att melatonin bör användas med största återhållsamhet till förskolebarn tills adekvata studier kunnat påvisa tillfredsställande effekt och säkerhet till denna åldersgrupp. Vid användning av melatonin bör om möjligt individuell melatoninprofil bestämmas. Melatindosen bör sannolikt tidigareläggas i förhållande till nuvarande rekommendation, alltså 2-3 timmar före den egna melatoninfrisättningen eller, om sådan inte bestämts, 3-4 timmar före avsedd insomningstid.

Recidiv är vanliga hos skolbarn och ungdomar även vid behandlingstid på fyra veckor men behandlingen kan vanligen fortsättas med en lägre dos än den som krävdes initialt. Någon optimal behandlingstid för att minska recidivrisken finns inte studerad.

Hela diskussionen om sömnläkemedel till barn är ett klassiskt exempel på »off-label«-problematiken som gäller ett mycket stort antal läkemedel med stor användning inom pediatriken, men där kunskap kontinuerligt byggs upp genom erfarenhetsbaserad användning.

○ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Synnöve Lindemalm är medförfattare till Läkemedelsverkets rapport »Sömnstörningar hos barn«.

Citera som: *Läkartidningen. 2016;113:DSU3*

SUMMARY

Sleeping disturbances are common in children and adolescents and in rare cases signal underlying disease. Complete history and diagnosis are mandatory for treatment. The basis for pharmacologic treatment is unsatisfactory but phenotiazides and benzodiazepines should not be used because of lack of documented effects and potentially serious side effects. Melatonin may be used in selected cases.

REFERENSER

1. Sömnstörningar hos barn. Information från Läkemedelsverket 2015;(26)2. <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlingsrekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Somnstorningar-hos-barn/>
2. Rikshandboken Barnhälsovård. <http://www.rikshandboken-bhv.se>
3. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(2):122-33.
4. Kennaway DJ. Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(6):584-9.
5. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, et al. Paediatric use of melatonin (Author reply to D. J. Kennaway). *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(4):491-3.
6. Keijzer H, Smits MG, Duffy JF, et al. Why the dim light melatonin onset (DLMO) should be measured before treatment of patients with circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2014;18(4):333-9.
7. van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, et al. Termination of short term melatonin treatment in children with delayed Dim Light Melatonin Onset: effects on sleep, health, behavior problems, and parenting stress. *Sleep Med.* 2011;12(9):875-9.