

Masteroppgave i Samfunnsfarmasi for graden Master i farmasi

Bruk av ansiolytika og hypnotika til eldre

Reseptregisteret 2004 og 2005



**Janne Marit Midtflå
2007**

**Utført i tilknytning til
Avdeling for legemiddelepideologi, Nasjonalt Folkehelseinstitutt
og
Avdeling for samfunnsfarmasi, Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø**

Innholdsfortegnelse

Forord	3
Abstract	4
Sammendrag	5
Forkortelser og definisjoner	6
1 Innledning	7
1.1 Bakgrunn.....	7
1.2 Eldre og legemiddelbruk.....	8
1.3 Samtidig bruk av legemidler.....	11
1.4 Ulike datakilder for legemiddelbruk i Norge.....	12
1.4.1 Reseptregisteret.....	12
1.4.2 Forskriverdata.....	15
1.4.3 Grossistdatabase.....	15
1.4.4 Helseundersøkelser.....	15
1.5 Individbaserte datakilder i andre nordiske land.....	16
1.5.1 Danmark.....	16
1.5.2 Sverige.....	17
1.5.3 Finland.....	17
1.6 Hva er undersøkt tidligere?.....	18
1.6.1 Norge.....	18
1.6.2 Norden.....	20
1.6.3 Internasjonalt.....	22
1.7 Klassifisering av legemidler (ATC og DDD).....	25
1.7.1 ATC-systemet.....	26
1.7.2 DDD – Definerte Døgdoser.....	27
1.8 Farmakologi - Hypnotika og anxiolytika generelt.....	28
1.8.1 Historikk og oversikt over hva som finnes i Norge generelt.....	28
1.8.2 Virkningsmekanisme og farmakologiske egenskaper.....	30
1.9 Epidemiologi - angst og søvnproblem.....	33
1.9.1 Epidemiologi ved angst.....	33
1.9.2 Epidemiologi ved søvnproblem.....	34
1.10 Behandling av angst og søvnproblem.....	35
1.10.1 Behandling av angst.....	35
1.10.2 Behandling av søvnproblem.....	37
2 Formål	40
3 Materiale og metode	40
3.1 Datakilder.....	40
3.1.1 Reseptregisteret.....	40
3.2 Utvalg.....	41
3.2.1 Studerte legemidler.....	42
3.3 Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner.....	43
3.4 Analyseverktøy.....	44
3.5 Etikk/tillatelser/personvern.....	44

4	Resultater	46
4.1	Prevalens.....	46
4.1.1	Anxiolytika (N05B).....	46
4.1.2	Hypnotika og sedativa (N05C).....	51
4.2	Insidens.....	57
4.2.1	Anxiolytika (N05B).....	57
4.2.2	Hypnotika og sedativa (N05C).....	60
4.3	Mengde utlevert i DDD per person per år.....	65
4.3.1	Anxiolytika.....	65
4.3.2	Hypnotika og sedativa.....	66
4.4	Mengde utlevert i DDD per forskrivning.....	68
4.4.1	Anxiolytika.....	68
4.4.2	Hypnotika og sedativa.....	69
4.5	Antall utleveringer fra apotek.....	70
4.6	Komedikasjon.....	70
4.6.1	”Possibly concurrent” bruk.....	71
4.6.2	”Co-prescribing”.....	78
5	Diskusjon	79
5.1	Metodologiske forhold.....	79
5.1.1	Reseptregisteret.....	79
5.1.2	Analyser.....	80
5.2	Diskusjon av hovedfunn.....	81
5.2.1	Prevalens og insidens - forbruk av anxiolytika og hypnotika.....	82
5.2.2	Mengde utlevert.....	87
5.2.3	Komedikasjon.....	90
5.4	Mulighet for oppfølging.....	94
6	Konklusjon	95
7	Referanser	96
8	Appendiks	101

Forord

Studien er utført i tilknytning til avdeling for legemiddelepidemiologi, Nasjonalt Folkehelseinstitutt og Avdeling for samfunnsfarmasi, Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø, i perioden januar til september 2007. Veiledere for oppgaven har vært Svetlana Skurtveit (seniorforsker ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt, professor II ved Institutt for Farmasi Universitetet i Tromsø) og Kari Furu (forsker ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt).

Mange skal ha en stor takk for hjelp og støtte underveis:

Takk til Gunvor Solheims fond, Norsk Farmaceutisk Selskaps Stipendfond og Institutt for Farmasi. Deres økonomiske støtte har gjort det mulig og få være tilstede i det farmakoepidemiologiske fagmiljøet ved Folkehelseinstituttet så mye som jeg nå har fått anledning til.

Takk til Hege Hoven for lån av hovedfagsoppgave og hjelp i oppstartsfasen.

Takk til familien min; mamma, pappa, Mari-Ann, Maj-Lene, mormor og min kjære Joakim. En spesiell takk til min søster Mari-Ann for husrom i de periodene jeg har vært til veiledning på Folkehelseinstituttet.

Takk til forsker Jørgen Bramness for gode kommentarer og innspill underveis i arbeidet med masteroppgaven.

En stor takk til Kari og Svetlana for et stort engasjement og en imøtekommenhet som har gjort dette til det beste studieåret jeg har hatt. Arbeidet med masteroppgaven har vært svært lærerikt. Mye har vært nytt, både når det gjelder det datatekniske, arbeidsmetoder og ikke minst det faglige. Et innblikk i arbeidsmetodene ved Avdeling for legemiddelepidemiologi er jeg også svært glad for at jeg har med meg videre.

Flååsen, September 2007

Janne Marit Midtflå

Abstract

Background

Anxiety is one of the most common symptoms one can find in general practice. At least every tenth Norwegian person suffers of anxiety once in their lifetime. The appearances of sleeping disorders are also high, and it increases with increasing age. More than half of the people over the age of 65 suffer from chronic sleep disturbance.

The elderly is a big group in society, and it is assumed that the elderly over the age of 80 in the Nordic population will be twice as many until year 2050. This population diverse, amongst other things, from the normal population with higher morbidity, more polypharmacy, another body composition and changed metabolism.

Much information about the utilization of anxiolytics and sedative-hypnotics amongst elderly people are still missing. Based on the Norwegian Prescription Database (NorPD) we have the opportunity to describe the use of anxiolytics and hypnotics at an individual-level.

Aim

To study the use of anxiolytics and hypnotics amongst elderly people from the age of 60 and older in Norway in 2004 and 2005.

Material and methods

Data were retrieved from the Norwegian Prescription Database covering the total population in Norway (4.6 million).

Outcome measures were prevalence, incidence, amount dispensed in DDD per person per year, amount dispensed in DDD per prescription, the proportion of possibly concurrent use and the proportion of co-prescribing.

The analysis were carried out with the statistics program SPSS.

Results

One in every five elderly Norwegian person ≥ 60 years old (198 642 persons) used sedative-hypnotics and 14, 4 % (135 015 persons) used anxiolytics in 2005. Despite that the prevalence was high in 2004 too; it is still many incident users in 2005. The prevalence for diazepam use was 7,9 %. The amounts used were also high. A mean equal to 1 months supply in DDD of diazepam per prescription and amounts equal to 3,5 months in DDD of diazepam per person per year were dispensed. As many as 8 out of 10 of the diazepam and the oxazepam users also used other substances in ATC-group N, several of them received the combination with the same substance in group N several times. Up till every tenth user combined the two types of benzodiazepine-anxiolytics.

Conclusions

It is recommended only limited and short-term use of both anxiolytics and sedative-hypnotics, especially amongst elderly people. Despite of this, the prevalence, the incidence and the amount dispensed per person per year and per prescription for the substances in the two groups is high. The high rate of co-medication between diazepam and other substances in ATC-group N is of high concern in terms of the potentially negative effects for the patients.

Sammendrag

Bakgrunn

Angst er et av de hyppigste symptomene man møter i allmennpraksis. Minst hver 10. nordmann rammes en gang i livet av en angsttilstand. Også forekomsten av søvnproblemer er høy og den øker med alderen. Over halvparten av de eldre over 65 år lider av kroniske søvnvansker.

Eldre er ei stor gruppe i samfunnet, og det forventes en fordobling av eldre over 80 år i den nordiske befolkningen fram til år 2050. Denne populasjonen skiller seg blant annet ut fra normalbefolkningen med økt sykkelighet, polyfarmasi, ulik kroppssammensetning og endret metabolisme.

På feltet Eldres bruk av anxiolytika og hypnotika mangler det fortsatt informasjon om flere sider av området. Ved bruk av Reseptregisteret (NorPD) har vi muligheten til å beskrive bruken av anxiolytika og hypnotika på individnivå.

Formål

Studere bruken av anxiolytika og hypnotika blant eldre fra 60 år og oppover i Norge i 2004 og 2005.

Materiale og metode

Data ble hentet fra Reseptregisteret (NorPD), som dekker den totale befolkningen i Norge (4,6 millioner).

Resultatene er presentert ved prevalens, insidens, mengde utlevert i DDD per person per år, mengde i DDD per forskrivning, andel ”possibly concurrent medication” og andel ”co-prescribing”.

Analysene ble utført ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS.

Resultater

Hver 5. eldre ≥ 60 år (198 642 personer) brukte hypnotika/sedativa og 14,4 % (135 015 personer) brukte anxiolytika i 2005, på tross av like høy prevalens i 2004 er det fortsatt mange nye brukere. Prevalensen for diazepambruk var på 7,9 %. I tillegg var mengden utlevert av de ulike substansene stor. Det ble utlevert gjennomsnittlig tilsvarende 1 måneds forbruk i DDD av diazepam per forskrivning og mengder tilsvarende over 3,5 måneder i DDD av diazepam per person per år. Så mange som 8 av 10 av henholdsvis diazepam- og oksazepambrukerne brukte også andre legemidler i ATC-gruppe N, flere fikk kombinasjonen med samme substans i gruppe N flere ganger. Oppimot hver 10. bruker kombinerte de to typene benzodiazepin-anxiolytika.

Konklusjon

Til tross for anbefalinger om begrenset og kortvarig bruk, særlig hos eldre, av både anxiolytika og hypnotika/sedativa, er prevalensen, insidensen og mengden utlevert per person per år og per forskrivning for substansene i de to legemiddelgruppene høy. Den høye andelen komedikasjon mellom diazepam og andre legemidler i ATC-gruppe N er bekymringsfull med tanke på de potensielle negative følgene av slik bruk for pasienten.

Forkortelser og definisjoner

ATC	Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (Anatomical Therapeutic Chemical), klassifikasjonssystem
AUP	Apotekets utsalgspris
Avidentifiserte helseopplysninger	Helseopplysninger der navn, fødselsnummer og andre personentydige kjennetegn er fjernet, slik at opplysningene ikke kan knyttes til en enkelt person og hvor identiteten er bare kan tilbakeføres ved sammenstilling med de opplysningene som tidligere er fjernet. Det er mulig å finne tilbake til hvem opplysningene gjelder ved hjelp av en kode. Pseudonyme helseopplysninger er en type avidentifiserte opplysninger.
BZ	Benzodiazepiner
CHD	Kronisk hjertesykdom
DDD	Definert døgndose
ICD	International Classification of Disease (WHO)
Mean	Gjennomsnitt
Median	Den midterste verdien når verdiene er sortert i stigende rekkefølge
MT	Markedsføringstillatelse
n	Antall pasienter
NorPD	The Norwegian Prescription Database, Reseptregisteret
Ordinasjon	Forskriving av et legemiddel. En resept kan inneholde flere ordinasjoner.
Percentil	1 av 100 like store deler som en samling data kan deles opp i
Pseudonyme helseopplysninger	Helseopplysninger der opplysning om identitet, dvs. navn, fødselsnummer og andre direkte personentydige kjennetegn er kryptert eller skjult, men likevel individualiserte slik at det lar seg gjøre å følge hver person gjennom helsesystemet uten at identiteten røpes. Brukes i NorPD.
Psykofarmaka	Antipsykotika, anxiolytika, hypnotika og antidepressiva
Psykoletika	Antipsykotika, anxiolytika og hypnotika
Resept	Rekvirering av legemidler til bruk for en bestemt person eller dyr fra person med rekvireringsrett
SLV	Statens legemiddelverk
SPC	Summary of Product Characteristics (preparatomtale)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSB	Statistisk sentralbyrå
SSRI	Selektiv serotonin reopptakshemmer
TCA	Trisykliske antidepressiva
TPF	Tiltrodd pseudonymforvalter, for Reseptregisteret; SSB
WHO	Verdens helseorganisasjon

1 Innledning

Farmakoepidemiologi kan defineres som studien av bruken og effektene av legemidler blant et stort antall mennesker(1). Noen vil også kalle det en bro mellom epidemiologi og klinisk farmakologi.

Reseptregisteret (NorPD) med detaljert og systematisk informasjon om hele den norske befolkningens bruk av reseptpliktige legemidler fra 1.januar 2004 er et nyttig redskap i den farmakoepidemiologiske forskningen.

1.1 Bakgrunn

I 2005 var den norske befolkningen på 4 623 474 innbyggere, og 20,3 % (939 915) var over 60 år. Eldre er mer disponert for sykdom og har flere lidelser samtidig. Dette fører til at eldre også bruker størst andel legemidler og ofte bruker mange legemidler samtidig(2).

Fram til år 2050 kan vi forvente en fordobling av eldre over 80 år i den nordiske befolkningen (3). Dette vil medføre flere eldre mennesker med sykdommer som krever behandling. Straand anslår at det isolert sett vil foreligge gyldige behandlingsindikasjoner for bruk av 10-15 eller flere daglige legemidler til denne aldersgruppa. I tillegg til disse faktorene kommer risikoen for de negative sidene med legemiddelbruk som redusert livskvalitet, økt sykelighet, polyfarmasi, interaksjoner, forgiftninger, og Strand går så langt som å påpeke at det kan føre til en framskyndelse av døden.

Inntil nylig har studier om legemiddelbruk i Norge i hovedsak basert seg på salgsstatistikker fra grossister til apotek. Dette gir ingen informasjon om legemiddelbruk til enkeltindivider. 1. januar 2004 startet datainnsamlinga til Reseptbasert legemiddelregister, dette har gjort det mulig å gjennomføre undersøkelser på individnivå. Den korte tida slike data har vært tilgjengelig tatt i betraktning, har det blitt foretatt ganske mange studier med bruk av Reseptregisteret. Men mange områder er fortsatt ikke studert.

Anxiolytika og hypnotika er legemidler som brukes av mange mennesker, særlig eldre. Det er viktig å studere vanlig brukte medisiner, fordi mange blir eksponert for dem og er utsatt for faren for uønskede effekter som bivirkninger, toleranseutvikling og feilbruk. Legemidler brukt til å behandle milde og selvbegrensende sykdommer bør også studeres nøye, fordi alvorlig toksisitet da er mindre akseptabelt (1).

Kort oppsummert er bakgrunnen for å utføre denne studien, at informasjon om anxiolytika- og hypnotikabruk fortsatt mangler. Feltet har endret seg siden tidligere studier ble publisert, blant annet har nye preparater fått markedsføringstillatelse.

1.2 Eldre og legemiddelbruk

Forekomsten av mange sykdommer øker med økende alder. Andelen av befolkningen som har flere kroniske sykdommer er derfor høyere hos de eldste, særlig de over 80 år. Når flere sykdommer foreligger samtidig, vil de som regel forsterke hverandres symptomer, diagnostikken blir mer usikker, og behandlingen mer komplisert. Situasjonen blir ytterligere forverret når den gamle med flere kroniske sykdommer får en akutt tilstand i tillegg (4).

Symptomene eldre mennesker får når de blir akutt syke er gjerne andre enn det yngre får. Funksjonssvikt er vanlig. Dette utarter seg svær ofte som forvirring, urinlekkasje og falltendens. Akutt forvirring (delir) er en følge av svikt i mentale funksjoner. Dette kan ofte forveksles med demens. Forskjellen er at delir kommer i løpet av timer til dager, mens demens utvikles over mye lengre tid (måneder). 1 av 4 personer over 75 år som legges inn akutt har delir, og indikerer underliggende akutt sykdom. Flere fall på kort tid og/eller problemer med å reise seg skyldes ofte en akutt kroppslig sykdom(4).

En annen ting som er viktig i behandlingen av eldre er å skille mellom sykdom og aldersforandringer. Mistolking av dette kan føre til både over og underbehandling. Sykdomssymptomer kan mistolkes som vanlig aldring, og vanlige aldringstegn kan mistolkes som sykdomssymptomer(4).

Hypypigheten av bivirkninger er stor hos eldre. Dette kan blant annet forklares med polyfarmasi hos eldre, de bruker rett og slett mange legemidler, noe som igjen kan føre til en del interaksjonsproblematikk. Endret metabolisme, eliminasjon og organfunksjon er også årsaker til at eldre opplever flere bivirkninger(4-6). Blant annet er oksidasjonen av benzodiazepiner redusert hos eldre, hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og ved samtidig bruk med andre legemidler inkludert alkohol (7).

De fleste benzodiazepiner oksideres i levra (fase I metabolisme). Med alderen nedsettes leveroksidasjonen, derfor er benzodiazepiner som gjennomgår oksidativ metabolisme mer utsatt for forhøyet blodkonsentrasjon hos eldre. Dette gir derfor et større potensial for negative effekter hos eldre ved bruk av oksidative benzodiazepiner enn ved bruk av ikke-oksidative benzodiazepiner (oksazepam er den eneste registrert i Norge)(8).

Siden kvinner har høyere levealder enn menn, er det en overvekt av kvinner blant de eldste eldre (Se tabell 1.1). I de eldste aldersgrupper vil derfor tallene for legemiddelbruk reflektere kvinners bruk i mye større grad enn menns forbruk. I denne studien er derfor de aller fleste resultater presentert kjønns spesifikt.

Kjønn i tillegg til alder, arv, miljø og livsstil påvirker et legemiddels effekt. De fleste kliniske studier har blitt og blir fortsatt i ganske stor grad foretatt kun på menn. Dette fører til at doser er bestemt med utgangspunkt i menn, og det gjør at det er vanskelig å sammenligne forskjeller i effekt mellom kvinner og menn. Men forskjeller er funnet. Farmakokinetiske forskjeller påvirkes av kroppens væskevolum, fettmasse, proteinbinding av legemidlet og metabolisme av legemidlet, i tillegg til legemidlets kjemiske egenskaper. I tillegg til dette er det strukturelle forskjeller i menns og kvinners organsystemer, som lever, hjerte, mage/tarm-

kanalen, nyrer og lunger. Farmakodynamiske (hvordan legemidlet virker ved målorganet) kjønnsforskjeller vet man lite om(9).

Tabell 1.1: Kjønnfordeling blant eldre over 60 år i Norge i 2005(10).

Kilde: www.statbank.ssb.no, Statistisk sentralbyrå

	Befolkningsgrunnlag	Antall menn	Andel menn	Antall kvinner	Andel kvinner
60-69 år	394616	193680	49,1%	200936	50,9%
70-79 år	293565	130911	44,6%	162654	55,4%
80-89 år	183432	65158	35,5%	118274	64,5%
90 år og eldre	29723	7330	24,7%	22393	75,3%
Eldre over 60 år	901336	397079	44,0%	504257	56,0%

Også forskjell i helsekultur, holdninger og bruk av helsevesenet, skiller menn og kvinner (11).

I denne studien ser vi på eldre. Når det gjelder eldre kvinner, er de aller aller fleste av disse postmenopausale. Forskjell i effekt av legemidler før og etter menopausen finnes det lite kunnskap og undersøkelser om (9).

En del av de eldre i Norge bor på sykehjem, og andelen øker med økt alder (se tabell 1.2). Legemiddelbruken til denne gruppa er ikke registret på personnivå i Reseptregisteret, og vil derfor ikke være med i grunnlaget for denne oppgaven.

Tabell 1.2: Beboere i institusjoner i Norge, 2005(10).

Kilde: www.statbank.ssb.no, Statistisk sentralbyrå

Beboere i institusjoner (per 1000 innbyggere)	
Alder i alt	8,8
Under 67 år	0,5
67-74 år	11,4
75-79 år	34,2
80-84 år	80,0
85-89 år	165,4
90 år og over	343,0

Flere negative effekter av benzodiazepinbruk er vist i studier; blant disse er økt risiko for ulykker med motorkjøretøy, økt risiko for fall og hoftelddsbrudd, sedasjon på dagtid og nedsatt kognitiv funksjon (12).

Daglig bruk av benzodiazepiner er mer vanlig blant eldre, mens sporadisk bruk dominerer blant de unge (13-16).

I følge Legemiddelhandboka anbefales benzodiazepiner brukt i lavere doser hos eldre enn hos yngre(17). Norsk elektronisk legehandbok (18) anbefaler at dosen halveres ved medikamentell behandling av søvnvansker hos eldre.

En må heller ikke glemme muligheten for feilbruk. Potensialet for feilbruk av psykoleptika blant eldre er et anerkjent problem(19). I motsetning til ungdom og yngre voksne som misbruker illegale legemidler (for eksempel marihuana, kokain, heroin), misbruker eldre oftest alkohol, nikotin og reseptpliktige legemidler(19). Problematisk bruk av reseptpliktige legemidler blant eldre skjer ofte uten at dette er intensjonen. Simoni-Wastila og Yang sier at uriktig bruk av reseptpliktige legemidler med misbrukspotensiale best kan beskrives som fortsettelse fra riktig bruk for medisinske eller psykiatriske lidelser gjennom ikke-medisinsk bruk eller feilbruk, til vedvarende misbruk og avhengighet.

I metaanalysen ”Psykoaktiv Drug Abuse in Older Adults” av Simoni-Wastila og Yang ble misbruk/feilbruk (”abuse”) definert som: ”problematisk bruk av psykoaktive legemidler som kan føre til uønskede konsekvenser som diagnostisk definert misbruk eller avhengighet, kognitiv og/eller fysisk hemming, begrensninger i sosialt liv og dagligdagse aktiviteter, eller enhver annen hemming av normal funksjon.” Psykotrope legemidler (mange av dem med misbrukspotensiale) er involvert i mye av det som kan anses som uriktig bruk. Eldres feilbruk av reseptpliktige legemidler med avhengighetspotensiale kan strekke seg fra å dele legemidler, bruke høyere doser over lengre tid enn forskrevet, og rekreasjonsbruk til vedvarende misbruk og avhengighet(19). De 2 hovedklassene av reseptpliktige legemidler som er utsatt for feilbruk av eldre er benzodiazepinhypnotika og opioidanalgetika(19).

Når eldre voksne er eksponert for psykoleptika er misbruk mindre sannsynlig enn for yngre mennesker. Men eldre er mer sårbare for avhengighet(19). Denne økte risikoen skyldes flere faktorer assosiert med aldring, som økt sårbarhet, endringer i kroppssammensetninga og legemiddelmetabolismen, økt sykkelighet og høyt forbruk av reseptpliktige legemidler (inkludert psykoleptika med misbrukspotensial).

Risikofaktorer for feilbruk av reseptpliktige legemidler hos eldre(19):

- Kvinnelig kjønn
- Sosial isolasjon
- Dårlig helse
- Polyfarmasi
- Kronisk fysisk sykdom / polymorbiditet
- Tidligere og/eller nåværende stoffmisbruk
- Tidligere og/eller nåværende psykiatrisk sykdom

1.3 Samtidig bruk av legemidler

Det er vanlig blant eldre å bruke flere legemidler samtidig. Flere begrep brukes for å beskrive dette fenomenet. Blant annet snakker man om komedikasjon, ”concurrent medication”, koadministrasjon, kombinasjonsfarmakoterapi, multippel farmakoterapi og polyfarmasi (20) (21). En så stor variasjon av begreper kan skape forvirring og hindre god kommunikasjon og forståelse, en presisering av benyttede begrep er derfor nødvendig.

Betydningen av begrepene kan variere fra det svært strenge; 2 eller flere legemidler forskrevet av samme lege på samme dag til samme pasient, til det løsere; 2 eller flere legemidler forskrevet innen samme år til samme pasient uavhengig av om det er av samme lege. I denne studien er analyser ut fra begge disse definisjonene foretatt.

Ingen av begrepene for legemiddelkombinasjon nevnt over sier noe om disse legemidlene er del av samme behandling(21).

I artikkelen ”Studying co-medication patterns: the impact of definitions” deler Tobi et al. komedikasjon i tre grupper; ”co-prescribing”, ”concomitant medication” og ”possibly concurrent medication”.

Paraplydefinisjonen komedikasjon er den mest generelle definisjonen som innebærer det å ta to reseptpliktige legemidler på samme dag, uavhengig av forskriverens intensjoner(20).

”Co-prescribing” er definert som samtidig forskrivning av mer enn et legemiddel av samme forskriver på samme dag(20). Dette er godt egnet til å studere kvaliteten på forskrivningen (20).”Co-prescribing” er utsatt for underestimering, da blant annet pasienter som bruker flere leger og uttak av legemidler fra samme resept på ulik dato ikke fanges opp.

”Concomitant medication” definerer samtidig bruk som at legemidlene er utlevert innen en gitt tidsperiode som gir mulighet for overlappende bruk. Her kan det være en eller flere leger og varigheta beregnes ut i fra mengde utlevert i DDD. Å se på samtidig bruk på denne måten egner seg til å studere prevalens av komorbiditet blant brukere av ei bestemt gruppe legemidler, og i utlisasjonsstudier av legemiddelkombinasjoner der man ikke ser på effekt og sikkerhet(20).

Den tredje typen komedikasjon som Tobi et al. beskriver er ”possibly concurrent”. Med mulig overlappende bruk menes at to eller flere studerte legemidler er blitt ekspedert innen et definert tidsrom uavhengig av om det er et reelt overlapp(20). Ut fra dette begrepet defineres det som komedikasjon hvis legemidlene er tilgjengelige for pasienten fordi de har blitt ekspedert i løpet av en tidsperiode, og noe kan ligge igjen i medisinskapet og derfor være tilgjengelig for samtidig bruk.

I denne studien blir komedikasjon av psykotrope legemidler beskrevet ut fra ”co-prescribing”, og ”possibly concurrent” legemiddelbruk ut fra at pasienten har fått de studerte legemidlene i løpet av samme kalenderår (2005).

1.4 Ulike datakilder for legemiddelbruk i Norge

1.4.1 Reseptregisteret

Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (NorPD, Norwegian Prescription Database) ble opprettet i Norge 1. januar 2004. NorPD inneholder informasjon om alle reseptpliktige legemidler, uavhengig av refusjonsordning, ekspedert ved alle norske apotek til individuelle pasienter som bor utenfor institusjon(22). Alle norske apotek er pliktige i å sende inn data månedlig om alle ekspederte legemidler. Dermed dekker registeret hele Norges befolkning (ca 4,6 millioner innbyggere). Nasjonalt folkehelseinstitutt er databehandlingsansvarlig for Reseptregisteret.

Registeret reguleres av "Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret)" av 17. oktober 2003 (23), også kalt Reseptregisterforskrifta.

Formålet med Reseptregisteret er å samle inn og behandle data om legemiddelbruk hos mennesker og dyr for å (23):

- * kartlegge forbruket i landet og belyse endringer over tid
- * fremme og gi grunnlag for forskning og utredning for å kunne belyse positive og negative effekter av legemiddelbruk,
- * gi myndighetene et statistisk grunnlag for kvalitetssikring av legemiddelbruk og overordnet tilsyn, styring og planlegging,
- * gi legemiddelrevirer et grunnlag for internkontroll og kvalitetsforbedring

Reseptregisteret er et pseudonymt register. Ingen, selv ikke den som tildeler og forvalter pseudonymene, skal kunne ha samtidig tilgang til både pseudonym, helseopplysninger og brukerens identitet. Dette medfører at i motsetning til de andre sentrale helseregistrene i Norge, er ikke dette registret personidentifiserbart. Pseudonymiseringen fører til at i tillegg til å oppnå personentydighet, ivaretar man hensynet til konfidensialitet og informasjonssikkerhet (22). Det er viktig med en personentydig kode for å kunne skille brukerne fra hverandre, koble legemiddelbruk til enkeltindivid og kunne følge bruken over tid og for å gjøre det mulig å koble Reseptregisteret til andre registre.

Brukere av Reseptregisteret er forskere, legemiddelmyndigheter og allmennheten. På hjemmesida til Folkehelseinstituttet (www.fhi.no, www.reseptregisteret.no) er data for 2004, 2005 og 2006 tilgjengelig for alle. Her kan de som ønsker det hente ut opplysninger om (24):

- Antall brukere, eventuelt fordelt på kjønn, alder, fylke eller helseregion
- Antall brukere per 1000 innbyggere (prevalens per 1000)
- Befolkningsgrunnlag, eventuelt fordelt på kjønn, alder, fylke eller helseregion
- Omsetning i kroner
- Omsetning i doser (DDD - definerte døgndoser)

Flere og mer detaljerte opplysninger kan hentes ut etter søknad til Nasjonalt Folkehelseinstitutt.

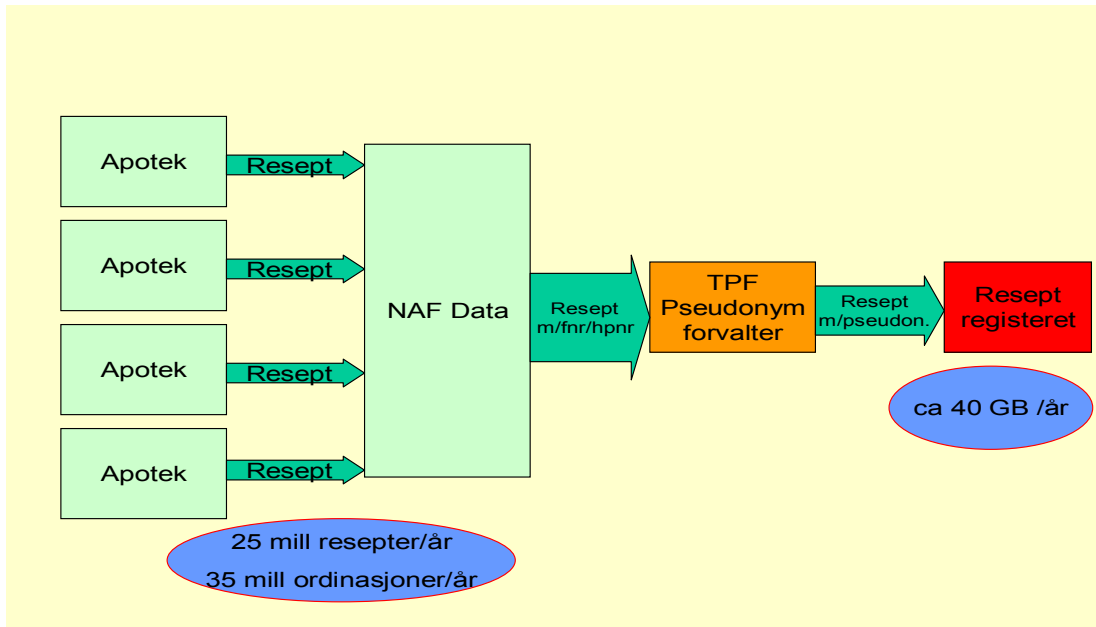
Dette er et apotekbasert system og det er kun legemidler på resept som blir registrert i Reseptregisteret, derfor mangler opplysninger om reseptfrie legemidler. Dataene er kun basert på opplysninger som fremkommer av resepten, koblet mot administrative registre(25). Altså opplysninger om legemiddelbruker (pseudonym, pasientens kjønn, fødselsår, bostedskommune), rekvirent (pseudonym, alder, kjønn, spesialitet), legemiddel (varenummer, antall pakninger forskrevet, forskrevet dosering (hvis angitt), refusjonspunkt hvis angitt, eventuelt substitusjon med annet preparat enn forskrevet) og prisopplysninger (utsalgspris, maks utsalgspris (fra vareregisteret), eventuelt egenandel, eventuelt gebyrer). For beskrivelse av variabler i Reseptregisteret, se appendiks. I NorPD kan en finne opplysninger fra resepter til mennesker og dyr, om forskrivning til egen praksis og rekvisisjoner til institusjoner som sykehus og sykehjem.

Reseptregisteret gir oss en mulighet til å studere bruken av legemidler systematisk etter at legemidlene er tatt i alminnelig bruk i klinisk praksis på en vanlig heterogen befolkning.

Diagnosekode mangler, da dette per i dag ikke er oppgitt på reseptene. Refusjonspunkt kan i noen tilfeller brukes som en grov diagnosekode, men egen diagnosekode hadde i mange tilfeller vært ønskelig ved bruk av Reseptregisteret.

Det er mulig å koble Reseptregisteret mot andre norske registre. Når en kobler det mot helseundersøkelser, biobanker, pasientjournaler i legepraksis/institusjon og SSB-data kreves konsesjon fra Datatilsynet. Ved kobling til Medisinsk Fødselsregister, Kreftregisteret, Dødsårsaksregisteret, Tuberkuloseregistret, SYSVAK og eMSIS kreves det at melding sendes Datatilsynet.

Figur 1.1 viser opplysningenes gang, via krypterte nettverk, fra brukeren leverer inn sin resept på apoteket til de blir registrert i Reseptregisteret. Apotekene sender månedlig sine data til NAF-Data AS. Derfra går resepten til tiltrodd pseudonymforvalter (TPF), som foretar pseudonymisering av pasientens fødselsnummer og rekvirentens ID-nummer, og gjør disse om til løpenummer (pseudonymer). Reseptopplysningene er krypterte og ikke tilgjengelig for TPF. Statistisk sentralbyrå (SSB) er utpekt til å være TPF for Reseptregisteret. Fra TPF sendes reseptopplysningene til Reseptregisteret for kvalitetskontroll og registrering (26).



Figur 1.1: Informasjonens gang fra innlevering av resept til Reseptregisteret(25).

1.4.2 Forskriverdata

Informasjon direkte fra forskriver har både fordeler og ulemper. Fordelene er at man kan få ut informasjon om diagnoser, komorbiditet, forholdene rundt forskrivningen og konsultasjoner der det ikke blir forskrevet noe. Ulempene er ulik kvalitet på journalføringa og ikke minst primær non-compliance(27).

Registre basert på ekspederte resepter fra apotek ansees å være en bedre datakilde enn registre fra allmennpraksis fordi de vil i større grad representere det reelle legemiddelforbruket. Det skyldes at selv om legen skriver ut en resept er det ikke sikkert at pasienten velger å hente den ut på apoteket, såkalt primær non-compliance(28).

1.4.3 Grossistdatabase

Grossistdatabasene inneholder informasjon om salg av alle legemidler, både reseptfrie og reseptpliktige, fra grossist til apotek og dagligvarehandel.

Bruksområdet er enkel statistikk og beskrivelser av forbruk og utvikling over tid. Grossiststatistikken gir et godt bilde av utviklinga i legemiddelforbruket over tid i befolkningen, men den er et begrenset utgangspunkt for farmakoepidemiologisk forskning, da den ikke inneholder informasjon på individnivå(27;29).

1.4.4 Helseundersøkelser

Fordelen med helseundersøkelser i forhold til forskning ved bruk av Reseptregisteret, er at man i helseundersøkelser også kan innhente informasjon om reseptfrie medikamenter, helsetilstand, risikofaktorer og sosiodemografisk bakgrunn på individnivå(30).

Ulempene er at slike undersøkelser koster mye tid og penger, ofte ikke kan dekke hele populasjonen og ofte er belemret med seleksjons og informasjonsbias.

I sin artikkel konkluderer Anne Elise Eggen med at de norske helseundersøkelsene har fokusert på sykdoms- og etiologiforskning. Informasjon om legemiddelbruk har blitt inkludert først og fremst som en indikator på sykkelighet (31).

1.5 Individbaserte datakilder i andre nordiske land

Norge og de andre nordiske landene er i en særstilling internasjonalt fordi vi har gode landsdekkende helseregistre. Norge, Sverige, Finland og Danmark har i tillegg til pålitelig informasjon om legemiddelforbruket, også pålitelige opplysninger om alle fødsler og dødsfall, vaksinerings, kreftsykdom og enkelte infeksjonssykdommer. De andre nordiske landene har også gode registre på andre sykdommer enn kreft, det har vi ikke i Norge. Grunnen til dette er at våre naboland har personidentifiserbare pasientregistre, noe vi foreløpig ikke har. Men 1.februar 2007 vedtok Odelstinget å endre Helseregisterloven slik at personidentifiserbart Norsk Pasientregister (NPR) kan etableres. Formålene med registeret foreslås utvidet slik at registeret kan benyttes til medisinsk og helsefaglig forskning. I tillegg skal det danne grunnlag for sykdoms- og kvalitetsregistre(32). Foreløpig tidsplan antyder at en NPR-forskrift vil gjelde fra 1. juli 2007.

I Sverige, Finland og Danmark har de, som oss, også registre som samler informasjon om ekspedering av legemidler til pasient. Disse registrene er oppbygd litt annerledes enn dem vi har i Norge.

1.5.1 Danmark

The Odense Pharmacoepidemiologic Database (OPED) og the Pharmacoepidemiologic Prescription Database of the County of North Jutland er to lignende databaser som inkluderer omkring en halv million innbyggere i Danmark (33). De omtalte registrene har vært i bruk siden tidlig på 1990-tallet, og Danmark var dermed det første landet i Norden som opprettet reseptregister i denne størrelsesorden. Disse to registrene inneholder ikke informasjon om reseptfrie legemidler eller legemidler som ikke refunderes.

Danskene har opparbeidet seg mye erfaring med bruk av registerforskning, og vist at det kan brukes i en lang rekke sammenhenger samtidig med at borgernes privatliv beskyttes.

Fra 1994 har man i Danmark hatt Nasjonal reseptdatabase (NPD) hos den danske legemiddelstyrelsen. NPD er landsdekkende og inkluderer alle legemidler solgt fra apotek i Danmark, også ikke-refunderte. Dette gir data på individnivå for en befolkning på 5,2 millioner mennesker, noe som igjen kan gi kjønnsespesifikke insidens- og prevalenstall for hele den danske befolkningen. PRN (personal registration number) var irreversibelt kryptert, dermed kunne ikke dataene eksporteres i en personidentifiserbar form, og det ble lite tilgang på data for forskerne de første 10 årene. Men det er nå mulig å bruke det nasjonale registeret til forskning ved Dansk Statistikk(33-35).

1.5.2 Sverige

Sverige startet en nasjonal individbasert reseptdatabase fra og med 1. januar 1998 (13). Denne databasen er anonym, det medførte at den ikke kan kobles mot andre registre og at en ikke kunne følge individer over tid. (Kari Furu, personlig meddelelse). 1.7.2005 ble imidlertid en personidentifiserbar reseptdatabase til forskning opprettet. Disse dataene er det mulig å koble mot andre registre(36). For mer informasjon se www.socialstyrelsen.se.

Siden 1970-tallet har de, i tillegg til salgsstatistikkene, hatt flere regionale individrettede legemiddelregistre. Blant annet Jämtland Län's Prosjekt og registeret i Tierp. Jämtland Län's Prosjekt har hatt en kontinuerlig monitorering over alle resepter dispensert til 13 % av Jämtlands befolkning (ca 17 000) siden 1970-tallet. Registeret inneholder all informasjon som framkommer på resepten, men mangler diagnoseinformasjon (33). Jämtland var lenge eneste län som hadde et slikt register(37). Fra 1972 har senter for primærhelsetjenesteforskning i Uppsala samlet inn resept og morbiditetsdata rutinemessig fra alle apotek og helsesentre for alle beboere i Tierp(33). Alle besøk til helsesentre i kommunen registreres, selv om de ikke ender i en reseptutskrivning. Registeret dekker en liten populasjon (21 000 innbyggere). Den eksterne validiteten for hele Sverige er usikker. Legemidler er kun klassifisert etter farmakologisk eller terapeutisk klasse, dette gjør det vanskelig å studere individuelle legemidler. Et unntak fra dette er benzodiazepinene. Noe som er litt spesielt i Tierp er at enhver som ønsker å reservere seg har rett til det. For forskningens del, må en si at heldigvis har nesten ingen motsatt seg å bli registrert(37;38).

1.5.3 Finland

For å få dekt sine legemidler i Finland må pasienten søke om dette. Med søknaden følger en attest fra lege (ofte en spesialist) med diagnose og alvorlighetsgrad. Dette gjør at finnene har hatt et individbasert pasientregister over nesten alle store sykdommer fra sene 60-åra, der individene har en personlig kode.

Også i Finland har man et Nasjonalt reseptregister. Dette har vært i drift siden 1994. Reseptregisteret inkluderer alle legemidler med refusjon som er kjøpt. Data omhandler alt som er på reseptformularet, og ble opprinnelig samlet for administrative formål (ikke forskning). Informasjonen blir samlet månedlig fra alle apotek. Blant ulempene med dette registeret er at indikasjonen er knapp og noen legemidler er ikke med i registeret (reseptfrie legemidler, legemidler til sykehus og ikke-refunderte legemidler dvs. de billigste). En annen ulempe er de tekniske problemene: størrelse og klossethet, data må restruktureres på flere måter før bruk, og små pc-er kan ikke brukes.

Data utleveres ikke til direkte kommersielle formål. Men alle leger som har skrevet ut minst 200 refusjonsresepter i løp av et kalenderår får en oppsummering av sin forskrivning og kostnader fra SII (Social Insurance Institution)(39).

1.6 Hva er undersøkt tidligere?

En del studier er utført om temaer rundt bruk av psykoleptika. Tidligere har disse studiene vært på grunnlag av grossiststatistikk eller som helseundersøkelser. Etter at Reseptregisteret ble opprettet i Norge, har det kommet noen studier med NorPD som kilde.

Det denne studien kan supplere med i forhold til dette, er at det her blir sett spesifikt på eldre, at det går dypere i bruken av anxiolytika og hypnotika hos denne gruppa, og at det ses på komedikasjon for disse eldre personene.

1.6.1 Norge

Tall fra grossistdata viser at forbruket av anxiolytika for den norske befolkningen de siste åra har vært relativt stabilt, med bare en svak økning(40).

At forbruket av sovemidler de siste åra har vært jevnt økende, kan man også se ut fra tall fra grossistdata (40). I 2005 var salget av sovemidler på 41 DDD/1000 innbyggere/døgn. Forbruket av flunitrazepam økte etter at et annet legemiddel i samme gruppe, triazolam, ble trukket fra markedet i 1991 etter rapport om bivirkninger. På grunn av en økende skepsis, fikk flunitrazepam en jevn nedgang utover 1990-tallet. Det laveste forbruket av sovemidler ble observert i 1994 og 1995, og salget av sovemidler til den norske befolkningen generelt var da 26 DDD/1000 innbyggere/døgn. Så kom zopiklon, og senere zolpidem, og dermed økte forbruket igjen, og i 2005 var totalforbruket tilbake på samme nivå som i 1990.

Zopiklon er nå det største sovemidlet i Norge. Ser vi på befolkningen under ett, og ikke bare eldre, er salget fra grossist på 30 DDD/1000 innbygger/døgn og utgjør 70 % av antall solgte doser (40).

Anne Margrete Hausken arbeider for tida med sin doktorgradsavhandling ved Folkehelseinstituttet. Hun studerer blant annet om tidligere brukte legemidler kan predikere forskrivning av z-hypnotika eller benzodiazepiner (Kilde: Anne Margrethe Hausken, personlig meddelelse).

Bramness et al. studerte legemiddelet karisoprodol (Somadril®, ATC-kode M03B A02) med misbrukspotensial. I studien fant man blant annet at angstpasienter også ble forskrevet betydelige mengder benzodiazepiner i tillegg til karisoprodol(41). I kjølvannet av studien bestemte Statens legemiddelverk (SLV) at carisoprodol trekkes fra det norske markedet 1.mai 2008. Fram til den tid vil preparatet flyttes fra reseptgruppe B til reseptgruppe A. Slik begrunner SLV avgjørelsen: ” Årsaken til at karisoprodol nå fases ut fra markedet, er nye studier som bekrefter tidligere mistanker om uønskede bivirkninger. Dette gjelder i første rekke stor risiko for avhengighet, redusert evne til å kjøre bil og betydelig akutt toksisitet.” (42). Studiene det henvises til er registerstudiene utført av Bramness et al. Somadrilstudien har vist at Reseptregisteret kan brukes til å studere legemidlers misbruksfare.

I en analyse av grossiststatistikken i Norge for 1999-2004(43) fant de at reklassifiseringa av flunitrazepam fra reseptgruppe B til A førte til en halvering av salget. Artikkelforfatterne konkluderer med at resultatene tyder på en overgang til zopiklon og nitrazepam. Totalsalget ble lite påvirket av at Rohypnol® ble avregistrert.

Artikkelen av Bramness med medarbeidere(43) rapporterte også at salget av sovemidler hadde en generell økning fra 1999-2004.

Bergen district nursing home (BEDNURS) er en tverrsnittsstudie av legemiddeldata fra 1 552 beboere ved 22 sykehjem i Bergen. Studien omhandler, som denne studien, både eldre og brukere av psykofarmaka. Forskjellen er at populasjonen undersøkt av Ruths ser på eldre som bor på sykehjem, mens vi her ser på brukere i primærhelsetjenesten; hjemmeboende eldre. Dermed vil de studerte befolkningsgruppene være ulike. Beboerne på norske sykehjem er sammensatt av somatiske og/eller psykogeriatriske pasienter. I populasjonen ved disse sykehjemmene i Bergen er 79 % over 80 år (gjennomsnittsalder 84,4 år) og 75 % er kvinner. ”Inngangsbilletten” er sykdom som krever langtids behandling, eller et stort behov for stadig oppsyn (for eksempel demens, slag, CHD, hoftebrudd og artritt) (44). Disse pasientene vil derfor skille seg fra gjennomsnittlige hjemmeboende brukere (som vi her ser på ved hjelp av Reseptregisteret) både i alder og komorbiditet. BEDNURS sine resultater viste at 59 % av pasientene ble behandlet med psykofarmaka, 90 % av disse ble behandlet daglig i perioder på over 3 måneder. 15 % brukte anxiolytika og 14 % hypnotika. Halvparten brukte flere ulike psykofarmaka daglig. Psykofarmakabruk korrelerte inverst med pasientens alder. Bruken av psykofarmaka var oftest langtids symptomatisk behandling (44).

I en studie i allmennpraksis i Møre og Romsdal, ble intervensjoner sendt til allmennpraktikere i Romsdal, mens legene i Møre ble brukt som kontrollgruppe. Her ble det sett på om tilbakemeldinger til legen med anbefalinger påvirket forskrivningsmønsteret. For medium- og langtidsvirkende benzodiazepinhypnotika, fikk pasientene i intervensjonsgruppa 11 DDD mindre ved hver ordinasjon i 1989 enn i 1988. For disse substansene økte forskrivningen av små pakninger med 37 %, mens forskrivningen av store pakker minket med 20 %. Lignende endringer ble ikke observert i kontrollgruppa(27).

The Møre and Romsdal Prescription Study (MRPS) så også på upassende legemiddelkombinasjoner og polyfarmasi. De hadde kun muligheten til å studere multiple ordinasjoner når de ble skrevet på samme reseptblankett (høyst 3 ordinasjoner på hver blankett). Tallene avslørte likevel at omtrent hver 6. eldre pasient som fikk et benzodiazepin-anxiolytikum også fikk forskrevet andre benzodiazepiner for søvnproblemer (27).

I en doktergrad om B-preparatforskrivning utgått fra Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin ble det foretatt en reseptregistreringsundersøkelse(45). Innsamlinga foregikk i en tomånedersperiode på alle apotek i Oslo og Akershus. I undersøkelsen fant man at det forskrives mest til eldre, at forskrivningen ofte praktiseres liberalt til eldre og til pasienter med flere andre sykdommer og at de legene som forskriver mest medisiner fokuserer på kronisk angst og låste livssituasjoner, mens de som forskriver mindre oftere fokuserer på søvnvansker, smerter og reaksjoner på alvorlig sykdom som begrunnelse for forskrivning.

1.6.2 Norden

Danmark

På hjemmesiden til den danske Legemiddelstyrelsen kan man søke opp prevalenstall på lignende måte som det vi kan gjøre for Norge på sidene til Folkehelseinstituttet. I tabell 1.3 er prevalenstallene for 5-års aldersgrupper blant eldre ≥ 60 år gjengitt for menn og kvinner i 2004 og 2005 (46).

Tabell 1.3: Antall personer i behandling per 1000 innbyggere i Danmark, Eldres reseptuttak av sovemidler og beroligende midler.

Kilde: Den Danske Legemiddelstyrelsen, www.medstat.dk

Aldersgruppe	2004		2005	
	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner
60-64	75,3	138,7	74,4	135,8
65-69	95,2	166,6	94,7	167,5
70-74	115,2	196,0	115,2	194,8
75-79	144,5	229,0	138,6	223,8
80-84	179,6	261,8	173,5	255,3
85-89	207,5	281,9	203,4	281,3
90-94	234,2	292,6	219,3	287,8
95+	235,8	281,0	238,0	278,7

En arbeidsgruppe har på oppdrag fra Sundhedsstyrelsen i Danmark foretatt en registerundersøkelse med påfølgende utgivelse av "Forbruget av antipsykotika blant 18-64-årige pasienter med skizofreni, mani eller bipolar affektiv sinnslidelse 2006"(47).

Antipsykotika brukt sammen med andre legemidler er blant det som blir undersøkt. Av interesse i denne sammenheng er bruken sammen med anxiolytika og hypnotika ("sove og nervemedisin"). I denne danske undersøkelsen var resultatet at 46,0 % av alle pasienter som ble behandlet med antipsykotisk legemiddel (n=14 937) også fikk anxiolytika/hypnotika. Videre kom man fram til at andelen som fikk både antipsykotika og anxiolytika/hypnotika økte med alderen. For 18-34 åringer var tallet 40,8 %, mens for dem mellom 50 og 64 år var tallet 51,0 %. For dem over 64 år, som er den største andelen av vår populasjon, ble ikke andelen av samtidig bruk oppgitt.

Den samme danske undersøkelsen(47)viste også at brukere av anxiolytika/hypnotika og antipsykotika samtidig hadde en høyere dødelighet(47).

Sverige

Fra den tidligere omtalte databasen i Tierp (Sverige) er det foretatt studier på langtidsbruk av benzodiazepiner. Men som nevnt tidligere er man usikker på den eksterne validiteten(37).

Blant annet har Dag Isacson publisert flere studier på benzodiazepiner fra denne databasen. I 1988 kom en studie på endringer i bruk av psykotrope legemidler over en 12-årsperiode (1972-1983)(48). Studerte legemidler var i hovedsak hypnotika, sedativa og anxiolytika. Blant funnene var et større forbruk blant eldre over 65 år, men en lavere nedgang i løpet av perioden for disse enn for befolkningen generelt. Man fant også at prevalensen for kvinner

var nesten dobbelt så høy som for menn, og at storforbrukerne hadde en mindre nedgang i perioden enn dem som brukte mindre.

Basert på "the Swedish Diagnosis and Therapy Survey" ble forskrivning av store mengder legemidler studert (49). 200 DDD eller mer ble satt som grense for storforskrivning. Resultatene viste blant annet en sterk sammenheng mellom alder og storforskrivning, mens kjønn var av mindre betydning. Personer med søvnforstyrrelser hadde større grad av storforskrivninger enn andre. For pasienter med nye resepter på benzodiazepiner var det mindre grad av storforskrivning enn for de som fornyet reseptene sine.

En tverrsnittsstudie på "concomitant" forskrivning av anxiolytika og hypnotika til pasienter som fikk utskrevet antidepressiva ble foretatt blant svenske leger fra 1991 til 1996(50). Her fant man at "concomitant" forskrivning av anxiolytika og hypnotika var vanlig blant antidepressivabehandlede pasienter. Anxiolytika og hypnotika ble forskrevet ved 36,1 % av konsultasjonene der intensjonen var å behandle depresjon. De mest plausible grunnene til høy andel "concomitant" forskrivning var symptomer på selve depresjonen og/eller komorbiditet med angstlidelser som er vanlig hos denne gruppen pasienter. "Concomitant" forskrivning øker med pasientens alder for alle typer antidepressiva. Kvinner mottok flere "concomitante" resepter enn menn når de ble behandlet med tradisjonelle antidepressiva.

En gruppe fra Universitetet i Uppsala publiserte i 1992 en studie på langtidsbruk av benzodiazepiner(51). Data fra et reseptbasert forskningsregister for en svensk populasjon på 20 000 personer ble studert. En kohorte med alle benzodiazepinbrukere i 1976, mellom 15 og 84 år, ble identifisert og fulgt i 8 år. Her fant man en sterk tendens til kontinuerlig bruk. Nesten 70 % fortsatte bruken det første året, 56 % brukte benzodiazepiner også det andre året. 1/3 brukte benzodiazepiner alle de åtte oppfølgingsårene. Storforbruk, tidligere bruk av benzodiazepiner og alder var viktige indikatorer for langtidsbruk, mens kjønn og type benzodiazepin var mindre viktig. Etter 3 eller 4 år var forbruksmønsteret veldig likt i alle subgrupper, nesten 90 % av brukerne fortsatte uavhengig av brukerkarakteristikk.

Basert på sist omtalte studie, ble det utført en sammenligningsstudie mellom resultatene man fant i Tierp mot mønsteret for langtids benzodiazepinbruk i Joure i Nederland(52). Fokus var på karakteristika for dem som fortsatte bruk gjennom hele oppfølgingsperioden (8 år). Etter endt oppfølging brukte fortsatt 32,9 % av den nederlandske og 33 % av den svenske kohorten benzodiazepiner. Langtidsbruk ble assosiert med økende alder, tidligere bruk og storforbruk. Kjønn var bare en liten faktor i forskjellene mellom menn og kvinner. Benzodiazepiner dominerer fortsatt forskrivninga hos eldre, ei gruppe som har betydelig risiko for bivirkninger. Det antydes også at over 1/3 av pasientene som tar benzodiazepiner også bruker andre medisiner. Artikkelen konkluderer med at studien viser at har man først startet med benzodiazepiner må man anta at med mer eller mindre oppfølging fortsetter bruken over lang tid uavhengig av profesjonelle standarder, markedsføring og lignende. Årlig prevalens for benzodiazepinbruk var 1/10, og langtidsbruk 1/3 benzodiazepinbrukere. Og som det blir kommentert til slutt, det er neppe en vitenskapelig dekning for dette forbruksmønsteret.

Finland

I en finsk populasjonsbasert studie publisert i 2005 ble 523 hjemmeboende personer over 75 år i den østfinske byen Kuopio intervjuet om sitt legemiddelbruk av en trent sykepleier, og fysisk og mental status ble undersøkt av en geriatraker(53). Målet med studien var å undersøke utstrekningen av samtidig ("concomitant") bruk av analgetika og psykotrope legemidler hos denne gruppen.

I denne finske undersøkelsen fant man at mer enn hver fjerde person over 75 år brukte analgetika og psykotrope legemidler samtidig. Bruken var dobbelt så høy for de eldste og mest sårbare over 85 år (38,2 %) i forhold til dem fra 75-79 år (19,6 %). Samtidig bruk av psykotrope legemidler og opioider ble vanligere med økende alder. 2,8 % for 75-79 åringer, mot 9,6 % for dem over 85 år(53).

Det var ingen forskjell i bruken av de ulike psykotrope legemidlene mellom de som brukte analgetika og psykotrope legemidler samtidig og de som tok psykotrope legemidler alene.

Hartikainen et al. fant også at depresjon, søvnproblemer og polyfarmasi var mer vanlig blant dem som brukte legemidlene samtidig. Disse hadde også flere lårhalsbrudd enn resten.

Personene som hadde vært utsatt for lårhalsbrudd tok oftere analgetika og psykotrope legemidler samtidig(53). Hvem som kom først av "høna og egget" vet man ikke.

Konklusjonen på denne finske undersøkelsen var at samtidig bruk av analgetika og psykotrope legemidler blir mer vanlig med økende alder, og at det er en potensiell risikofaktor for uønskede effekter, som blant annet lårhalsbrudd.

1.6.3 Internasjonalt

I en studie fra Frankrike i 2005(54) ble insidensen av benzodiazepinbruk (sedativa og sovemedisin) hos eldre undersøkt og tilleggsfaktorer ble identifisert. Metoden som ble brukt her var selvrapporing gjennom spørreskjema. Resultatet som ble funnet her var at insidensraten for benzodiazepinbruk var 4,7 per 1000 personmåneder. De fant også at insident bruk av benzodiazepiner var signifikant assosiert med symptomer på depresjon eller angst, høyt forbruk av ikke-psykotrope legemidler og kvinnelig kjønn.

Trendene for benzodiazepinutleveringer til eldre i Ontario, Canada, ble undersøkt av Tu et al. for perioden 1993-1998(12). Her var designet retrospektiv befolkningsbasert tverrsnittsstudie ut fra administrative databaser. Deltakere var de over 1 million innbyggerne over 65 år som ble dekket av provinsens universelle legemiddelbistands program. Prevalensen sank i perioden fra 25,1 % i 1993 til 22,5 % i 1998. Med økende alder fant man økt prevalens; fra omtrent 20 % for 65-69 åringer til ca 30 % for dem over 85 år. Flere kvinner enn menn fikk benzodiazepiner. Man fant også at trenden var at det ble utlevert relativt mer korttidsvirkende enn langtidsvirkende benzodiazepiner og at erstatning av benzodiazepiner med antidepressiva hos eldre ikke ga en bemerkelsesverdig økning i barbituratforbruk.

Rundt årsskiftet 2003/2004 publiserte Bartlett et al. studien ”Longitudinal patterns of new Benzodiazepin use in the elderly”. Dette var en prospektiv kohortstudie med 78 367 innbyggere i Quebec, Canada, på 66 år eller mer. Her ble nye benzodiazepinbrukere fulgt i 5 år (1989-94). Data fra 4 befolkningsbaserte, provinsielle administrative databaser ble brukt for å danne et tidsavhengig mål på endring i dose, bytte av eller tillegg av benzodiazepin for 11 legemidler oppført på provinsens formular. Man målte tendensen til økt dose mot lengde sammenhengende bruk og personkarakteristika forbundet med økt dose. Resultatet fra studien var en gjennomsnittlig varighet på uavbrutt benzodiazepinbruk på 75,5 dager, gjennomsnittlig total varighet av benzodiazepinbruk var 7,5 måneder. Anbefalt gjennomsnittlig daglig dose til eldre var om lag halvparten av anbefalt voksendose, likevel fikk 8,6 % av personene fikk over anbefalt voksendose. 28,8 % byttet legemiddel minst 1 gang. 8,2 % hentet ut 2 eller flere resepter samtidig. Høyere alder ved første resept hos kvinner samvarierte med økende dose over tid. Forfatterne konkluderte med at langtidsbruk av benzodiazepiner er vanlig blant eldre i Québec(55).

Bartlett et al. sin artikkel er fra 2004, og dermed ganske nylig publisert. Her påpekes det at siden de fleste studier har fokusert på nåværende bruk, er lite kjent om ulike aspekter av den longitudinale bruken av nye benzodiazepiner. Dette være seg hastighet på bytte mellom legemidler, tendensen til å øke dosen over tid og opphopning av langtidsbruk (55).

En annen Kanadisk studie av Kassam og Patten så på mønsteret av hypnotikabruk i en populasjonsbasert intervjubasert studie. Kilde for studien var Canadian Community Health Survey. Resultatet de fant var at bruken av benzodiazepiner og lignende hypnotika/sedativa var hyppigere blant kvinner, ved økende alder (8,5 % for dem over 65 år mot 2,4 % av dem mellom 18 og 64 år), lav utdanning og lav inntekt. Bruken av slike midler var også assosiert med tilstedeværelsen av stemnings eller angstlidelser, men ikke med stoffmisbruk(56).

En studie fra et urbant samfunn i Taiwan ser på prevalensen av og risikofaktorene for selvrappporterte søvnvansker. Studiepopulasjonen består av 2 045 eldre over 65 år. Prevalensen for en-måneders insomni var 6 %. Tallet var høyere for kvinner (8 %) enn menn (4,5 %). Hyppig bruk av hypnotika de siste månedene var på 8,4 %

En multivariat analyse av tverrsnittsdata for å undersøke korrelasjoner og assosierte helseutfall av potensielt upassende bruk av psykofarmaka hos eldre, ble utført ved College of Pharmacy, South Dakota University (57). Funnene i studien antydte at bruk av potensielt upassende psykofarmaka er vanlig hos eldre i primærhelsetjenesten. Det man i denne studien definerte som upassende bruk forekom hos 31,84 % av anxiolytikabrukerne og 23,49 % av de som brukte hypnotika og sedativa.

Artikkelen ”Mental disorders associated with benzodiazepine use among older primary care attenders” bygger på studien av mønsteret for bruk av benzodiazepiner blant 65-84-årige brukere ved 40 italienske legekantor. Undersøkelsen pågikk fra februar til juli 2001 (6 måneder) og inkluderte de som svarte positivt på et spørreskjema om hypnotika/anxiolytikabruk. I studien fant man blant annet at søvnforstyrrelser var tilstede hos minst 50 % av deltakerne, at 95,6 % av alle anxiolytika og hypnotikabrukere brukte

benzodiazepiner og at de fleste pasientene uavhengig av diagnose, hadde brukt benzodiazepiner i årevis. Benzodiazepinene ble tatt om kvelden i nesten 2/3 av tilfellene, dette gjorde at Baletereri et al. konkluderte med at hovedindikasjonen for benzodiazepinforskrivning var søvnforstyrrelser. Konklusjonen i denne italienske artikkelen var at det var et behov for å fremme kampanjer for rasjonell forskrivning av psykotrope legemidler i henhold til internasjonale retningslinjer (58).

En australsk metaanalyse fra 2003 fant en sammenheng mellom bruk av benzodiazepiner og en økt risiko for lårhalsbrudd som varierte mellom 50 % og 100 % (8). Årsaken til dette er benzodiazepinenes effekt på balansen, tankevirksomheten og ganglaget. Videre fant de at risikoen for brudd ikke var forskjellig mellom langtidsvirkende og korttidsvirkende benzodiazepiner. Størst var risikoen blant dem som brukte høye doser og dem som nylig hadde startet behandlinga med benzodiazepiner. Konklusjonen på denne metaanalysen var at eldre sjelden bør få forskrevet benzodiazepiner, og for de som allerede står på disse legemidlene bør de seponeres under tilsyn. Bakgrunnen for denne konklusjonen er at siden fordelene med benzodiazepinbruk hos eldre er så usikker og at dødeligheten etter lårhalsbrudd er så stor (1-årsmortalitetsrate etter lårhalsbrudd på ca 20 %, man antar at halvparten av dette direkte skyldes lårhalsbruddet(59)), vil dette være grunn god nok, også når man ser bort fra de andre, tidligere nevnte, negative effektene ved benzodiazepinbruk. Med tanke på dette refereres det til en studie der seponering av benzodiazepiner fører til en redusert risiko for fall hos eldre. Mye tyder også på at alle psykotropikagrupper er assosiert med økt risiko for lårhalsbrudd.

I denne australske studien (8)referer man til prevalenstall for benzodiazepinbruk for ulike land. Tallene varierer fra 17 % i Australia og Irland til 23 % i Canada og 32 % i Frankrike.

Simoni-Wastila og Yang (19)utførte en metaanalyse på misbruk av psykoleptika blant eldre i sin artikkel publisert i desember 2006. Om temaet skriver de blant annet følgende: ”Dessverre, er lite kjent om epidemiologien av feilbruk og misbruk av psykoleptika blant eldre. Grunnen til dette er tydelige begrensninger i litteraturen, inkludert for få eldre når man samler inn data om legemiddelbruk, mangel på standard definisjoner på misbruk og avhengighet i denne populasjonen, og prevalensestimater basert på vide forhold og subpopulasjoner (fra kommune til langtidsinstitusjoner til akuttposter og innlagte i misbruksprogram). Artikkelen viser også blant annet til at 11,4 % av dem fra 60 år og oppover som ble innlagt på sykehus for alkohol også misbrukte benzodiazepiner.

1.7 Klassifisering av legemidler (ATC og DDD)

ATC (Anatomisk Terapeutisk Kjemisk klassifikasjon) og DDD (Definert Døgn Dose) ble utviklet i Norge av farmasøyter ved Norsk Medisinaldepot (NMD) tidlig på 1970-tallet. Etableringa av ATC/DDD-metodologien var en viktig basis for å presentere legemiddelforbruksstatistikker på en fornuftig måte. Norge var i 1977 også det første landet til å publisere nasjonale legemiddelforbruksstatistikker fra grossistsalg på årlig basis. Kombinasjonen av disse aktivitetene i Norge i 70-åra gjorde oss til et pionerland i området legemiddelforbruksforskning(60).

The WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology i Oslo står for vedlikeholdet og utviklinga av ATC/DDD systemet. Senteret ble opprettet i Oslo i 1982 og er nå ansvarlig for global koordinering av systemet. Senteret er nå en integrert del av Avdeling for legemiddelepidemiologi ved Folkehelseinstituttet.

Gjennom årene har bruken av ATC/DDD metodologien gradvis økt i land utenfor Norge. Siden 1996, har metodologien vært anbefalt av WHO for bruk i internasjonale forbruksstudier. Etter nesten 30 års erfaring med ATC/DDD, har metodologien demonstrert sin egnethet i legemiddelforbruksforskning. Hovedutfordringa i de kommende årene er å lære opp brukere verden rundt i hvordan man bruker metodologien skikkelig. En viktig basis for WHO anbefalinga om å bruke ATC/DDD metodologien i legemiddelforbruks studier er muligheten for å gjøre internasjonale sammenligninger og studere langtidstrender i legemiddelbruken (33;60).

En viktig basis for korrekt og uniform bruk av ATC/DDD metodologien mellom land er koblinga av ATC-koder og DDDer til hver legemiddelpakning(60). En økende bruk av systemet er en god indikator på dets nytteverdi (60).

I denne studien har ATC/DDD-versjon av januar 2006 vært benyttet.

1.7.1 ATC-systemet

Anatomisk Terapeutisk Kjemisk klassifikasjonssystem for legemidler er hierarkisk oppbygd har gruppeinndeling etter det organ eller system de utøver sin effekt på og deres kjemiske, farmakologiske og terapeutiske egenskaper(60).

Tabell 1.4: En fullstendig klassifikasjon av diazepam med ATC koden N05BA01 for å illustrere oppbyggingen av ATC systemet.

N	Nervesystemet (1. nivå, anatomisk hovedgruppe)
05	Psykoleptika (2. nivå, terapeutisk undergruppe)
B	Anxiolytika (3. nivå, farmakologisk undergruppe)
A	Benzodiazepinderivater (4. nivå, farmakologisk undergruppe)
01	Diazepam (5. nivå, kjemisk substans)

ATC-systemet er et veletablert, velakseptert og fornuftig konsensus, men har sine begrensninger(33;60-63):

- Legemiddel som har to eller flere like viktige indikasjoner kan bare ha en ATC-kode
- Noen legemidler kan ha ulik kode hvis terapeutisk bruk er assosiert med doseringsform eller styrke
- Faste kombinasjoner
- Ikke naturlegemidler

EURO DURG (The European Drug Utilization Research Group, tidligere WHO) anbefaler bruk av ATC-systemet for å rapportere legemiddelforbruksstatistikker og for å utføre sammenlignende legemiddelforbruksforskning(33).

1.7.2 DDD – Definerte Døgn doser

En definert døgn dose (DDD) er definert som den antatte gjennomsnittlige vedlikeholdsdose per dag for et legemiddel når det blir brukt av en voksen på preparatets hovedindikasjon (60;61;63).

DDD for 2 ulike legemiddel skulle derfor i prinsippet uttrykke ekvipotente doser. To antagelser ligger til grunn for dette: For det første at pasienten er compliant og for det andre at dosene brukt for hovedindikasjon er gjennomsnittlig vedlikeholdsdose.

Begrepet brukes for å gi et råestimert av antall personer eksponert for et spesielt legemiddel eller en spesiell legemiddelklasse(62). Det gir en fast enhet for måling uavhengig av pris og formulering av legemiddel. Uttrykt som DDD per 1000 innbyggere per dag, slik det ofte blir gjort her, kan det tolkes som andelen av befolkningen som kan få behandling med et spesielt legemiddel.

Det er en rekke fordeler med bruken av DDD(33;60;61). Det er nyttig for arbeid med lett tilgjengelige store statistikker i ulike nivå av helsekjeden. Det er nyttig som standardisert måleenhet, da det muliggjør sammenligning mellom legemidler i samme terapeutiske klasse og mellom ulike områder i helsevesenet og ulike geografiske områder, og evaluering av trender over tid. I tillegg er det relativt enkelt og billig.

Men DDD har også begrensninger(33;60;61); DDD er ikke anbefalt dose, heller en teknisk enhet for sammenligning. Lite egnet for store dosevariasjoner (som for eksempel antibiotikakurer), ved bruk ved flere store indikasjoner, ved bruk i kombinasjonspreparater med ulike legemidler. Dessuten er det ikke tatt høyde for bruk hos barn, og compliance er ikke tatt hensyn til.

Tabell 1.5: DDD for legemidler i denne studien(63;64).

Legemiddel	ATC-kode	DDD	Tilgjengelige styrker oralt
Diazepam	N05BA01	10 mg	2 og 5 mg
Oksazepam	N05BA04	50 mg	10, 15 og 25 mg
Nitrazepam	N05CD02	5 mg	2,5 og 5 mg
Flunitrazepam	N05CD03	1 mg	0,5 og 1 mg
Zopiklon	N05CF01	7,5 mg	5 og 7,5 mg
Zolpidem	N05CF02	10 mg	5 og 10 mg

1.8 Farmakologi - Hypnotika og anxiolytika generelt

1.8.1 Historikk og oversikt over hva som finnes i Norge generelt

Hypnotika og sedativa, og anxiolytika er legemiddelgrupper som hører inn under psykofarmaka. Psykofarmaka har virkning på sentralnervesystemet. Hypnotika og sedativa brukes hovedsakelig mot søvnforstyrrelser, anxiolytika brukes mot angst. I tillegg til disse to gruppene som vi skal se på i denne studien, tilhører også antipsykotika og antidepressiva psykofarmakagrupper. Antipsykotika brukes ved alvorlige psykoser, antidepressiva mot depresjoner.

De aller fleste hypnotika og anxiolytika tilhører reseptgruppe B, unntaket er flunitrazepam som er klassifisert i gruppe A. Dette betyr at disse, og spesielt flunitrazepam, skal følges opp spesielt med tanke på sitt potensial for misbruk.

Anxiolytika og hypnotika refunderes ikke i Norge, pasienten må altså betale for disse legemidlene selv. Legemidlene er ikke spesielt dyre. Blant legemidlene omtalt her er Stilnoct® (zolpidem) blant de dyreste per tablett, hvis du kjøper den minste pakningen blir prisen på ca 6 kroner per tablett. De billigste, Sobril® (oksazepam) 10 mg får en stykkpris på 65 øre hvis man kjøper største pakning på 100 stk(65).

Benzodiazepinene er blant de mest forskrevne legemidlene, og er nå inne i sitt 5. tiår på markedet. Følgende anxiolytika og hypnotika er markedsført i Norge:

Tabell 1.6: Anxiolytika (N05B) markedsført i Norge per 2.september 2007.

Kilde: www.felleskatalogen.no

ATC-kode	Substans	Markedsnavn
N05B A	<i>Benzodiazepinderivater</i>	
N05B A01	Diazepam	Stesolid® Actavis inj., rektalvæske, supp., tabl. Stesolid® prefill Actavis rektalvæske Valium® Roche tabl. Vival® Alparma tabl
N05B A04	Oksazepam	Alopam® Actavis tabl. Sobril® Pfizer tabl.
N05B A12	Alprazolam	Xanor® Pfizer tabl. Xanor® Depot Pfizer depottabl.
N05B B	<i>Difenylmetanderivater</i>	
N05B B01	Hydroksyzin	Atarax® UCB tabl.
N05B E	<i>Azaspirodekandionderivater</i>	
N05B E01	Buspiron	Buspar® Bristol-Myers Squibb tabl. Buspiron® Actavis tabl. Buspiron® Merck NM tabl.

Tabell 1.7: Hypnotika og Sedativa (N05C) markedsført i Norge per 2.september 2007.

Kilde: www.felleskatalogen.no

ATC-kode	Substans	Markedsnavn
N05C A	<i>Barbiturater</i>	
N05C A04	Barbital (diemal)	Barbital NAF Apotek tabl.*
N05C D	<i>Benzodiazepinderivater</i>	
N05C D02	Nitrazepam	Apodorm® Actavis tabl. Mogadon® Valeant tabl.
N05C D03	Flunitrazepam	Flunipam® Actavis tabl.
N05C D08	Midazolam	Dormicum® Roche inj. Midazolam® Actavis inj. Midazolam® Braun inj.
N05C F	<i>Benzodiazepinlignende midler</i>	
N05C F01	Zopiklon	Imovane® Aventis Pharma tabl. Zopiclone® Actavis tabl. Zopiklon® Merck NM tabl
N05C F02	Zolpidem	Stilnoct® Sanofi-Synthelabo tabl. Zolpidem® Actavis tabl.
N05C M	<i>Andre hypnotika og sedativa</i>	
N05C M02	Klometiazol	Heminevrin® AstraZeneca kaps., mikst.
N05C M05	Skopolamin	Skopolamin NAF Apotek inj.*

1.8.2 Virkningsmekanisme og farmakologiske egenskaper

Benzodiazepinene virker selektivt på gamma-aminosmørsyre A ($GABA_A$) reseptorer som medierer raskt hemmende synapseoverføring gjennom CNS. Resultatet er en økt respons på $GABA_A$, ved fasilitert åpning av $GABA_A$ -aktiverte kloridkanaler, og de binder seg slik at affiniteten for GABA øker for reseptoren(66).

To sentrale (BZ_1 og BZ_2) og en perifer (BZ_3) reseptorer er identifisert. Disse danner en del av $GABA_A$ -reseptorkomplekset. Disse reseptorene regulerer hovedsakelig ulike funksjoner: BZ_1 søvn og våkenhet og BZ_2 kognitive psykomotoriske funksjoner. Binding til BZ_1 og BZ_2 medierer hypnotiske, anxiolytiske og antikonvulsive effekter. Benzodiazepinene binder seg ikke-selektivt til alle de tre omtalte benzodiazepinreseptortypene. Zopiklon binder seg til både BZ_1 og BZ_2 . Zolpidem derimot binder seg mer selektivt til BZ_1 og gir derfor ikke i vanlige doser antikonvulsive og muskelrelakserende egenskaper(67).

Benzodiazepinene har flere farmakologiske effekter; hovedeffektene er(66):

- Reduksjon av angst og aggresjon
- Sederering og søvninduksjon
- Reduksjon i muskeltonus og koordinasjon
- Antikonvulsiv (krampeløsende) effekt
- Anterograde amnesi (redusert minne)

Nitrazepam og flunitrazepam absorberes relativt raskt. Spesielt de benzodiazepinderivatene som absorberes raskt og fordeles hurtig til hjernen, er sterkt avhengighetsskapende både fysisk og psykisk. Toleranse utvikles etter kort tid(17).

Uønskede effekter av benzodiazepiner kan deles inn i 3(66):

- Toksiske effekter pga akutt overdose
 - o Ved overdose gir benzodiazepiner forlenget søvn, uten alvorlig respirasjonsdepresjon eller kardiovaskulær funksjon. MEN i nærvær av andre CNS-depressiva, spesielt alkohol, kan benzodiazepiner forårsake alvorlig, også livstruende respirasjonsdepresjon
- Uønskede effekter ved normal terapeutisk bruk
 - o Sløvhets, forvirring, amnesi og hemmet koordinasjon
 - o Nedsatt ytelse dagen derpå og nedsatte kjøreferdigheter
- Toleranse og avhengighet

Benzodiazepiner har additive eller synergistiske effekter med andre sentraldepressive midler som alkohol, andre hypnotika, sedative trisykliske antidepressiva (TCA), opiater, barbiturater og antihistaminer(7;68). Dette kan føre til ulykker eller alvorlig respirasjonsdepresjon.

Farmakodynamiske responser på benzodiazepiner påvirkes av alder og administrasjonstidspunkt (8).

Anxiolytika

Hovedsetet for anxiolytisk effekt er det limbiske system. Denne effekten er mediert av en primær effekt på GABA_A-reseptoren, noe som fører til økt hemming av GABA-aktiviteten. Sekundær undertrykking av noradrenerge og/eller serotonerge baner ser ut til å være spesielt viktig i forbindelse med anxiolytisk effekt(7).

Fordelen med benzodiazepinanxiolytika er rask effekt ved en så lav dose at den er minimalt sederende(7). Benzodiazepiner har ingen antidepressiv effekt (med et mulig unntak for alprazolam). Men paradoksalt nok kan benzodiazepiner gi en økning i irritabilitet og aggresjon hos noen personer. Generelt er dette mer vanlig for korttidsvirkende forbindelser. Trolig er dette en manifestasjon av benzodiazepin-seponeringsyndromet, som skjer hos alle benzodiazepinanxiolytika, men er mer akutt med legemidler som har en virkning som går ut raskt(66).

Benzodiazepinene absorberes lett når de gis oralt, og har vanligvis en maksimal konsentrasjon etter omtrent 1 time. Noen, blant annet oksazepam, absorberes derimot saktere. En sterk binding mellom benzodiazepinene og plasmaproteiner, og deres høye lipidløselighet, gjør at mange av dem akkumulerer gradvis i kroppsfett (66).

Etter langtidsbruk av benzodiazepiner kan det oppstå avhengighet og en kan få seponeringsproblemer. Seponering etter uker eller måneder gir en økning av angstsymptomer, sammen med tremor og svimmelhet. Korttidsvirkende benzodiazepiner kan gi mer brå abstinens(66).

Toleransen for anxiolytisk effekt ser ut til å utvikle seg saktere enn toleransen for hypnotisk effekt (7).

De negative effektene av benzodiazepiner på eldre er omtalt tidligere, men vi må også huske at selve angsten har negative effekter på eldre mennesker. Angstlidelser kan føre til signifikant funksjonshemming, økt bruk av helsetjenester og forringet livskvalitet(58).

Diazepam

Benzodiazepinet diazepam må gjennomgå flere fase I reaksjoner (hydroksyleringer som involverer cytokrom P450 enzymene) før de kan konjugeres og elimineres. Fase I reaksjonen er ofte det hastighetsbestemmende trinnet i prosessen og er utsatt for mye større intra- og inter-individuelle variasjoner enn det fase II reaksjoner (konjugering) er. Dette forklarer hvorfor diazepammetabolismen er påvirket i stor grad av alder og sykdom. Dette gjelder ikke alle legemidler, og heller ikke alle benzodiazepiner, noen blir konjugert direkte uten å gjennomgå fase I reaksjoner først(69).

Hypnotika og sedativa

Som sovemedisin virker benzodiazepinene ved å redusere tida det tar før en sovner og øker total varighet av søvnen. Det siste gjelder kun hos personer som normalt sover mindre enn ca 6 timer per natt. Begge disse effektene avtar når benzodiazepinene har blitt brukt regelmessig i 1-2 uker (66).

Alle hypnotika reduserer andelen REM- (rapid eye movement) søvn, men benzodiazepiner påvirker mindre enn det andre hypnotika gjør. Andelen SW- (slow wave) søvn blir redusert av benzodiazepiner, men veksthormonproduksjonen blir ikke påvirket(66).

Sedasjon ser ut til å påvirkes av aktiviteten på $GABA_A$ -reseptorer som inneholder α_2 -subenheter. I teorien skal det derfor være mulig å utvikle ikke-sederende benzodiazepiner som beholder sin anxiolytiske og/eller antikonvulsive effekt, men dette har man ennå ikke klart (66).

Hovedsetet for hypnotisk effekt av benzodiazepiner på søvn er i hjernestammens reticular formation, som er viktig for oppvåkning. Denne delen i hjernen er ekstremt følsom for depresjon fra benzodiazepiner, som reduserer både spontan aktivitet og responser på afferent stimuli. Lignede depresjon av limbiske oppvåkningssystem gjør hypnotikumet mer effektivt hos pasienter som har søvnevansker pga angst. Ulempen er at aktive søvnmekanismer også undertrykkes, og denne effekten fører til forstyrrelse av normale søvnmønstre.

Farmakokinetiske egenskaper er viktige for valg av hypnotika. Raskt innsettende effekt kombinert med middels lang virkelengde ($t_{1/2} \approx 8$ timer)(7) er vanligvis ønskelig. For kort virketid kan føre til tidlig oppvåkning om morgenen, mens lang virketid (som for eksempel for nitrazepam) kan gi residualeffekter dagen derpå og kan føre til opphopning i kroppen hvis legemidlet brukes regelmessig. Dose og hyppighet av bruk er derfor selvfølgelig også viktig.

Benzodiazepinene og benzodiazepinlignende midler (z-hypnotika) har lignende søvninduserende effekt. Det som skiller dem er at de negative effektene av benzodiazepinene er større dagen der på. Årsaken til dette er ulik reseptorselectivitet til benzodiazepinreseptorene (BZ) for de to gruppene (70).

En annen egenskap som skiller z-hypnotika fra benzodiazepinene er halveringstida. Mens nitrazepam og flunitrazepam har $t_{1/2}$ på henholdsvis 15-40 timer og 20-30 timer, har zopiklon og zolpidem tilsvarende 3,5-6 og 1-4 timer halveringstid i eliminasjonsfasen. Noe som betyr at z-hypnotika elimineres mye raskere fra kroppen enn det benzodiazepinene gjør.

Residualeffekt, reboundeffekt, toleranseutvikling og fare for feilbruk og avhengighet er bivirkninger man kan finne hos alle benzodiazepinderivater og benzodiazepinlignende midler i varierende grad(17). Alle benzodiazepinderivater har lengre halveringstid og residualeffekter enn de benzodiazepinlignende preparatene(17). Det er lite sannsynlig at toleranse utvikles ved korttidsbehandling (<2-3 uker) (17). Reboundinsomni ved seponering etter ukers behandling sees oftere ved hypnotika med kort halveringstid (17).

1.9 Epidemiologi - angst og søvnproblem

1.9.1 Epidemiologi ved angst

Angst er en hyppig forekommende tilstand i befolkningen. Over 1/3 av alle pasienter med et psykiatrisk problem, har også symptomer på angst. I norsk allmennpraksis registreres angst i 3-5 % av pasientkontaktene, og er et av de hyppigste symptomene man møter på i allmennpraksis. Minst hver 10.kvinne eller mann rammes en gang i livet av en angsttilstand (18). Tall fra USA viser en livstidsprevalensen på 30 % for kvinner og 20 % for menn(71). Blant mentale lidelser er depresjon og angst mest utbredt i alle aldersgrupper(72). I forhold til forekomsten er forskningen på området begrenset.

Disse tallene er høye, men kanskje er de ikke er høye nok. Angst er for mange pasienter forbundet med skam, noe som hindrer dem i å ta opp problemet med legen (71). Dette og underdiagnostisering kan føre til en underrapportering, som gir en lavere prevalens enn det som er reelt.

Angst er nært knyttet til depresjon, men er i langt mindre grad studert blant eldre(72).

På slutten av juli 2007 publiserte Nasjonalt folkehelseinstitutt en studie av 4 000 norske tvillinger i alderen 18-31 år (73). Studien viste at der genetiske faktorer som fører til 80 % av stabiliteten i angst- og depresjonssymptomene. Man fant også at 80 % av endringene i angst og depresjonssymptomer har sammenheng med miljørelaterte faktorer. Enkelte miljøfaktorer kan ha langtidseffekter. Også tydelige kjønnsforskjeller ble vist i denne tvillingstudien. Forekomsten av symptomer er høyere hos kvinner. Genetiske og miljømessige årsaksfaktorer er ulike.

I studien "Angst og depresjon blant middelaldrende og eldre"(73) fra NOVA (Norsk institutt for forskning om oppvekst, velferd og aldring) fant man et etydelig omfang av angst og depressive plager blant middelaldrende og eldre. Studien omfatter personer mellom 40 og 79 år fra 30 kommuner i hele landet. Forekomsten av angstplager vurderes her til ca 10 %. Forekomsten er høyere blant kvinner, enslige, de med dårlig økonomi, middelaldrende i forhold til eldre og de med dårlig helse. Blant de som var plaget med angst var det hele 79 % som også hadde depressive symptomer, mens motsatt; blant de med angst var andelen deprimerte bare 34 %. 8 % hadde en dobbeltdiagnose. Hvis tallene er representative for hele befolkningen, har nesten 150 000 personer i alderen 40-79 år både angst og depressive plager. Forfatter Sten-Erik Clausen påpeker også at en må regne med at en stor andel med alvorlige plager ikke blir fanget opp i en slik undersøkelse.

Blant eldre med angst er det vanlig å ha andre medisinske og psykologiske tilleggssykdommer, som ofte kan påvirke responsen på terapeutiske intervensjoner(74). Etter gjennomgått hjerneslag er forekomsten av angst på 20-30 % (75).

1.9.2 Epidemiologi ved søvnproblem

Alle kan ha netter i livet da de av ulike årsaker har problemer med å sove. Men for noen skjer dette ukentlig eller for noen hver eneste natt i lang tid, fra måneder til år. Dette blir da en problematisk tilstand som også kan gå utover andre deler av livet, også på dagtid. Omtrent 1/3 av befolkningen plages av søvnvansker i perioder (18).

I følge ”Legemiddelhåndboka for helsepersonell” er søvnvansker et alvorlig og langvarig problem hos over 10 % av den norske befolkningen. Man mener også at dette er et så stort problem at det går utover livskvaliteten, og kan blant annet lede til psykiske lidelser (17).

I epidemiologiske studier brukes flere ulike definisjoner på søvnproblemer, ofte favner også disse ganske ulik grad av tilstanden. Dette gjør det vanskelig å sammenligne ulike studier på feltet, og prevalenstillene kan være svært ulike fra studie til studie.

Vanlig søvnbehov er ca 7 timer (6-9 t) hos voksne, hos eldre er gjennomsnittets behov omtrent det samme, men den individuelle spredningen er større; 4-11 timer. Mengde dyp søvn er vel så viktig som antall timer. Søvnkvaliteten oppleves ofte som dårligere hos eldre (17).

Forekomsten av kroniske søvnproblemer øker med alderen(18), men man vet ikke om dette skyldes alder i seg selv, eller om inaktivitet og andre medisinske problemer også ligger bak(18). Over 50 % av eldre over 65 år lider av kroniske søvnvansker(76).

De vanligste søvnforstyrrelsene hos eldre er ”tidlig morgenoppvåkning” og ”fremskyndet søvnfasesyndrom”(17). De fleste sier de har større problemer med å opprettholde søvnen enn med innsovning. Det er vanlig å bli mer morgenmenneske jo eldre man blir. Man våkner da gjerne i 3-4 tida. Diagnosen er i dette tilfellet ”tidlig morgenoppvåkning”(17).

”For tidlig søvnfasesyndrom” er også en lidelse som ofte ses hos eldre. Her er hele søvnfasen forskjøvet til et tidligere tidspunkt. Sengetid er tidlig på kvelden, mens søvnen er regnes for å være av normal lengde og kvalitet. Pasientene våkner som regel opp tidlig på morgenkvisten. Den biologiske klokka følger sannsynligvis en rytme på under 24 timer(17).

Økende søvnproblem med økende alder kan også skyldes inaktivitet eller andre medisinske problemer og ikke alder i seg selv (18). Ulike faktorer har gjennom studier i ulik grad vist seg å ha en sammenheng med søvnproblemer(18;76): Hunkjønn, økende alder, sivilstatus (separerte, skilte og enker/enkemenn har høyere prevalens), lav inntekt (dette kan bedre studeres ved å se på faktorer som utdanning, inntekt i husholdningen og størrelse på husholdningen), ikke-arbeidende (særlig for pensjonister og folk i etableringsfasen), andre medisinske tilstander, røyking, koffein, alkoholbruk (og særlig misbruk), mentale lidelser (i en studie ble det funnet insomni symptomer hos nesten 80 % av personene med alvorlige depressive episoder) og som følge av en lang rekke legemidler (også reseptfrie). Om en genetisk faktor påvirker søvnproblemer er ikke godt kjent(76).

Ulike studier viser at 10-34 % av pasientene i allmennpraksis plages med dysfunksjon på dagtid i forbindelse med søvnvansker(18).

1.10 Behandling av angst og søvnproblem

1.10.1 Behandling av angst

Angst er et uspesifikt symptom på linje med smerte. Det er oftest en naturlig og nødvendig reaksjon, men kan gjennom feilinnlæring og økt sårbarhet bli ikke-adaptiv. Sykelig angst vil ofte være ledd i en angstlidelse eller delsymptom ved somatisk sykdom, depresjon, andre psykiske lidelser og/eller misbruk(17).

Angst er i følge psykiatriens diagnoseklassifikasjonssystemer tilsynelatende klare diagnosegrupper. I allmennpraksis er begrepet videre, og dekker alt fra uro, frykt og redsel til de mer veldefinerte angstlidelsene(71).

Behandling av angst er et sammensatt kapittel. Lidelsen har mange ansikt, og noe ulik behandling for de ulike undergruppene. Ingen av disse har anxiolytika som virker gjennom GABA-reseptorer (benzodiazepiner) særlig høyt opp på lista for anbefalt behandling. Legemiddelhandboka påpeker at ikke-farmakologiske tiltak står sentralt i behandlinga, og at legemidler som påvirker GABA-systemet ikke lenger er førstehåndsmidler og i dag har en meget begrenset plass ved symptomatisk behandling av angstlidelser. Det anbefales her at de kun unntaksvis kan komme på tale i en kort periode ved forbigående angstepisoder eller i påvente av at annen farmakologisk terapi skal virke(17).

Førstevalg i medikamentell behandling av angst i følge Legemiddelhandboka (17) er midler som påvirker monoaminene, spesielt serotoninsystemet (SSRIer, klomipramin, venlafaxin, nefazodon og buspiron) samt moklobemid.

Også Norsk elektronisk legehåndbok understreker at bruken av anxiolytika ved kroniske angsttilstander bør unngås(18). For de ulike undergruppene av angstlidelser omtales bruk av benzodiazepinderivater som vist i tabell 1.8 på neste side:

Tabell 1.8: Behandling av angst og angstlidelser og benzodiazepiners (BZ's) plass i behandlinga(17).

Lidelse	Førstevalg, behandling	BZ's plass i behandlinga
Angst	SSRIer, klomipramin, venlafaxin, nefazodon, buspiron eller moklobemid.	Ikke lenger førstehåndsmiddel Begrenset plass i behandlinga
Angstlidelser	Antidepressiva, i første rekke de sterkt serotonin-aktiverende midlene (klomipramin, SSRI)	Liten plass i behandlinga
Generalisert angstlidelse (GAD)	Venlafaxin, uspesifikke monoaminreopptakshemmere som klomipramin i lave doser, SSRIer og mirtrazapin. Buspiron kan forsøkes	Kun unntaksvis og da sjelden kontinuerlig
Panikklidelse	Serotoninaktive midler: Klomipramin, SSRIer eller moklobemid	Kan forsøkes på pasienter som har sterkt behov for farmakoterapi og som ikke tolererer noen av de serotonergt virkende legemidlene
Fobiske angstlidelser	SSRIer	Bør bare forskrives hvis pasienten trenger angsreduksjon i helt avgrensede situasjoner
Obsessiv-kompulsiv lidelse	Klomipramin eller SSRI	Ikke omtalt
Posttraumatisk stresslidelse (PTSD)	TCA og SSRI	Bør unngås med unntak i den akutte fasen etter traumet hvor de kan ha en beskyttende effekt

Benzodiazepinderivater

Storforbruk av benzodiazepiner for behandling av angst og søvnløshet har blitt en bekymring på grunn av de negative bivirkningene de er belemret med(12). Det er også mye bekymring om den utstrakte langtidsbruken av benzodiazepiner (52).

Benzodiazepinderivater som anxiolytika (17) skal bare brukes for kortvarig avlastning i påvente av annen terapieffekt ved alvorlig angst. I Legemiddelhåndboka står det at selv som kortvarig behandling av moderate angstsymptomer, er benzodiazepiner uheldige og uegnede. Av alternativer har innføring i kroppens angstreaksjoner, atferdsterapi, i noen grad progressiv avspenning og fysisk trening best dokumentert effekt av ikke-medikamentelle tiltak. I tillegg har en andre legemidler som foretrekkes for de ulike typer angsttilstander(17)(Se tabell 1.8).

1.10.2 Behandling av søvnproblem

Søvnproblem defineres som subjektiv opplevelse av dårlig søvn(18). Med dette menes vanskeligheter med å falle i søvn og holde på søvn og opplevelse av ikke å være uthvilt etter søvn. Søvnproblemer kan blant annet skyldes depresjon, angst, søvnapné, urolige bein ("restless legs"), stoffskifteforstyrrelser og medikamentbivirkninger. Er det snakk om sekundær insomni, rettes behandlingen i hovedsak mot bakenforliggende årsak. Ved langvarige søvnproblemer uten klar årsak (primær insomni) anbefales ikke-medikamentell behandling. Søvnbegrensning, stimuluskontroll og lysbehandling har vist seg å hjelpe best (18).

I Norge blir omtrent 80 % av pasientene som bruker medisiner for sine søvnproblemer behandlet med hypnotika (N05C), men de aller fleste med søvnevansker bruker ikke medisiner(18). Søvnevansker toppet lista over diagnoser som førte til reseptutskrivning i diagnosereseptundersøkelsen i Møre og Romsdal.

De vanligst brukte hypnotika nå er z-hypnotika (benzodiazepinlignende midler), før disse kom på markedet dominerte benzodiazepinderivatene og før dette igjen ble barbiturater, bromider, paraldehyde og kloralhydrat brukt som legemidler mot søvnløshet(Kilde: Anne Margrethe Hausken, personlig meddelelse). Mellingsæter et al. (2006)(67) konkluderer i sin artikkel med at de benzodiazepinlignende midlene (z-hypnotika) og benzodiazepinderivater har samme virkningsmekanisme, effekter og bivirkninger. Men at de benzodiazepinlignende midlenes korte halveringstid trolig gir mindre residualeffekter dagen derpå. De påstår også at benzodiazepinlignende midler bør velges før benzodiazepiner ved farmakologisk behandling av søvnløshet, men at de to legemiddelgruppene ellers bør forskrives etter de samme retningslinjene.

Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell (17)som inneholder gjeldende anbefalinger for behandling i Norge, skriver følgende om behandling av søvnforstyrrelser hos eldre: "Lysbehandling og melatonin kan være nyttige og potente midler til å opprettholde en normal døgnrytme hos eldre. Man har funnet tegn til at lys også stimulerer produksjonen av serotonin og andre nevrotransmittere og dermed kan forsterke og bidra til en raskere virkning av antidepressiva. Spesielt hos eldre, hvor man ofte trenger lengre tids legemiddelbehandling for å få remisjon, ville det være interessant å finne frem til behandlingsformer som gir en raskere effekt. Man har flere steder forsøkt å bruke lysterapi for å opprettholde normal døgnrytme i behandlingen av pasienter med skumringsuro."

Generelt om insomni i Legemiddelhåndboka står det også at dårlig søvn er et symptom på at noe er galt, og at behandlinga ikke bør startes før en grundig sykehistorie er innhentet og klinisk undersøkelse er utført. Videre er det skrevet at det ved vurdering også er viktig å kartlegge funksjon på dagtid(17). Det legges vekt på ikke-farmakologisk behandling og måtehold med legemiddelbruk i anbefalingene. Prinsippet for farmakologisk behandling er at en skal bruke lavest mulige terapeutiske dose i kortest mulig tid. Ved sekundær insomni skal underliggende årsak diagnostiseres og behandles. Ved kronisk insomni skal alltid ikke-medikamentelle metoder forsøkes(17;18). I tabellen på neste side finnes en oversikt over anbefalt bruk av de ulike midlene som brukes ved søvnevansker:

Tabell 1.9: Anbefalinger for bruk av ulike hypnotika og sedativa (18) (17).

Farmakologisk behandling	Bruk	Begrensninger
Benzodiazepiner	Kun ved akutte invalidiserende søvnvansker. Ikke langvarig bruk. Lavest mulig dose.	Gir residualeffekt ("hang-over"), reboundeffekt, toleranseutvikling og fare for misbruk. Bivirkningene er avhengige av dose og behandlingsvarighet.
Benzodiazepinlignende midler	Ved akutt situasjonsbetinget insomni kan det være indikasjon for kortvarig behandling med legemidler, disse foretrekkes. Bør som regel foretrekkes framfor benzodiazepiner bl.a. pga noe mindre fare for misbruk og avhengighet.	Gir residualeffekt ("hang-over"), reboundeffekt, toleranseutvikling og fare for misbruk. (Men mindre avhengighets og misbruksfare enn benzodiazepiner) Bivirkningene er avhengige av dose og behandlingsvarighet
Antidepressiva	Brukt kausalt i depresjonsbehandling vil de ha effekt på ledsagende søvnvansker Den sederende effekten av en liten tilleggsdose mianserin, mirtrazapin eller trimipramin kan utnyttes i behandling av søvnvansker ved depresjoner hvor pasienten har problemer med innsovning og med å vedlikeholde søvnen.	Kun bruk ved tillegg av depresjon (tidlig oppvåkning kan være et tegn på dette(18))
Første generasjons antihistaminer (f.eks. alimemazin, prometazin)	Fører aldri til misbruk, men begrenset dokumentasjon	Begrenset dokumentasjon som hypnotika Residualeffekter ses ofte neste dag
Antipsykotika	Skal ikke brukes i behandling av søvnvansker uten at det foreligger agiterte manier eller psykoser Levomepromazin og andre lavpotente antipsykotika bør unngås.	
Melatonin	Døgnrytmeforstyrrelser	Ingen sikker dokumentert effekt på for tidlig oppvåkning eller innsovningsproblem

Sovemedisiner er kun registrert for korttidsbehandling, vanligvis under 2-4 uker(17;18). I tilfeller der man anser langtidsbehandling som nødvendig (dette anbefales ikke), bør det gå flere dager mellom dosene (18). Dersom man likevel velger langtidsbehandling, bør ikke sovemedisinen tas hver natt og det bør helst gå flere netter mellom hver sovetablett. Målet med behandlingen er å gjenopprette normal eller tilstrekkelig søvn(18).

Ulempene med hypnotikabruk er flere: Bivirkninger som døsighet på dagtid, motoriske og kognitive forstyrrelser, økt risiko for fall hos eldre og økt risiko for bilulykker. Tilvenningsfare, spesielt psykologisk. Søvnkvaliteten blir ofte dårligere ved langvarig bruk. Og forverring av søvn i forbindelse med seponering kan føre til fortsatt bruk av sovemedisiner (18). På tross av disse uønskede effektene av hypnotika, skal vi merke oss at pasienttilfredsheten med deres effekt er høy! (18)

Benzodiazepinderivater

Benzodiazepinene ble introdusert i 1960-åra. I forhold til de inntil da mye brukte, og mer toksiske, barbituratene, var dette et framskritt. Men også benzodiazepinene er assosiert med fare for psykomotorisk påvirkning og feilbruk(67).

Bruk av benzodiazepiner kan føre til en rekke problemer: endring av søvnmønster, toleranse for sedativ-hypnotisk effekt, avhengighet, kognitiv og psykomotorisk hemming (risiko for fall og andre skader), feilbruk, respirasjonsstans og økt dødelighet(70;77).

Benzodiazepiner med lengre halveringstid kan være mer gunstig der hvor problemet er vanskeligheter med å holde på søvn(18).

Legemiddelhandboka (17) sier at som hypnotika skal benzodiazepinderivatene (nitrazepam og flunitrazepam) kun brukes ved akutte invalidiserende søvnevansker. Videre blir det sagt at benzodiazepiner som regel ikke skal brukes som hypnotika hvis søvnløsheten er kronisk eller langvarig, og ved intermitterende behandling tilstrebes lavest mulig dose.

Benzodiazepinlignende midler

På grunn av at benzodiazepinene ble assosiert med fare for psykomotorisk påvirkning og risiko for misbruk, kom ønsket om å utvikle nyere hypnotika. Som følge av dette ble benzodiazepinlignende hypnotika utviklet(67).

Benzodiazepinlignende midler kom på markedet fra 1994. Gruppen kalles også z-hypnotika, og består av zopiklon, zolpidem og zaleplon. Zopiklon og zolpidem markedsføres i Norge, mens zaleplon har markedsføringstillatelse, men markedsføres ikke per dags dato.

Benzodiazepinlignende midler er førstevalg i Norge blant hypnotika ved innsovningsvansker (17;18). Av legemidlene som har markedsføringstillatelse i Norge er zolpidem mindre egnet enn zopiklon for pasienter med tidlig morgenoppvåkning(17).

I studier som har sammenlignet benzodiazepinderivater og benzodiazepinlignende midler, har man ikke kunnet vise noen vesentlige forskjeller mellom dem (18). Man tror derimot at hypnotika med kortere halveringstid (benzodiazepinlignende midler) muligens gir mindre ”dagen derpå” effekter og noe lavere risiko for tilvenningsfare (18).

De samme forsiktighetsregler anbefales ved forskrivning av z-hypnotika som ved forskrivning av benzodiazepinderivater(67).

2 Formål

Formålet er å studere bruken av anxiolytika og hypnotika hos eldre fra 60 år og oppover i 2004-2005.

Delmål i studien er å beskrive:

- Bruken av anxiolytika og hypnotika hos eldre med hensyn på kjønn, alder og geografi
- Bruken av anxiolytika og hypnotika hos eldre med hensyn på substans, mengde av legemidler brukt per år og antall substanser brukt samtidig
- Bruken av anxiolytika hos eldre med hensyn på kombinasjonen med andre legemidler

3 Materiale og metode

3.1 Datakilder

3.1.1 Reseptregisteret

Data ble hentet fra Reseptregisteret (NorPD) for 2004 og 2005. Registeret dekker hele den norske befolkningen på 4,6 millioner mennesker. Dataene er utlevert fra Avdeling for legemiddelepidemiologi ved Divisjon for epidemiologi, Nasjonalt Folkehelseinstitutt.

I denne oppgaven har følgende variabler fra Reseptregisteret vært benyttet:

- Pasientens løpenummer
- Pasientens fødselsår
- Pasients kjønn
- Pasientens bosteds fylkesnummer
- Forskrivers løpenummer
- Forskrivers profesjon
- Forskriver fiktiv/ikke fiktiv
- Utleveringsdato
- ATC-nummer
- Resept/rekvisisjonstype
- Antall DDD

For andre tilgjengelige variabler fra Reseptregisteret se Appendiks.

3.2 Utvalg

99,9 % av reseptene på legemidler i ATC-gruppe N05 (psykoleptika) er skrevet ut av lege. 95 % av reseptene ble utskrevet på normalresept, 5 % på trygderesept. Dyreresepter er ekskludert fra studien. Studiepopulasjonene er eldre det vil si personer ≥ 60 år.

Tabell 3.1: Studiepopulasjonen: Antall personer i de ulike aldersgruppene.

Kilde: www.reseptregisteret.no

	60-69 år	70-79 år	80-89 år	90 år+	Total
Menn	206 650	131 795	69 942	8 759	417 146
Kvinner	211 726	161 720	123 174	26 150	522 770
Totalt	418 376	293 514	193 115	34 910	939 915

Andelen resepter med ”dummy pasienter” (pasienter med fiktivt personnummer) har variert fra 1,9 – 2,5 % per måned, med et gjennomsnitt på 2,1 % for 2005. Andelen resepter med dummy forskrivere var 0,6 % for året totalt(78). For hypnotika og anxiolytika i 2005 var det ”dummy pasienter” på under 1 % av ordinasjonene (Kilde: Svetlana Skurtveit, personlig meddelelse). Filen til denne studien var rensset for brukere med fiktivt personnummer før utlevering.

Opplysninger om legemiddeluttak for institusjoner som sykehus og sykehjem er ikke på personnivå, og kan derfor ikke gjenfinnes i Reseptregisteret. En god del eldre bor på sykehus og sykehjem, disse vil derfor ekskluderes fra undersøkelsene i denne studien.

3.2.1 Studerte legemidler

Tabell 3.2: Substanser som inngår i studien:

Gruppe	ATC-nummer	Substans	Preparater med markedsførings-tillatelse i Norge (65)	Adm.ruter (O=oralt, R= rektalt, P=parenteralt)	Halverings-tid ($t_{1/2}$) [timer] (7) (79)
Anxiolytika, Benzodiazepinderivat	N05BA01	Diazepam*	Stesolid®, Valium®, Vival®	O (2 og 5 mg), R (5 mg/2,5 ml, 10mg/ 2,5 ml, 5mg, 10 mg, 5 mg/ml), P(5mg/ml)	20-100
Anxiolytika, Benzodiazepinderivat	N05BA04	Oksazepam	Alopam®, Sobril®	O (10, 15 og 25 mg)	10-15
Anxiolytika, Benzodiazepinderivat	N05BA12	Alprazolam#	Alprazolam®, Xanor®, Xanor®Depot	O (0,25, 0,5, 1, 2 og 3 mg)	Ca 12
Hypnotika, Benzodiazepinderivat	N05CD02	Nitrazepam	Apodorm®, Mogadon®	O (2,5 og 5 mg)	15-38
Hypnotika, Benzodiazepinderivat	N05CD03	Flunitrazepam	Flunipam®	O (0,5 og 1 mg)	Ca 20
Hypnotika, Benzodiazepinderivat	N05CD08	Midazolam#	Dormicum®, Midazolam®	P (1 og 5 mg/ml)	1,5-2,5
Hypnotika, Benzodiazepinlignende	N05CF01	Zopiklon	Imovane®, Zopiklon®, Zopiclone®	O (5 og 7,5 mg)	5-6
Hypnotika, Benzodiazepinlignende	N05CF02	Zolpidem	Stilnoct®, Zolpidem®	O (5 og 10 mg)	2
Hypnotika, Andre hypnotika og sedativa	N05CM02	Klometiazol#	Heminevrin®	O (300 mg kpsl, 50 mg/ml mikstur)	Ca 4 (Varierende!)
Hypnotika, Andre hypnotika og sedativa	N05CM05	Skopolamin#	Skopolamin NAF Apotek	P	Ca 3

* Diazepam finnes også som parenteral og rektal administrasjonsform i tillegg til tablett. Disse andre legemiddelformene kommer også inn under ATC-nummer N05BA01, men kan ha andre bruksområder enn som anxiolytikum. Disse brukes for eksempel mot kramper som feberkramper og epileptiske kramper og til bruk ved diagnostiske kramper og regional anestesi.

Ikke detaljert studert i oppgaven

3.3 Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner

Prevalens	I resultatene angis årsprevalens med antall brukere per 1000 innbyggere eller i prosent (brukere/100 innbyggere). Årsprevalensen beregnes på følgende måte: Antall brukere i det gitte året dividert på middelfolkemengden dette året. For å kunne angi tallet per 1000 innbyggere multipliseres det med 1000. Tallene for middelfolkemengde er hentet fra hjemmesida til Folkehelseinstituttet.
Insidens	Insidensen beregnes på følgende måte: antall nye brukere ved gitt tid (2005) dividert på befolkning under risiko (dvs. befolkningsgrunnlag minus prevalente brukere i 2004). Tallene for folkemengde er hentet fra hjemmesida til Folkehelseinstituttet. Denne studien beskriver insidensen av hypnotika/sedativa og anxiolytika blant eldre ≥ 60 år. Det blir da vist analyser av nye brukere både kjønnsfordelt, aldersfordelt og månedsfordelt. Insidenstillene i denne studien er for 2005.
Utvaskingsperiode	Utvaskingsperiode er her valgt til et år (førrige kalenderår). Det vil si at som nye (insidente) brukere regnes de som har fått substansen i 2005, så fremt de ikke har fått noe utlevert av den aktuelle substans i 2004.
Mengde utlevert i DDD per person per år	Er et mål på mengden legemiddel en gjennomsnittlig bruker får utlevert i løpet av et år. Mengde legemiddel er angitt som antall definerte døgndoser (DDD). Resultatene er oppgitt i gjennomsnitt, median og 4 ulike percentiler for årene 2004 og 2005.
Mengde utlevert i DDD per forskrivning	Analysene av mengde utlevert per forskrivning omhandler hvor mange DDD som forskrives per ordinasjon. Tallene er angitt for de ulike legemidlene på ATC-nivå 5, og er oppgitt for årene 2004 og 2005.
”Co-prescribing”	Forskrevet på samme resept, der samme resept betyr at legemidlene er forskrevet på samme dag av samme lege. Her: Utlevert på samme dag og registrert med samme forskriver.
”Possibly concurrent” bruk	I analysene som er foretatt under ”4.6.1 Possibly concurrent bruk” er samtidig bruk basert på ”possibly concurrent” bruk. Legemidlene er hentet fra apotek til samme pasient i løpet av 2005. Tidsvinduet er altså på et kalenderår.
”Concomitant” bruk	Legemidler utlevert i tidsperiode som gjør overlappende bruk mulig. Analyser er ikke foretatt etter denne definisjonen i denne studien.
Utvalgt gruppe	Eldre fra 60 år og oppover. (Samme aldersgruppe som i mange andre studier av eldre(19))

3.4 Analyseverktøy

Versjon 14.0 av SPSS (Statistical Package for Social Science) har blitt brukt i analysearbeidet i denne studien.

SPSS er et statistikk- og databehandlingsprogram som brukes blant annet i forsknings og forretningsvirksomhet. Ved hjelp av dette programmet kan man få ut analyser av sitt datamateriale både i form av tabeller og figurer, og det kan brukes til å beregne statistiske parametere som blant annet gjennomsnitt, median og percentiler.

3.5 Etikk/tillatelser/personvern

Etikk og personvern er viktige tema; individets rett til privatliv og konfidensialitet er viktig i vårt samfunn. I forskningen må individets rett til privatliv nøye balanseres mot fordelene for pasienten og samfunnet, og for forskningen (38). Hensynet til personvernet skal veie tyngst dersom det blir konflikt mellom den registrerte og forskningens interesser. Personvernet kan slik sett innebære reelle begrensninger i forskerens frihet(80).

Helseregisterloven med tilhørende forskrifter for de sentrale helseregistrene trådte i kraft 1.1.2002. Et av formålene med Helseregisterloven er å bidra til informasjon og kunnskap om befolkningens helseforhold, årsaker til nedsatt helse og utvikling av sykdom, for administrasjon, kvalitetssikring, planlegging og styring gjennom forskning og statistikk. (81). Helseregisterloven sier at personidentifiserbare helseregistre skal være basert på samtykke, dersom ikke annet er hjemlet ved lov. Dersom det skal opprettes et nytt register som ikke er basert på samtykke (for eksempel Personidentifiserbart pasientregister), må dette godkjennes av Stortinget ved endring av Helseregisterloven.(82). Helseregisterloven med tilhørende forskrifter for de sentrale helseregistrene, inkludert Reseptregisterforskrifta, regulerer muligheter og begrensninger for innhenting av data til forskning og tilgjengelighet av data fra sentrale helseregistre. Før et forskningsprosjekt startes opp må man forholde seg til en rekke omfattende søknadsprosedyrer.

Reseptregisteret fikk sin forskrift i oktober 2003. Helseopplysninger der opplysning om identitet det vil si navn, fødselsnummer, og andre direkte personentydige kjennetegn er fjernet, slik at opplysningene ikke kan knyttes til en enkelt person hvor identiteten bare kan tilbakeføres ved sammenstilling med de samme opplysninger som tidligere ble fjernet. Det er mulig å finne tilbake til hvem opplysningene gjelder ved hjelp av en kode. Pseudonyme helseopplysninger er en type aidentifiserte opplysninger.

Ved å opprette NorPD som et pseudonymt register ønsket myndighetene i tillegg til å oppnå personentydighet, også å ivareta hensynet til konfidensialitet og informasjonssikkerhet. Forutsetningene for at man skal kunne velge et pseudonymt register, er at tilbakemelding til kilden ikke er en nødvendighet, da pseudonymiseringsprosessen er irreversibel. Dette prinsippet er uttrykt i forskrifta ved at det ikke er tillatt å gjenskape fødselsnummer eller HPR-nummer (legeidentifikasjonsnummer) på grunnlag av et pseudonym. Innsamling av

data til Reseptregisteret krever ikke samtykke fra den registrerte. Det er Reseptregisterforskrifta som styrer hva dette registeret kan brukes til.

I Reseptregisterforskriftas § 1-3 angis Reseptregisterets formål(23):

”Formålet med Reseptregisteret er å samle inn og behandle data om legemiddelbruk hos mennesker og dyr for å:

1. kartlegge forbruket i landet og belyse endringer over tid,
2. fremme og gi grunnlag for forskning og utredning for å kunne belyse positive og negative effekter av legemiddelbruk,
3. gi myndighetene et statistisk grunnlag for kvalitetssikring av legemiddelbruk og overordnet tilsyn, styring og planlegging,
4. gi legemiddelrekvisitter et grunnlag for internkontroll og kvalitetsforbedring”

Personvernet var en viktig problemstilling da Reseptregisteret ble opprettet, og det bør påpekes at lovverket skal ivareta både hensynet til individet og hensynet til samfunnet i forbindelse med forskning(80). Enhver som behandler helseopplysninger etter Helseregisterloven har taushetsplikt både etter helsepersonelloven og forvaltningsloven.

Tabelldata eller forskningsfiler med individdata kan utleveres. Under www.reseptregisteret.no (”Utlevering av data fra Reseptregisteret”) finner man opplysninger om hvordan man søker Folkehelseinstituttet om tilgang til data. I omtalen om utlevering av opplysninger står det følgende(2): ”Forskere kan få utlevert tabelldata og individdata (pseudonyme) fra Reseptregisteret til helseovervåking eller forskning for uttrykkelig angitte formål, innen registerets formål. Videre skal forskningsprosjektet være vurdert som berettiget og forsvarlig (ubetenkelig ut fra etiske hensyn). Forvaltningsorganer (departementer, overordnede helsemyndigheter m.fl.) kan få utlevert statistikk eller tabelldata i planleggingsøyemed og til overvåking. Helsepersonell, studenter og andre kan få utlevert tabelldata til bruk innen registerets formål.” Ved bruk av anonyme data trenger man ingen ekstra tillatelse. Skal man bruke aidentifiserte data (for eksempel kommune) må man sende melding til Datatilsynet. Ved kobling må man sende konsesjonssøknad til Datatilsynet (Kilde: Kari Furu, personlig meddelelse)(2).

Link til opplysninger og søknadsskjema:

(http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,3944:1:0:0:::0:0)

4 Resultater

4.1 Prevalens

4.1.1 Anxiolytika (N05B)

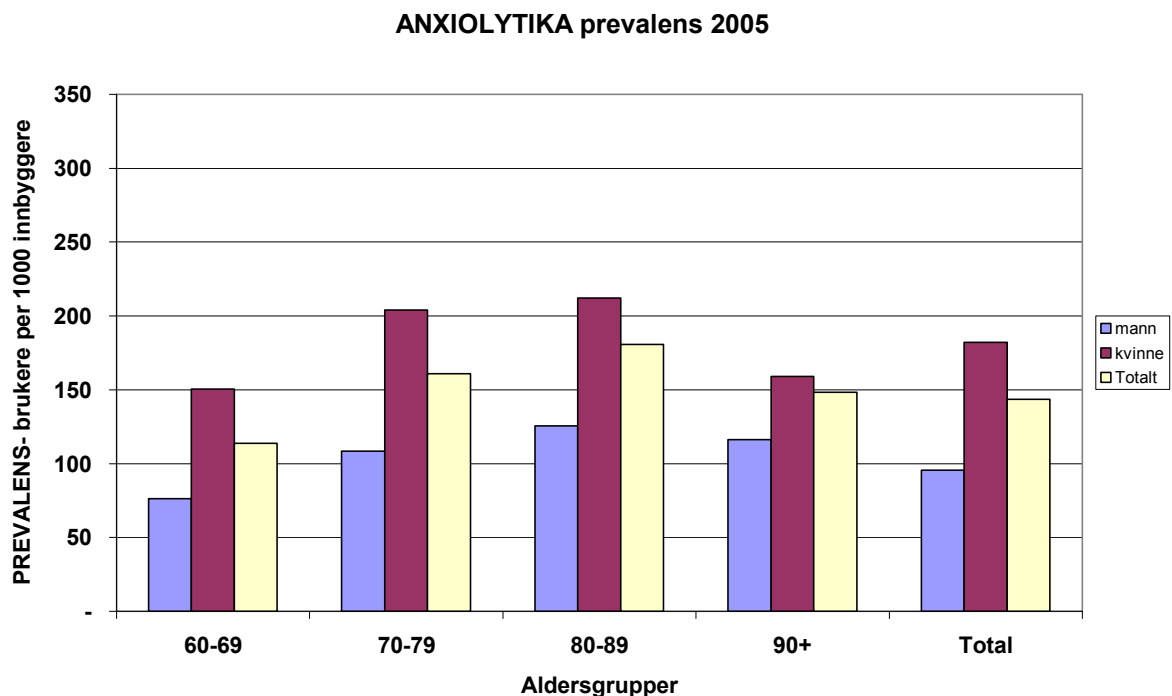
I 2004 var det 93 724 (18,2 %) kvinner \geq 60 år og 38 629 (9,5 %) menn \geq 60 år som fikk forskrevet minst 1 resept på anxiolytika. Tilsvarende tall for 2005 var 95 154 (18,2 %) og 39 861 (9,6 %). Andelen av kvinnene var nesten dobbelt så høy som andelen av mennene.

Forskjellene på forbruket i 2004 og 2005 er små. Prevalensen for anxiolytikabruk var i 2004 143,9 brukere per 1000 innbyggere, i 2005 var den på 143,7.

Tabell 4.1: Prevalens (andel og antall) som hentet ut minst en resept på anxiolytika i 2005, kjønnsfordelt og i 10-års aldersgrupper.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	60-69		70-79		80-89		90+		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Menn	15763	7,6	14290	10,8	8790	12,6	1018	11,6	39861	9,6
Kvinner	31881	15,1	32986	20,4	26129	21,2	4158	15,9	95154	18,2
Totalt	47644	11,4	47276	16,1	34919	18,1	5176	14,8	135015	14,4



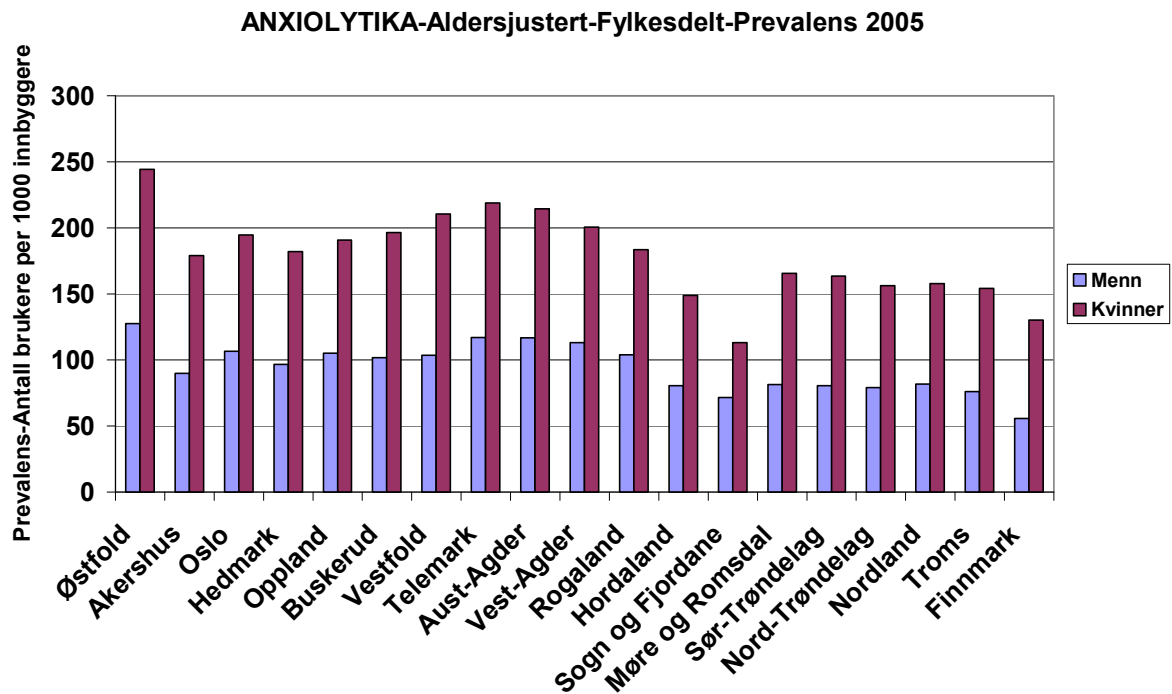
Figur 4.1: Anxiolytika, prevalens per 1000 innbyggere i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Det er svært små forskjeller mellom den fylkesvise prevalensen for 2004 og 2005. De samme fylkene har de høyeste og laveste prevalensene for begge de to årene.

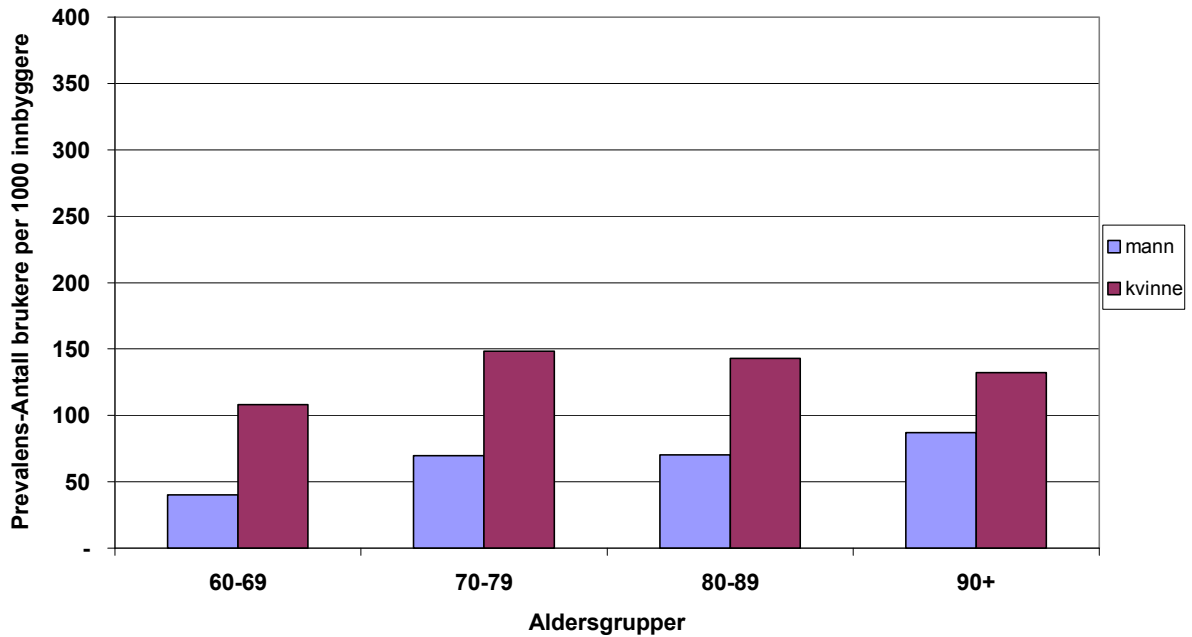
Blant de norske fylkene finner vi høyest prevalens i Østfold (24,4 % for kvinner og 12,7 % for menn), tett fulgt av Telemark og Aust-Agder. Lavest er den i Finnmark (13,0 % for kvinner og 5,4 % for menn), med Sogn og Fjordane like over.

Aldersjusterte og ujusterte prevalenser er ganske like.



Figur 4.2: Anxiolytika, aldersjustert fylkesdelt prevalens per 1000 innbyggere i 2005, fordelt på kjønn.
 Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

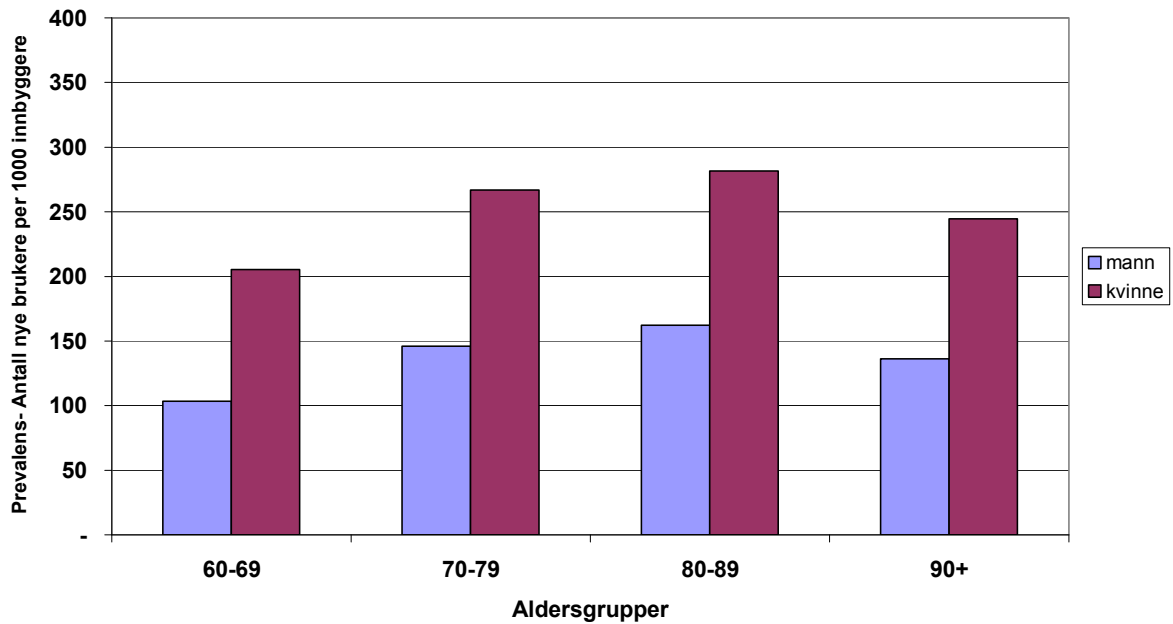
ANXIOLYTIKA-Prevalens for Finnmark 2005



Figur 4.3: Prevalens for fylke med lavest prevalens for bruk av anxiolytika i 2005 (Finnmark), fordelt på kjønn og 10-års aldersgrupper.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

ANXIOLYTIKA- Prevalens for ØSTFOLD 2005



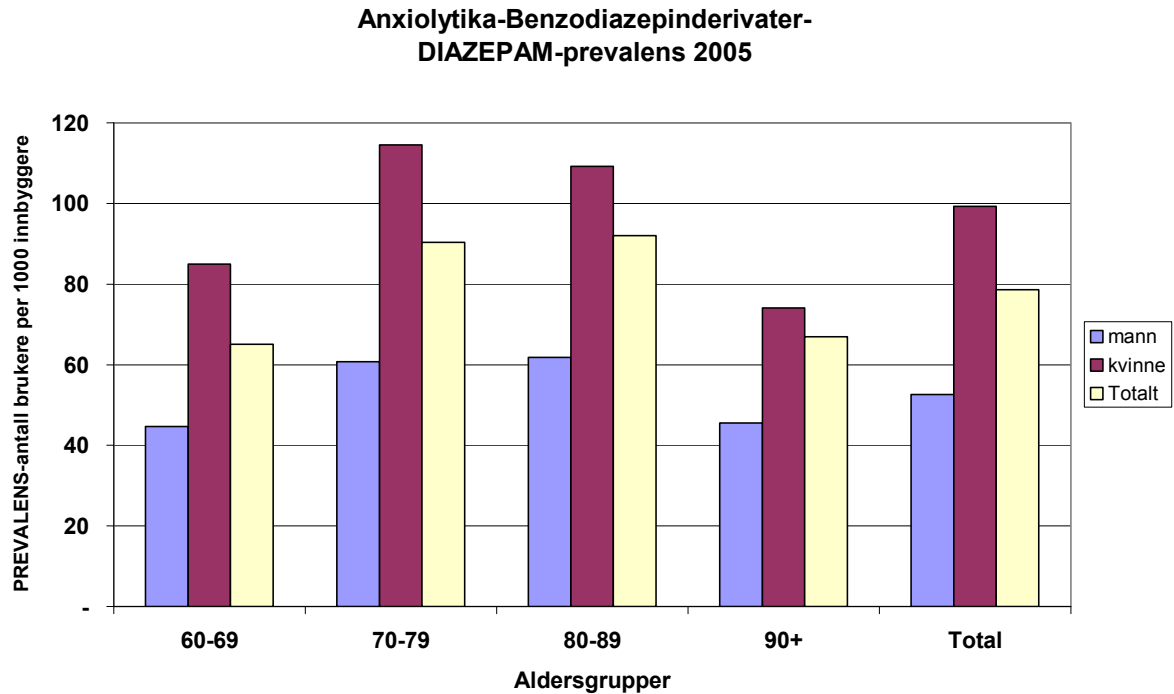
Figur 4.4: Prevalens for fylke med høyeste prevalens for bruk av anxiolytika i 2005 (Østfold), fordelt på kjønn og 10-års aldersgrupper.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Diazepam (N05BA01)

I 2004 var det 52 368 kvinner (10,2 %) og 22 070 menn (5,4 %) som hentet ut minst en resept på diazepam på apotek. Tilsvarende tall for 2005 var 51 901 (9,9 %) og 21 958 (5,3 %).

Prevalensen for benzodiazepinderivatet diazepam har ikke endret seg særlig fra 2004 til 2005. Den totale prevalensene for 2004 og 2005 er henholdsvis 80,9 og 78,6 brukere per 1000 innbyggere. Kvinnene dominerer også her klart over mennene.



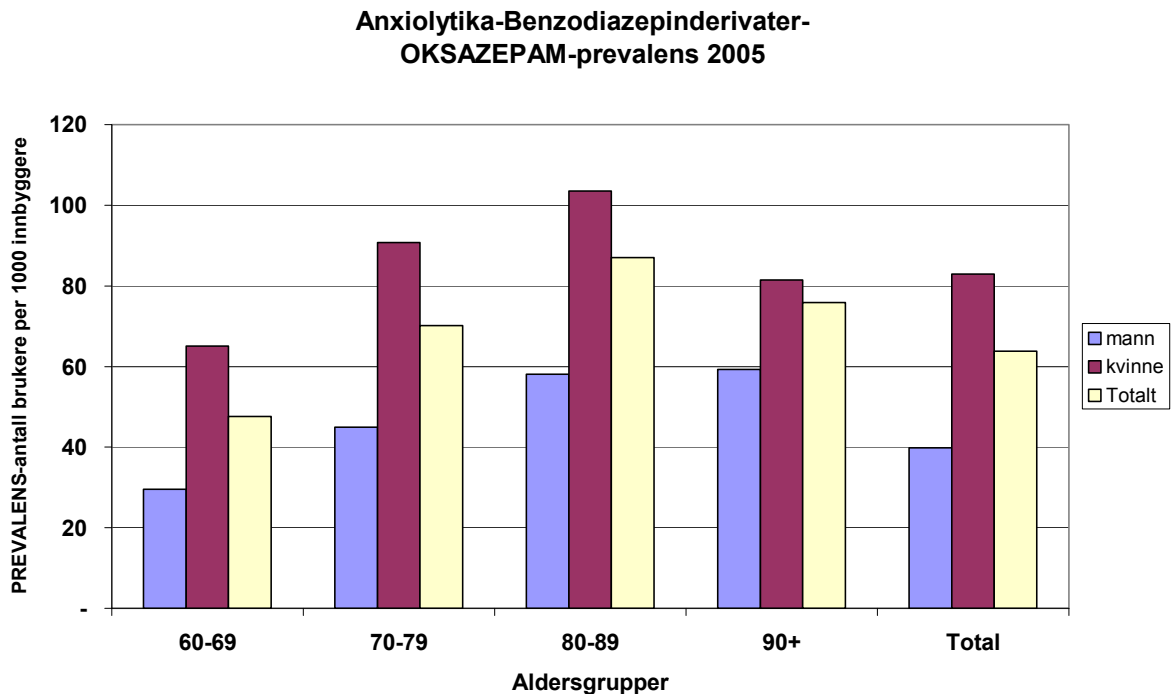
Figur 4.5: Diazepam, prevalens per 1000 innbyggere i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Oksazepam (N05BA04)

Det andre benzodiazepin-anxiolytikumet som har blitt analysert er oksazepam. I 2004 var det 41 540 kvinner (8,1 %) og 15 519 menn (3,8 %) som fikk forskrevet minst en resept på oksazepam. Tilsvarende tall for 2005 var 43 340 (8,3 %) og 16 616 (4,0 %).

For dette ansiolytikumet har særlig prevalensen i aldersgruppa 70-79 år gått ned fra 2004 til 2005. Den totale prevalensen for denne aldersgruppa har blitt redusert fra 9,2 % i 2004 til 7,0 % i 2005. Også i gruppa 60-69 år kan vi observere en nedgang, mens for de over 90 år er det en liten økning i prevalens. Totalt for eldre over 60 år kan vi på grunn av dette sett en redusert årsprevalens fra 2004 til 2005, fra 8,1 % til 6,4 %.



Figur 4.6: Oksazepam, prevalens per 1000 innbyggere i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

4.1.2 Hypnotika og sedativa (N05C)

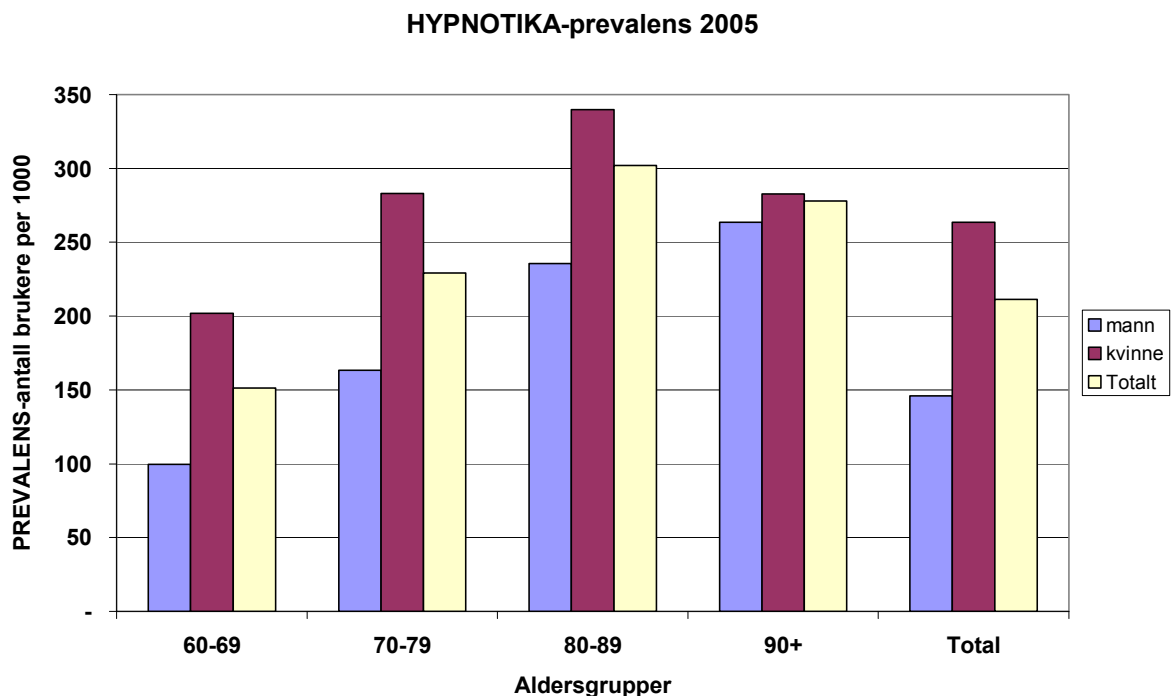
Det var 137 757 (26,4 %) kvinner og 60 885 (14,6 %) menn \geq 60 år som fikk utlevert minst en resept på et legemiddel i gruppe N05C i 2005.

Prevalensen er nesten identisk i 2004 og 2005. I 2005 brukte 21,1 % (198 642 personer) fra 60 år og oppover hypnotika. Andelen brukere økte med alderen, men gikk noe ned blant kvinner fra 90 år og eldre. I alle aldersgrupper er andelen brukere av hypnotika høyest hos kvinner.

Tabell 4.2: Prevalens (andel og antall) som hentet ut minst 1 resept på hypnotika og sedativa i 2005, kjønnsfordelt og i 10-års aldersgrupper.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	60-69		70-79		80-89		90+		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Menn	20580	10,0	21516	16,3	16482	23,6	2307	26,3	60885	14,6
Kvinner	42731	20,2	45782	28,3	41846	34,0	7398	28,3	137757	26,4
Totalt	63311	15,1	67298	22,9	58328	30,2	9705	27,8	198642	22,1

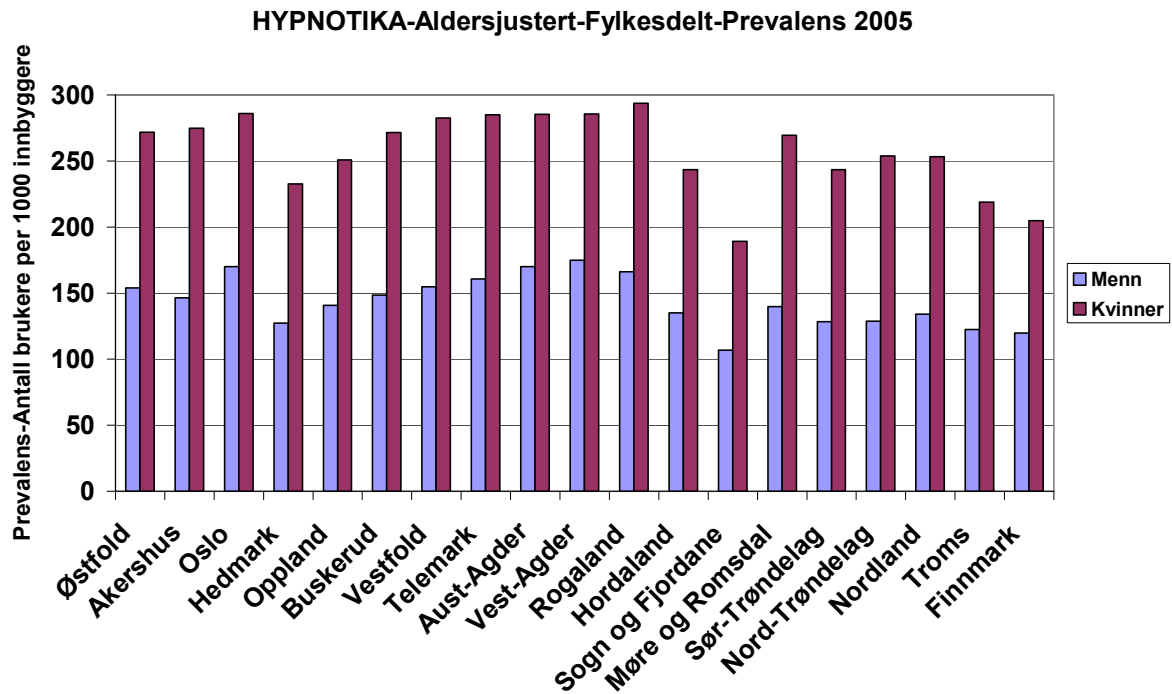


Figur 4.7: Hypnotika og sedativa, prevalens per 1000 innbyggere i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

De fylkesfordelte tallene for 2005 vises i figur 4.8. Høyest prevalens finner vi for de samme fylkene som i 2004. For 2005: Oslo, kvinner – 28,9 %, Rogaland, kvinner – 29,3 %, Oslo, menn – 17,0 % og Vest-Agder, menn – 17,5 %

For 2005 er det også de samme fylkene som har de laveste prevalenstallene som det var i 2004. Kvinner 2005: Sogn og fjordane – 19,2 % og Finnmark 20,2 %. Menn 2005: Sogn og Fjordane – 11,0 %, Finnmark – 11,5 % og Troms – 11,9 %.



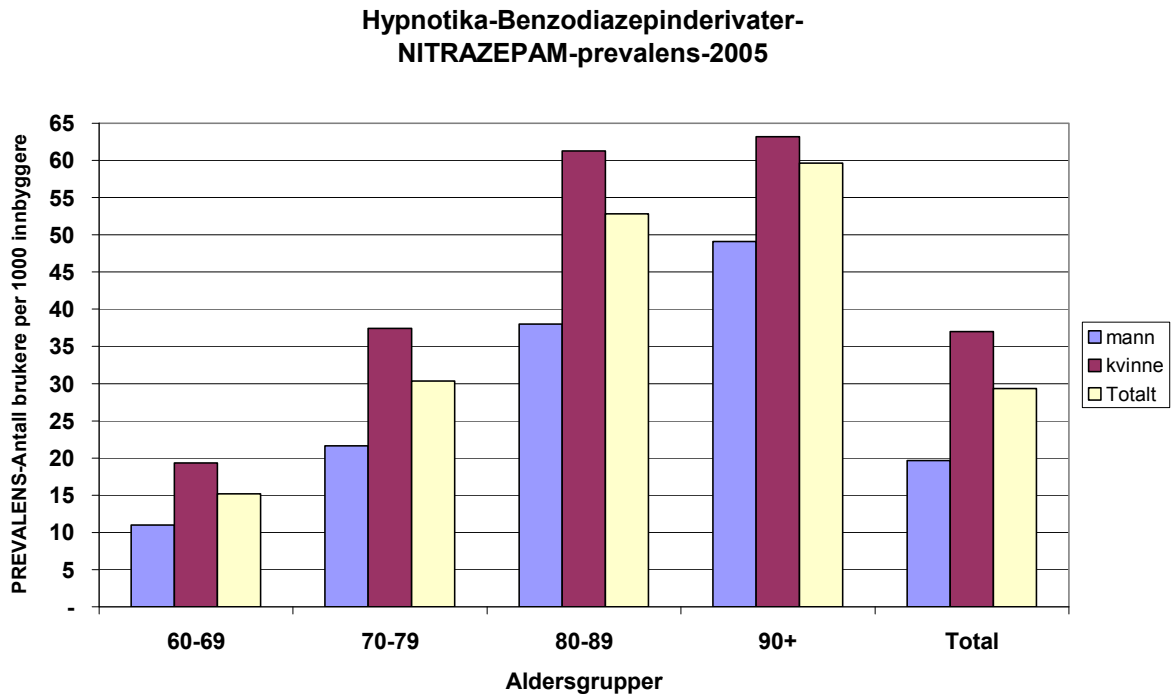
Figur 4.8: Hypnotika og sedativa, fylkesdelt prevalens per 1000 innbyggere i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Nitrazepam (N05CD02)

I 2004 var det 20 149 kvinner (3,9 %) og 8 219 menn (2,0 %) som fikk forskrevet minst en resept på nitrazepam. Tilsvarende tall for 2005 var 19 344 (3,7 %) og 8 213 (2,0 %).

Andelen brukere øker med alderen fra 1,5 % hos 60-69 åringer til 6,1 % hos de fra 90 år og oppover. Prevalensen er høyest for kvinner over 90 år. I 2005 hentet 6,3 % av alle kvinner over 90 år ut minst en resept på nitrazepam.



Figur 4.9: Nitrazepam, Prevalens per 1000 innbyggere 2005.

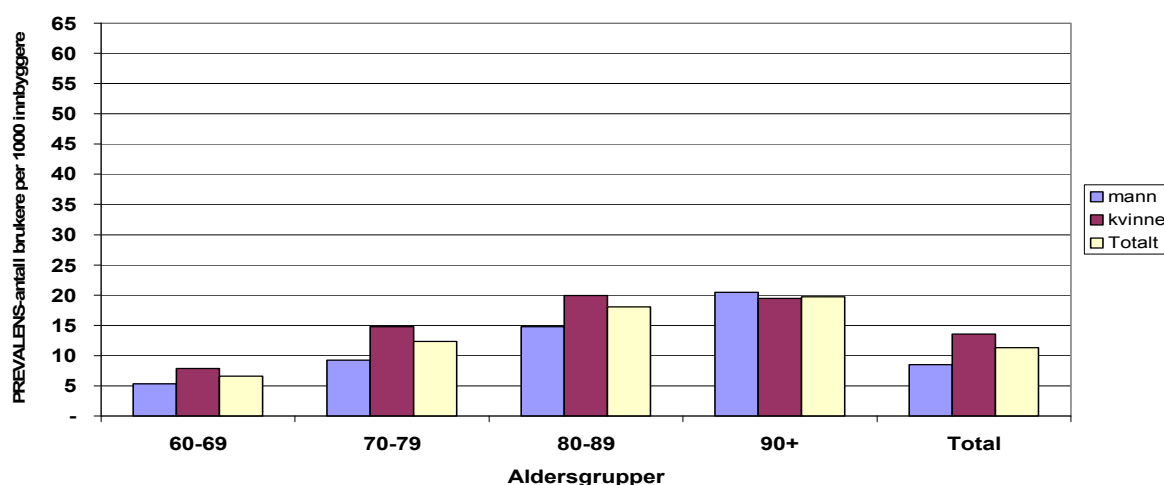
Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Flunitrazepam (N05CD03)

I 2004 var det 6 954 kvinner (1,4 %) og 3 459 menn (0,9 %) som fikk forskrevet minst en resept på flunitrazepam. Tilsvarende tall for 2005 var 5 618 (1,1 %) og 2 880 (0,7 %).

Andelen brukere øker med alderen i 2005 fra 0,5 % hos 60-69 åringer til 6,1 % hos de fra 90 år og oppover. Fordelinga mellom kjønnene er ganske lik i 2004 og 2005, men antall brukere er redusert i alle aldersgrupper. Også denne typen sovemedisin har økende prevalens med økt alder. I forhold til det andre benzodiazepinderivatet i hypnotikagrappa, kan vi se at fordelinga mellom alder og kjønn ligner, men at prevalensen er omtrent en tredjedel for flunitrazepam i forhold til nitrazepam.

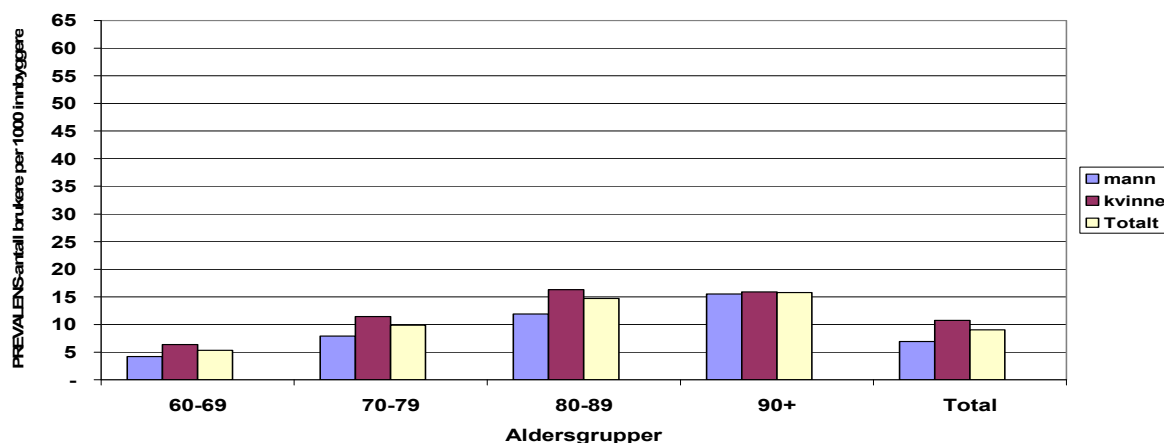
Hypnotika-Benzodiazepinderivater-
FLUNITRAZEPAM-prevalens-2004



Figur 4.10: Flunitrazepam, prevalens per 1000 innbyggere 2004.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Hypnotika-Benzodiazepinderivater-
FLUNITRAZEPAM-prevalens 2005



Figur 4.11: Flunitrazepam, prevalens per 1000 innbyggere 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

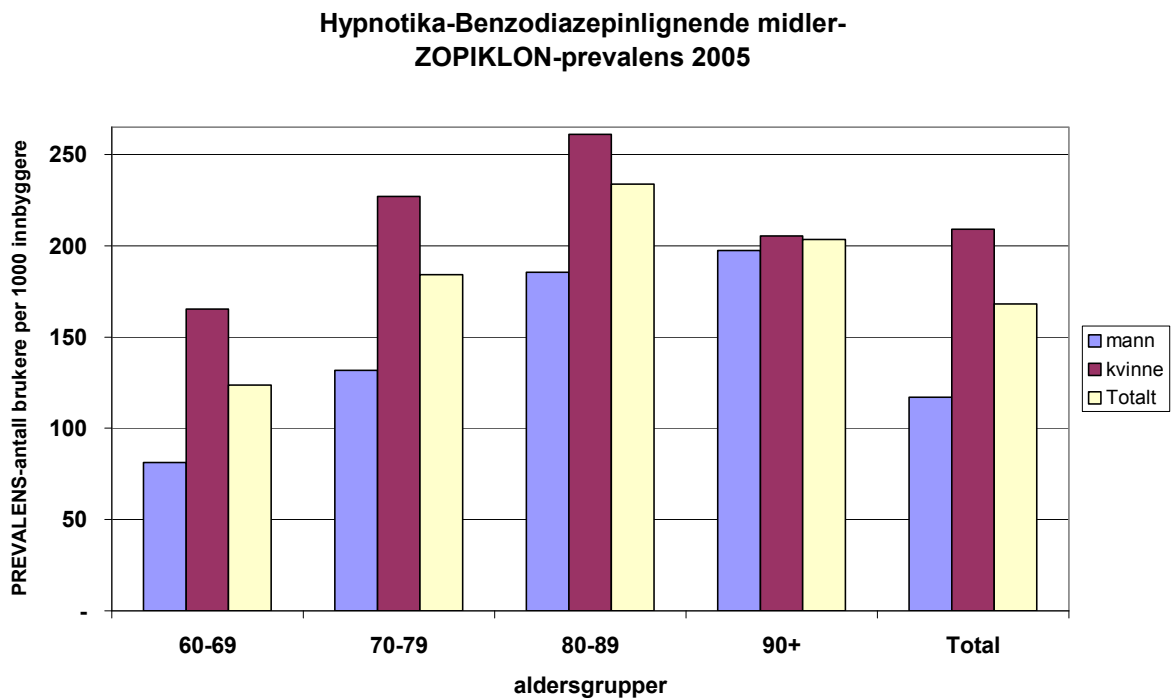
Zopiklon (N05CF01)

I 2004 var det 109 263 kvinner (19,8 %) og 45 692 menn (11,3 %) som fikk forskrevet minst en resept på zopiklon. Tilsvarende tall for 2005 var 101 974 (20,9 %) og 48 824 (11,7 %).

Både i 2004 og 2005 øker prevalensen opp til 80-89 års alder, men avtar igjen hos de over 90 år. I de 3 laveste aldersgruppene dominerer kvinnene, mens for dem over 90 år er det ingen kjønnsforskjeller.

Zopiklon er det av preparatene innen gruppa hypnotika som brukes mest i alle aldersgrupper. Prevalensen for alle eldre ≥ 60 år var totalt 16,1 % i 2004 og 16,8 % i 2005. Det vil si at mellom 16 og 17 % av alle personer i Norge over 60 år brukte zopiklon i 2004 og 2005.

Den gruppa med høyest prevalens er her kvinner mellom 80 og 89 år. Blant disse var prevalensen 26,1 % i 2005. Altså hentet omtrent $\frac{1}{4}$ av norske kvinner mellom 80 og 89 år ut zopiklon på apoteket i 2005.



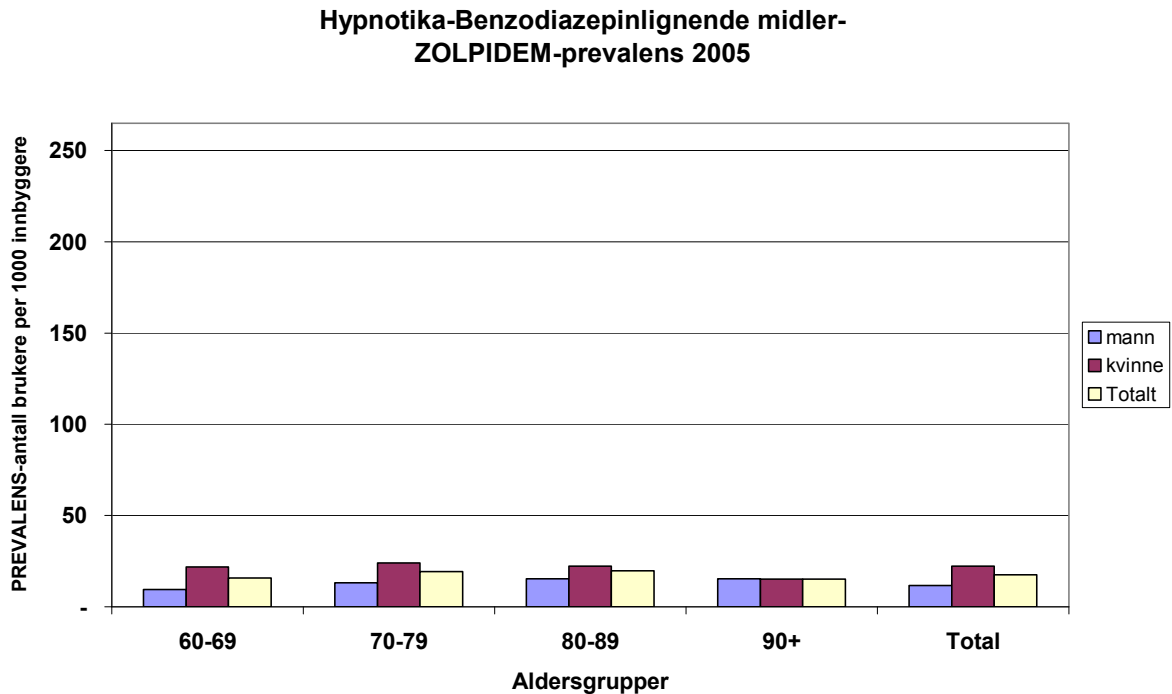
Figur 4.12: Zopiklon, prevalens per 1000 innbyggere i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Zolpidem (N05CF02)

I 2004 var det 10 392 kvinner (2,0 %) og 4 341 menn (1,1 %) som fikk forskrevet minst en resept på zolpidem. Tilsvarende tall for 2005 var 11 669 (2,2 %) og 4 913 (1,2 %). Bruken har økt litt fra 2004 til 2005 i alle grupper.

Som for zopiklon, er det heller ikke for zolpidem noen kjønnsforskjeller for gruppa 90 +.



Figur 4.13: Zolpidem, prevalens per 1000 innbyggere i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Andre hypnotika og sedativa (N05CM)

I denne gruppa inngår i all hovedsak klometiazol.

Den totale prevalensen for gruppa ”Andre hypnotika og sedativa” er lav. I 2004 var den på 1,75 per 1000 innbyggere (1 614 personer), og i 2005 på 2,06 (1 936 brukere).

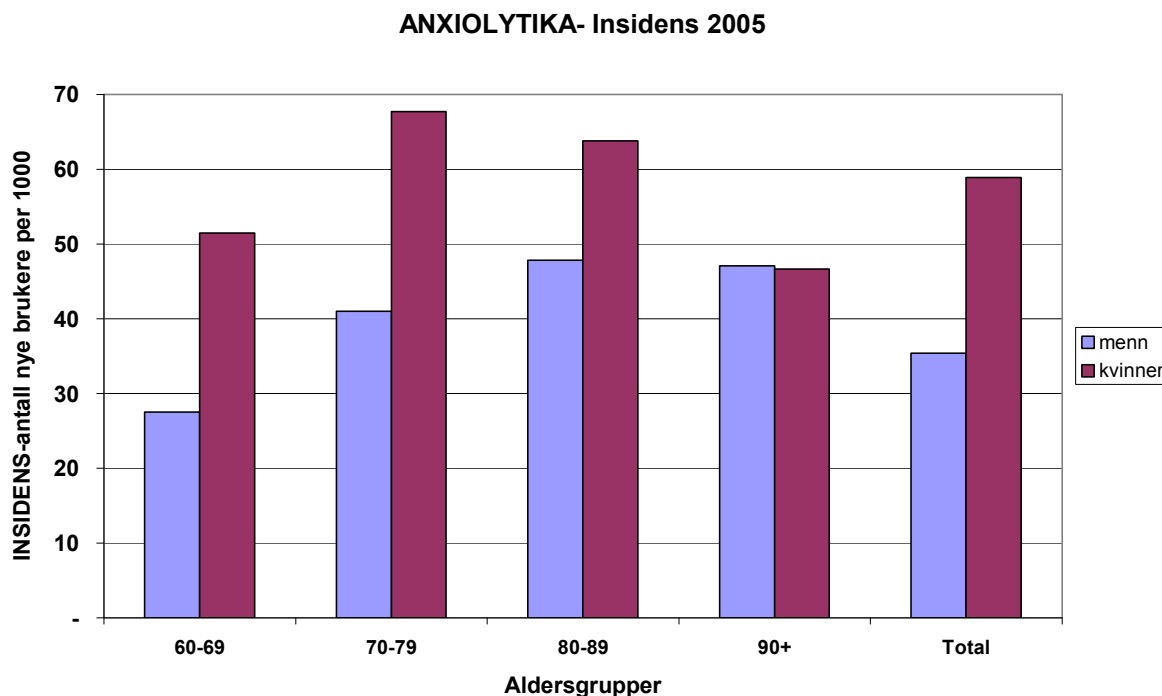
Prevalensen for menn fra 60 år og oppover i 2005 er 1,87 brukere per 1000 innbyggere (780 personer), mens den for kvinner er 2,21 brukere per 1000 innbyggere (1 156 personer).

4.2 Insidens

4.2.1 Anxiolytika (N05B)

25 265 (5,9 %) kvinner og 13 401(3,5 %) menn var nye brukere av anxiolytika i 2005. Flest ny brukere finner vi blant kvinner i 70-åra, for disse var insidensen 6,8 % (n = 8 692).

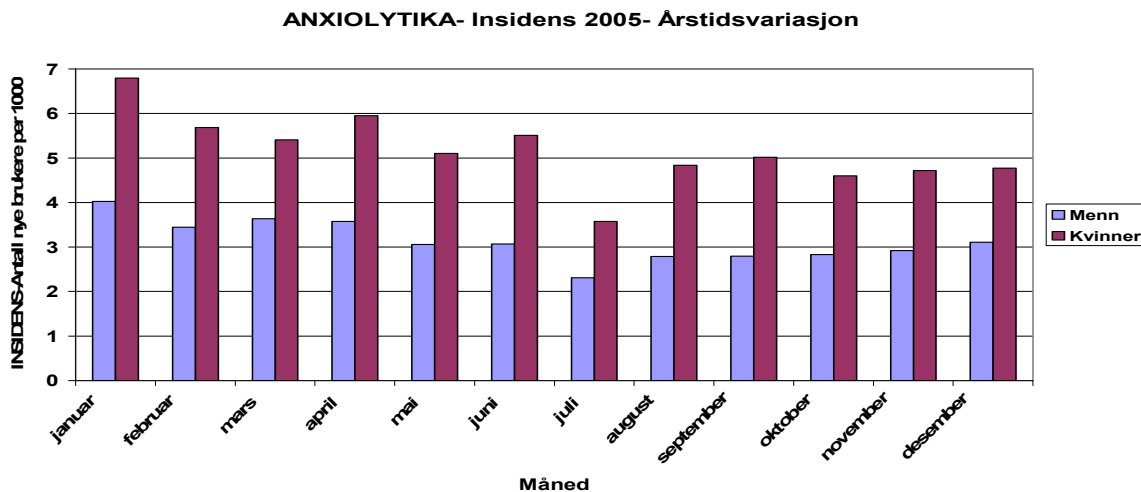
Unntatt for dem fra 90 år og oppover, der det er liten kjønnsforskjell, er det flest nye brukere blant kvinnene.



Figur 4.14: Anxiolytika, ettårsinsidens per 1000, alders- og kjønnsfordelt.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Første gangs uttak av anxiolytika er litt større på vinteren enn ellers i året.



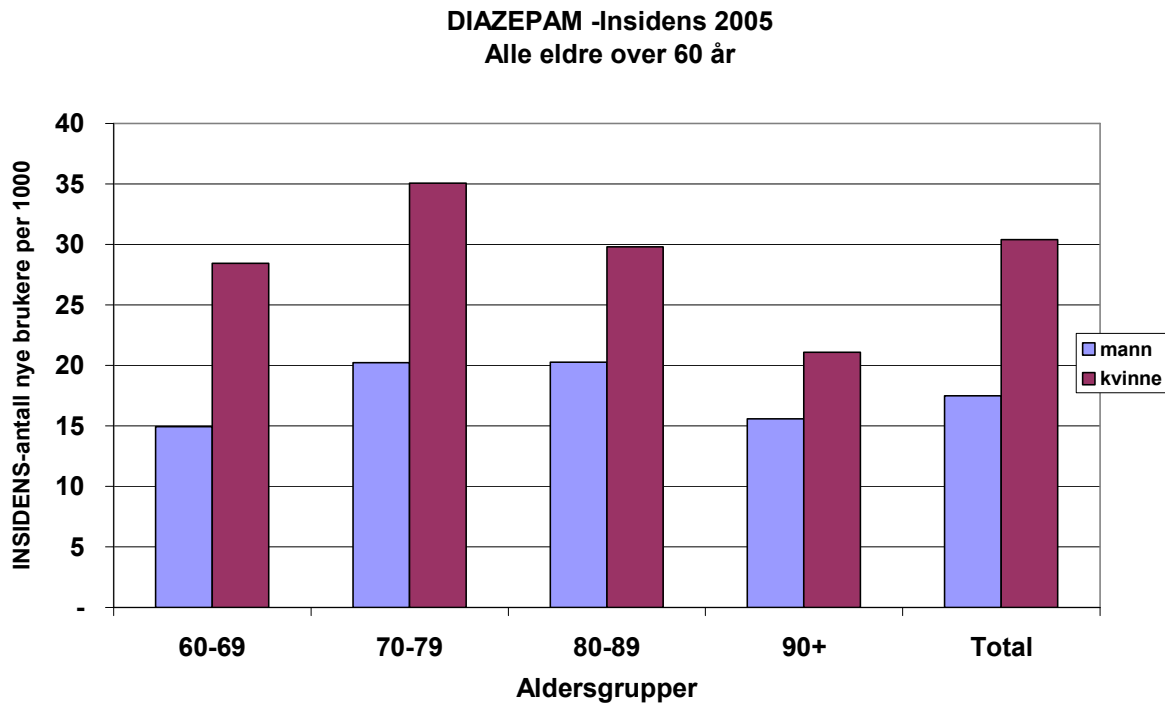
Figur 4.15: Årstidsvariasjoner- Insidens per 1000, anxiolytika, månedsfordelt.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Diazepam (N05BA01)

Av befolkningen fra 60 år og oppover var 14 291 kvinner (3,0 %) og 6 907 menn (1,7 %) nye brukere av diazepam i 2005.

For benzodiazepinderivatet diazepam er insidensen høyest for kvinner i alle aldersgrupper. Den høyeste insidensen er for kvinner fra 70 til 79 år, med 35,1 nye brukere per 1000.



Figur 4.16: Diazepam, ettårsinsidens per 1000 innbyggere, alders- og kjønnsfordelt.

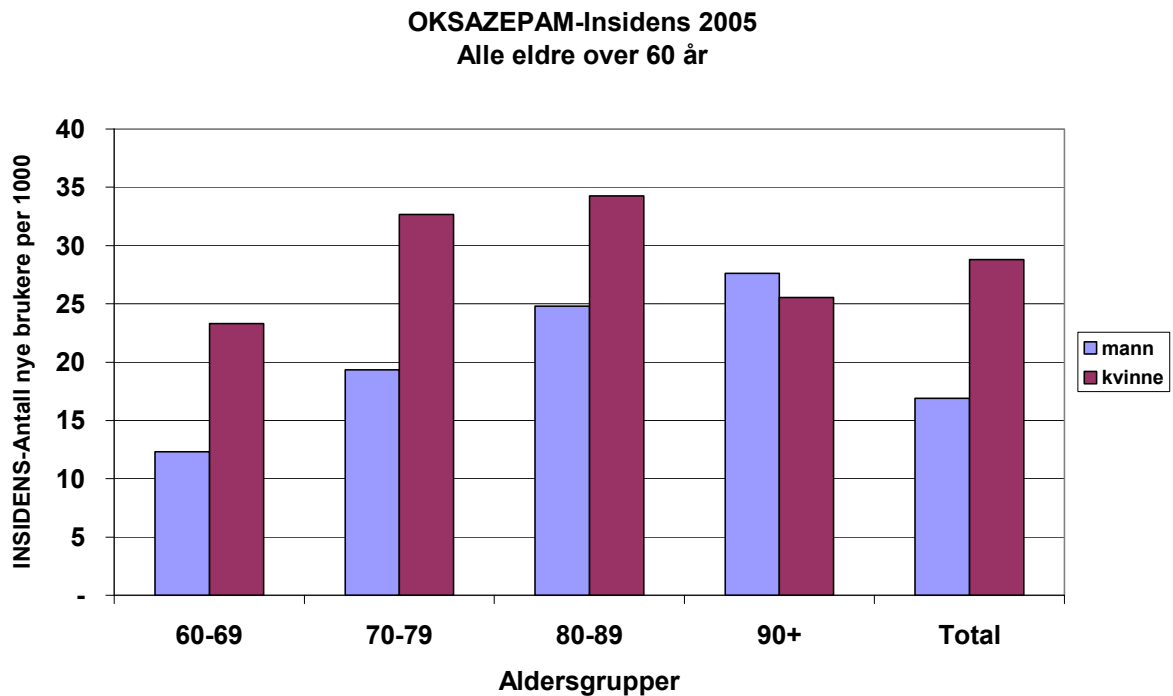
Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Oksazepam (N05BA04)

Av befolkningen fra 60 år og oppover var 13 863 kvinner (2,7 %) og 6 788 menn (1,6 %) nye brukere av oksazepam i 2005.

Insidensen for begge kjønn øker fra 60-69 til 70-79 og videre til 80-89, insidensen går så litt ned for gruppa over 90 år.

I de tre laveste aldersgruppene er det størst andel nye brukere blant kvinnene, mens for dem over 90 år er det en liten overvekt av menn.

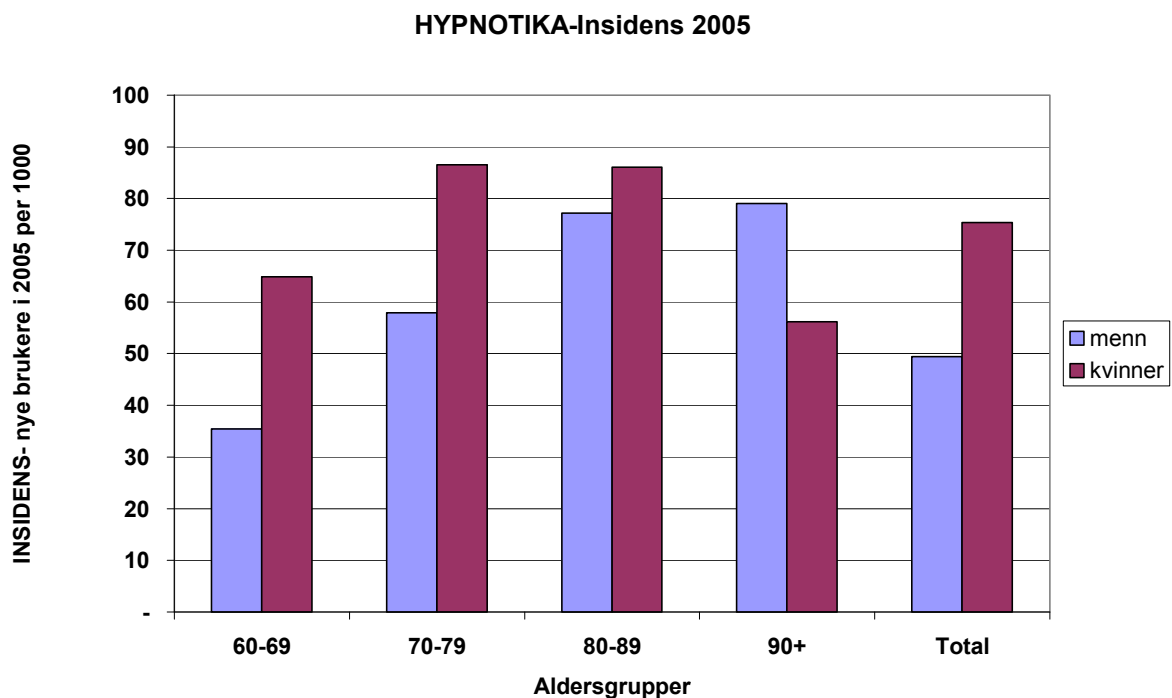


Figur 4.17: Oksazepam, ettårsinsidens per 1000 innbyggere, alders- og kjønnsfordelt.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

4.2.2 Hypnotika og sedativa (N05C)

29 567 kvinner (7,5 %) og 17 779 menn (4,9 %) var nye brukere av hypnotika og sedativa i 2005. I aldersgruppene 60-69 og 70-79 er den største andelen insidente brukere kvinner, mens blant dem som er eldre enn dette er det større andel menn som er nye brukere, som vi ser i figur 4.18. Mens totalt kan man se at det er kvinnene som har størst andel nye brukere.



Figur 4.18: Hypnotika og sedativa, ettårsinsidens per 1000, alders- og kjønnsfordelt.

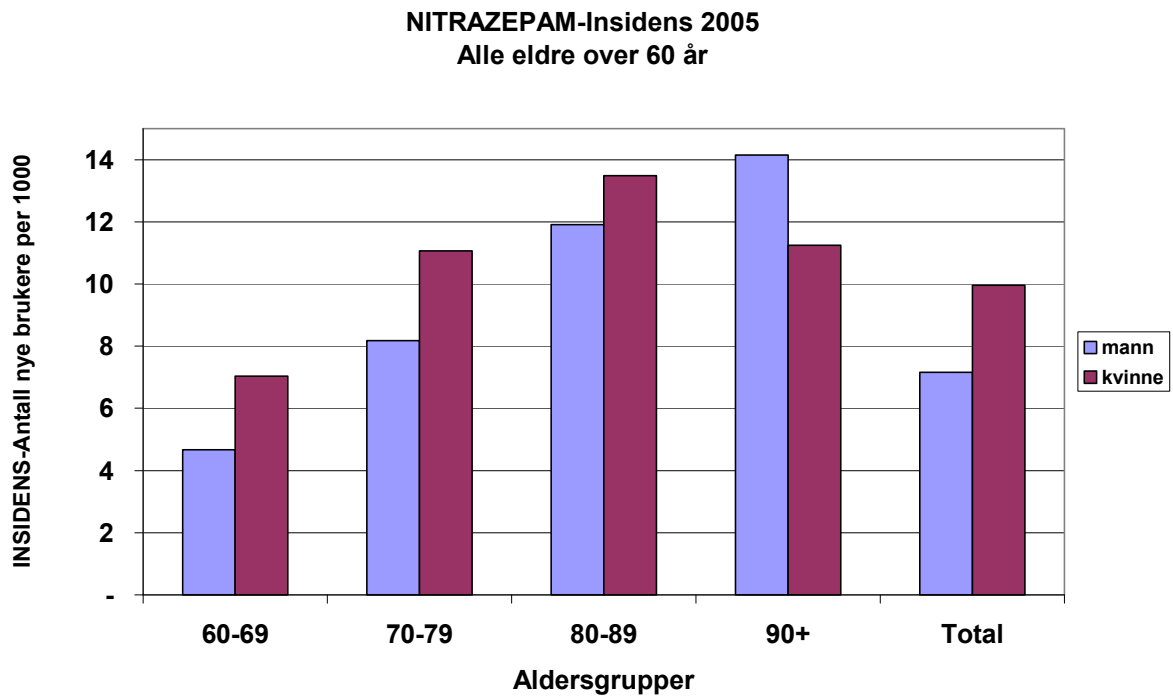
Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Månedsinvidensen for de ulike aldersgruppene viser en tendens til at det er større andel førstegangsuttak av hypnotika i vintermånedene enn resten av året. Juli er en bunnmåned for nye uttak av hypnotika og sedativa.

Nitrazepam (N05CD02)

Av befolkningen fra 60 år og oppover var 5 007 kvinner (1,0 %) og 2 927 menn (0,7 %) nye brukere av nitrazepam i 2005.

Nitrazepam har økende insidens fra laveste insidens for 60-69 års aldersgruppe og opp mot 80-89 års aldersgruppe, med en viss overvekt av kvinnelige nye brukere. Over 90 år er det derimot mennene som dominerer, med en fortsatt økt insidens, mens insidensen for kvinner over 90 år har redusert insidens i forhold til foregående aldersgruppe.



Figur 4.19: Nitrazepam, ettårsinsidens per 1000 innbyggere, alders- og kjønnsfordelt.

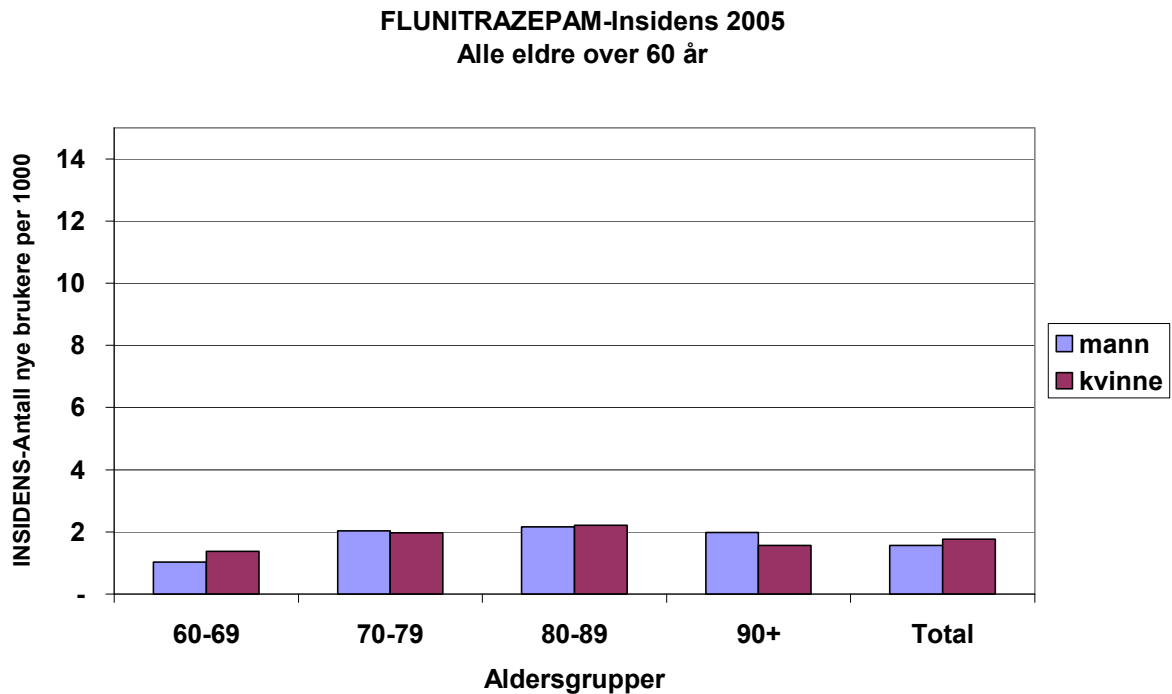
Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Flunitrazepam (N05CD03)

Av befolkningen fra 60 år og oppover var 912 kvinner (1,8 nye brukere per 1000 innbyggere) og 645 menn (1,6 nye brukere per 1000 innbyggere) nye brukere av flunitrazepam i 2005.

I gruppa 60-69 år er insidensen størst for kvinner. I gruppene 70-79 og 80-89 er det ganske jevnt mellom kjønnene. Mens for gruppa over 90 år er det mennene som har størst insidens.

I forhold til det andre benzodiazepinhypnotikumet, nitrazepam, som er et B-preparat, er insidensen mye lavere for flunitrazepam som er i reseptgruppe A.



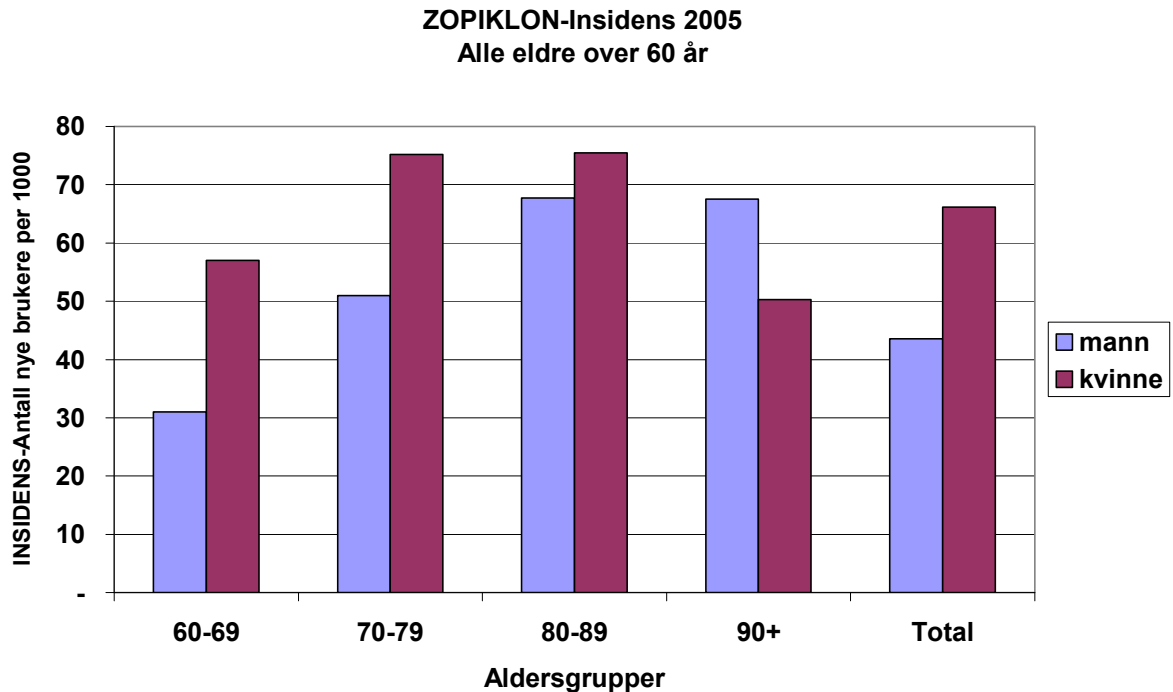
Figur 4.20: Flunitrazepam, ettårsinsidens per 1000 innbyggere, alders- og kjønnsfordelt.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Zopiklon (N05CF01)

Av befolkningen fra 60 år og oppover var 27 848 kvinner (6,6 %) og 16 194 menn (4,4 %) nye brukere av zopiklon i 2005.

For 60-69 åringer og 70-79 åringer er det størst andel kvinner blant de nye brukerne. For 80-89-åringene er det omtrent likt. Mens det for de eldste, de over 90 år, er det mennene som har størst andel nye brukere.



Figur 4.21: Zopiklon, ettårsinsidens per 1000 innbyggere, alders- og kjønnsfordelt.

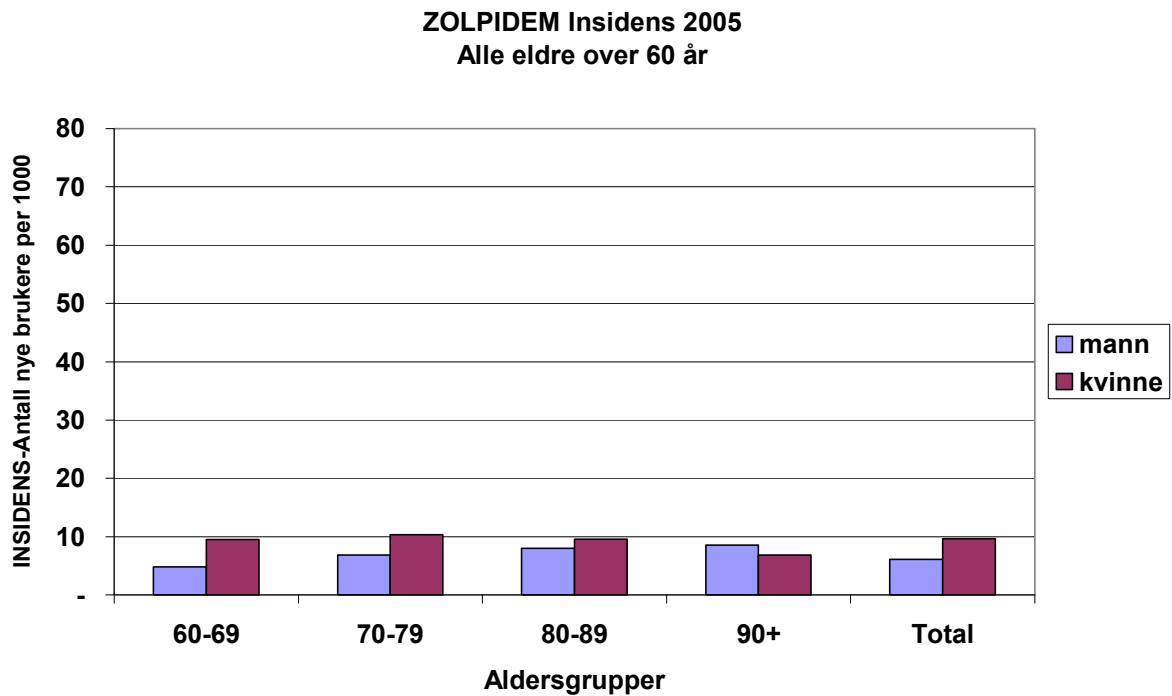
Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Zolpidem (N05CF02)

Av befolkningen fra 60 år og oppover var 4 941 kvinner (1,0 %) og 2 509 menn (0,6 %) nye brukere av zolpidem i 2005.

Flest insidente brukere finner vi for kvinner i de tre første aldersgruppene. For dem over 90 år er det flest mannlige insidente brukere.

Den høyeste insidensen for nye brukere av zolpidem kan vi i figuren under se at er for kvinner i alderen 70-79 år. Tallene viser at av alle kvinner mellom 70 og 79 år får litt over 1 % zolpidem for første gang i 2005.



Figur 4.22: Zolpidem, ettårsinsidens per 1000, alders- og kjønnsfordelt.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Andre hypnotika og sedativa (N05CM)

Grappa hypnotika og sedativa består av klometiazol og skopolamin (Se tabell 3). Denne gruppa har så lav insidens at det ikke er valgt å se på noen av disse legemidlene separat.

Av befolkningen fra 60 år og oppover var 759 kvinner (1,45 nye brukere per 1000) og 556 menn (1,33 nye brukere per 1000 innbyggere) nye brukere av hypnotika og sedativa i 2005.

4.3 Mengde utlevert i DDD per person per år

4.3.1 Anxiolytika

Diazepam

Gjennomsnittlig mengde diazepam per person per år var i 2004 108,5 DDD og i 2005 110,1 DDD. Medianen for begge årene var på 50 DDD. 90-percentilen er på 275 DDD i 2004 og 2005. Noe som betyr at den høyeste 10-prosenten gjennomsnittlig brukte nesten 1 DDD per døgn hele året. Den ene prosenten av diazepambrukere som brukte mest diazepam, stod for 6,4 % av forbruket både i 2004 og 2005.

Oksazepam

Medianen er for oksazepam var på 36 DDD både i 2004 og 2005, dette er under halvparten av gjennomsnittet, som var på 78,9 i 2004 og 79,2 i 2005. De 10 prosentene som fikk utlevert størst antall DDD per år, fikk i 2004 200 DDD og i 2005 205,1 DDD. Den ene prosenten av oksazepambrukerne som brukte mest oksazepam, stod for 7,0 % av forbruket både i 2004 og 2005.

Tabell 4.3: Totalt antall DDD per person i 2004 for eldre over 60 år.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	Diazepam (N05BA01)	Oksazepam (N05BA04)
n	74 438	57 059
Gjennomsnitt	108,5	78,9
Median	50	36
1-percentil	4	5
10-percentil	10	6
90-percentil	275	200
99-percentil	700	550

Tabell 4.4: Totalt antall DDD per person i 2005 for eldre over 60 år.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	Diazepam (N05BA01)	Oksazepam (N05BA04)
n	73 859	59 956
Gjennomsnitt	110,1	79,1
Median	50	36
1-percentil	4	5
10-percentil	10	6
90-percentil	275	205,06
99-percentil	700	550

4.3.2 Hypnotika og sedativa

Nitrazepam

For nitrazepam er det ingen stor økning fra 2004 til 2005. Også her er gjennomsnittet (209,93 i 2004 og 214,96 i 2005) høyere enn medianen (150 DDD for begge årene).

Maksimumsverdiene er på henholdsvis 4 800 og 5 000 DDD i 2004 og 2005. De 10 % største årlige utleveringene er på 400 (2004) og 420 (2005) DDD per person per år. Dette betyr at disse personene får ut gjennomsnittlig mer enn 1 DDD per dag. Den ene prosenten av nitrazepambrukerne som brukte mest nitrazepam, stod for 4,0 % av forbruket både i 2004 og 2005

Flunitrazepam

For flunitrazepam, som 1.januar 2003 ble omklassifisert fra reseptgruppe B til reseptgruppe A, har totalt antall DDD per person per år økt. Gjennomsnittet var på 229,6 og medianen på 180 for 2004, mens de tilsvarende tallene for 2005 var 246,7 og 190. Den ene prosenten av flunitrazepambrukerne som brukte mest flunitrazepam, stod for henholdsvis 4,3 % og 4,4 % av forbruket i 2004 og 2005. Antall brukere og totalt antall DDD har gått ned, mens gjennomsnittlig antall DDD per bruker har gått opp.

Zopiklon

For zopiklon har gjennomsnittlig DDD økt fra 2004 til 2005. Gjennomsnittlig antall DDD var 183,2 i 2005. Medianen var 130 DDD. De 10 % som brukte minst og mest, hadde begge år et uttak på henholdsvis 40 og 200 DDD per person per år. Maksimumsverdien for totalt antall DDD per person per år er for zopiklon 7 500 DDD i 2005, noe som tilsvarer ca 20 DDD per døgn. Den ene prosenten av zopiklonbrukerne som brukte mest zopiklon, stod for 4,1 % av forbruket både i 2004 og 2005.

Zolpidem

Både gjennomsnittet og medianen har økt med omtrent 10 DDD fra 2004 til 2005. Noe som tyder på at gjennomsnittlig forbruk per bruker har økt. 1-percentilen viser at den ene prosenten av zolpidembrukerne som har brukt minst dose i både 2004 og 2005 har hentet ut 5 DDD. Tilsvarende for de 10 % som bruker minst er tallet 15 DDD. Den ene prosenten som brukte mest, brukte henholdsvis 730 og 741,7 DDD i 2004 og 2005. De med 10 % høyest forbruk brukte 360 DDD i 2004 og 395 DDD i 2005. Maksimumsverdien her er svært stor. Den personen som hentet ut flest definerte døgndoser på apoteket i 2005 hentet ut 15 140 doser, noe som tilsvarer over 40 DDD per døgn. Den ene prosenten av zolpidembrukerne som brukte mest zolpidem, stod for henholdsvis 5,6 % og 5,2 % av forbruket i 2004 og 2005.

Z-hypnotika

For både zopiklon og zolpidem har både antall brukere, gjennomsnittlig antall DDD per bruker per år og dermed også totalt antall DDD for eldre økt.

Tabell 4.5: Totalt antall DDD i 2004 for eldre ≥ 60 år.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	Benzodiazepiner		Benzodiazepinlignende	
	Nitrazepam (N05CD02)	Flunitrazepam (N05CD03)	Zopiklon (N05CF01)	Zolpidem (N05CF02)
n	28 368	10 413	147 666	14 733
Gjennomsnitt	209,9	229,6	177,8	130,6
Median	150	180	120	60
1-percentil	10	10	6,67	5
10-percentil	40	30	20	15
90-percentil	400	460	400	360
99-percentil	840	990	734,5	730
#DDD totalt	5954443,2	2 390 824,8	26252061,5	1924129,8

Tabell 4.6: Totalt antall DDD i 2005 for eldre ≥ 60 år.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	Benzodiazepiner		Benzodiazepinlignende	
	Nitrazepam (N05CD02)	Flunitrazepam (N05CD03)	Zopiklon (N05CF01)	Zolpidem (N05CF02)
n	27 557	8 498	158 087	16 582
Gjennomsnitt	215,0	246,7	183,2	142,8
Median	150	190	130	70
1-percentil	10	10	6,67	5
10-percentil	30	30	20	15
90-percentil	420	490	400	395
99-percentil	850	1080	760	741,7
#DDD totalt	5924755,0	2 096 456,6	28961538,4	2367909,6
Endring i DDD fra 04	29688,2	294368,2	-2709476,9	-443779,8

Tabell 4.7: Antall DDD som gikk direkte til bruker og til institusjon i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, internløsning

	Direkte til bruker ≥ 60 år [DDD]	Til institusjon [DDD]
Diazepam	8 134 246	988 174
Oksazepam	4 746 703	1 292 676
Nitrazepam	5 923 722	674 472
Flunitrazepam	2 096 202	221 288
Zopiklon	28 962 881	4 006 380
Zolpidem	2 367 418	218 103
Anxiolytika	14 077 658	2 885 657
Hypnotika og sedativa	39 418 706	5 613 912

Tabell 4.7 viser antall DDD som henholdsvis gikk til institusjon og direkte til brukere ≥ 60 år i 2005. Tallene for bruk i institusjoner inkluderer rekvisisjoner til både sykehus og sykehjem.

4.4 Mengde utlevert i DDD per forskrivning

4.4.1 Anxiolytika

Verdiene for antall definerte døgndoser per forskrivning av anxiolytika er svært like for 2004 og 2005.

I 2005 var medianen på 25 DDD for diazepam. De 10 prosentene som fikk flest DDD forskrevet (90-percentilen) fikk dobbelt så mange DDD per forskrivning, og den ene prosenten som fikk mest fikk 4 ganger så mye (100 DDD).

Av oksazepam fikk brukerne et lavere gjennomsnittlig antall DDD enn det de som fikk diazepam gjorde. Gjennomsnittlig antall DDD for oksazepam var på 19,6 DDD (median 18 DDD). 90-percentilen fikk 30 DDD, mens den ene prosenten som fikk mest fikk dobbelt så mange DDD som dette.

Tabell 4.8: Antall DDD per forskrivning av anxiolytika i 2004.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	Diazepam (N05BA01)	Oksazepam (N05BA04)
#forskrivninger	268 509	232 796
Gjennomsnitt	31,8	20,2
Median	25	20
1-percentil	4	2,8
10-percentil	10	5
90-percentil	50	30
99-percentil	100	60

Tabell 4.9: Antall DDD per forskrivning av anxiolytika i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	Diazepam (N05BA01)	Oksazepam (N05BA04)
#forskrivninger	257 217	241 982
Gjennomsnitt	31,6	19,6
Median	25	18
1-percentil	4	2,8
10-percentil	10	5
90-percentil	50	30
99-percentil	100	60

4.4.2 Hypnotika og sedativa

I motsetning til det som var tilfelle for anxiolytika, var det for hypnotika og sedativa noen forandringer fra 2004 til 2005. Særlig gjelder dette flunitrazepam.

Antall forskrivninger av flunitrazepam gikk ned med 13 % fra 2004 til 2005. Medianen gikk ned fra 45 DDD i 2004 til 30 DDD i 2005, mens gjennomsnittet kun ble redusert med 1,4 DDD.

For det andre benzodiazepinhypnotikumet, nitrazepam, er tallene stabile. I 2005 var gjennomsnittet på 62,5 og medianen på 50. De 10 % som fikk størst mengde per utlevering fikk 100 DDD.

For z-hypnotika har antall brukere økt. Zopiklon har fått 37 000 flere brukere og zolpidem har fått 5 000 flere brukere fra 60 år og oppover.

For zopiklon er gjennomsnittlig antall DDD per forskrivning 53 DDD og medianen på 30 DDD per forskrivning i 2005. Zolpidem hadde et gjennomsnitt på 47 DDD og en median på 30 DDD.

Tabell 4.10: Antall DDD per forskrivning av hypnotika og sedativa i 2004.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	Benzodiazepiner		Benzodiazepinlignende	
	Nitrazepam (N05CD02)	Flunitrazepam (N05CD03)	Zopiklon (N05CF01)	Zolpidem (N05CF02)
#forskrivninger	94 157	47 059	509 124	45 150
Gjennomsnitt	64,8	52,6	53,4	44,8
Median	50	45	30	30
1-percentil	7	5	6,67	5
10-percentil	20	10	20	10
90-percentil	100	90	100	100
99-percentil	100	150	100	100

Tabell 4.11: Antall DDD per forskrivning av hypnotika og sedativa i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	Benzodiazepiner		Benzodiazepinlignende	
	Nitrazepam (N05CD02)	Flunitrazepam (N05CD03)	Zopiklon (N05CF01)	Zolpidem (N05CF02)
#forskrivninger	94 741	40 955	546 410	50 327
Gjennomsnitt	62,5	51,2	53,0	47,0
Median	50	30	30	30
1-percentil	7	5	6,67	5
10-percentil	14	10	14	14
90-percentil	100	90	100	100
99-percentil	100	150	100	100

4.5 Antall utleveringer fra apotek

Andelen som hentet ut de studerte legemidlene kun 1 gang i løpet av 2005 strekker seg fra 22 % (flunitrazepam) til 40 % av brukerne (diazepam og zolpidem).

Tabell 4.12: Andel brukere som kun fikk 1 utlevering av angitt substans fra apotek i løpet av 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Substans	Andel brukere som fikk kun 1 utlevering
Diazepam	40 %
Oksazepam	35 %
Nitrazepam	32 %
Flunitrazepam	22 %
Zopiklon	30 %
Zolpidem	40 %

4.6 Komedikasjon

Resultatene som blir presentert i denne delen omhandler samtidig bruk, med fokus på benzodiazepinansiolytika.

Samtidig bruk beskrives her ut fra de mest ytterliggende definisjonene av komedikasjon. (Se ”3. Materialer og metode”).

Først ser vi på den videste definisjonen, ”possibly concurrent medication” (mulig overlappende bruk)(20). Her defineres samtidig bruk med at legemidlene er hentet ut av samme pasient samme år. Gruppene som er blitt analysert for samtidig bruk er: benzodiazepinansiolytika sammen med henholdsvis andre benzodiazepinansiolytika, benzodiazepinhypnotika, benzodiazepinlignede midler (z-hypnotika) og til sist ulike grupper av andre substanser i ATC-gruppe N.

Deretter ser vi på den strengeste definisjonen, ”co-prescribing”. ”Co-prescribing” (20) definerer samtidig bruk med at legemidlene her utlevert samme dag og at de er utskrevet av samme lege. Det er i denne delen valgt å se på komedikasjon med diazepam.

4.6.1 "Possibly concurrent" bruk

Kombinasjon av ulike benzodiazepinansiolytika

Tabellen under viser en prosentvis oversikt over bruk av flere ulike benzodiazepinansiolytika i løpet av 2005 for eldre over 60 år.

Som vi ser av tabellen hentet mer enn 8 % (6 174 personer) av alle diazepambrukere også ut oksazepam i 2005. 295 brukere (0,4 %) av diazepam hentet også ut alprazolam. Tallene for oksazepam var ganske like, her hentet over 10 % (6 174 personer) ut diazepam og 0,5 % (323 brukere) alprazolam i tillegg.

Alprazolambrukerne derimot skiller seg ut med en høyere andel komedikasjon. Av disse fikk hele 44 % (526 av de 1 189 brukerne) enten diazepam eller oksazepam i tillegg til sin alprazolam. Nesten 8 % (94 personer) fikk begge de to andre substansene i tillegg til alprazolam.

Kjønnsforskjellene (som angitt i tabell 4.13) er små, men i de fleste tilfeller er andelen kvinner som fikk de ulike kombinasjonene av benzodiazepinansiolytika litt høyere. Størst er forskjellen blant alprazolambrukerne, der kvinnene ligger opp mot 4,5 prosentpoeng over mennene.

Tabell 4.13: Samtidig bruk av ulike benzodiazepinansiolytika i 2005 [%], kjønnsdelt (menn/kvinner).

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

♂♀	Diazepam	Oksazepam	Alprazolam	Begge de andre
Diazepambrukere (n=73 859)		8,4 (7,6/ 8,7)	0,40 (0,4/0,4)	8,63 (7,9/ 8,9)
Oksazepambrukere (n=59 956)	10,3 (10,0/10,4)		0,5 (0,6/ 0,5)	10,7 (10,5/10,8)
Alprazolambrukere (n=1189)	24,8 (23,5 /25,4)	27,3 (24,3 / 28,8)		44,2 (41,2/ 45,7)

Benzodiazepinansiolytika sammen med benzodiazepinhypnotika

I tabell 4.14 presenteres andelen brukere av ulike benzodiazepinansiolytika som får ulike benzodiazepinhypnotika samme år (2005).

For både diazepambrukerne, oksazepambrukerne og alprazolambrukerne hentet mellom 7 og 8 % ut nitrazepam, og rundt 2,5 % hentet ut flunitrazepam. Omtrent 1/10 av de som brukte benzodiazepinansiolytika brukte også minst et benzodiazepinhypnotika i 2005.

Spesielt for flunitrazepam er det at det her er størst andel mannlige brukere som kombinerer med benzodiazepinansiolytika. Forskjellen på kjønnene er på under ½ prosentpoeng.

Tabell 4.14: Samtidig bruk av benzodiazepinansiolytika med benzodiazepinhypnotika i 2005 [%], kjønnsdelt (menn/kvinner).

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

♂♀	Nitrazepam	Flunitrazepam	Minst en av dem
Diazepambrukere (n=73 859)	7,6 (7,1/7,8)	2,6 (2,9/2,5)	9,9 (9,6/10,1)
Oksazepambrukere (n=59 956)	7,1 (6,9/7,1)	2,2 (2,4/2,1)	9,0 (9,1/9,0)
Alprazolambrukere (n=1189)	7,9 (9,0/7,4)	2,8 (3,6/2,4)	10,4 (12,3/9,5)

Benzodiazepinansiolytika sammen med benzodiazepinlignende midler

Av alle eldre som hentet ut det beroligende middelet diazepam på et apotek i 2005, hentet over 1/3 også ut sovemedisinen zopiklon (se tabell 4.15). 4,4 % (3 259 personer) av alle eldre som fikk diazepam i 2005 fikk også zolpidem. Zopiklon og zolpidem er de to z-hypnotikaene (ATC-nummer N05CF) som er registrert i Norge.

Av oksazepambrukerne fikk 37,9 % (22 724 personer) zopiklon, og 4,3 % (2 593 personer) zolpidem.

For alprazolambrukerne var andelen uttak i løpet av samme år (2005) 37,1 % (441 personer) zopiklon, og 6,9 % (82 personer) zolpidem.

Ca 40 % av de som bruker benzodiazepinansiolytika har også brukt zopiklon og/eller zolpidem i 2005.

Kvinnedominansen når det gjelder andelen ”possibly concurrent medication” av benzodiazepinansiolytika med z-hypnotika er større enn det vi ser med de andre kombinasjonene. Forskjellen er størst for alprazolambrukerne, der differansen mellom menn og kvinner er over 10 prosentpoeng ved bruk av minst et z-hypnotika i tillegg.

Tabell 4.15: Samtidig bruk av benzodiazepinansiolytika med benzodiazepinlignende midler (z-hypnotika) i 2005 [%], kjønnsdelt (menn/kvinner).

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

♂♀	Zopiklon	Zolpidem	Minst en av dem
Diazepambrukere (n=73 859)	34,8 (30,6 / 36,6)	4,4 (4,0 / 4,6)	37,8 (33,2 / 39,7)
Oksazepambrukere (n=59 956)	37,9 (36,3 / 38,5)	4,3 (3,9 / 4,5)	40,6 (38,7 / 41,4)
Alprazolambrukere (n=1189)	37,1 (31,5 / 39,9)	6,9 (5,6 / 7,5)	41,3 (34,5 / 44,6)

Benzodiazepinansiolytika sammen med andre substanser i ATC-gruppe N

Tabell 4.16 viser andelen komedikasjon mellom benzodiazepinansiolytika og andre substanser og grupper i ATC-gruppe N. Komedikasjon er her som nevnt, "possibly concurrent medication", det vil si uttak av henholdsvis diazepam, oksazepam eller alprazolam og andre legemidler innenfor samme kalender år, i dette tilfellet 2005.

Nesten 8 av 10 diazepambrukere over 60 år (57 428 personer) hentet i 2005 også ut et annet legemiddel i ATC-gruppe N. Hvis ansiolytika og hypnotika/sedativa ekskluderes fra gruppa i tillegg til diazepam, var "possibly concurrent" forskrivning mellom diazepam og de resterende legemidler i gruppe N på 65 % (48 034 personer) i løpet av året 2005.

For diazepam er bruk av opioider i løpet av samme år (2005) på nesten 40 %. Diazepam kombineres for nesten 1/3 av brukerne med henholdsvis psykoanaleptika (21 450 brukere) og antidepressiva (20 975 brukere). Lavest andel kombinasjoner med diazepam er det for demensmidler på 1,2 % (914 personer).


Av oksazepambrukerne tok nesten 7 av 10 (40 212 brukere) ut andre legemidler i gruppe N (eksklusive ansiolytika og hypnotika/sedativa). Nesten 35 % (20 735 personer) fikk antidepressiva og over 1/3 (20 853 personer) fikk opioider samme år som de hentet oksazepam.

Nesten 80 % (950 personer) av alprazolambrukerne fikk andre legemidler i gruppe N (ekskl. ansiolytika og hypnotika/sedativa). Nesten 40 % (457 personer) fikk opioider og over 60 % (729 personer) fikk antidepressiva.

Den største prosentandelen komedikasjon finner vi hos kvinner i alle grupper, bortsett fra antiparkinsonmidler, antiepileptika og midler for demens. Særlig for kombinasjon med antidepressiva og opioider ligger kvinner høyere enn menn.

Tabell 4.16: Samtidig bruk av benzodiazepinanxiolytika og andre legemidler i ATC-gruppe N i 2005 [%], kjønnsdelt (menn/kvinner):

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	N	N	N06	N04	N03	N06A	N06D	N05A	N02A
	ALLE ANDRE**	ANDRE*	PSYKO- ANAL- EPTIKA	ANTI- PARKIN- SON MIDLER	ANTI- EPILE- PTIKA	ANTI- DEPRES- SIVA	MIDLER MOT DEMENS	ANTI- PSYKOTIKA	OPIOIDER
 Diazepam-brukere (n=73 859)	77,8 (73,6/79,5)	65,0 (61,8/66,4)	29,0 (24,9/30,8)	1,7 (2,2/1,5)	5,7 (6,7/ 5,2)	28,40 (24,1/30,2)	1,2 (1,3/1,2)	10,7 (10,4/10,8)	39,6 (38,5/40,1)
Oksazepam brukere (n=59 956)	79,4 (77,1/80,2)	67,1 (64,5/68,1)	36,0 (32,5/37,5)	1,9 (2,4/1,8)	5,9 (6,8/5,5)	34,6 (30,6/36,1)	2,9 (3,2/2,8)	13,2 (13,7/13,0)	34,8 (33,6/35,2)
Alprazolam brukere (n=1189)	89,2 (83,6/92,0)	79,9 (72,6/83,5)	62,1 (54,2/65,9)	2,2 (2,1/2,3)	10,9 (13,3/9,7)	61,3 (53,2/65,3)	1,8 (1,8/1,8)	23,3 (24,0/22,9)	38,4 (33,0/41,1)

* Andre legemidler i gruppe N; betyr alle andre legemidler i gruppe N, enn z-hypnotika, benzodiazepinanxiolytika og -hypnotika/sedativa. Altså alle unntatt ATC-gruppe N05CF, N05CD og N05BA.

** Alle Andre enn henholdsvis diazepam, oksazepam og alprazolam

Andel brukere som får et annet benzodiazepin minst en gang

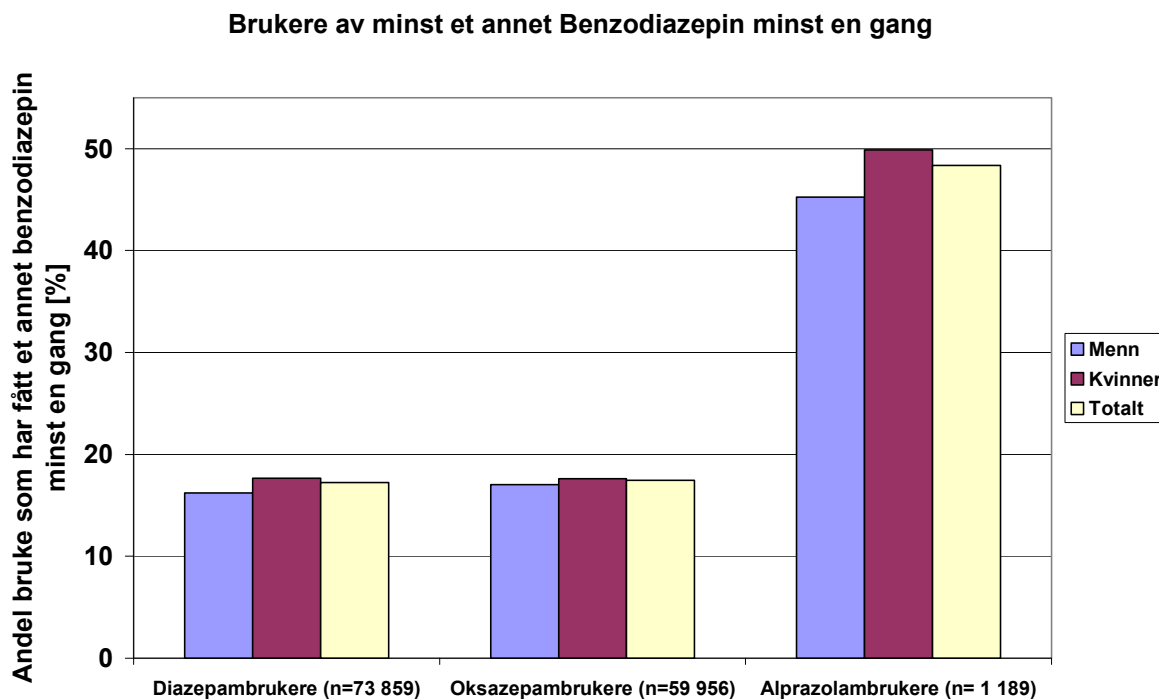
Som vist i figur 4.23 og figur 4.24 fikk 16,2 % (3 560 menn) av de mannlige og 17,7 % (9 176 kvinner) av de kvinnelige brukerne av diazepam (n=73 859) et annet benzodiazepin minst en gang i 2005.

Oksazepambrukerne ligger i det samme området, med tilsvarende tall på 17,0 % (2 832 personer) for menn og 17,6 % (7 636 personer) for kvinner.

For de 1 189 alprazolambrukerne er tallene høyere. Nesten halvparten av disse brukte også et annet benzodiazepinderivat i 2005. Andelen er litt høyere for kvinner enn for menn, med 49,9 % (398 personer) mot 45,3 % (177 personer).

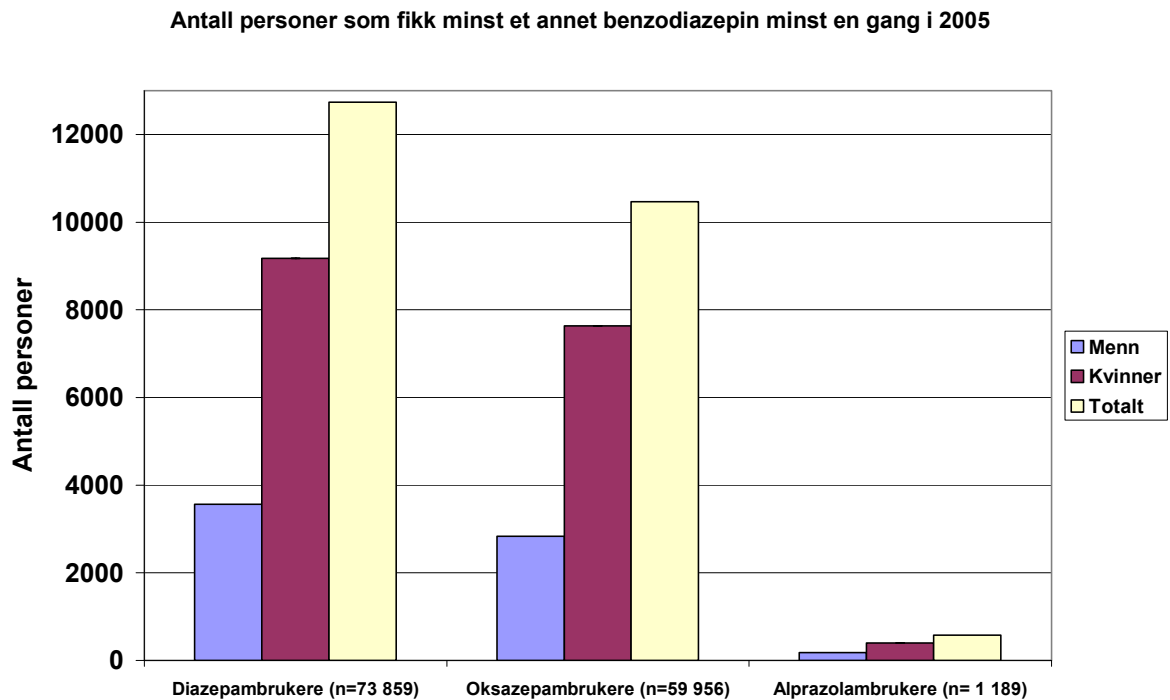
Figur 4.23: Andel brukere som fikk minst et annet benzodiazepinderivat minst en gang i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt



Figur 4.24: Antall personer som fikk minst et annet benzodiazepin minst en gang i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt



Tabell 4.17: Brukere av minst et annet benzodiazepin minst en gang i løpet av 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	Menn [95 % KI]	Kvinner [95 % KI]	Totalt[95 % KI]
Diazepambrukere (n=73 859)	16,2 % [15,7-16,7]	17,7 % [17,4-18,0]	17,2 % [17,0-17,5]
Oksazepambrukere (n=59 956)	17,0 % [16,5-17,6]	17,6 % [17,3-18,0]	17,5 % [17,2-18,0]
Alprazolambrukere (n= 1 189)	45,3 % [40,3-50,4]	49,9 % [46,4-53,4]	48,4 % [45,5-51,2]

HOVEDBRUKERE (Antall personer)	Menn	Kvinner	Totalt
Diazepambrukere	21958	51901	73859
Oksazepambrukere	16616	43340	59956
Alprazolambrukere	391	798	1189

BRUKERE AV KOMBINASJON	Menn	Kvinner	Totalt
Diazepambrukere	3560	9176	12736
Oksazepambrukere	2832	7636	10468
Alprazolambrukere	177	398	575

4.6.2 "Co-prescribing"

Angående komedikasjon har vi til nå sett på de som bruker ulike substanser samtidig det samme året. Vi vil nå se på komedikasjon ut fra den strengeste definisjonen, nemlig "co-prescribing". Dette innebærer at substansen er utlevert fra apoteket samme dag og i tillegg er utskrevet av samme lege. Fokus for disse analysene vil være benzodiazepinanxiolytikumet diazepam.

Resultatet av analysene vises i tabell 4.18. 7 % av diazepambrukerne (5 164 personer) fikk et annet benzodiazepinderivat utlevert på samme dato, utskrevet av samme lege i 2005. 3,4 % fikk denne kombinasjonen kun 1 gang. 3 personer fikk kombinasjonen over 50 ganger. Flest antall "co-prescribing" av de tre hadde en person som fikk kombinasjonen 78 ganger. 0,4 % av personene (313 personer) fikk utlevert legemidlet samme dag, forskrevet av samme lege, 10 ganger eller mer i løpet av kalenderåret. 22 % av diazepambrukerne (16 240 personer) over 60 år fikk utlevert z-hypnotika (de benzodiazepinlignende midlene zopiklon og zolpidem) samme dag utskrevet av samme lege minst en gang i løpet av 2005. 11,2 % (8 292 personer) hentet ved et enkelt tilfelle ut både diazepam og hypnotika samme dato foreskrevet av samme lege. 471 eldre brukere (0,6 %) hentet ut dette 10 ganger eller mer, altså nesten månedlig. 4 brukere hentet ut kombinasjonen over 40 ganger. Den ene personen som fikk utlevert denne kombinasjonen flest ganger, fikk det 50 ganger i løpet av 2005.

I overkant av 4 % (3 044 personer) av dem som hentet ut diazepam, fikk også utlevert et antidepressivum samme dag fra samme lege ved ett eller flere tilfeller. 2,4 % (1 765 personer) fikk kombinasjonen kun en gang i løpet av 2005. 91 personer (0,1 %) fikk kombinasjonen 10 ganger eller mer.

Tabell 4.18: Diazepam sammen med andre legemidler uthentet samme dag og utskrevet av samme lege ("co-prescribing").

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

DAZEPAM+ →	BENZODIAZEPINDERIVATER*	Z-HYPNOTIKA	ANTIDEPRESSIVA			
(n= 73 859)						
Antall ganger kombinert ↓	n	%	n	%	n	%
0	68695	93,0	57619	78,0	70815	95,9
1	2482	3,4	8292	11,2	1765	2,4
2	928	1,3	3257	4,4	593	0,8
3	547	0,7	1751	2,4	312	0,4
4	361	0,5	1021	1,4	143	0,2
5 - 9	533	0,7	1432	1,9	140	0,2
10+	313	0,4	471	0,6	91	0,1

*=flunitrazepam, nitrazepam og oksazepam, alprazolam og midazolam

5 Diskusjon

5.1 Metodologiske forhold

5.1.1 Reseptregisteret

For å se på fordeler og ulemper med bruk av Reseptregisteret, kan vi sammenligne denne metoden med andre typer farmakoepidemiologiske studiedesign.

Fordelene med farmakoepidemiologiske studier er mange. Reseptregisteret dekker hele Norges befolkning, dette gjør at vi unngår seleksjonsbias eller recallbias sammenlignet med tidligere norske helseundersøkelser med spørsmål om legemiddelbruk (Kilde: Anne Margrethe Hausken, personlig meddelelse). NorPD gir også fravær av informasjonsbias.

Registerforskning har også mange andre fordeler. Det gir informasjon som supplerer det som er tilgjengelig fra premarkeds studier og kan bedre kvantifisere insidens og prevalens av legemiddelbruk for hele befolkningen og for ulike undergrupper. Man kan se på om retningslinjene for bruk blir fulgt i den kliniske hverdagen.

Den største fordelen er minimaliseringa av studiekostnader og tidsforbruk for å fullføre studien.

En av ulempene ved bruk av registerepidemiologi er den interne validiteten, at utlevert medisin ikke betyr det samme som inntatt medisin. Bruk av reseptregistre har sine fordeler i forhold til forskning på grunnlag av informasjon fra allmennpraksis(61). Utskrevet er ikke det samme som utlevert, og etter denne feilkilden, kalt primær non-compliance, mangler også steget fra utlevert til inntatt legemiddel.

En annen ulempe med bruk av NorPD er at data på legemiddelbruk på sykehus og sykehjem ikke er tilgjengelig på individnivå. Dette er av spesielt stor betydning i denne studien, da den omhandler eldre, og disse er de mest hyppige brukere av slike institusjoner. Et eksempel på dette er at over 1/3 av nordmenn fra 90 år og oppover bodde på institusjon i 2005(10). Et annet eksempel er at andelen anxiolytika som går til institusjon er 1/5 av den mengden som utleveres direkte fra apotek til brukere ≥ 60 år (2).

Ved beregning av insidens er nye brukere definert som dem som ikke har fått foreskrevet legemidler foregående år. Dette gjør at vi ikke kan se på insidensen for 2004, siden Reseptregisteret ikke går lengre tilbake enn 1.1.2004.

At opplysningene i Reseptregisteret ikke går lengre tilbake enn 1.1.2004, gjør også at vi ikke kan følge individene lengre tilbake enn dette.

En annen potensiell svakhet er mangelen på registrering av diagnose og alvorlighetsgrad i Reseptregisteret. I noen tilfeller kan refusjonspunktet være en grov angivelse av indikasjon. Men dette er ikke til hjelp i denne studien, da legemidlene som studeres her sjelden refunderes.

Gevinsten med opprettelsen av Reseptbasert legemiddelregister er at vi nå får mer kunnskap om hvordan legemidlene brukes blant annet fordelt på alder og kjønn, bruken over tid og hvordan ulike substanser blir brukt i kombinasjon. Denne kunnskapen kan brukes til å fremme riktig legemiddelbruk(83).

Tabell 5.1: Fordeler og ulemper med NorPD.

FORDELER	ULEMPER
Sjeldne utfall kan studeres	Validitet av diagnostisk informasjon
Bedre informasjon enn fra selvrapporing om bruk	Vet ikke om eller når medisinen blir tatt, bare at den blir hentet ut.
Studier kan ofte gjennomføres raskere og billigere	Inneholder ikke informasjon om bruk av reseptfrie legemidler
Representativ for hele populasjonen	Inneholder ikke info om bruk av legemidler på sykehus og sykehjem
Uten recall og intervjuer bias	Ikke egnet for å studere legemiddeleffekter der timing av legemiddelinntak er avgjørende.
Eliminerer primær non-compliance (forskjell mellom utskrevet og uthentet) i forhold til data fra allmennpraksis	Ikke informasjon om andre viktige variable (røyking, alkohol, fysisk aktivitet)
	Ikke info om laboratorievariable (BMI, kolesterol)

5.1.2 Analyser

Det ble ikke gjennomført signifikanstesting, da datamaterialet er så stort at dette ikke anses som relevant.

5.2 Diskusjon av hovedfunn

Prevalens og insidens for anxiolytika og hypnotika er høy for eldre over 60 år i 2005. For anxiolytika var prevalensen 14,4 % (n= 135 015) og insidensen 4,1 %. For hypnotika var prevalensen 22,1 % (n= 198 642) og insidensen 5,0 %. Høyest prevalens og insidens av anxiolytika hadde diazepam med en prevalens på 7,9 % og en insidens på 2,4 %. Av hypnotika var det zopiklon som hadde høyest prevalens og insidens, med henholdsvis 16,8 % og 5,6 %. Både insidensen og prevalensen for legemiddelgrupper og enkeltstoffer er høy, noe som betyr både mange nåværende brukere og mange nye brukere.

Diazepam er den substansen som her er blitt studert mest detaljert. Det høye forbruket av denne substansen kan være noe påvirket av bruken ved andre indikasjoner enn som anxiolytikum. Diazepam brukes også blant annet som antikonvulsivum blant annet ved epilepsi.

Oppsiktsvekkende er også andelen komedikasjon. I studien er komedikasjon studert ut fra videste og smaleste definisjon, henholdsvis "possibly concurrent medication" og "co-prescribing". Komedikasjon forekommer ofte for den studerte populasjonen. Eksempelvis kan samtidig bruk av diazepam med z-hypnotika nevnes. Mulig overlappende bruk forekom hos nesten 4 av 10 diazepambrukere i 2005. I mer enn hvert 5. tilfelle var legemidlene utlevert samme dag og utskrevet av samme lege. Dette betyr at mellom 22,0 og 37,8 % av diazepambrukerne samtidig brukte z-hypnotika i 2005. Dette er høye tall.

Analysene fra Reseptregisteret viser også at diazepam forskrives hyppig og i store mengder. 90-percentilen for totalt antall DDD i 2005 var på 275 DDD, noe som tilsvarer daglige døgndoser til over $\frac{3}{4}$ av året. For antall DDD per forskrivning er 90-percentilen 50 DDD, et antall definerte døgndoser som tilsvarer nesten 2 måneders daglig forbruk.

Dette forbruksmønsteret er bekymringsverdig med henblikk på de negative effektene av de studerte legemidlene, som tilvenningsfare, motoriske og kognitive forstyrrelser på dagtid og økt risiko for fall hos eldre(18), for å nevne noen. Analysene av forbruksmønsteret for anxiolytika og hypnotika tyder også ut fra dette på at retningslinjene for bruk av anxiolytika og hypnotika kun kortvarig og i akutte situasjoner(17), ikke overholdes.

Angst er en komplisert lidelse i seg selv. Nyere behandling, som SSRIs, gir ofte en del bivirkninger i starten, og det tar et par uker før effekten inntreffer. I denne perioden kan både angst og søvnløshet øke(71). Kanskje kan dette være noen av de bakenforliggende årsakene til at det fortsatt forskrives store mengder benzodiazepiner, til tross for at det finnes andre alternativer.

5.2.1 Prevalens og insidens - forbruk av anxiolytika og hypnotika

Tabell 5.2: Oppsummering av prevalens og insidens.

	Prevalens [%]	Insidens [%]
Anxiolytika	14,4	4,1
Diazepam	7,9	2,4
Oksazepam	6,4	2,3
Hypnotika	21,1	5,0
Nitrazepam	2,9	0,9
Flunitrazepam	0,9	0,2
Zopiklon	16,8	5,6
Zolpidem	1,8	0,8

Tabell 5.3: Ulike ATC-gruppers prevalens for eldre ≥ 60 år og for hele den norske befolkningen, rangert i synkende rekkefølge.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt (www.reseptregisteret.no)

ATC-kode	Prevalens per 1000 (60+)	ATC-kode	Prevalens per 1000 (Alle i Norge)
C	561,4	J	255,06
N	459,4	N	241,27
B	371,6	R	235,43
J	326,6	M	192,55
M	301,8	C	176,32
R	286,9	G	142,9
A	282,1	D	124,78
S	185,0	S	121,98
D	169,6	A	118,06
G	154,4	B	104,32
H	144,6	H	66,36
L	30,7	P	17,79
P	18,7	L	12,01
V	2,2	V	1,73

Det er generell faglig enighet om at daglig bruk av benzodiazepiner i mer enn 3 - 4 måneder er uheldig, fordi terapeutisk medikamenteffekt ikke er dokumentert utover dette tidsrommet og fordi faren for toleranseutvikling og avhengighet øker med behandlingens lengde (13;84). Abstinenssymptomer kan forveksles med den opprinnelige indikasjonen for medisiner, og bli den direkte årsak til at pasienten tar neste tablett (84).

Trine Bjørner sier i sin artikkel "Hva er god behandling av angst i allmennpraksis" (71) at angstdiagnosen ofte stilles litt for "uspesifisert", at behandlingen blir for lite skreddersydd og

dermed forskrives benzodiazepiner så ofte som det gjøres, uten at nyere og bedre dokumentert behandling er forsøkt. Hun fortsetter med at: ”Mange pasienter argumenterer med at det er en fordel med benzodiazepiner fremfor SSRI, fordi medikamentet ikke må taes fast, men erfaringer viser at mange vil gli inn i et fast forbruk av benzodiazepiner med velkjente problemer med avhengighet.” Det påpekes også i artikkelen til Bjørner at det etter en tids benzodiazepinbruk utvikler seg stilletiende kontrakter mellom lege og pasient om fast forskrivning. Disse kontraktene medvirker ofte til å opprettholde et fast forbruk uten at bruken evalueres.

Prevalens

Prevalensen for anxiolytikabruk hos personer fra 60 år og oppover var på 14,3 % i 2005(2). Dette er en høyere andel enn for nordmenn i 40 åra, som samme år hadde en prevalens på 6,4 %. For hypnotika var prevalensen for dem fra 60 år og oppover 21,1 %, mot 7,8 % (2) for personer i 40 åra. For både anxiolytika og hypnotika/sedativa er altså andelen brukere over dobbelt så høy som for normalbefolkningen. Hadde man definert eldre som dem over pensjonsaldrene, tyder de aldersdelte tallene på at prevalensen for bruk i begge gruppene ville vært enda høyere.

Blant anxiolytika (prevalens = 14,4 %) er det ganske lik prevalens for de to benzodiazepinanxiolytikaene diazepam og oksazepam. Diazepam er litt større med en prevalens på 8 %. Kanskje ikke så høyt et tall hvis en tenker på at angstsymptomer er blant de hyppigst forekomne symptomer i allmennpraksis. Men vi må også huske at benzodiazepiner ikke lenger er et førstevalg i behandlinga av angst(17) og at angst hos eldre ofte er et delsymptom fra en annen lidelse og at bakenforliggende årsak bør behandles.

Mer enn hver 5. eldre person i Norge brukte et hypnotikum i 2005. Zopiklon er den substansen med høyest insidens og prevalens. 17 % av alle eldre ≥ 60 år fikk utlevert denne substansen. At det er et benzodiazepinlignende middel som er det mest forskrevne hypnotikumet er etter retningslinjene. Om forbruket av hypnotika burde vært så høyt som det er i denne populasjonen er mer usikkert.

Blant de benzodiazepinlignende preparatene er zolpidem en lillebror i forhold til zopiklon, der den totale prevalensen er omtrent 10 ganger så høy for zopiklon. At zopiklon har høyest prevalens av de benzodiazepinlignende hypnotikaene er et særnorsk fenomen. I de fleste andre land er det zolpidem som dominerer.

Prevalensen for dem over 90 år skiller seg i noen tilfeller litt ut. Det er i den forbindelse viktig å huske at, som tidligere omtalt, en stor andel av disse bor på institusjon, noe som medfører at vi ikke har kontroll over deres bruk av legemidler på individnivå.

Prevalensen er høyest for kvinner for alle substanser og for de aller fleste aldersgrupper, den samme trenden finner man også i andre vestlige land(12;85). Resultatene viser så høy prevalens som over 1/4 for kvinner mellom 80 og 89 år. Hvis brukere på institusjon hadde vært inkludert, ville nok tallet vært enda høyere.

Årsaken til redusert prevalens fra 2004 til 2005 for flunitrazepam er trolig at substansen ble flyttet fra reseptgruppe B til reseptgruppe A i fra 1. januar 2003. Strengere kontroll og mer omstendelige utskrivningsprosedyrer kan være med på å redusere forskrivningen til nye pasienter. Dette vil dermed kanskje medføre en reduksjon også nå, noen år etter at dette tiltaket ble satt inn.

BEDNURS(44) er en tidligere norsk studie på området det er naturlig og sammenlignende resultatene i denne studien med. Som her, har Ruths tatt for seg bruken av psykoleptika blant eldre. Til tross for at populasjonen i BEDNURS er eldre og sykere (sykehjems pasienter) enn de vi ser på her, er prevalenstallene for bruk av ulike grupper psykoleptika ganske like. For eksempel ble det funnet en prevalens på 22 % for bruk av benzodiazepinhypnotika og -anxiolytika (tall innsamlet fra november 1996 til januar 1998), mens vi i tallene fra Reseptregisteret for 2005 fant en prevalens på 14,4 % for anxiolytika og 21,1 % for hypnotika.

Fylkesdelt prevalens

I NOU fra 1999 skriver Kari Furu: ”Det er store forskjeller mellom fylkene i forbruk av psykofarmaka. Finnmark har i alle år ligget på 50 % av landsgjennomsnittet for hypnotika/sedativa og anxiolytika, mens Østfold og Agderfylkene har ligget 30-50 % over landsgjennomsnittet” (13). Fra Reseptregisteret ser vi at for 2005 var avviket noe lavere for Finnmark (30-40 %), for Østfold lå det innenfor dette området med om lag 1/3.

Fylkesforskjellene kan i noen studier delvis skyldes ulik alderssammensetning i de ulike fylkene. Men ulike terapitradisjoner og holdninger til legemiddelbruk i befolkningen antas også å være årsaker (13). I denne oppgaven ble det foretatt aldersjustering på den fylkesdelte prevalensen. Forskjellen før og etter aldersjustering var liten.

Fylkene med høyest (Oslo) og lavest (Sogn og Fjordane) prevalens for bruk av hypnotika og sedativa i 2005, har begge lignende bruksmønstre med hensyn på forholdet mellom kjønn og aldersgrupper. I alle grupper er uttaket av disse legemidlene høyere i Oslo enn i Sogn og Fjordane. Altså skrives det jevnt over ut mer til alle eldre aldersgrupper i Oslo.

Østfold (høyest prevalens for anxiolytikabruk) hadde en legedekning på 8,6 legeårsverk per 10 000 innbyggere(10), mens i Finnmark (lavest prevalens for anxiolytikabruk) var den på 14,1. I Oslo (høyest prevalens for hypnotikabruk) var legedekninga på 9,3 legeårsverk per 10 000 innbyggere, mens i Sogn og Fjordane (lavest prevalens for hypnotikabruk) var legedekninga på 11,1. Disse tallene viser en noe lavere legedekning i fylker med høy prevalens og motsatt.

Fylkesforskjellene for prevalens av anxiolytikabruk er tydelige. Dette er noe som går igjen i mange studier av legemiddelbruk i Norge. Mange har prøvd å finne årsakene til dette, men ingen har kommet opp med den ene riktige forklaringa. Hvis en skal spekulere litt på hvorfor det er fylkesforskjeller innenfor Norge, er det flere ting en kan dra inn. En ting er

legedekningen (legeårsverk per 10 000 innbyggere) som varierer fra fylke til fylke(86), men samvariasjonen med ulik prevalens er ikke tydelig. Til tross for Fastlegeordninga, er det grunn til å tro at befolkningen i noen fylker bytter lege oftere enn andre, blant annet på grunn av større utskiftning av leger noen steder. I den sammenheng kan en også lure på om noen fylker har flere allmennleger utdannet i andre land, med andre forskrivningsvaner. En annen forklaring man kan spekulere i er om menneskene er forskjellige i de ulike fylkene. Bakgrunnen(13) til finnmarkinger kan skille seg fra østfoldinger når det gjelder terskelen for å gå til lege eller for å ta medisiner.

Vest-Agder fylke lå i flere år før 1999 godt over landsgjennomsnittet for salg av legemidler i forskrivningsgruppe B(87). Det ble i perioden januar til og med oktober 1999 gjennomført et prosjekt for å redusere forskrivningen av vanedannende legemidler. 59 % av de allmennpraktiserende leger og privatpraktiserende spesialister i fylket deltok. Resultatet av prosjektet var at storforskriverne (> 4 000 DDD per måned) reduserte sin forskrivning med 8,5 % i løpet av perioden, resten av legene økte sin forskrivning med 2,1 % (det totale salget i Norge økte fra 1997-98 med 3 %). Store variasjoner mellom gruppa av storforskrivere som gjennomførte intervensjoner og de som ikke gjorde det ble observert. Vest-Agder ligger fortsatt over landsgjennomsnittet. Om prosjektet har ført til noen varig nedgang eller ikke kan vi ikke konkludere med her. Ikke alle leger i fylket var inkludert, man har ikke valgt ut et representativt utvalg av leger(87)og vi har ikke data fra Reseptregisteret fra før prosjektets start til å sammenligne med. Prosjektet førte til en reduksjon ved måletidspunktet, og kanskje er dette et virkemiddel som kan hjelpe.

Insidens

At utvaskingsperioden er satt til ett år skyldes delvis at Reseptregisteret ikke går lengre tilbake enn til 1.1.2004.

Årstidsvariasjonen for insidensen var som vist ganske lik for ansiolytika og hypnotika. En litt høyere andel førstegangsuttak på vinteren og lavest andel i juli. Den lave andelen i juli kan man kanskje tenke seg at skyldes ferietid på legekantoret.

Det er jevnt over flere insidente menn i høyere aldersgrupper for de omtalte substansene, en årsak til dette kan være at det er færre prevalente brukere fra yngre aldersgrupper, og at det dermed er flere potensielle nye brukere.

For de eldste eldre er insidensen for diazepambruk i 2005 høy. Det er også mange brukere i aldersgruppene under disse, noe som gjør at det er færre potensielle nye brukere. Dette kan få en til å undre seg på om en del av disse har vært på institusjon i 2004, og dermed vil en del av de insidente brukerne egentlig ikke være nye brukere.

Annet

Furu skriver i ”NOU 1999, Kvinner helse” at funn av en lav insidens og en høy prevalens tyder på at langtidsbruk er relativt vanlig(13). Dette er også tilfelle for både ansiolytika og hypnotikabruk i denne oppgaven. Prevalensen for ansiolytikabruk er på nesten 15 %, mens insidensen er rundt 4 %. For hypnotika er tilsvarende tall 21 % prevalente og ca 5 % insidente brukere. Dette til tross for at effekt av for eksempel benzodiazepiner ikke er dokumentert utover 3-4 måneders bruk (13), at sovemedisiner kun er registrert for korttidsbehandling, vanligvis under 2-4 uker(17) og at benzodiazepinansiolytika kun skal brukes for kortvarig avlastning i påvente av annen terapieffekt ved alvorlig angst (17).

Andre hypnotika og sedativa (N05CM) som består av skopolamin og klometiazol er lite omtalt i denne studien. Gruppen har få brukere, og i tillegg har substansene andre indikasjoner (som for eksempel reisesyke for skopolamin), tallene vil derfor ikke vise ren bruk som hypnotikum.

Andre land - prevalenssammenligning

Prevalensen i de ulike landene listet opp i tabellen under strekker seg fra 2,4 til 32 %. Tallene representerer blant annet litt ulike aldersgrupper og substanser og er derfor ikke direkte sammenlignbare. Ser vi litt på de grove trekkene ligger norske tall blant de laveste prevalensene.

Tabell 5.4: Prevalensen av benzodiazepinbruk i ulike land.

Land	Prevalens	Populasjon
Norge	16,2 % (2)	Prevalens for bruk av benzodiazepinderivater til eldre ≥ 60 år i 2005
Australia	17 % (8)	Prevalens for benzodiazepinbruk hos eldre
Canada	23 % (8)	Prevalens for benzodiazepinbruk hos eldre
	20 % (8)	60-69 år
	30 % (8)	> 80 år
Danmark	9,4 - 20,5 % (46)	Prevalens for bruk av benzodiazepinansiolytika til eldre ≥ 60 år i 2005. (Tall tilgjengelig i 5 års aldersgrupper, her angitt fra laveste til høyeste prevalens blant disse gruppene)
	2,4 – 9,8 % (46)	Prevalens for bruk av benzodiazepinhypnotika til eldre ≥ 60 år i 2005. (Tall tilgjengelig i 5 års aldersgrupper, her angitt fra laveste til høyeste prevalens blant disse gruppene)
Frankrike	32 % (8)	Prevalens for benzodiazepinbruk hos eldre
Irland	17 % (8)	Prevalens for benzodiazepinbruk hos eldre
USA	10,4 % (19)	Eldre som mottok ≥ 1 ansiolytika eller hypnotika/sedativa i 1999.

5.2.2 Mengde utlevert

Feil bruk av legemidlene analysert her kan manifestere seg på ulike måter. Være seg pseudoterapeutisk langtidsbruk, lav intensitet over lang tid. Eller feilbruk: Høy intensitet over ulik tidslengde. Ved å studere mengden utlevert både per forskrivning og per år, kan vi lettere se trender av både forskrivning av høye enkeltdoser og av langtidsbruk.

Mengde utlevert i DDD per person per år

Verdiene som er mest interessant å se nærmere på her er percentilene som sier noe om forbruket til de med 1 % og 10 % høyest forbruk, i tillegg til å se på median og gjennomsnitt. Hvis medianen er lavere enn gjennomsnittet tyder dette på at det er enkeltindivider som bruker spesielt store mengder av legemidlet og derfor trekker gjennomsnittet opp i forhold til medianen. I motsatt fall; hvis medianen er høyere enn gjennomsnittet, har noen personer et svært lavt uttak av legemidler. Ekstremverdier påvirker i større grad gjennomsnittet enn medianen. Maksimums og minimumsverdien sier bare noe om den ene personen som har det høyeste eller laveste uttaket av det enkelte legemidlet i løpet av det ene året som er analysert. Dette kan være interessante enkelttilfeller og se på, særlig for å se på enkeltindivider med ekstremt høyt forbruk.

Som nevnt tidligere er det faglig enighet om at benzodiazepiner ikke skal brukes daglig i mer enn 3-4 måneder. Det vil grovt si at det ikke bør brukes mer enn 90-120 DDD per person per år. Tallene fra Reseptregisteret for antall DDD utlevert per person per år viser et gjennomsnitt som ligger fra 79 DDD for oksazepam til 247 DDD for flunitrazepam i 2005. 90-percentilen var i det laveste tilfellet 275 DDD. Analysene av mengde DDD per person per år tyder på at i klinisk bruk overstiges anbefalingene.

De store mengdene forskrevet per person per år er bekymringsfulle. Lange perioder med benzodiazepinbruk (> 4 måneder) og/eller høye doser (> 10 diazepamekvivalenter/ d) kan bli assosiert med utvikling av avhengighet, spesielt for langtidsvirkende benzodiazepiner. Hos eldre kan benzodiazepinavhengighet manifestere seg i fravær av opplagt misbruk(19). Bruk av både langtids- og korttidsvirkende benzodiazepiner kan resultere i psykologisk avhengighet, selv om de blir tatt i terapeutiske doser og i så lite som 2 måneder(19).

Gjennomsnitt og median er høy for zopiklon. Et gjennomsnitt på 183 DDD per person per år kan tyde på et kontinuerlig forbruk av denne substansen.

At medianen for zolpidembruk er under halvparten av gjennomsnittet tyder som nevnt på at noen har et spesielt høyt forbruk som drar opp gjennomsnittet, dette påvirker ikke medianen i samme grad.

For flunitrazepam har antall brukere og den totale mengden DDD for hele populasjonen fra 60 år og oppover har gått ned, mens antall DDD per bruker har gått opp. Dette ser ut til særlig å komme av økt antall DDD hos de 10-prosentene som brukere flest antall DDD. Årsaken til økningen i antall DDD per person per år kan være at det var de som brukte minst

som ble flyttet over til andre legemidler som følge av omklassifiseringen av flunitrazepam fra reseptgruppe B til A. Nedgangen i bruken etter omklassifiseringen, viser at tiltaket fungerte som ønsket.

En årsak til at enkelte bruker store mengder flunitrazepam kan være at relativt raskt absorberte benzodiazepinderivater som flunitrazepam er sterkt avhengighetsskapende både fysisk og psykisk, og at toleranse utvikles etter kort tid.

I resultatdelen (tabell 4.7) er forbruket (antall DDD) som går direkte til bruker satt opp sammen med antall DDD som går til institusjon. En bør her være oppmerksom på at institusjonsbruk innbefatter både sykehus og sykehjem. Siden vi ser kun på eldre vil dette tallet være høyere enn det reelle forbruket blant eldre i institusjon. Dette skyldes at sykehus også har en del pasienter som er yngre enn 60 år, og at deres forbruk også er inkludert i tallmaterialet.

Mengde rekvirert til institusjon kan tyde på at bruken er underestimert når en ser på tall kun for utlevering direkte til bruker. De høye verdiene for bruk av anxiolytika og hypnotika, funnet i denne studien, er derfor trolig enda høyere.

Kort oppsummert var median og gjennomsnittlig mengde utlevert i DDD per person per år høy for alle studerte substanser.

Mengde utlevert i DDD per forskrivning

Et viktig aspekt, når man diskuterer forskrivning og bruk av psykotrope legemidler, er mengden legemiddel forskrevet ved hver konsultasjon(49).

For de ulike substansene gjenspeiler medianen en DDD som tilsvarer tilgjengelige pakningsstørrelser. Medianen tilsvarer her i de fleste tilfeller den hyppigst forskrevne pakningen av legemiddelet.

1 DDD diazepam er 10 mg. Medianen på 25 DDD diazepam tilsvarer da 250 mg. Dette igjen tilsvarer pakningsstørrelsene for Stesolid® og Valium® på 5 mg 50 tabletter.

For oksazepam er 1 DDD lik 50 mg. Medianen på 20 og 18 DDD i 2004 og 2005 tilsvarer da henholdsvis 1000 mg og 900 mg. 1000 mg oksazepam er det i Sobril® pakningen 10 mg 100 tabletter.

1 DDD nitrazepam = 5 mg. Medianen på 50 DDD tilsvarer da 250 mg. Pakninger av Apodorm® 2,5 mg 100 tabletter og 5 mg 50 tabletter og eneste registrerte pakning av Mogadon® (5 mg no.50) inneholder dette antall DDD.

For flunitrazepam er 1 DDD 1 mg. Medianen for antall DDD per forskrivning er på 45 DDD i 2004 og 30 DDD i 2005. Pakninger som tilsvarer dette er for 30 DDD Flunipam® 1 mg 30 tabletter. 45 DDD kan for eksempel være 0,5 mg Flunipam®, med utlevering av 3 pakker på 30 tabletter.

7,5 mg er 1 DDD for zopiklon. Medianen for zopiklon var på 30 både i 2004 og 2005. Dette kan da gjenspeile hyppig utlevering av pakningsstørrelser på 30 tabletter av både Imovane®, Zopiclone® og Zopiklon® 7,5 mg.

1 DDD zolpidem er 10 mg. Medianen for antall DDD per forskrivning var på 30. Dette samsvarer med innholdet i Zolpidem® og Stilnoct® 10 mg 30 tabletter.

I en metaanalyse av Simoni-Wastila og Yang(19) ble ingen studier identifisert som evaluerte langtidseffekten (>30 dager) av legemidler for insomni. Ut fra dette sier de at resepter på benzodiazepiner og andre hypnotika/sedativa ikke bør være til mer enn 30 dagers forbruk av lavest mulig dose, og bruk bør begrenses til 7-10 dager, med hyppig monitorering og evaluering. Legemiddelhåndboka ligger på samme linje, kun korttidsbruk (2-4 uker) og der langtidsbehandling anses som nødvendig (ikke anbefalt) bør det gå flere dager mellom dosene(17). Ut fra våre analyser av forbruket hos eldre i 2005, kan vi se at forskrivningene i mange tilfeller overstiger disse anbefalingene. At hypnotika/sedativa er utsatt for psykologisk tilvenningsfare(18) påvirker nok dette.

Gjennomsnittlig antall DDD per forskrivning var høy for alle de studerte substansene. Forutsatt at definert døgndose for de enkelte substansen speiler anbefalt bruk, var gjennomsnittet for anxiolytika omkring en måneds forbruk, for hypnotika ble det utlevert definerte døgndoser tilsvarende 1,5 til 2 måneders forbruk. Definisjonen på DDD er til voksne ved hovedindikasjonen(63). Farmakodynamiske responser påvirkes blant annet av alder(8). Legemiddelhåndbok(17) anbefaler lavere doser til eldre, Norsk elektronisk legehåndbok(18) anbefaler en halvering av dosen ved søvnvansker. Tar man hensyn til at 1 DDD kanskje er litt høy i forhold til anbefalt døgndose til eldre, vil mengden utlevert til eldre avvike enda mer fra anbefalt forskrivning enn det vi kan se direkte ut fra tallene.

For flunitrazepam gikk gjennomsnittlig antall DDD ned med kun 1,4 DDD, mens medianen gikk ned 15 DDD. Dette tyder på at de fleste pasientene har fått en mindre mengde DDD per forskrivning, men at noen har fått større mengder enn tidligere og derfor holder opp gjennomsnittet. Flunitrazepam og nitrazepam skal kun brukes ved akutt invalidiserende søvnvansker, det kan ha ført til at de med størst søvnproblemer får forskrevet disse substansene. Legemiddelhåndboka anbefaler at benzodiazepiner ikke skal brukes hvis søvnløsheten er kronisk eller langvarig(17), det er da et paradoks at gjennomsnittlig antall DDD per forskrivning fortsatt tilsvarer nesten 2 måneders daglig forbruk.

Dosen av benzodiazepiner spiller en rolle i å øke risikoen for fall som fører til brudd hos eldre(88). Dette har igjen uønskede utfall som sykehusinnleggelse, økt sykkelighet og i verste tilfelle død.

5.2.3 Komedikasjon

I denne studien er ekstremer av komedikasjonsdefinisjonene benyttet. Samtidig bruk for de studerte substansene er beskrevet ut fra både definisjonen ”possibly concurrent” (mulig overlappende) bruk og ”co-prescribing” (se også ”1.3 Samtidig bruk av legemidler”).

Mulig overlappende bruk dekker her en tidsperiode på et helt år. Fordelene med å se på samtidig bruk etter denne definisjonen er at man ikke ekskluderer muligheten for samtidig bruk selv om det er lengre tidsintervall mellom uttak av legemidlene. Ulempen med en så vid definisjon, er at det er usikkert om legemidlene er i pasientens kropp samtidig. Bruk av denne definisjonen kan føre til en overestimering.

I den andre enden skalaen kommer ”co-prescribing”, som definerer samtidig bruk så strengt som at de aktuelle substansene må hentes ut av samme pasient på samme dag i tillegg til at legemidlene er skrevet ut av samme lege. Fordelene med å bruke denne definisjonen for å studere samtidig bruk er at sannsynligheten for overlappende bruk av de to substansene er høyere. Ulempen er at mange som faktisk bruker de studerte substansene samtidig ikke fanges opp. En del brukere vil ikke telle med etter denne definisjonen. Dette gjelder for eksempel personer som henter ut to substanser samme dag fra ulike leger eller som henter ut substansene to påfølgende dager. Beskrivelse av samtidig bruk ut fra definisjonen for ”co-prescribing” kan føre til underestimering.

Tobi (20) har også med en tredje definisjon av samtidig bruk; ”concomitant medication”. Denne definisjonen ligger mellom ”co-prescribing” og ”possibly concurrent medication”(mulig overlappende bruk). Her ser man, som tidligere beskrevet, på legemidler som overlapper i tid ut fra mengde DDD som er utlevert. Beskrivelse av komedikasjon etter denne definisjonen er utelatt i denne studien. Årsaken til at dette er at forskjellen i resultatene ut fra de to andre definisjonene er såpass små at disse sammen viser at det er overlapp i bruken av de studerte substansene. For eksempel fikk 7 % diazepam og et benzodiazepinderivat (oksazepam, nitrazepam og/eller flunitrazepam) minst en gang samme dag fra samme lege (”co-prescribing”), mens 8,4 % fikk både diazepam og oksazepam og 9,9 % diazepam og nitrazepam og/eller flunitrazepam i løpet av 2005 (mulig overlappende bruk).

”Den høye andelen samtidig legemiddelbruk og polyfarmasi i antidepressiva-behandlede pasienter kan være et alvorlig problem fordi polyfarmasi er koblet til økte problemer med bivirkninger, interaksjoner og non-compliance, og økte helsevesenkostnader” (38), skrev Bingenfors i en artikkel. Sitatet vil nok dessverre også gjelde de andre legemiddelgruppene som er studert her.

Rundt 80 % av diazepam og oksazepambrukerne i vår populasjon fikk i 2005 også andre legemidler i reseptgruppe N. Sett i sammenheng med at benzodiazepiner har additive eller synergistiske effekter med blant annet andre hypnotika, sedative TCA og opiater(17) er det grunn til å stille spørsmålsteget ved om slik bruk i alle tilfeller er det beste legemiddelregimet for brukeren.

Også danske registerundersøkelser(47) viser stor grad av komedikasjon. Blant annet så man at nesten halvparten av alle pasienter som ble behandlet med antipsykotika også fikk anxiolytika og hypnotika.

Samtidig bruk med andre potensielle misbrukslegemidler, kan indikere legemiddelmisbruk.

Også andre faktorer spiller inn og andre funksjoner påvirkes av polyfarmasi. Mange eldre plages av både beinskjørhet, nedsatt syn (grå og grønn stær), dårlig hørsel og ortostatisk hypotensjon (hver 3.-4. person over 65 år)(4). Når disse i tillegg inntar benzodiazepiner og/eller andre sentralnervøse legemidler er de svært utsatt for forvirring, nedsatt balanse(13), besvimelser og fall, som igjen fører til blant annet lårhalsbrudd som igjen fører til sykehusinnleggelse, immobilitet og økt sykkelighet og død.

Beinskjørhet og hoftebrudd er blant de vanligste tilstander hos eldre, spesielt for eldre kvinner (4). Det er utført studier som kan tyde på at benzodiazepiner kan gi forvirring, påvirke balansen og medvirke til økt falltendens til eldre (13)(55).

”Possibly concurrent” bruk

Diazepam og oksazepam er mer like enn det man kanskje hadde trodd på forhånd. I Legemiddelhandbok står blant annet følgende om egenskapene til oksazepam: ” Samme generelle egenskaper med hensyn til effekter, bivirkninger o.a. som andre benzodiazepiner, men gir muligens mindre ruseffekt og frister i mindre grad til overforbruk.”(17). Unntaket fra at de er så like, er sammen med demensmidler, der oksazepam skiller seg ut ved mer bruk og ved smerter der oksazepam er mindre brukt. At oksazepam brukes hyppigere ved demens er fornuftig. Små doser oksazepam(f.eks. 5–10 mg × 1–2) kan være nyttig ved angst i forbindelse med demens, selv om også disse kan svekke våkenheta slik at terapeutisk effekt blir liten (17).

Så mange som 40 % av diazepambrukerne og 35 % av oksazepambrukerne fikk også utlevert opioider i 2005. Både oksazepam og diazepam påvirker effekten av morfin(89). De har hemmende effekt på glukuronosyltransferaseaktiviteten. Dette enzymet katalyserer glukuronideringen av morfin til 3-glukouronid og 6-glukuronid. Denne hemminga vil føre til endret effekt og økt risiko for bivirkninger.

Alprazolam med sine få brukere (n = 1 189) skiller seg ut ved å brukes til en sykere populasjon. Indikasjonen for alprazolam er panikkklidelse. For alprazolam er det en rekvireringsregel som sier at behandlinga skal være instituert av spesialist i psykiatri.

”Co-prescribing”

At legemidler brukes av samme person samme år (”possibly concurrent” bruk), betyr nødvendigvis ikke at de brukes i overlappende tidsperiode. Beskrivelse av ”co-prescribing” gir oss en supplerende informasjon som tydeligere indikerer at legemidlene er i bruk samtidig.

”Co-prescribing” av diazepam og antidepressiva forekom hos 3 044 personer (4,1 %). 3,2 % fikk kombinasjonen 1-2 ganger. Forskrivninger et par ganger i året til akutt bruk kan forsvares, verre er det at 231 personer (0,3 %) fikk kombinasjonen mer enn 5 ganger samme dag fra samme lege. Dette samsvarer slett ikke med retningslinjene.

I ”The Møre and Romsdal Prescription Study (MRPS)”(27) fant man som omtalt tidligere at hver 6. eldre pasient som fikk et benzodiazepinanxiolytikum også fikk forskrevet andre benzodiazepiner for søvnproblemer. Våre tall ligger i noe samme område, noe avhengig av om z-hypnotika grupperes som benzodiazepiner. Tallene beskriver samme fenomen, men måles litt ulikt. I MRPS teller man ut fra forskrivninger på samme blankett hos allmennpraktiker, fra Reseptregisteret har vi trukket ut dem som fikk utlevert substansene fra samme lege samme dato.

Fra november 2004 til januar 2005 undersøkte Selbæk et al. prevalensen av psykiatriske symptomer og atferdsforstyrrelser og bruken av psykotrope legemidler på norske sykehjem. I denne studien fant de blant annet at bare 15 % av pasientene i sykehjem med mild demens bruker demensmidler, noe som kan tyde på en underforskrivning(90). Og kanskje at andre midler blir brukt mot symptomene i stedet.

Hypnotika og anxiolytika kan forårsake insomni. Dette kan skje ved toleranseutvikling, i forbindelse med seponering og i legemiddelfrie perioder. Resultatet er at søvnproblemene hos kroniske brukere av hypnotika og anxiolytika skiller seg lite eller ingenting fra ubehandlede insomniapasienter(76).

Mentale lidelser har vist seg å ha en sammenheng med insomni (76). Insomnisymptomer forekommer som nevnt hos over 80 % av personene med en alvorlig depressiv lidelse. Langvarige insomniasymptomer øker sannsyneligheta for å utvikle en alvorlig depressiv lidelse innen en ettårsperiode med en risikofaktor på minst 4. Og insomniasymptomer er assosiert med en mental forstyrrelse hos mer enn 1/3 av tilfellene.

Legemidler som seretonerge reopptakshemmere (SSRIer), noen neuroleptika, noen antiparkinsonmidler og amfetaminer kan framprovosere insomni hos brukerne av disse medisinene(76).

5.3 Framtida

En rekke artikler tar for seg strategier og intervensjoner for å redusere og kontrollere feilbruk av benzodiazepiner. Men så langt har bare få program vært effektive over tid. I tillegg kan regulering av benzodiazepinforskrivning føre til uønsket alternativ medisiner (51). I utviklinga av intervensjonsstrategier for å forbedre benzodiazepinforskrivninga, er det viktig å ha innsikt i mønsteret for langtidsbruk og hvilke målgrupper som tjener mest på intervensjoner. Fra "cost-effectiveness" syn bør en fokusere på pasienter som fortsetter bruk av benzodiazepiner i år etter år uten klar og riktig indikasjon (51).

Reseptregisteret gir en bedre mulighet til å skille riktig fra uriktig bruk, i og med at en har muligheten til å se på utleveringsdato, antall pakninger, antall DDD, pakningsstørrelse antall og forskrivende leger per substans i ønsket tidsintervall.

Når det har gått noen år, vil Reseptregisteret inneholde data for en lengre periode og det vil bli mulig å studere endringer over tid og langtidsbruk.

I denne studien har det ikke vært gjort noe forsøk på å skille ut den bruken som kan klassifiseres som misbruk/feilbruk. I en metaanalyse av Simoni-Wastila og Yang publisert i desember 2006 så de på misbruk av psykoaktive legemidler hos eldre (19). Estimert misbruk av reseptpliktige legemidler blant eldre kvinner var opptil 11 % og ikke-medisinsk bruk av reseptpliktige legemidler blant eldre fra 50 år og oppover vil øke til 2,7 millioner innen år 2020. Faktorer som ble assosiert med feilbruk av legemidler hos eldre var hunkjønn, sosial isolasjon, tidligere stoffmisbruk eller mentale lidelser, og eksponering for reseptpliktige legemidler med misbrukspotensiale.

Legemiddelforbruksmønsteret påvirkes av legen, pasienten eller begge. Og vi må studere begge disse for å finne årsaken til høyt forbruk blant eldre, og for å kunne finne tiltak for å bedre situasjonen. Forskriveren kan påvirke forbruket negativt ved å forskrive flere legemidler fra samme terapeutiske klasse, forskrive legemidler ved høyere dose og/eller i lengre perioder enn anbefalt, ikke avdekke bruk av alkohol eller andre substanser med avhengighetspotensiale. Man tror at den medisinske eksponeringa til reseptpliktige legemidler med misbrukspotensiale kan være den største enkeltrisikofaktoren for potensielt problematisk legemiddelbruk av eldre (19). En høy prevalens av anxiolytika og hypnotika blant eldre ≥ 60 år i Norge, som omtalt i denne studien, betyr at mange av våre eldre er eksponert for slike legemidler.

I en studie av leger i allmennpraksis i USA som ble presentert pasienthistorier med eldre kvinner med symptomer som indikerte potensielle legemiddelmisbruksproblemer, gjenkjente bare 1 % av legene disse symptomene (19). Dette og den høye prevalensen av anxiolytika og hypnotika/sedativabruk i Norge kan vel indikere at en del feilbruk også blir oversett i norsk allmennpraksis.

Bruken av store mengder anxiolytika og hypnotika, og den relativt høye andelen komedikasjon, har konsekvenser både for individ og samfunn. Brukeren kan bli sløv, trøtt, forvirret, glemsk og tape andre kognitive funksjoner (19). Fallskader, som igjen kan føre til

lårhalsbrudd forekommer (4). Andre ulykker kan ramme både bruker og personer i dens omgivelser. Fysisk og kognitiv hemming kan videre føre til sykehusinnleggelse og institusjonalisering(19).

Leger, farmasøyter, sykepleiere, familiemedlemmer og andre som har omsorg for eldre, bør være oppmerksomme på de potensielle problemene med psykoleptikabruk hos eldre(19).

5.4 Mulighet for oppfølging

Et parameter som ikke er undersøkt her, men som også kan si noe om feilbruk er legeshopping. Dette er en indikator på legemiddelsøkende oppførsel. Pasienten oppsøker mange ulike leger og leger som er kjent for storforskrivning.

I løpet av 2004, ble 4 675 535 resepter på opioider (ATC-kode N02AA) og benzodiazepin-anxiolytika (N05BA) og hypnotika (N05CD) registrert i NorPD. Disse ble forskrevet av 19 752 leger. Av disse legene forskrev 1 % (n=197) nesten 20 % av disse potensielle misbruksmedisinene (i DDD)(41).

For å si det med Simoni-Wastila: ”Det er behov for mer forskning på pasient, forskriver, sosioøkonomiske, miljømessige og kliniske faktorer assosiert med uriktig bruk av psykoleptika og avhengighet hos eldre, for å utrede progresjonen fra medisinsk eksponering til problematisk bruk, så vel som for å dokumentere faktorer som kan bidra til eller beskytte mot utvikling av feilbruk av psykoleptika. Å forstå slike faktorer er nødvendig for å skape forebyggelses og utdanningsressurser for pasienter og forskrivere, så vel som for utviklinga av valide og pålitelige screenings og vurderingsverktøy for eldre individer og legemidlene de bruker feil”(19).

6 Konklusjon

Norske anbefalinger(17) sier at benzodiazepiner har en meget begrenset plass ved behandling av angst og bør kun brukes i korte perioder. I tillegg anbefales det å redusere styrken til eldre. Kombinasjon av ulike benzodiazepiner og kombinasjon med andre sentralnervøse legemidler skal gjøres med forsiktighet. Dette står i skarp kontrast til at 14,4 % av alle eldre ≥ 60 år brukte anxiolytika i 2005, og på tross av like høy prevalens i 2004 er det fortsatt mange nye brukere. I tillegg ble det utlevert gjennomsnittlig tilsvarende 1 måneds forbruk i DDD av diazepam per forskrivning og mengder tilsvarende over 3,5 måneder i DDD av diazepam per person per år. Så mange som 80 % av henholdsvis diazepam og oksazepambrukerne brukte også andre legemidler i ATC-gruppe N, flere fikk kombinasjonen med samme substans i gruppe N flere ganger. Oppimot hver 10. bruker kombinerte de to typene benzodiazepinanxiolytika. Funnene i denne studien viser et bekymringsfullt forbruk som avviker fra norske og internasjonale retningslinjer. Mye tyder på at man bør revurdere en del av forskrivningen av blant annet benzodiazepiner.

7 Referanser

- (1) Strom BL. When Should One Perform Pharmacoepidemiology Studies? In: Strom B, editor. Pharmacoepidemiology. John Wiley and Sons Ltd; 2000. p. 63-71.
- (2) Folkehelseinstituttet. Hjemmeside for Reseptregisteret. www.reseptregisteret.no. 2007
- (3) Straand J. Multimedisinering av eldre. Bokomtale av "Äldres läkemedelsbehandling" red av Annika Kragh. Tidsskr Nor Laegeforen 2006;(11):1514.
- (4) Wyller TB. NOU 1999, Kvinners helse i Norge. 1999. Vedlegg 8, kapittel 16.2 Eldre kvinners helse.
- (5) Straand J. De gamle. In: Hunskaar S, editor. Allmenntmedisin. Klinisk arbeid. Oslo: Ad Notam Gyldendal; 1997. p. 649-59.
- (6) Laake K. Geriatri i praksis. 3 ed. Oslo: Universitetsforlaget; 1997.
- (7) Walker. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2 ed. 1999. Churchill Livingstone. Harcourt Brace and Company Limited. Endinburgh.
- (8) Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and Risk of Hip Fractures in Older People. Cns Drugs 2003;17(11):825-37.
- (9) Nordeng H. NOU, 1999, Kvinners helse i Norge. 1999. Vedlegg 8, kapittel 17.1. Effekt av legemidler - Er det forskjell på kvinner og menn?
- (10) <http://statbank.ssb.no/statistikkbanken/>. Statistisk sentralbyrå 2007
- (11) Nordeng H, Matheson I. NOU 1999, Kvinners helse i Norge. 1999. Vedlegg 8, kapittel 17.2. Kvinner og legemiddelbruk
- (12) Tu K, Mamdani MM, Hux JE, Tu JB. Progressive trends in the prevalence of benzodiazepine prescribing in older people in Ontario, Canada. J Am Geriatr Soc 2001 Oct;49(10):1341-5.
- (13) Furu K. NOU 1999, Kvinners helse i Norge. 1999. Vedlegg 8, kapittel 17.3. Hva er psykofarmaka og hva brukes de til?
- (14) Furu K, Eggen AE, Thelle DS. Using 14 days recall period of drug use - what do we measure? Pharmacoepidemiol Drug Saf 1998.
- (15) Bjørndal A. Forbruk av psykofarmaka i Norge Kartlegging og analyser. Rapport nr.7. Seksjon for helsetjenesteforskning. Statens institutt for folkehelse; 1990.
- (16) Isacson D. Long-term benzodiazepine use: factors of importance and the development of individual use patterns over time - a 13 year followup in Swedish community. Social Science and Medicine; 1997 Jun;44(12):1871-80.
- (17) Vilberg A (red). Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell. www.legemiddelhandboka.no. 2007
- (18) Norsk elektronisk legehåndbok. www.legehandboka.no. 2007 May 8.
- (19) Simoni-Wastila L, Yang HK. Psychoactive Drug Abuse in Older Adults. American Journal of Geriatric Pharmacotherapy 2006 Dec;4(4):380-94.

- (20) Tobi H, Faber A, van den Berg PB, Drane JW, de Jong-van den Berg LT. Studying co-medication patterns: the impact of definitions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006 Sep 18;(16):405-411.
- (21) Furu K. Samtidig bruk av legemidler - co-medication. 2006. Foredrag.
- (22) Furu K, Strøm H, Rønning M, Skurtveit S, Engeland A, Tverdal A. The Norwegian Prescription Database (NorPD): new register for pharmacoepidemiological research covering a whole nation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005. ; 14:S49.
- (23) Forskrift om innsamling og databehandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret). 2003.
- (24) Folkehelseinstituttet. Hjemmesida for Nasjonalt folkehelseinstitutt. www.fhi.no. 2007
- (25) Skurtveit S. Forelesningsnotater i FAR-2001. 2005.
- (26) Strøm H. Reseptbasert legemiddelregister: Et viktig verktøy for å oppnå detaljert legemiddelstatistikk. *Norsk Epidemiologi* 2004;(14):53-5.
- (27) Straand J. Diagnosis-prescription studies - Important steps towards a national drug prescription statistics in Norway. *Norsk Epidemiologi* 2001;(11):47-54.
- (28) Beardon, et al. Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. *Br Med J* 1993 Oct 2; 307(6908): 846-848
- (29) Strøm H, Engeland A, Eriksen E, Sakshaug S, Rønning M. Hvor mange og hvem behandles medikamentelt for diabetes mellitus? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006;(6):768-70.
- (30) Furu K, Skurtveit S, Rosvold EO. Drug use questions in Norwegian health surveys - response rate and agreement between specific and open-ended questions. *Norsk Epidemiologi* 2003;13(1):147-54.
- (31) Eggen AE. The application of population based health survey in pharmacoepidemiologic studies in Norway. *Norsk Epidemiologi* 2001;(11):41-6.
- (32) Norsk Pasientregister. www.shdir.no. 2007 February 5.
- (33) Lee D, Bergman U. Studies of Drug Utilization. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. John Wiley and Sons Ltd; 2000. p. 463-81.
- (34) Mortensen P. Registerforskning i Danmark. *Norsk Epidemiologi* 2004;14(1):121-4.
- (35) Hallas J. Conducting pharmacoepidemiologic research in Denmark. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001 Nov 16;10:619-23.
- (36) Wettermark B, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register - Opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharm Drug Safety*, (Epub ahead of print) 2006 August 9; 16 (7):726-35.
- (37) Bergman U. Pharmacoepidemiology - from description to quality assessment A Swedish perspective. *Norsk Epidemiologi* 2001;(11):31-6.
- (38) Bingeors K. Computerised data bases on prescription drug use and health care in the community of Tierp, Sweden. *Norsk Epidemiologi* 2001;(11):23-9.

- (39) Klaukka T. The Finnish database on drug utilisation. *Norwegian Journal of Epidemiology* 2001;(11):19-22.
- (40) Legemiddelstatistikk 2006. Legemiddelforbruket i Norge 2001-2005. Folkehelseinstituttet; 2007.
- (41) Bramness JG, Furu K, Engeland A, Skurtveit S. Carisoprodol use and abuse in Norway A pharmacoepidemiological study. *Br J Clin Pharmacol* 2007;(2):210-18.
- (42) Buajordet I, Madsen S. Somadriil trekkes i Norge. http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage____24410.aspx. 2007 May 16.
- (43) Bramness JG, Skurtveit S, Furu K, Engeland A, Sakshaug S, Rønning M. Endring i salg og bruk av flunitrazepam etter 1999. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006;5:589-90.
- (44) Ruths S. Drug utilisation quality in nursing homes the bergen district nursing home study. Bergen: University of Bergen; 2004. Doktorgrad. ISBN:82-7788-176-2.
- (45) Bjørner T. Benzodiazepine and minor opiate prescribing in primary health care. Oslo: Unipub AS; 2003. Doktorgrad.
- (46) Det nasjonale danske reseptregisterets hjemmeside. www.medstat.dk. 2007
- (47) Forbruget af antipsykotiska blandt 18-64 årige pasienter med skizofreni, mani eller bipolar affektiv sindslidelse. 1,0 ed. København: Sundhedsstyrelsen; 2006 Dec 1. ISBN: 87-7676-411-7.
- (48) Isacson D, Smedby B. Patterns of psychotropic drug use in a Swedish community. *Scand J Prim Health Care* 1988 Feb 6;5:1-8.
- (49) Isacson D, Bingefors K, Wennberg M, Dahlström M. An important aspect, when discussing the prescribing and use of psychotropics, is the amount of drug prescribed at each visit. *Soc Sci Med* 1993 Feb;36(3):343-51.
- (50) Bingefors K, Isacson DG. Concomitant prescribing of tranquilizers and hypnotics among patients receiving antidepressant prescriptions. *Ann Pharmacother* 1998 May;32(5):531-5.
- (51) Isacson D, Carsjö K, Bergman U, Blackburn JL. Long-term use of benzodiazepines in a Swedish community: an eight-year follow-up. *J Clin Epidemiol* 1992 Apr;45(4):429-36.
- (52) Van Hulten R, Isacson D, Bakker A, Leufkens HG. Comparing patterns of long-term benzodiazepin use between a Dutch and a Swedish community. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2003;12:49-53.
- (53) Hartikainen S, Mäntyselkä P, Louhivuori-Laako K, Enlund H, Sulkava R. Concomitant use of analgesics and psychotropics in home-dwelling elderly people - Kuopio 75 + study. *Br J Clin Pharmacol* 2005 Jan 18;60(3):306-10.
- (54) Lechevallier-Michel N, Berr C, Fourier-Reglat A. Incidence and characteristics of benzodiazepine use in an elderly cohort: the EVA study. *Therapie* 2005 Nov;60(6):561-6.
- (55) Bartlett G, Abrahamowicz M, Tamblin R, Grad R, Capek R, du Berger R. Longitudinal patterns of new Benzodiazepine use in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:669-82.
- (56) Kassam A, Patten SB. Hypnotic use in a population-based sample of over thirty-five thousand interviewed Canadians. *Population Health Metrics* 2006 Nov 24;4(15).

- (57) Aparasu R, Mort J. Prevalence, Correlates, and Associated Outcomes of Potentially Inappropriate Psychotropic Use in the Community-Dwelling Elderly. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2004 Jun;2(2):102-11.
- (58) Balestrieri M, Marcon G, Samani F, Marini M, Sessa E, Gelatti U, et al. Mental disorders associated with benzodiazepine use among older primary care attenders - A regional survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;308-15.
- (59) Katelaris AG, Cumming RG. Health status before mortality after hip fracture. *Am J Public Health* 1996;557-60.
- (60) Rønning M. Coding and classification in drug statistics From national to global application. *Norsk Epidemiologi* 2001;(11):37-40.
- (61) Hallas J. Pharmacoepidemiology - current opportunities and challenges. *Norwegian Journal of Epidemiology* 2001;11(1):7-12.
- (62) Garbe E, Suissa S. Pharmacoepidemiology. 2003.1125-1259.
- (63) ATC classification and DDD assignment 2005. 8 ed. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2004.
- (64) ATC index with DDDs. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2005.
- (65) Felleskatalogen. 2007 January 29. Available from: URL: www.felleskatalogen.no
- (66) Rang H, Dale M, Ritter J, Moore P. *Pharmacology*. 5 ed. Churchill Livingstone; 2003.
- (67) Mellingsaeter TC, Bramness JG, Slordal L. [Are z-hypnotics better and safer sleeping pills than benzodiazepines?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006 Nov 16;126(22):2954-6.
- (68) Neal M. *Medical Pharmacology at a Glance*. 3 ed. 1997.
- (69) McGettigan P, Henry DA, Hennessy S. Basic Principles of Clinical Pharmacology Relevant to Pharmacoepidemiology Studies. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. 3 ed. John Wiley and Sons Ltd; 2000. p. 41-62.
- (70) Terzano MG, Rossi M, Palomba V, Smerieri A, Parrino L. New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. *Drug Saf* 2003;26(4):261-82.
- (71) Bjørner T. Hva er god behandling av angsttilstander i allmennpraksis? <http://www.uib.no/isf/utposten/2003nr78/utp03707.htm>. 2003
- (72) Clausen SE, Slagsvold B, Hansen T. Eldre år- Lokale variasjoner. Slagsvold B, Daatland DO (red). Kapittel 5 Mental helse og livskvalitet – individuelle variasjoner. http://www.nova.no/asset/2362/1/2362_1.pdf. NOVA rapport 15/2006.
- (73) Gener styrer stabiliteten til angst- og depresjonssymptomer, mens miljøet bidrar til endring. http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5669&MainLeft_5669=5544:65587:0:5667:1:::0:0. 2007 July 27
- (74) Banazak DA. Anxiety disorders in elderly patients. *J Am Board Fam Pract* 1997;10:280-9.

- (75) Fure B. Depresjon, angst og andre emosjonelle symptomer ved hjerneslag. Tidsskr Nor Laegeforen. http://www.tidsskriftet.no/pls/lts/pa_lt.visseksjon?vp_SEKS_ID=1537392. 2007 May 17;10(127):1387-9.
- (76) Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Medicines Reviews 2002;6(2):97-111.
- (77) Hausken AM. Incident users of hypnotics: Can previous medication predict the prescription of a z-hypnotic or a benzodiazepin. 2007 Feb 28.
- (78) Elisabeth Eriksen. Kvalitetsrapport for Reseptregisteret 2006. FHI; 2007 Mar 7.
- (79) Preparatomtaler (SPC). Hjemmesida til Statens legemiddelverk. http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame____1548.aspx. 2007
- (80) Myklebust I. Juridiske rammevilkår for etablering av helseregistre og utlevering av data i forbindelse med forskning. Norsk Epidemiologi 2004;(14):13-6.
- (81) Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven). <http://www.lovdatab.no/all/nl-20010518-024.html>. 2006 February 16.
- (82) Ørstavik R, Cappelen I, Stoltenberg C. Helseregistre redder liv. Nasjonalt folkehelseinstitutt; 2005.
- (83) Reseptbasert legemiddelregister - Nytt helseregister. 2003. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Ref Type: Pamphlet
- (84) Krogsæter D, Straand J. Benzodiazepiner - kvalitetssikring av egen forskrivning i allmennpraksis. Tidsskr Nor Laegeforen 2000;120:3121-5.
- (85) Cockcroft VG, Ross GJB, Peddemors VM, Borchers DL. Estimates of abundance and undercounting of bottle-nosed dolphins off northern Natal, South Africa. South African Journal Of Wildlife Research 1992;22:102-9.
- (86) Legestatistikk. Hjemmesida til Den norske lægeforening. http://www.legeforeningen.no/index.gan?check_legef=yes&check_avtale=yes&check_utd=yes&check_spes=yes&id=1813&act=1&words=legestatistikk. 2007
- (87) Drivenes K. Reduksjon i forbruket av vanedannende legemidler i Vest-Agder. Tidsskr Nor Laegeforen 2001;121: 2175-8.
- (88) Herings R, Stricker B, de Beor A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepins and the risk of falling leading to femur fractures, dosage more important than elimination half-life. Arch Intern Med 1995;155:1801-7.
- (89) Hara Y, Nakajima M, Miyamoto K, Yokoi T. Morphine Glucuronosyltransferase Activity in Human Liver Microsomes is Inhibited by a Variety of Drugs that are Co-administered with Morphine. Drug Metab Pharmacokinet 2007;22(2):103-12.
- (90) Selbæk G, Kirkevold Ø, Engedal K. The prevalence of psychiatric symptoms and behavioural disturbances and the use of psychotropic drugs in Norwegian nursing homes. Int J Geriatr Psychiatry 2006;22(9):843-49.

8 **Appendiks**

Beskrivelse av variabler i Reseptregisteret:

	Variabel	Beskrivelse	Gyldige verdier
	1. Apotek		
1.1	Apotekets kommunenummer	Kommunenummeret består av 4 siffer, de to første for fylke og de to siste for kommune	0101, 0104, 0211, 0301 osv.
1.2	Apotekets kommunenavn		Halden, Moss, Vestby, Oslo osv.
1.3	Apotekets fylkesnummer	Fylkesnummeret består av 2 siffer	01, 02, 03 osv.
1.4	Apotekets fylkesnavn		Østfold, Akershus, Oslo osv.
1.5	Apotekets konsesjonsnummer	4 siffer. Offentlig nummer tildelt av Legemiddelverket.	
	2. Forskriver		
2.1	Forskrivers løpenummer	Nummeret er generert fra forskrivers ID-nummer i helsepersonellregisteret (HPR). Dersom ID-nummer mangler, gis nytt løpenummer hver gang for såkalt "fiktiv" forskriver. Historikk kan bare følges for "reelle" forskrivere, dvs forskrivere med korrekt ID-nummer. Uttrekk kan gjøres for bare "reelle" forskrivere eller for alle, evt med merking av kategoriene.	Løpenummeret (numerisk) er unikt for hvert uttrekk. Antall siffer kan variere i ulike uttrekk.
2.2	Forskrivers fødselsår	Mangler for "fiktive" forskrivere	4 siffer
2.3	Forskrivers kjønn	Mangler for "fiktive" forskrivere	1= Mann 2=Kvinne
2.4	Forskrivers profesjon	Profesjon mangler delvis for "fiktive" forskrivere	Lege, tannlege, veterinær, sykepleier, jordmor, optiker, annen profesjon, profesjon mangler
2.5	Forskrivers spesialitet	Det er bare profesjonen lege som er delt i spesialiteter. Mangler for "fiktive" forskrivere.	Allmennmedisin, barnesykdommer, indremedisin etc
2.6	Forskriver fiktiv	Forskrivere som mangler ID-nummer	Ja/nei
	3. Pasient		
3.1	Pasientens løpenummer	Nummeret er generert fra pasientens fødselsnummer. Dersom fødselsnummer mangler, gis nytt løpenummer hver gang for såkalt "fiktiv" pasient. Historikk kan bare følges for "reelle" pasienter, dvs pasienter med korrekt fødselsnummer registrert. Uttrekk kan gjøres for bare "reelle" pasienter eller for alle, evt med merking av kategoriene.	Løpenummeret er unikt for hvert uttrekk. Antall siffer kan variere i ulike uttrekk.
3.2	Pasientens fødselsår	Mangler for en del "fiktive" pasienter	4 siffer
3.3	Pasientens fødselsmåned	Mangler for "fiktive pasienter"	
3.4	Pasientens kjønn		1=Mann 2=Kvinne
3.5	Pasientens bosteds kommunenummer	Pasientens bosted ved tidspunkt for utlevering av legemiddel. For aggregerte uttrekk benyttes bosted ved tidspunkt for første utlevering eller bosted ved begynnelsen av året. Kommunenummeret består av 4 siffer, de to første for fylke og de to siste for kommune. Mangler for en del "fiktive" pasienter.	0101, 0104, 0211, 0301 osv.
3.6	Pasientens bosteds kommunenavn		Halden, Moss, Vestby, Oslo osv.
3.7	Pasientens bosteds fylkesnummer	Pasientens bosted ved tidspunkt for utlevering av legemiddel. For aggregerte uttrekk benyttes bosted ved tidspunkt for første utlevering eller bosted ved begynnelsen av året. Mangler for en del "fiktive" pasienter.	01, 02, 03 osv
3.8	Pasientens bosteds fylkenavn		
3.9	Pasientens dødsår	Mangler for "fiktive pasienter"	
3.10	Pasientens døds måned	Mangler for "fiktive pasienter"	
3.11	Pasient fiktiv	Pasienter som mangler fødselsnummer	Ja/nei
	4. Resept/ordinasjon		
4.1	Reseptnummer	Reseptens eller rekvisisjonens løpenummer (kan være felles for flere ordinasjoner)	Numerisk, antall siffer vil variere
4.2	Ordinasjonsnummer	Løpenummer for den enkelte ordinasjon	Numerisk, antall siffer vil variere
4.3	Utleveringsdato		åååå-mm-dd
4.4	Antall pakninger	Ordinasjonens antall pakninger	Numerisk, eventuelt med desimalbrøk
4.5	Antall DDD	Ordinasjonens antall DDD	Numerisk, eventuelt med desimalbrøk
4.6	Resept/rekvisisjonstype	Det kan gjøres uttrekk på en eller flere typer resepter, eller det kan grupperes	Hvit resept, veterinærresept, trygdekasseressept (blåresept), kanser og immunsviktresept (blå resept), helseforetaksresept, jernbaneressept, krigsinvalide resept, militærresept, lokal refusjonsordning, rekvisisjon til forskrivers egen praksis, rekvisisjon til institusjon, rekvisisjon til skip/forskning
4.7	Refusjonspunkt	Ordinasjonens RTV-refusjonspunkt (bare trygderesepter)	Nummer 1 - 45 ihht blåreseptforskriften
4.8	Egenandel	Bare på refusjonsresepter	Kroner 00.00
4.9	Dyreart	Bare på veterinærresepter	Hund, katt, storfe etc. Til sammen 18 dyrearter og "andre"
	5. Legemiddel		
5.1	Legemiddelpakningens varenummer	Varenummer fra Vareregistersentralen, Norges Apotekerforening	Opp til 6 siffer
5.2	Legemiddelets betegnelse	Navn, styrke og legemiddelform	Alfanumerisk
5.3	Pakningsstørrelse	Antall tabletter, gram, ml etc	Numerisk
5.4	Pakningsenhet		Enpac, endos, sett, ml etc
5.5	Legemiddelets styrke		25mg, 1g, 0.5mg/ml, 2500IE/spr etc
5.6	ATCnr	Legemiddelets ATC kode 1. - 5. ihht til siste versjon	Alfanumerisk
5.7	DDD	Definert døgndose (DDD) for aktuell ATC kode ihht siste versjon	Numerisk, opp til tre desimaler
5.8	DDD enhet	Måleenheten for DDD	g, mg, IE etc
5.9	Utleveringsgruppe	Reseptgruppe fastsatt av Legemiddelverket. Historikk er tilgjengelig	A, B, C, F (reseptfritt)
5.10	Pakningens AUP	Apotekets utsalgspris (AUP) ved utleveringstidspunktet.	Kroner 00.00
5.11	Pakningens max AUP	Maksimal utsalgspris ved utleveringstidspunktet, fastsatt av Legemiddelverket. Historikk er tilgjengelig.	Kroner 00.00
5.12	Markedsføringsdato	Legemiddelpakningens markedsføringsdato	åååå-mm-dd
5.13	Utgått dato	Legemiddelpakningens dato for utgått fra markedet	åååå-mm-dd
5.14	Varegruppekode	Legemiddelpakningens varegruppe	1=MT, 2=apotekprodusert, 3=godkjenningssfritak

