



Bachelorgradsoppgave

**Forskrivningsmønster av sovemidler til eldre.
Hva forskrives, og hvorfor.**



Bilde: www.psyknyheter.wordpress.com

**Prescription pattern of hypnotics among the elderly.
What is prescribed, and why.**

**Bente Bolstad
Sidsel Lekang**

FAD 310
Bachelorgradsoppgave i farmasi
Avdeling for helsefag, Namsos
Høgskolen i Nord-Trøndelag - 2015

FORORD

Vi vil rette en stor takk til fastlegene som stilte som informanter slik at det ble mulig å gjennomføre studien.

En spesiell takk til veileder, Linda Amundstuen Reppe, for gode råd og støtte underveis i arbeidet med bacheloroppgaven.

13. mai 2015

Bente Bolstad & Sidsel Lekang.

Innhold

1. INNLEDNING	6
1.1. Avgrensninger og begrepsavklaringer	7
2. TEORI	8
2.1. Generelt om søvn.....	8
2.1.1. Insomni	9
2.1.2. Døgnrytmeforstyrrelser	9
2.2. Generelt om eldre	10
2.3. Eldre og søvn	11
2.4. Eldre og legemidler.....	12
2.5. Behandling av søvnproblemer.....	12
2.5.1. Ikke-medikamentell behandling.....	13
2.5.2. Medikamentell behandling	13
2.6. Legemidler.....	14
2.6.1. Depotmelatonin	14
2.6.2. Nitrazepam.....	15
2.6.3. Z-hypnotika.....	17
2.6.4. Alimemazin (alimemazintartrat).....	18
2.7. Litteraturstudier	19
2.7.1. Benzodiazepinliknende hypnotika.	19
2.7.2. Psychotropic drug use.	19
2.7.3. Sleep problems in general practice	20
2.7.4. GPs` attitudes to benzodiazepine.	21

3. METODE	22
3.1. Valg av metode.....	22
3.2. Reseptregisteret.....	23
3.2.1. Gjennomføring og bearbeiding	24
3.3. Intervju.....	25
3.3.1. Gjennomføring	25
3.3.2. Intervjuguiden	26
3.4. Litteratursøk.....	27
4. RESULTATER	30
4.1. Reseptregisteret.....	30
4.2. Intervju.....	33
4.2.1. Forskrivningspraksis av sovemidler.....	33
4.2.2. Årsaker til forskrivningspraksis	34
5. DISKUSJON	35
5.1. Resultatdiskusjon	35
5.1.1. Forbruket av sovemidler, kvinner og menn \geq 65 år.....	35
5.1.2. Forbruket av sovemidler, inndeling i alder og kjønn.....	38
5.1.3. Årsaker til forskrivningspraksis	39
5.2. Oppsummering av diskusjon	41
5.3. Metodekritikk.....	41
5.3.1. Reseptregisteret.....	41
5.3.2. Intervju	43
5.3.3. Litteratursøk	45

6. KONKLUSJON	45
Litteratur	48

Vedlegg:

Vedlegg 1 E-post til Reseptregisteret, med svar 20.4.15

Vedlegg 2 Informasjonsskriv til informanter

Vedlegg 3 Intervjuguide

Vedlegg 4 E-post til Reseptregisteret, med svar 27.4.15

Vedlegg 5 E-post til Reseptregisteret, med svar 28.1.15

ANTALL ORD: 12763

1. INNLEDNING

Dårlig søvn karakteriseres ved tretthet og søvnighet på dagtid (1). Omtrent en tredjedel av befolkningen i Norge opplever periodevis dårlig søvn (2), og mer enn 10 % har langvarige og alvorlige søvnevansker som påvirker livskvaliteten (1). Med økende alder følger nesten uten unntak også søvnproblemer (3), og mer enn 50 % av eldre personer over 65 år lider av kroniske søvnevansker (1).

Sykdommer og langvarig legemiddelbruk kan være årsaker til at søvnproblemer oppstår, men problemene kan like gjerne være en naturlig følge av det å bli eldre. Det er en realitet at det skjer en forskyvning av døgnrytmen i takt med økende alder, noe som fører til tidligere oppvåkning. Mengden dyp søvn som, er avgjørende for at vi føler oss opplagte på dagtid, reduseres også, og kan i enkelte tilfeller helt forsvinne (3).

Stadig flere av Norges befolkning når høyere levealder, en trend man mener vil fortsette i fremtiden (4). Det fins ingen eksakt definisjon på begrepet eldre, men aldringsprosessen er knyttet til svekkelse av kroppens funksjoner som helhet. Store individuelle forskjeller gjør at prosessen forløper ulikt fra person til person med tanke på grad av svekkelse. Man snakker om alderdom når et menneske i stor grad er preget av denne svekkelsen (5). Verdens helseorganisasjon (WHO) har definert eldre, som lever i utviklede land, som personer i aldersgruppen 65 år og eldre (6).

Forbruket av legemidler til behandling av søvnforstyrrelser hos eldre er stort (4). Både benzodiazepiner (BZD) og benzodiazepinliknende (z-hypnotika) hypnotika benyttes i stor grad i denne behandlingen (1,3,7). Disse er vanedannende legemidler som har mange uheldige bivirkninger for eldre personer, spesielt når de benyttes over lengre tid (1,3). Melatonin i depotform derimot er et legemiddel med få bivirkninger, og som heller ikke er vanedannende, og har i studier vist seg egnet til behandling av insomni hos personer over 55 år. Det er derfor foreslått som et mulig førstevalg i behandling av denne lidelsen (1). Med bakgrunnen i denne anbefalingen ble interessen for bruken av sovemidler hos eldre vekket hos forfatterne.

Det var et ønske om å få et større innblikk i Eldres bruk av ulike sovemidler, hvilke preparater som forskrives av legene og årsaker til dette. Et innblikk i Eldres bruk av ulike sovemidler

vrderes av forfatterne å være interessant, ikke bare for farmasøyter og farmasistudenter, men også leger og annet helsepersonell, de eldre selv og deres pårørende.

Problemstillingen lyder som følger:

Forskrivningsmønster av melatonin og andre sovemidler til eldre i Norge. Hva forskrives, og hvorfor.

For å få en oversikt over hva som forskrives av sovemidler til eldre personer, ble det bestemt å hente ut statistiske data fra Reseptregisteret for perioden 2004 – 2014. Registeret reguleres ved *Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister* (8), og administreres av Folkehelseinstituttet (9). I tillegg ble et utvalg fastleger spurt om å stille som informanter for å belyse deres holdninger og oppfatninger om egen forskrivning av sovemidler til denne aldersgruppen.

1.1. Avgrensninger og begrepsavklaringer

I oppgaven ble det valgt å se på reseptpliktige perorale sovemidler med indikasjon søvnevansker, med fokus på markedsførte preparater i Norge. Legemidlene som ble inkludert var derfor: nitrazepam, zopiklon, zolpidem, melatonin og alimemazin. Det finnes også flere andre legemidler som benyttes i behandling av søvnevansker, men disse vil ikke omtales i oppgaven. I tillegg ble det valgt ikke å se nærmere på ikke-medikamentell behandling av søvnproblemer. Det ble valgt å benytte WHO`s definisjon av eldre personer i utviklede land (6), og i tillegg ble det gjort en inndeling mellom eldre og gamle, hvor gamle ble definert som ≥ 80 år (10).

Når begrepene *forbruk* og *utlevering* av legemidler benyttes i oppgaven, gjøres det oppmerksom på det ikke henvises til det reelle forbruket. Dette følger av at dataene fra Reseptregisteret ikke representerer det nøyaktige forbruket, da tallene ikke forteller om pasientene faktisk har brukt legemiddelet. Fra engelskspråklige studier er *GP`s* oversatt til allmennpraktiserende og eller allmennleger Med allmennpraktiserende leger og allmennleger menes det i denne oppgaven fastleger.

2. TEORI

2.1. Generelt om søvn

Det å føle seg trett og søvnløse på dagtid er hovedsymptomer ved dårlig søvn. Hos voksne er normalt behov for søvn ca. 7- 7,5 timer, noen trenger mer og andre mindre. Antall timer man sover er viktig, men også mengden dyp søvn påvirker søvnkvaliteten. Disse to parameterne; søvndybde og -lengde reguleres i et samspill mellom oppbygd søvnbehov (homeostatisk faktor), døgnrytme (cirkadiansk faktor) og vaner. Alle har en innebygd døgnrytme i kroppen, den gjør at lengden på søvnen varierer veldig etter når på døgnet man legger seg, nesten uavhengig av hvor mange timer man har vært våken. Behovet for søvn bygger seg opp i tiden man er våken, og jo lenger det er siden man sov sist jo dypere vil søvnen bli (1).

Søvn kan deles inn i 5 forskjellige søvnstadier, REM (Rapid Eye Movements) -søvn og stadium 1-4 (1):

- ❖ Stadium 1 gir lite hvile og er en overgangsfase mellom våkenhet og søvn. Den utgjør under 5 % av den normale søvnen. Ved søvnplager kan dette stadiet øke (1).
- ❖ Stadium 2 er det vanligste søvnstadiet og favner rundt 50 % av den totale søvnen, og består av lett søvn (1).
- ❖ Stadium 3 og 4 omtales som den dype søvnen og er den mest betydningsfulle for å oppnå hvile og god funksjon om dagen. Denne søvnen sees hovedsakelig de første 3-4 timene av søvnperioden, og den utgjør ca. 20-25 %. Ved økende alder vil den dype søvnen gradvis avta (1,11).
- ❖ REM søvn, også kalt drømmesøvn, viser seg i økende mengde cirka hvert 90. minutt natten gjennom. Tidsrommene med REM-søvn får lengre varighet utover natten, og oppvåkning under REM-søvnen er ikke uvanlig. Rundt 20-25 % av den totale søvntiden utgjøres av REM-søvn (1,11).

2.1.1. Insomni

Enkelte med søvnproblemer kan oppleve insomni. Med insomni menes søvn som ikke er tilstrekkelig og som resulterer i nedsatt funksjonsnivå på dagtid som preges av humørsvingninger, tretthet og begrenset yte- og konsentrasjonsevne. Dersom man til tross for få timer søvn, klarer å fungere bra på dagtid betyr det at man får nok søvn. Det er noen kriterier som må være til stede for at den dårlige søvnen skal karakteriseres som insomni, i tillegg til at man ikke kjenner seg uthvilt på dagtid;

- ❖ Innsøvningstiden er forlenget, >30 minutter, og eller
- ❖ Søvnen blir avbrutt, >30 minutter våkenhet, eller > 3 oppvåkninger per natt, og eller
- ❖ Man våkner for tidlig om morgenen, total tid med søvn <6 timer

Insomni kan være av både kortvarig, akutt eller kronisk art. Ved kortvarig og akutt insomni, maksimum 3 ukers varighet, har det som regel oppstått en situasjon hvor grunnene kan være åpenbare. Ved langvarig og kronisk insomni kan enkeltårsakene for eksempel være depresjon eller angst og ulike smertetilstander. Et flertall av insomniene er sekundære til disse årsakene, men mellom 1 % - 5 % av populasjonen kan være rammet av kronisk insomni hvor årsaken er ukjent (1).

2.1.2. Døgnrytmeforstyrrelser

Mange av kroppens funksjoner, som for eksempel aktiveringsnivå og hormonutskilling, følger en døgnrytme. Forstyrrelser i døgnrytmen (døgnrytmeforstyrrelser) kan opptre i ulike faser av livet og blant annet føre til mistriivsel og mangel på mestringsfølelse. Forstyrrelsene kan være av ulik art og en følge av forskjellige årsaker (1), se tabell 1.

Tabell 1 Døgnrytmeforstyrrelser (1).

Forsinket søvnfasesyndrom	Problemer med å sovne om kvelden, men sover godt natten gjennom og kan sove til langt på dag.
Fremskyndet søvnfasesyndrom	Sengetid skjer tidlig kveld og man våkner tidlig om morgenen. Søvn lengden og kvaliteten er normal, oppdages helst hos eldre.
Tidlig morgenoppvåkning	Veldig lik fremskyndet søvnfasesyndrom, men sengetiden er ikke forskjøvet. Kan være symptom på depressiv lidelse. Rammer eldre.
Frittløpende søvn-våkenhets-rytme	24- timers-døgnet og søvn-våkenhets-rytmen går inn og ut av fase med hverandre.
«Jet lag»	Opplevs ved reiser over tidssoner.
Søvnvansker ved skiftarbeid	Erfares ved arbeid til ulike tider på døgnet, spesielt nattarbeid.

2.2. Generelt om eldre

Både alder- og sykdomsbetinget endring i kroppen hos eldre vil forårsake forandring i farmakodynamikk, hva legemiddelet gjør med kroppen, og farmakokinetikk, hva kroppen gjør med legemiddelet (12). Farmakokinetikk illustrerer forholdet mellom konsentrasjon og dose av legemiddelet i vev og plasma, og er et resultat av virkestoffets absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon (ADME) (13). Absorpsjon innbefatter det som hender med legemiddelet fra det tas, til det kommer over i blodbanen. Distribusjon av virkestoffet skjer når legemiddelet har kommet over i blodbanen, hvor det vil fordeles i kroppen og transporteres til virkestedet. Metabolisme, nedbrytning, av legemidler er en viktig prosess, som skjer hovedsakelig i leveren, der fettløselige legemidler vil omgjøres til mer vannløselige metabolitter. Dette gjøres for at de lettere skal kunne elimineres, utskilles, via nyrene (14).

Den kroppslige fysiologien endres når man blir eldre. Kroppsvekten kan reduseres fra 70-75 års alder, og tapet i vekt kan være omfattende. Fordelingen av kroppsvev endres også ved økende alder, man får mer fettvev og redusert muskelmasse. Disse endringene kan påvirke legemiddelets halveringstid, tiden det tar før konsentrasjonen av et legemiddel i blodplasma blir redusert til det halve (4,15). Legemidler som er fettløselige får et større distribusjonsvolum, som beskriver forholdet mellom konsentrasjonen i blod og mengde

legemiddel i kroppen (13,16). Det økte distribusjonsvolum og den økte reseptorfølsomheten hos eldre gjør at virketiden forlenges og utskillelsen forsinkes. (16,17). De fettløselige legemidlene påvirker hjernen ved at de klarer å passere blod-hjerne-barrieren (18). Med blod-hjernebarrieren menes en membran som hindrer en rekke stoffer i å passere fra blodet over i hjerne-ryggmargsvæsken og vevet i sentralnervesystemet (5). Et virkestoff må være tilstrekkelig fettløselig for å klare å krysse barrieren (18,19).

2.3. Eldre og søvn

De fleste eldre opplever å våkne (for) tidlig om morgenen og de har et fremskyndet søvnfasesyndrom i forhold til den normale cirkadianske faktor. Dette gjør at man føler seg trett og vil sovne tidligere om kvelden og våkne tidligere om morgenen. Eldre kan også oppleve å våkne flere ganger gjennom natten og at søvnen er oppstykket. En ødeleggelse i døgnrytmesenteret i hjernen, en del i hypothalamus kalt nucleus suprachiasmaticus (den indre klokken) (20), kan være en mulig årsak til forstyrrelser i døgnrytmen til eldre (1,21,22). Både mengden og kvaliteten på søvnen vil forandre seg med alderen. Eldre over 60 år sover i gjennomsnitt 6 ½ time daglig, mot at søvntiden hos voksne er 7-8 timer (22). Det er i søvnstadium 3 og 4, hvor man opplever den dypeste og beste søvnen for god funksjon neste dag, som avtar hos eldre. Ved høy alder kan den dype søvnen være helt opphørt. Dette gjør søvnen mer overfladisk og forklarer hvorfor eldre har flere oppvåkninger om natten (21). De mest karakteristiske søvnforandringene som sees hos eldre er:

- ❖ Forsinket søvn
- ❖ Redusert søvn i stadium 3 og 4
- ❖ Redusert REM-søvn
- ❖ Avdupping på dagtid
- ❖ Oppstykket søvn med flere oppvåkninger
- ❖ Redusert terskel for dårlig søvn
- ❖ Total nattesøvn blir redusert
- ❖ Døgnrytmeforskyving; tidlig til sengs, tidlig våken (22).

2.4. Eldre og legemidler

Legemiddelbruken hos eldre er omfattende og de bruker nesten halvparten av alle medisiner, målt i definerte døgndoser (DDD). DDD er en internasjonal måleenhet som gjør det mulig å sammenligne forbruk over tid og mellom ulike land, og viser sannsynlig gjennomsnittlig dose brukt ved legemiddelets hovedindikasjon hos voksne (4,23). Den omfattende legemiddelbruken gjelder spesielt bruken av sovemedisiner og legemidler mot angst og depresjon, hvor eldre over 65 år står for 46 % av totalforbruket av disse legemidlene. Dette til tross for at denne aldersgruppen kun utgjør cirka femten prosent av den totale befolkningen i Norge (4).

2.5. Behandling av søvnproblemer

Søvnproblemer generelt kan behandles medikamentelt og ikke-medikamentelt, eller gjennom en kombinasjon av begge (1). Før iverksettelse av medisiner med vanedannende legemidler, skal det i tråd med gjeldende anbefalinger prøves ikke-medikamentelle tiltak, og eventuell annen legemiddelbehandling. Denne vurderingen skal foretas i samråd med pasienten (24) Søvnproblemets art er av betydning for hvilken behandling som anbefales (1). Årsaken til søvnproblemer kan være flere, og diagnostisering i forkant av behandling er viktig for å avdekke mulige bakenforliggende årsaker. Dersom en slik årsak avdekkes, er det denne som i hovedsak skal behandles. Søvnproblemene forsvinner ofte når årsaken er behandlet (25).

2.5.1. Ikke-medikamentell behandling

Ikke-medikamentell behandling er anbefalt som førstevalg ved langvarige (kroniske) insomnier, spesielt når åpenbare årsaker ikke er avdekket. Videre er slik behandling også anbefalt for samtlige døgnrytmeforstyrrelser. Døgnrytmeforstyrrelser som «*jet-lag*», *søvnvansker ved skiftarbeid* og *forsinket søvnfasesyndrom* kan i tillegg behandles medikamentelt med melatonin (1).

Ved ikke-medikamentell behandling av kroniske insomnier er kognitiv adferdsterapi anbefalt, en behandlingsmetode som tilstreber god søvnhygiene (1). Gjennom terapien tas det sikte på å sette pasienten i stand til å ivareta god oppbygging av søvnbehovet og respekten for døgnrytmens betydning, samt å unngå høyt aktivitetsnivå på kveld og natt. Målet er å redusere pasientens søvnproblemer (26).

Ikke-medikamentell behandling av døgnrytmeforstyrrelser består av lysbehandling, hvor tidspunkt for lyseksoneringen på døgnet avgjøres av søvnforstyrrelsens art (1). Slike forstyrrelser kan også behandles med melatonin uten depotfunksjon (vanlig melatonin), men i følge prof. dr. med. Bjørn Bjorvatn, leder for Nasjonal Kompetansesenter for Søvn sykdommer (SOVno), er det omdiskutert om melatonin har like sterk effekt på døgnrytmen som lyseksonering (20,27).

2.5.1. Medikamentell behandling

Det finnes ikke et optimalt hypnotikum for behandling av søvnproblemer. Flere legemiddelgrupper benyttes i Norge, og alle har hypnotiske og eller sederende egenskaper i ulik grad. Disse er BZD, z-hypnotika, antidepressiva, førstegenerasjons antihistaminer, antipsykotika og melatonin (1).

BZD, z-hypnotika og melatoninpreparater klassifiseres som spesifikke sovemidler og utgjør hovedgruppene blant legemidler i behandling av insomni. Antidepressiva, antihistaminer og

antipsykotika er ikke klassifisert som hypnotika, men kan benyttes til pasienter med insomni i kombinasjon med andre lidelser (28).

Søvneksperter er i stor grad enig om at akutt oppståtte insomnier kan behandles medikamentelt med et hypnotikum i en kortere periode på 1 – 2 uker med bakgrunn i den lave forekomsten av bivirkninger ved bruk over kort tid (29). I slike situasjoner er z-hypnotika å foretrekke fremfor BZD på grunn av mindre fare for residualeffekter (hangover/dagen-derpå). Ved kronisk insomni er hypnotika frarådet, men kan forsøkes periodevis. Melatonin i depotform er indisert for personer over 55 år på grunn av påvist gunstig effekt, og er anbefalt som et mulig førstevalg ved insomni da den har få bivirkninger og ikke er vanedannende (1).

Ved medikamentell behandling av døgnrytmeforstyrrelser som *forsinket søvnfasesyndrom*, *søvnvansker ved skiftarbeid* og «*jet-lag*» er vanlig melatonin anbefalt som eneste legemiddel (1,20). Dersom det er behov for medikamentell hjelp for å lette innsovningsprosessen ved «*jet-lag*» kan andre hypnotika benyttes i tillegg, uten at dette har effekt på selve døgnrytmen (1).

2.6. Legemidler

Samtlige legemidler i gruppen hypnotika, inkludert melatonin, samt også alimemazin krysser blod-hjernebarrieren og virker dermed i sentralnervesystemet (17,30). De er merket med rød varseltrekant, noe som betyr at det ved bruk av disse skal utvises forsiktighet ved bilkjøring og betjening av maskiner (31).

2.6.1. Depotmelatonin

Hver tablett depotmelatonin inneholder 2 mg melatonin i depotform (31), som frigis langsomt og er ment å etterligne den normale utskillelsen av melatonin i hjernen (27). Legemiddelet har indikasjon monoterapi til kortvarig behandling av primær insomni, karakterisert ved dårlig søvnkvalitet hos pasienter ≥ 55 år (31). Anbefalt dosering og behandlingsvarighet er 1 tablett 1 til 2 timer før leggetid i inntil 13 uker. Innsøvningstiden forkortes og søvnkvaliteten

forbedres, noe som resulterer i bedre funksjonsevne og livskvalitet. Legemiddelets halveringstid er 3,5 til 4 timer (32).

Melatonin, kalt «mørkets hormon», er også et nevroendogent hormon som produseres fra serotonin i epifysen (kjertel i hjernen) og er involvert i reguleringen av døgnrytmen. Produksjonen av melatonin er høyest hos yngre mennesker og avtar med økende alder fra rundt puberteten. I Norge fins melatonin i to legemiddelvarianter, henholdsvis vanlig melatonin i tablett- eller kapselform og melatonin i depotform (Circadin) (27). Av disse er det kun depotmelatonin som er markedsført legemiddel i Norge (31). Vanlig melatonin har kortere halveringstid enn depotmelatonin og benyttes hovedsakelig ved døgnrytmeforstyrrelser (27).

Alle former for melatonin (både endogent og som legemiddel) virker gjennom agonistisk effekt på reseptorene, MT_1 og MT_2 . Aktivering av reseptorene i «den indre klokken» påvirker både fremming av søvn og endring av døgnrytmeinnstillingene. Når melatonin aktiverer MT_1 , fremmes søvn ved at videreføring av nervesignaler i hjernen forhindres, mens aktivering av MT_2 påvirker døgnrytmeinnstillingen (19,33).

2.6.2. Nitrazepam

Virkestoffet nitrazepam (Apodorm®, Mogadon®) tilhører BZD, som omfavner en gruppe legemidler som i ulik grad har angstdempende, sederende, hypnotisk, muskelavslappende og krampestillende effekt. De er alle sterkt avhengighetsskapende, både fysisk og psykisk, og skal kun brukes kortvarig til behandling av moderate søvnvansker (17). Ved behandling av søvnvansker forkorter BZD tiden det tar å sovne og forlenger varigheten av søvnen når denne er kortere enn 6 timer per natt (19).

Navnet benzodiazepin refererer til den helt spesifikke kjemisk grunnstrukturen som alle legemidler i denne gruppen er bygd opp av (19). Strukturen består av tre sykliske ringer med

ulike substituentter tilknyttet seg. Type substituentter og plassering av disse på grunnstrukturen varierer mellom de ulike virkestoffene i denne gruppen, og er blant annet avgjørende for om legemidlene har angstdempende og eller hypnotisk effekt (33,34).

Halveringstiden til det enkelte BZD avgjør hvorvidt legemidlene «klassifiseres» som kort-, middels- eller langtidsvirkende. Langtidsvirkende BZD egner seg bedre som angstdempende og krampestillende medikamenter, mens de med kortere virketid benyttes i behandling av insomni. Årsaken til dette er at korttidsvirkende BZD gir mindre fare for hangover (19), og dermed reduserer risikoen for fall og brudd, spesielt hos eldre (7). Nitrazepam er et virkestoff med halveringstid 18 – 28 timer (32), og er dermed et BZD med middels lang virketid (19).

Nitrazepam har hovedindikasjon søvnevansker (32). Langtidsbruk av nitrazepam (og BZD generelt) er forbundet med en rekke bivirkninger, og bør derfor ved behandling av søvnløshet ikke overstige fire uker, inklusive nedtrappingsperioden. Eldre personer bør kun benytte BZD i lave doser og med forsiktighet på grunn av fare for nedsatt respirasjonsfunksjon. Toleranse, med hensyn til hypnotisk effekt, utvikles etter kun få uker med gjentatt bruk (32), og kan medføre behov for doseøkning. Dette igjen kan føre til misbruk og utvikling av fysisk og psykisk avhengighet (7). Fordi fysisk avhengighet ved brå seponering kan medføre bivirkninger som for eksempel hodepine, muskelsmerter og angst, samt stor fare for rebound effekt bør nitrazepam seponeres gradvis. Med rebound effekt menes at symptomer som ledet til behandlingen med et vanedannende medikament kommer tilbake i forsterket form (32).

Nitrazepam utøver hypnotisk effekt gjennom å forsterke virkningen av GABA. GABA (gamma-aminosmør syre) er et endogent signalmolekyl som hos mennesker i all hovedsak finnes i hjernen, og er det aller viktigste hemmende signalmolekylet i sentralnervesystemet (CNS). Når GABA binder seg til sin reseptor (GABA_A-reseptoren), øker innstrømming av klorid-ioner i cellen slik at cellen hyperpolariseres, og videreføring av aksjonspotensialer hemmes derved. Nitrazepam binder seg allosterisk til spesifikke BZD-reseptorer på samme reseptorer som GABA, og utøver agonistisk effekt på disse (7,19). Innstrømmingen av kloridioner forsterkers, og videreføringen av aksjonspotensialene hemmes ytterligere (19).

Effekten av denne hemmingen i hjernen, er at innsovningsmekanismen beskyttes mot impulser (32).

2.6.3. Z-hypnotika

I gruppen z-hypnotika fins det to markedsførte legemidler i Norge (zopiklon (Imovane®) og zolpidem (Stilnoct®)) (31). Z-hypnotika omtales også som benzodiazepinliknende hypnotika (1), og det har sin bakgrunn i at de har en annen kjemisk oppbygging enn BZD, og derfor ikke er «riktige benzodiazepiner» (19).

Da z-hypnotika binder seg til samme reseptorer ($GABA_A$) som BZD utøver disse legemidlene mange felles effekter gjennom å forsterke virkningen av GABA. Z-hypnotika har samme søvninduserende virkning som BZD, og også mange av de samme bivirkningene. Dog skyldes deres korte halveringstider og mindre uttalte hangover effekter at de anbefales framfor BZD ved medikamentell behandling av insomni (7).

Både zopiklon og zolpidem har hovedindikasjon forbigående og kortvarige søvnvansker hos voksne. De har begge en rask innsettende effekt, forkorter innsovningstiden, samt reduserer antallet nattlige oppvåkninger. Halveringstiden for zopiklon er spesifikt oppgitt til 7 timer hos eldre, mens den for zolpidem oppgis generelt å være 0,8 – 4. timer (32).

Zopiklon hevdes å være noe mer lik BZD med tanke på effekten som utøves enn hva zolpidem er. Dette har sammenheng med at det finnes flere bindingsområder for BZD og z-hypnotika (hovedsakelig BZ_1 og BZ_2) på $GABA_A$ -reseptoren. BZ_1 -reseptorene fins for det meste i hjernen hvor regulering av søvn og våkenhet skjer, mens BZ_2 i hovedsak befinner seg i områder for regulering av kognitive og psykomotoriske funksjoner. Zopiklon binder seg, i likhet med BZD, til begge reseptorene og medierer derfor både hypnotisk, angst- og krampedempende effekter. Zolpidem derimot binder seg mer selektivt til BZ_1 -reseptoren og gir av den grunn mindre angst- og krampedempende effekter (7).

2.6.4. Alimemazin (alimemazintartrat)

Alimemazin (Vallergan®), et fentiazinderivat, er et antihistamin med en markant sedativ-hypnotisk virkning og antikolinerg effekt (forvirring og nedsatt kognitiv funksjon) (35). Med nedsatt kognitiv funksjon menes nedsatt evne til erkjennelse, tenkning og kunnskapsvervelse (5). Virkestoffet er et førstegenerasjons antihistamin, opprinnelig benyttet i inflammasjonsbehandling, og legemidlene i denne gruppen krysser blod-hjernebarrieren. Dette er årsaken til at de har sederende og hypnotisk effekt. Denne effekten var i utgangspunktet en uønsket bivirkning, som har blitt utnyttet i terapeutisk sammenheng i forbindelse med behandling av søvnvansker (19).

Alimemazin har flere indikasjoner, herunder forbigående og kortvarige søvnvansker, søvnforstyrrelser i avvenningsfasen hos narkomane og alkoholikere, samt kløe ved ulike hudlidelser. Halveringstiden er omtrent 5 timer, og legemiddelet kan forårsake døsighet om morgenen etter bruk som sovemiddel. Det er fare for toleranseutvikling etter få dagers sammenhengende bruk og seponering etter langvarig bruk bør gjøres gradvis (32).

Alimemazin virker antagonistisk på histaminerge reseptorer. Histamin er et amin som er svært delaktig i allergiske reaksjoner i kroppen. De finnes spesielt i mastceller, men er også til stede i histaminerge nevroner i hjernen. Frisetting av histamin fra nevronene i hjernen følger et døgnrytmemønster (circadian) med høy aktivitet på dagtid og lavere om natten. Stimulering av histaminerge reseptorer genererer mange ulike responser i forskjellige organer i kroppen. Når H₁-reseptorene i hjernen aktiveres av histamin, fører det til opphisselse og våkenhet, mens antagonist på reseptorene, slik som alimemazin, frembringer sedasjon (19).

2.7. Litteraturstudier

2.7.1. Benzodiazepinliknende hypnotika

Studien (36) ser på forskrivningspraksis, kunnskap og holdninger angående z-hypnotika (zopiklon og zolpidem) blant 321 allmennleger, i seks fylker i Norge. Legene besvarte et spørreskjema hvor de tok stilling til påstander, kasuistikker og medikamentpreferanser. Tre av fire allmennleger var enig at en bør være like restriktiv i forskrivning av z-hypnotika som med BZD, men allikevel mente nesten 50 % av legene at de forskrev z-hypnotika oftere enn de burde. Dette bekreftes også av salgstallene av legemidlene. Under 10 % av allmennlegene i studien prefererte zolpidem fremfor zopiklon, mens hele syv ganger flere valgte zopiklon. Forfatterne mente at årsaken til valget var begrunnet på en irrasjonell måte, som for eksempel at både zolpidem og zopiklon gav mindre toleranseutvikling. Argumentene som oftest ble benyttet for valget av zopiklon var at det hadde bedre terapeutisk effekt og mindre bivirkninger. Grunner som er udokumenterte. I tilfelle med zolpidem var det kortere halveringstid og mindre bivirkninger som var avgjørende, hvor kun førstnevnte er riktig. I tillegg mente hele 39 % av legene at z-hypnotika ikke utgjør et betydelig problem i forbindelse med trafiksikkerheten.

Det sees også på en mulighet for at legene gjerne ikke ønsker å bli konfrontert med sine egne holdninger og hvilken praksis de benytter rundt forskrivning av slike legemidler. I tillegg pekes det på de irrasjonelle årsakene for legemiddelpreferanser og at det kan indikere at det er utbredte misforståelser forbundet med medikamentene. Studien avdekket mangelfull kunnskap om z-hypnotika blant legene (36).

2.7.2. Psychotropic drug use among older people

Studien (37) inkluderte 350 allmennleger fordelt i hele Frankrike, og handlet om forskrivningsmønsteret av psykotrope legemidler til eldre ≥ 65 år. Allmennlegene besvarte en spørreundersøkelse som omhandlet egne meninger om bruken av nevnte legemidler. I tillegg ga de en full beskrivelse av den siste eldre pasienten som mottok psykotrope legemidler. Hypnotika ble benyttet av 41,3 % av disse pasientene, og virkestoffene zolpidem og zopiklon

var de mest brukte med henholdsvis 57,1 % og 27,8 %. Allmennlegene uttrykte at det var umulig å redusere eller stoppe forbruken av hypnotika eller angstdempende hos over halvparten av disse pasientene grunnet at pasientene ikke ønsket å slutte, samt mangel på alternative terapitilbud. Faktorer som ble brukt som forklaring på upassende forskrivning av psykotrope legemidler til eldre var manglende enighet om definisjonen av hva som er upassende bruk, manglende kunnskap hos allmennlegene, vanskeligheter med å ta opp upassende medisiner startet av andre leger og aldersdiskriminering. I tillegg bidrar pasienten til problemet med å kreve en uhensiktsmessig medisin. Når allmennlegene ble spurt om det var mulighet for å redusere eller stoppe bruken av psykotrope medisiner hos eldre pasienter svarte over 90 % bekreftende på dette, men allikevel klarte bare rundt 27 % å gjennomføre det når de var med pasienten. Disse funnene illustrerer at det er misforhold mellom allmennlegenes oppfatninger om forskrivning av slike medikament og virkeligheten. Dette kan muligens settes i sammenheng med at hele 97 % av legene hadde kjent på press fra pasienter om å starte med eller fornye forskrivning av angstdempende og eller hypnotika. Allmennlegene var enige i at mer informasjon må bli gitt for å opplyse både befolkningen og behandlere på feltet (37).

2.7.3. Sleep problems in general practice in Norway

Studien (38) inkluderte 1465 allmennleger i Norge som besvarte et kort spørreskjema med egevaluering av behandlingspraksis av søvnproblemer. Den viser til at dersom insomni blir behandlet, vil flestparten av pasientene tilbys legemidler. Størstparten av hypnotikaforskrivning skjer av allmennleger, og mens forskrivningsraten av BZD har gått ned gjennom det siste tiåret, har det vært en tilsvarende økning i bruk av nyere z-hypnotika som zopiklon og zolpidem. Hypnotika sin gode effekt ved bruk ved kortvarige søvnplager er dokumentert i flere studier, men samtidig er det utbredt viten i dag om at hypnotika skal bli brukt med forsiktighet og fortrinnsvis unngås til pasienter med kronisk insomni. Likevel er hypnotika vanligvis brukt over flere år på nattlig basis. Betydelig forskning har vært rettet mot allmennlegers holdninger angående bruk og forskrivning av BZD.

Legene ble spurt om å anslå hvor mange av sine pasienter som opplevde søvnproblemer. De ble også spurt om hva som var årsaken til problemene, om det var enten somatisk eller psykisk, og hvordan søvnproblemene ble håndtert. Allmennlegene måtte bruke en skala til å

anslå i hvilken grad ulike medikamentelle og ikke-medikamentelle behandlinger ble brukt for søvnproblemer.

Søvnhygiene råd var den mest vanlige formen for behandling, etterfulgt av zopiklon og ikke-farmakologiske tiltak. Zolpidem, antihistaminer og antidepressiva ble også hyppig forskrevet, mens BZD sjeldent ble brukt. Zopiklon ble vurdert til å ha best effekt ved korttids bruk, fulgt av BZD og zolpidem. Ved langtids effekt ble antidepressiva og zopiklon vurdert som den beste behandlingen (38).

2.7.4. GPs` attitudes to benzodiazepine and «Z-drug»

Studien (39) inkluderte 84 fastleger i en liten region i Storbritannia som betjener 214 000 pasienter, og undersøkte allmennlegers meninger om forskrivning av sovemidler i denne regionen. Studien er en del av en større studie, som ser nærmere på årsaker og variasjoner i forskrivningen av hypnotika, samt utforsket metoder for å redusere slik forskrivning. En slik metode er innføring av nasjonale retningslinjer for forskrivning av sovemidler.

Allmennlegene ble tilsendt spørreskjemaer hvor de var bedt om å ta stilling til holdninger ved forskrivning av BZD og z-hypnotika, gjennom å rangere oppfatninger om fordeler og ulemper ved disse legemiddelgruppene med *ofte eller veldig ofte, ikke sikker og sjelden eller periodevis/aldri*. Oppgitte påstander om fordeler som skulle vurderes legemiddelgruppene imellom var redusert innsovningstid og antall oppvåkninger om natten, økt total søvnlengde, følelse av å være uthvilt ved oppvåkning, forbedret funksjon på dagtid og generelt bedre velværefølelse. Ulempene var toleranse, abstinens ved seponering, avhengighet, tretthet på dagtid, forvirrelse, nedsatt kognitiv funksjon, konsentrasjonsproblemer, fall, hoftebrudd, trafikkulykker og om bivirkninger oppstod oftere hos eldre pasienter.

Til tross for klare forskjeller mellom allmennlegene i forhold til hva de oppfattet som fordeler og ulemper med z-hypnotika kontra BZD mente størsteparten av legene at z-hypnotika var forbundet med bedre effekter og færre bivirkninger. Z-hypnotika ble oppfattet som mer effektiv i forhold til å føle seg uthvilt ved oppvåkning, fungering på dagtid og total søvnlengde. Av bivirkningene som ble oppfattet som mindre forekommende var spesielt

toleranse, abstinens ved seponering, avhengighet, trøtthet på dagtid og trafikkulykker, samt at de også ble oppfattet som sikrere for eldre pasienter (39).

3. METODE

Slik gjengir Dalland (40) sosiologen Vilhelm Auberts formulering av hva en *metode* er: «I følge Aubert er *en metode* en fremgangsmåte, et middel til å løse problemer og komme frem til ny kunnskap. Et hvilket som helst middel som tjener dette formålet, hører med i arsenalet av metoder.»

I oppgaveskriving kan det benyttes eksempelvis kvantitative og eller kvalitative metoder for innsamling av data i den hensikt å besvare en problemstilling. En kvantitativ metode karakteriseres av at den data som samles inn kan telles, måles eller veies, det vil si kvantifiseres (41). Den er for eksempel godt egnet til å utarbeide statistikk, slik som statistikk fra Reseptregisteret. En kvalitativ metode derimot kjennetegnes av at den sier mye om få. Et intervju med åpne spørsmål er et eksempel på en slik metode. En granskning av holdninger og kvaliteten av innsamlet data vurderes som viktigere enn mengden av dem (42).

3.1. Valg av metode

Hensikten med oppgaven var å kartlegge forskrivningsmønsteret av melatonin og andre sovemidler til eldre over 65 år i Norge, og få et innblikk i hvilke tanker fastleger har i forbindelse med slik forskrivning. For å kunne besvare hele problemstillingen ble det besluttet å bruke både kvantitative og kvalitative metoder.

Data fra Reseptregisteret, kvantitativ metode, ble innhentet for å få en oversikt over og synliggjøre forskrivningsmønsteret av inkluderte sovemidler som forskrives til eldre over 65 år i Norge. Det ble også gjennomført intervju, kvalitativ metode, av fastleger hvor disse opptrådte som informanter. Intervjuene foregikk med en lege om gangen i den hensikt å få frem deres individuelle tanker og holdninger om forskrivning av sovemidler, hva de forskriver og hvorfor. Årsakene til at begge disse metodene ble benyttet var for å se i hvilken grad mønsteret fra Reseptregisteret samsvarte med fastlegenes oppfatninger om hva de forskriver.

Litteratursøk ble gjennomført for å kartlegge forekomsten av studier som omhandler fastlegers tanker rundt forskrivning av sovemidler til eldre, samt å kunne sammenligne disse med eget innsamlet materiale.

3.2. Reseptregisteret

Med det formål å få svar på forskrivningsmønsteret av virkestoffene inkludert i studien og hva som forskrives til eldre over 65 år i Norge, ble det hentet ut statistiske data fra Reseptregisteret. Dette gjorde det mulig å sammenligne forskrivningsmønsteret til de ulike virkestoffene over tid, og mellom menn og kvinner fordelt på aldersgruppene *eldre* (65–79 år) og *gamle* (≥ 80 år). I Reseptregisteret er aldersinndelingene inndelt i 5 år, som for eksempel 65 – 69 år og 70 – 74 år (9).

Registeret inneholder en fullkommen liste over alle reseptpliktige medisiner som er blitt ekspedert fra norske apotek fra og med 1.1.2004. Tallene inkluderer også legemidler utlevert til sykehus og eller sykehjem, men ikke på individnivå. Dette betyr at komplett oversikt over utlevering av legemidler i ulike aldersgrupper mangler (vedlegg 1). Informasjon som lagres i Reseptregisteret er pseudonymisert, hvilket betyr at personopplysninger om pasient og legemiddelrekvirent er anonymisert, men likevel individualisert. Dette gjøres ved at innbyggere i Norge tildeles et unikt personlig uidentifiserbart nummer. Ved uthenting av medisiner på resept, vil apoteket registrere fødselsnummer til pasient, som igjen vil bli koblet opp til det uidentifiserbare nummeret i Reseptregisteret. På den måten blir det mulig å følge personer gjennom helsesystemet uten at identiteten avsløres. Reseptregisteret kan blant annet brukes til å finne informasjon om antall brukere av et bestemt legemiddel eller en legemiddelgruppe ved å søke på produktnavn, ATC-kode eller virkestoff (9). ATC står for anatomisk, terapeutisk kjemisk klassifikasjon av legemidler, og inndeling er gjort etter hvilket organ de virker på, og den virksomme substansen i legemiddelet (43). Dataene fra registeret kan inndeles i alder, kjønn og geografisk tilhørighet, samt at det kan uthentes informasjon på flere ulike søkekriterier som for eksempel periode og måltall (9).

3.2.1. Gjennomføring og bearbeiding

For å finne antall personer over 65 år i Norge som brukte sovemidler i 2014 ble Reseptregisteret benyttet. Det ble søkt på legemiddelgruppen *sovemidler* som innbefatter hypnotika og sedativa, inkludert melatonin. I tillegg ble virkestoffet alimemazin inkludert i søket. Måltallet *brukere per 1000 innbyggere*, bosted *hele landet* og *begge* kjønn ble benyttet i søket.

Reseptregisteret ble også benyttet for å finne totalforbruket fordelt på virkestoffene *nitrazepam, zopiklon, zolpidem, melatonin* og *alimemazin* for perioden 2004 – 2014. I søket ble det benyttet *brukere per 1000 innbyggere* som måltall og *hele landet* under bosted ble haket av. *Begge* kjønn ble inkludert for alderen ≥ 65 år. Rådataene for alle aldersgruppene ble summert for hvert virkestoff og årstall, noe som ga brukere per 6000 innbygger. Det ble beregnet et gjennomsnitt av de seks aldersgruppene for å få *brukere per 1000 innbyggere*, som igjen ble omgjort til prosent. Dette ga grunnlag for figur 1.

Ved utarbeiding av sovemiddelstatistikk over kjønns- og aldersforskjeller mellom eldre (65 - 79 år) *kvinner* og *menn* og gamle (≥ 80 år) *kvinner* og *menn* ble de samme virkestoffene *nitrazepam, zopiklon, zolpidem, melatonin* og *alimemazin* valgt. I tillegg ble måltallet *brukere per 1000 innbyggere*, bosted *hele landet* og perioden 2004 – 2014 brukt. Det ble gjort fire søk i registeret fordelt på *eldre kvinner, eldre menn, samt gamle kvinner og gamle menn*. Rådataene for hvert av de fire søkene ga brukere per 3000 innbyggere. Det ble også her beregnet et gjennomsnitt for hvert av søkene for å få *brukere per 1000 innbyggere*, som igjen ble omgjort til prosent. Dette ga grunnlag for figurene 2 – 5.

Måltallet *brukere per 1000* ble valgt fordi det tar hensyn til befolkningsgrunnlaget innenfor både aldersgruppene og kjønn mellom 2004 og 2014. Perioden 2004 – 2014 ble valgt for å vise eventuelle endringer i forskrivningsmønsteret av sovemidler, med tanke på at melatonin i depotform fikk markedsføringstillatelse i Norge 29.6.2007 (32). *Hele landet* ble valgt fordi oppgaven tar for seg personer ≥ 65 år i Norge.

Det ble ikke vurdert som nødvendig å søke om godkjenning fra Regional etisk komite for medisinsk forskning. Dette fordi oppgaven ble gjennomført innenfor rammene av de dataene som er fritt tilgjengelig fra Reseptregisteret, og innebar dermed ingen kobling av data.

3.3. Intervju

Et intervju er en metode som benyttes når det er hensiktsmessig å fange opp kvalitativ kunnskap, og når kvantifisering ikke er ønskelig. Hensikten er altså å avdekke nyanserte skildringer av situasjonen som den intervjuede befinner seg i. Fordi målet med intervju er å komme i dybden, bør ikke antall intervjuede objekter være for stort (40).

3.3.1. Gjennomføring

Det ble tatt kontakt med totalt seks fastleger med spørsmål om å stille som informant i en undersøkelse som omhandler forskrivning av sovemidler til eldre over 65 år. Å velge fastleger som informanter var et bevisst valg fordi målgruppen for undersøkelsen var hjemmeboende eldre som aktivt oppsøkte legen i forbindelse med et søvnproblem. I tillegg skjer hele 80 prosent av forskrivning av sovemidler av allmennpraktiserende leger (44). To fastleger ble oppringt, to ble kontaktet via tekstmelding og to ved personlig fremmøte. Fire sa seg villig til å delta, en ønsket ikke å delta, mens en ikke besvarte henvendelsen. En av informantene har praktisert som lege kortere enn fem år, en i ti år og de andre to i mer enn tjuefem år. To av informantene var menn og to damer. Kjønn og alder på fastlegene var ikke et bevisst valg.

Informantene fikk selv velge hvor og når intervjuene skulle foregå for å lette den praktiske gjennomføringen. To av fastlegene valgte å gjennomføre intervjuene på sitt eget legekontor, en ønsket å avvikle det hjemme hos seg selv og en valgte et klubblokale i nærmiljøet.

I forkant av intervjuene ble informantene muntlig informert om hva studien omhandlet, uten å nevne problemstillingen. Videre ble det nevnt at tema for oppgaven var valgt på bakgrunn av utbredt forbruk av sovemidler blant eldre i Norge (24), og at fokus i intervjuene av den grunn ville være medikamentell behandling av søvnproblemer. Det ble informert om at det var gjort

en forutsetning om at ikke-medikamentell behandling enten var gjennomført tidligere eller utelukket som behandlingsalternativ.

Det ble innhentet muntlig samtykke fra informantene om deltagelse i studien, og de fikk i forkant av intervjuet skriftlig informasjon om at de når som helst kunne trekke tilbake sitt samtykke og forlange innhentede opplysninger slettet (vedlegg 2). Ingen person- eller helseopplysninger ble etterspurt og fremkommer heller ikke noen steder i datamaterialet. Det ble av den grunn, i tråd med *Etiske retningslinjer for studentoppgaver*, Høgskolen i Nord-Trøndelag, avdeling for helsefag i Namsos (45), vurdert som ikke nødvendig å sende melding til Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste (NSD).

Det ble gjort lydopptak av intervjuene med en opptaker utlånt fra Høgskolen i Nord-Trøndelag (HiNT). Intervjuene ble transkribert, fra muntlig til skriftlig form, for videre manuell analyse, og ble deretter slettet. Alle transkriberte intervjuer ble systematisk gjennomgått i felleskap for å identifisere både likheter og ulikheter i legenes besvarelser. Der det var vanskelig å tyde hva legene mente forsøkte forfatterne i samarbeid å tolke svaret. I prosessen ble det enighet om hva som skulle tas med i oppgaven, og følgende temaer ble valgt: forskrivningspraksis av sovemidler, årsaker til forskrivningspraksis og melatonin som sovemiddel.

3.3.2. Intervjuguiden

En intervjuguide er ment å fungere som en veiviser under intervjusituasjonen. Utarbeidelsen av intervjuguiden skal forberede intervjueren faglig og mentalt til møtet med intervjupersonen (40).

I forbindelse med utarbeidelse av intervjuguiden var det viktig at spørsmålene til fastlegene skulle omhandle oppgavens tema og var i stand til å besvare problemstillingen (vedlegg 3). Det ble fokusert på at forfatterens førforståelse i forbindelse med forskrivningsmønsteret av sovemidler til eldre ikke skulle farge spørsmålene. Med førforståelse menes en oppfatning som tas med inn i en situasjon. Det er viktig å være oppmerksom på egen førforståelse for å unngå at man farges i for stor grad av denne. (40). Gjennom arbeid i apotek er erfaringen at

det forskrives vesentlig mer z-hypnotika enn for eksempel melatonin, og dette var det ikke ønskelig å fokusere på. Å lage «naive» spørsmål ble derfor vektlagt.

Det var videre viktig å fokusere på å få til en åpen intervjusituasjon hvor spørsmålene er formulert på forhånd, mens svarene er åpne. Denne situasjonen gir anledning til å oppklare eventuelle misforståelser og avdekke manglende kunnskaper (42). Det ble bestemt hovedsakelig å utarbeide spørsmål som ikke kunne besvares med ja eller nei. Dette fordi slike spørsmål ikke ville gi svar på den delen av problemstillingen som omhandler hva legene forskriver, og hvorfor. Videre ble det tatt hensyn til at spørsmålene ikke måtte være av bedømmende karakter. Årsaken til dette var at flere av legemidlene i studien er vanedannende og forbundet med restriktiv forskrivning til eldre (46). Ønsket var å forhindre at legene av den grunn kunne oppfatte spørsmålene som personlig kritikk. Å ta slike hensyn til informanter støttes av litteratur for vurdering av kvalitative forskningsprosjekt innen medisin og helsefag (47). Et mulig utfall kunne da ha vært at legene hadde fokusert på å forsvare sine handlinger mer enn å bidra med en ærlig forklaring på hvorfor de forskriver slik de gjør. Det ble således i denne sammenhengen lagt vekt på å utforme spørsmålene nøytralt. Veileder kvalitetssikret intervjuguiden før oppstart av intervjuene.

3.4. Litteratursøk

I oppstarten av søk etter litteratur ble søkemotorene Google og Google Scholar benyttet for å få en oversikt over litteratur som hadde relevans til problemstillingen vår. Videre ble den vitenskapelige databasen PubMed benyttet i søk etter gjennomført forskning på området. PubMed inneholder mer enn 24 millioner henvisninger fra MEDLINE, farmasøytiske tidsskrifter og bøker på nett (48). Følgende søkeord i PubMed ble benyttet: *melatonin, insomnia, elderly, physician attitude, hypnotics, sedatives, general practitioners, alimemazine, alimemazinum, alimemazintartrat, trimeprazine, phenotiazine derivatives, sleep, Norway, Sweden, Denmark, Finland*. Flere av søkeordene ble også forsøkt i ulike kombinasjoner med AND og OR. Søk på alimemazine og sleep, og alimemazine og insomnia i kombinasjon ga ingen relevante treff. I søkene på alimemazine fremkom navnet trimeprazine, og dette ble da også brukt som søkeord. Phenotiazine /fenotiazine derivatives ble også forsøkt da alimemazin er et derivat av dette (32). Ingen relevante treff ble funnet.

Ingen artikler som omhandlet hele oppgavens problemstilling ble funnet. Studier som tar for seg melatonin omhandlet i hovedsak enten endogent melatonin, melatonin i kapselform eller i depotform knyttet opp mot sikkerhet og effekt. Da melatonin selges på en ikke-regulert måte i USA, mens depotmelatonin er registrert som et legemiddel i Europa og andre land (49), kan det begrensede funnresultatet trolig ha sammenheng med dette. Imidlertid ble det funnet store mengder litteratur som omhandlet BZD og z-hypnotika i behandling av søvn hos eldre. Av den grunn ble avgrensningene *free full text, humans* og *last 10 years* benyttet.

Det ble funnet et begrenset antall forskningsartikler som omhandlet fastlegers holdninger og oppfatninger om, samt forskrivningsmønster av sovemidler til eldre. Disse omtalte kun hypnotika som BZD og z-hypnotika. Kildehenvisninger i artikler som ble funnet, ble brukt til å spore opp andre artikler og studier med relevans for problemstillingen («snøballmetoden»).

I Helsebiblioteket, et offentlig finansiert nettsted som gir studenter innen medisin- og helsefag gratis tilgang til sentrale kunnskapskilder (50), ble det gjort et generelt søk på virkestoffet alimemazin for om mulig å finne eventuelle andre navn på virkestoffet. Dette fordi søk på alimemazin i PubMed ga veldig få resultater fra nyere tid. Det ble heller ikke funnet litteratur om alimemazin i amerikanske pensumbøker, som for eksempel Foye`s Principals of Medical Chemistry, noe som kan indikere at navnet alimemazin er et sæuropeisk virkestoffnavn.

For å avgjøre om kvaliteten på kildene var god nok til bruk i oppgaven ble verktøyet TONE benyttet. TONE står for *troverdighet, objektivitet, nøyaktighet* og *egnethet*. Disse begrepene tar for seg blant annet forfatterens troverdighet, eventuell gjennomført fagfelleevaluering (artiklene blir vurdert og godkjent av eksperter innenfor fagområdet) (40), fravær av interessekonflikter, om kildene er oppdaterte, om det er oppgitt referanser til andre kilder og hvor relevant kilden er for problemstillingen som oppgaven skal belyse (51). Benyttede kilder, med unntak av to, ble vurdert til å tilfredsstille TONE. Mulig inhabilitet ble vurdert i forhold til de to artiklene, men i mangel på andre relevante kilder ble de benyttet i oppgaven.

Artikler som publiseres i vitenskapelige tidsskrifter gjennomgår en mye strengere kvalitetssikring enn i fagtidsskrifter. Det stilles bestemte krav om innhold og form i et vitenskapelig tidsskrift, og artiklene gjennomgår det som kalles fagfelleevaluering (40).

Artiklene som er benyttet i oppgaven ble valgt på bakgrunn av deres relevans til oppgavens tema og metode.

Litteraturstudiene som ble valgt var de som nærmest svarte på problemstillingen eller deler av denne. De omhandlet allmennlegers holdninger rundt forskrivning av typiske hypnotika, som z-hypnotika og BZD, og inkluderer ikke melatonin og alimemazin.

Alle publiseringskanaler til anvendte forskningsartikler i oppgaven ble kontrollert for troverdighet i Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste (NSD) sin database for høyere utdanning. Samtlige kanaler hadde nivå 1 eller 2, som betyr at de er godkjente (52). Nivåinndelingene på tidsskrifter utgjør grunnlaget for Helse- og omsorgsdepartementets målesystem for måling av forskningskvalitet. Nivå 2a rangeres høyest og består av 6 generelle og særlig betydelige tidsskrifter, for eksempel The Lancet. Dernest kommer nivå 2 som består av ledende tidsskrifter, som utgir cirka tjue prosent av publikasjonene. Det laveste godkjeningsnivået er nivå 1 og omfatter alle andre tidsskrifter som inngår i målesystemet. (53).

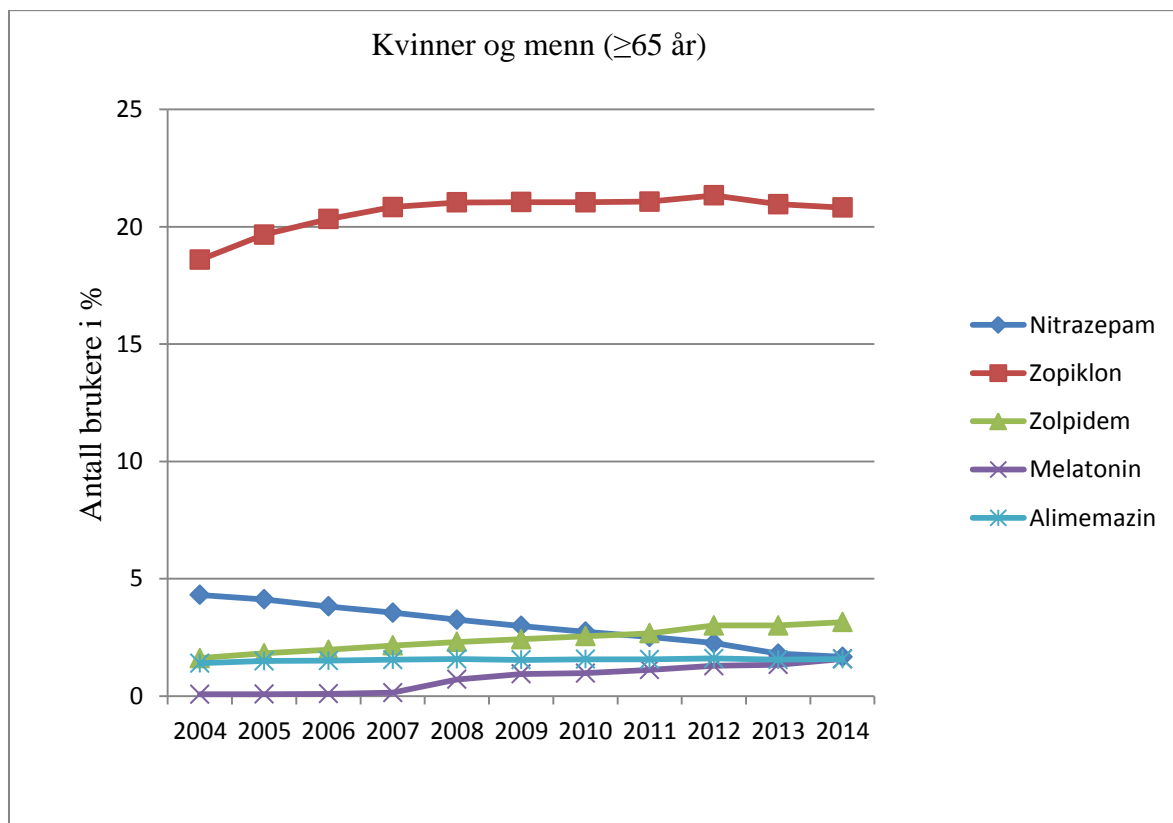
I oppgaven ble både primære og sekundære kilder benyttet. En primærkilde presenterer ubehandlet materiale (51), i motsetning til en sekundærkilde som benytter data fra allerede eksisterende primærkilder. Anvendte pensumbøker fra reseptarstudiet og litteraturstudier av typen *review* anses som sekundærlitteratur. I sekundærlitteratur er teksten bearbeidet og presentert av andre enn opprinnelig forfatter. Innholdet kan således være både oversatt og tydet slik at opprinnelig perspektiv kan ha endret seg (40). Bruk av sekundærlitteratur ble likevel vurdert som positivt ved at mye kunnskap er konkretisert og samlet på ett sted slik at det gir enkel tilgang til mye informasjon.

Majoriteten av kilder benyttet i denne oppgaven er engelskspråklige og det utelukkes ikke at en del informasjon kan ha blitt mistolket.

4. RESULTATER

4.1. Reseptregisteret

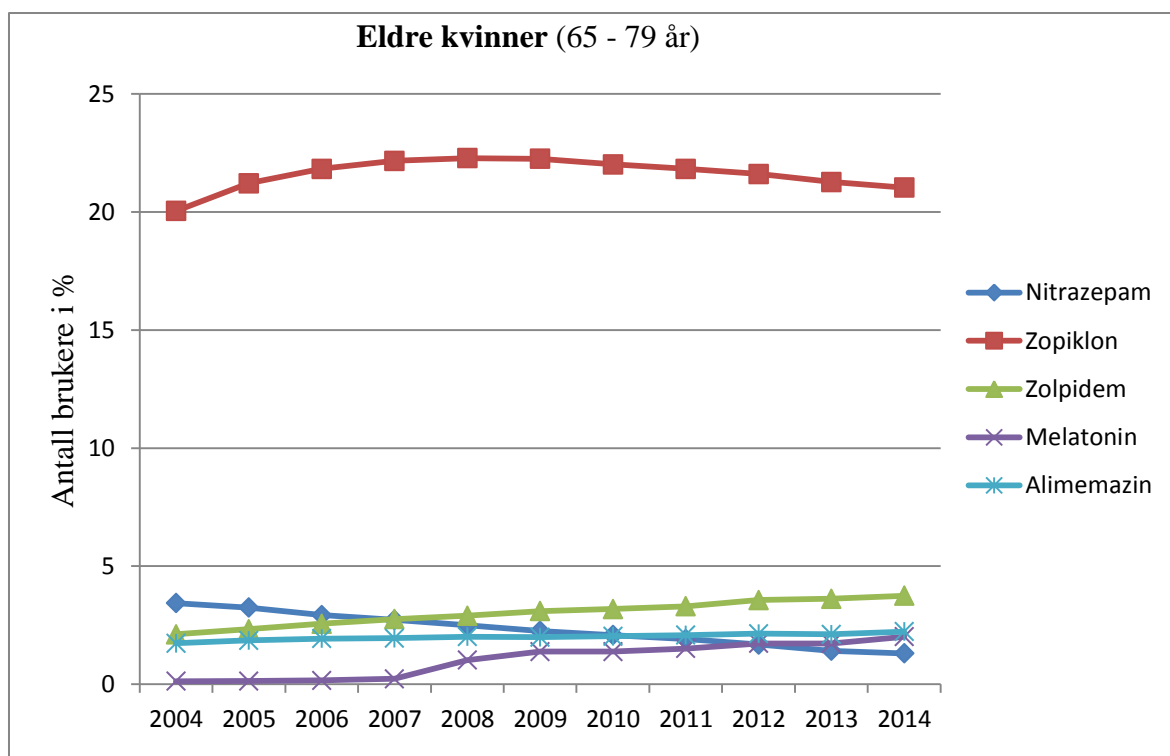
Figur 1 viser utleveringsforekomsten av nitrazepam, zopiklon, zolpidem, melatonin og alimemazin for årene 2004 – 2014 for kvinner og menn fra og med 65 år.



Figur 1 Prosentandel brukere som fikk utlevert nitrazepam, zopiklon, zolpidem, melatonin og alimemazin per år i Norge for årene 2004 – 2014 for kvinner og menn i aldersgruppen ≥ 65 år.

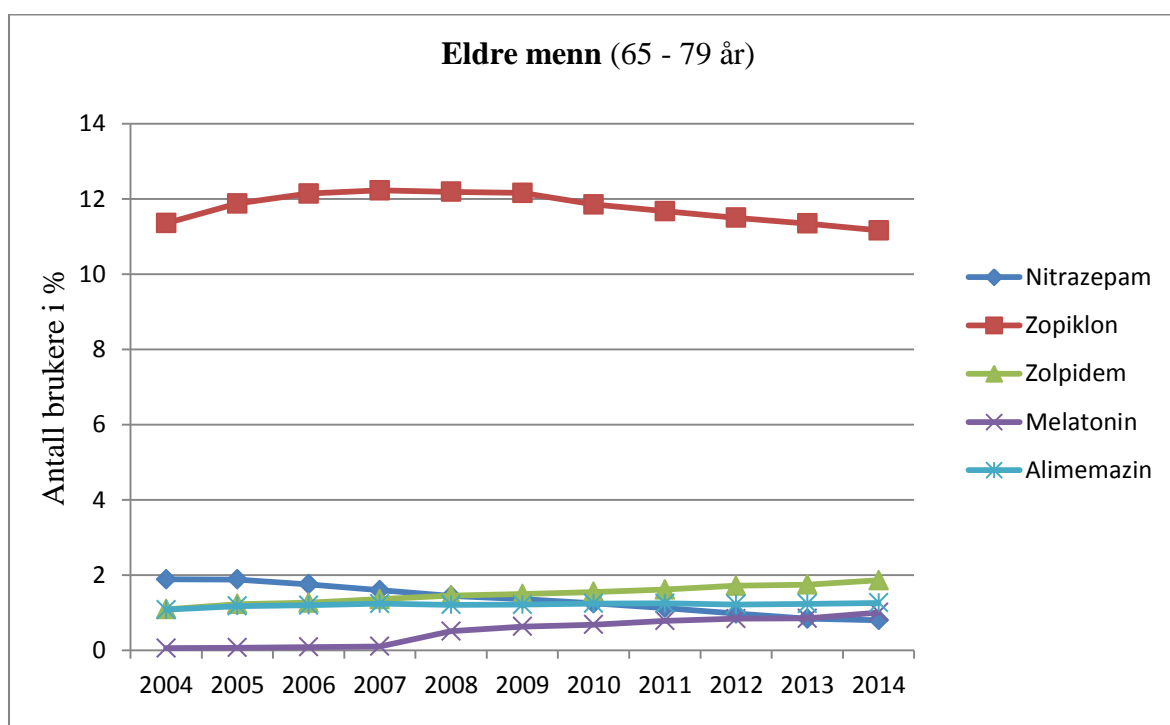
Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt (www.reseptregisteret.no).

Figur 2 – 5 viser utleveringsforekomsten av nitrazepam, zopiklon, zolpidem, melatonin og alimemazin for årene 2004 – 2014 for alle de fire brukergruppene (eldre kvinner og menn i alderen 65 – 79 år, figur 2 og 3, gamle kvinner og menn i alderen ≥ 80 år, figur 4 og 5).



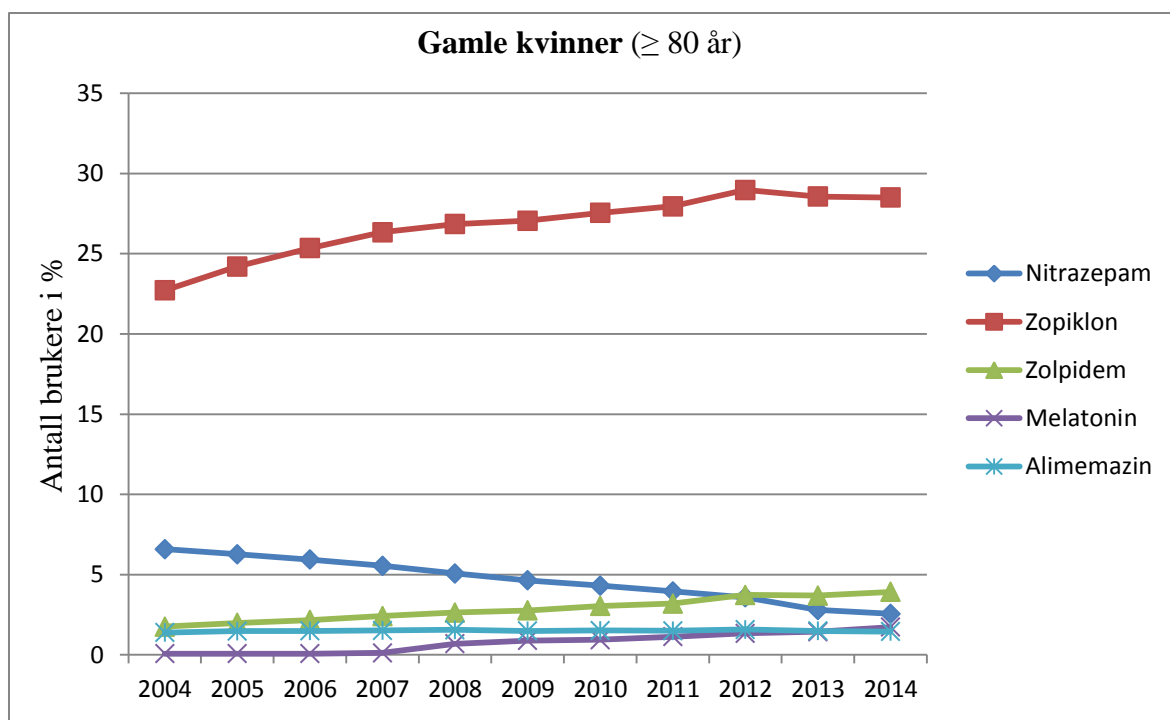
Figur 2 Prosentandel brukere som fikk utlevert nitrazepam, zopiklon, zolpidem, melatonin og alimemazin per år i Norge for årene 2004 – 2014 for eldre kvinner i aldersgruppen 65 - 79 år.

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



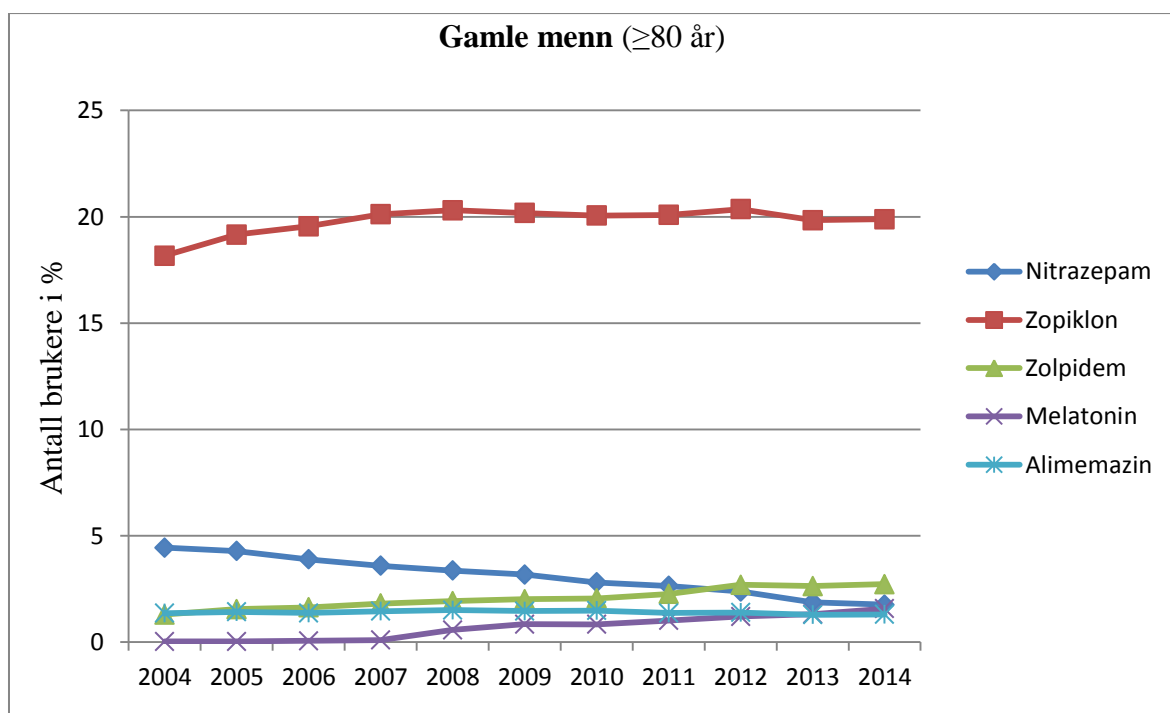
Figur 3 Prosentandel brukere som fikk utlevert nitrazepam, zopiklon, zolpidem, melatonin og alimemazin per år i Norge for årene 2004 – 2014 for eldre menn i aldersgruppen 65 - 79 år.

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



Figur 4 Prosentandel brukere som fikk utlevert nitrazepam, zopiklon, zolpidem, melatonin og alimemazin per år i Norge for årene 2004 – 2014 for gamle kvinner i aldersgruppen ≥ 80 år.

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



Figur 5 Prosentandel brukere som fikk utlevert nitrazepam, zopiklon, zolpidem, melatonin og alimemazin per år i Norge for årene 2004 – 2014 for gamle menn i aldersgruppen ≥ 80 år.

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

4.2. Intervju

I intervjuene nevner fastlegene legemidler som primært ikke brukes til behandling av søvnproblemer, men disse legemidlene vil ikke bli omtalt. For enkelhets skyld blir legene omtalt i hankjønn.

4.2.1. Forskrivningspraksis av sovemidler

Fastlegene som deltok i studien var i stor grad samstemte om at zopiklon var det legemiddelet som de oftest forskrev til eldre over 65 år i behandling av søvnproblemer. Som en av legene så beskrivende sa: «...og det er nok ikke tilfeldig for det er det folk opplever best effekt av».

Nest etter zopiklon ble zolpidem oppgitt som det foretrukne legemiddelet, men blir i hovedsak forskrevet til eldre personer med uttalte innsøvningsvansker.

Melatonin i depotform blir forsøkt foreslått som sovemiddel. Til tross for dette blir det i liten grad forskrevet da eldre pasienter oppgir å ha dårlig effekt av legemiddelet. Samtlige leger oppga at eldre ofte har urealistiske forventninger til hvor lang sammenhengende søvn de kan få i løpet av natten. De synes de fortjener å få sove og aksepterer ikke at redusert søvnbehov er en naturlig del av eksistensen ved å bli eldre.

Forskrivning av alimemazin er kun marginal, men praksis varierer noe blant fastlegene. En sier at det kan prøves, en at det kun blir forskrevet til eldre alkoholikere med søvnproblemer, en nevner ikke legemiddelet og en opplyser at han stort sett aldri forskriver det.

Nitrazepam oppgis av informantene som enten sjelden eller aldri forskrevet til eldre pasienter.

Legene gir uttrykk for å være bevisst at det som skjer i praksis, når de sitter med pasientene, ikke er i tråd med anbefalingene for søvnbehandling. Men som en lege sa: «*Det er veldig mange som forteller hva legen skal gjøre og det får vi også fra andre- og tredjelinjetjentesten, at vi burde ikke gjøre sånn og sånn, men det er nesten ikke en eneste person som forteller når det og det ikke virker, hva gjør du da*».

4.2.2. Årsaker til forskrivningspraksis

Hovedårsaken til at zopiklon av fastlegene ble oppgitt å være det hyppigst forskrevne legemiddelet til personer over 65 år, er at det er det legemiddelet pasientene ønsker å bruke. De vil ha preparatet til tross for advarsler fra fastlegene om uheldige bivirkninger, faren for avhengighet og at det kun er ment for kort tids bruk. Pasientene hevder at zopiklon er det legemiddelet som gir både umiddelbar og best effekt for sine søvnproblemer. Selv om fastlegene ga uttrykk for at de visste at slik forskrivning ikke er i tråd med anbefalingene, oppga de også at det er vanskelig å la være å forskrive et hypnotikum med raskt innsettende effekt. Dette spesielt fordi de eldre pasientene selv synes de fortjener å sove. Som en lege sa i intervjuet: *«det er mange eldre som sier at de har blitt så gamle at om de blir avhengige av medikamentet så betyr det ingenting. Og det er et argument som kan være ganske lett å kjøpe»*.

Videre ble overtakelse av pasientlister fra andre leger, hvor pasienter allerede står på sovemidler, nevnt som en årsak til forskrivning av zopiklon. Overtakelse av slike lister opplevdes som vanskelig av fastlegene fordi pasientene forventer å få videreført forskrivningen. Årsak ble oppgitt å være at pasientene allerede kan ha blitt avhengige av legemiddelet, og som en av legene nevnte: *«..og det å gå fra å bruke type Imovane zopiklon til eventuelt å prøve seg på helt medikamentfri søvn, det er nesten utopi»*.

Det at pasientene truer med å bytte til en annen lege dersom de ikke får resept på hypnotika, ble også oppgitt som årsak til forskrivning av zopiklon. Informantene oppga at de fant det tryggere å beholde slike pasienter hos seg selv i forhold til om de benyttet seg av flere forskjellige leger.

En av legene skilte seg ut ved å oppgi at han alltid benyttet seg av Folkehelseinstituttet sin veiledning når det ble spørsmål fra eldre personer om sovemedisiner. Han viste pasientene hvor lenge stoffet er i blodet etter inntak av sovemidler som zopiklon, og hvor lang tid det tar før man er under grensen på 0,2 promille i forhold til bilkjøring.

Melatonin i depotform blir foreslått av fastlegene ganske ofte til eldre personer som behandlingsalternativ for søvnvansker, men på grunn av at det tar opp til flere uker før det

virker, blir pasientene ofte utålmodig. Et argument som benyttes for å få de eldre pasientene til å bruke depotmelatonin er at preparatet kan kombineres med tradisjonelle innsovningspreparater, og i slike tilfeller kan dosen innsovningstabletter reduseres. Noen flere er mer fornøyd med denne kombinasjonen, enn med depotmelatonin alene. Pasienter som ønsker å forsøke depotmelatonin har gjerne lest om preparatet eller hørt om det fra andre. Av de som forsøker preparatet er det kun pasienter med veldig lette søvnvansker som kommer tilbake til legene og er fornøyd.

En av fastlegene sier at han i perioden rett etter at depotmelatonin kom på markedet forsøkte intensivt å forskrive preparatet til eldre pasienter, men opplevde skuffende dårlig resultat. I tillegg nevner fastlegene at det er vanskelig, og nærmest umulig, å få en eldre pasient som har forsøkt tradisjonelle innsovningsmidler til å gå over til å bruke bare depotmelatonin.

5. DISKUSJON

5.1. Resultatdiskusjon

I studien vår har vi sett på hvilket mønster forskrivning av melatonin og andre sovemidler til eldre over 65 år i Norge følger, ved bruk av statistikk fra Reseptregisteret. Videre har vi gått nærmere inn på årsaker til hvorfor fastlegene forskriver slik de gjør gjennom å intervju et utvalg fastleger. For å få en oversikt over om det fantes studier som har tatt for seg samme tema og problemstilling, samt benyttet samme metode, har vi søkt etter vitenskapelige artikler.

5.1.1. Forbruket av sovemidler til eldre \geq 65 år.

Reseptregisteret viser at 27 % av alle personer i Norge over 65 år i 2014 hentet ut et sovemiddel enten av typen hypnotika inkludert melatonin, eller alimemazin fra apotek (9). For tidsrommet 2004 - 2014 (figur 1) viser statistikken at zopiklon er det hypnotikum som forskrives oftest til alle personer over 65 år, og er i denne forbindelse i en særstilling blant sovemidlene. Forbruket er høvelig stabilt med en svak økning gjennom hele perioden. I 2014

bruker hele 21 % av alle personer over 65 år virkestoffet zopiklon, og dominerer som det mest forskrevne sovemiddelet. Dette er i tråd med svarene til informantene i studien vår. Fastlegene var i stor grad samstemte om at zopiklon var det sovemiddelet de oftest forskrev. En studie blant allmennleger i seks norske fylker (36) støtter opp om dette resultatet gjennom at mer enn halvparten av allmennlegene foretrakk å forskrive zopiklon. Vi kan likevel ikke trekke en klar parallell mellom denne studien og våre funn da den ikke spesifikt tar for seg eldre sovemiddelbrukere. Det ble ikke funnet studier fra andre skandinaviske land som omhandlet fastlegers holdninger til forskrivning av sovemidler til eldre. Slike studier ville ha vært naturlig som sammenligningsgrunnlag. En studie (37) gjort blant allmennleger i Frankrike derimot viste at zolpidem var det mest forskrevne hypnotikum til eldre sovemiddelbrukere over 65 år med 57,1 %. Deretter fulgte zopiklon med 27,8 %. Selv om forskrivningen i Norge og Frankrike er forskjellig med tanke på hva som forskrives mest, viser resultatene at det i begge land er z-hypnotika som dominerer.

I 2004 var nitrazepam det nest mest brukte sovemiddelet blant alle personer over 65 år i Norge, mens det i 2014 var zolpidem som kom nest etter zopiklon. Forbruket av nitrazepam går jevnt nedover fra 2004, mens forbruket av zolpidem til sammenligning viser en jevn økning. For begge legemidlene er forbruket lavt i hele perioden i forhold til zopiklon, med henholdsvis tilnærmet kun 2 % for nitrazepam og 3 % for zolpidem i 2014 (figur 1). Reseptregisteret viser altså kun en liten forskjell i bruken av nitrazepam kontra zolpidem. I intervjuene fremkom det at fastlegene forskriver en god del zolpidem i motsetning til nitrazepam, som de hevdet at de sjelden eller aldri forskriver. Dette finner vi forunderlig da tallene fra Reseptregisteret viser et såpass jevnt forbruk. Med tanke på den store forskjellen i legemidlenes halveringstider burde gjerne forbruket av zolpidem ha vært høyere enn nitrazepam. Dette fordi den lange halveringstiden til nitrazepam gir, hos eldre personer, økt risiko for bivirkninger som tretthet, sløvhet, konfusjon, falltendenser og trafikkulykker (1). En norsk studie konkluderer med at den kortere halveringstiden og mindre uttalte hangovereffekter til z-hypnotika, som zolpidem, gjør at disse bør velges før benzodiazepiner, som nitrazepam, ved medikamentell behandling av insomni (7). En studie, gjort i Storbritannia som omhandler fastlegers holdninger til forskrivning av BZD og z-hypnotika, viser derimot til at z-hypnotika ikke er bevist å være sikrere og mere effektiv enn BZD (39).

Forbruket av alimemazin er lavt jevnt i hele perioden og ligger bare på vel 1 % (figur 1). Den lave prosentandelen sammenfaller godt med det fastlegene opplyste i intervjuene i forhold til

forskrivningen av legemiddelet. Det fremkom at alimemazin stort sett aldri ble forskrevet til behandling av søvn hos eldre, men ble nevnt som et mulig legemiddel til alkoholikere med søvnproblemer. Da dette er en av indikasjonene til alimemazin, i tillegg til kløe ved ulike hudlidelser (31), kan vi ikke med sikkerhet vite hvor stor andel av den ene brukerprosenten som får legemiddelet til behandling av søvnevansker. Med tanke på at alimemazin har uheldige bivirkninger ved bruk som sovemiddel, slik som døsigheit om morgenen etter inntak og toleranseutvikling (32) anser vi det som hensiktsmessig at bruken av dette legemiddel som sovemedisin blant eldre er liten. Det at det i liten grad finnes forskningsartikler som omhandler alimemazin og søvnbehandling hos eldre kan indikere at preparatet brukes i liten grad, noe som samsvarer med resultatene fra Reseptregisteret og informantene.

Totalforbruket av melatonin hos eldre over 65 år i Norge er sammenlignet med bruken av zopiklon liten. Vi ser en endring i forskrivning av melatonin fra 2007 til 2008, med en økning på over 400 % (figur 1). Dette kan vi trolig sette i sammenheng med at melatonin i depotform, Circadin®, ble markedsført i Norge i 2007 (32). Til tross for den store prosentvise økningen utgjorde dette ikke et veldig stort utslag i antall brukere. Dette da økningen i forbruket kun gikk fra 0,1 til 0,7 %. Videre frem til 2014 skjer det kun en beskjeden økning i forskrivningen av melatonin (figur 1). En mulig årsak kan være at legemiddelet, ifølge informantenes pasienter, oppgir at det har dårlig effekt for søvnproblemene deres. Til tross for dette viser likevel en studie utført på pasienter med primær insomni i alderen 55 – 80 år i Skottland at depotmelatonin, sammenlignet med placebo, fører til forbedring i søvnkvalitet, våkenhet om morgenen, innsovningstid og livskvalitet (54). I tillegg viser en annen studie, også utført i Skottland, på voksne personer i alderen 18 – 80 år at, uavhengig av endogent melatoninnivå, blir innsovningstiden betydelig redusert ved inntak av depotmelatonin, sammenlignet med placebo (49). Selv om disse studiene rapporterer om gode effekter på bruk av depotmelatonin, har de elementer som sår tvil om troverdigheten deres. Begge studiene er gjennomført av de samme forfatterne, og studiene er sponset av Neurim Pharmaceuticals Ltd, produsenten av Circadin®. Videre er flere av forfatterne i studiene ansatte i Neurim. Selv om forfatterne hevder at de ikke har interessekonflikter, kan vi ikke med sikkerhet utelukke inhabilitet. Når det gjelder en forbedret effekt av depotmelatonin på søvnkvaliteten hos pasienter med insomni, støttes dette for øvrig av prof. dr. med. Bjørn Bjorvatn, som hevder at dette er bevist. Han oppgir årsaken til å være at melatonin frigis gjennom hele natten (27). Depotmelatonin er i Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell (1) anbefalt som et mulig førstevalg til medikamentell behandling av insomni hos personer over 55 år på grunn av at det har få

bivirkninger og ikke er vanedannende. På den ene siden kan man kanskje si at det lave forbruket av melatonin blant eldre, som vist av tall fra Reseptregisteret (figur 1), indikerer at depotmelatonin ikke har så god effekt som studiene viser (49,54). Mens det på en annen side er, slik fastlegene oppgir, at eldre pasienter ikke har tålmodighet til å prøve legemiddelet lenge nok til å få effekt; de ønsker en umiddelbar effekt av sovemedisiner.

5.1.2. Forbruket av sovemidler, inndeling i alder og kjønn

Statistikk fra Reseptregisteret for alle de fire brukergruppene (figur 2 – 5) viser at zopiklon er det mest utleverte legemiddelet for hele perioden 2004 -2014, og det største forbruket ses hos *gamle* (≥ 80 år) kvinner (figur 4).

I 2014 hentet 21 % av alle *eldre* (65 - 79 år) kvinner i Norge zopiklon på resept minst en gang fra apotek, og forbruket har endret seg lite fra 2004 (figur 2). Til sammenligning fikk nærmere 30 % av *gamle* kvinner i 2014 forskrevet zopiklon. Forbruket har i denne aldersgruppen hatt en markant økning fra 2004 (figur 4).

Forbruket av zopiklon hos *eldre* menn i Norge var i 2014 omtrent 11 %, og har endret seg lite fra 2004 (figur 3). For *gamle* menn viste forbruket i 2014 nærmere 20 %, altså nesten en fordobling sammenlignet med *eldre* menn. Forbruket har vært stabilt fra 2004 (figur 5).

Resultatene fra Reseptregisteret for begge kjønn viser altså at forbruket av zopiklon øker med økende alder (figur 2 – 5). Dette samsvarer godt med en norsk-canadisk studie som viser samme forskrivningsmønster (55). Informantene i vår studie var ikke helt samstemte om at økende alder nødvendigvis hadde en direkte sammenheng med forskrivning av z-hypnotika. En av fastlegene mente at individuelle forskjeller hadde større betydning for forskrivningen enn økende alder. Denne individuelle forskjellen har vi ikke funnet omtalt i noen andre kilder.

I 2004 fikk tilnærmet ingen eldre personer over 65 år utlevert melatonin fra apotek, mens tallene i 2014 varierte mellom 1 % og 2 %, alt etter kjønn og alder (figur 2 – 5). Vi vurderer denne andelen til å være lav, ikke minst med tanke på at depotmelatonin er foreslått som et mulig førstevalg til behandling av insomnier hos personer over 55 år i Norge. I følge prof. dr.

med. Bjørn Bjorvatn fins det hypoteser som går på at økningen i søvnproblemer som ses ved økende alder kan skyldes reduksjon i endogent melatonin-nivå, men presiserer samtidig at forskningsresultater ikke kan bekrefte dette (27). En studie utført i Japan på pasienter mellom 60 og 90 år viser at gamle kvinner i gjennomsnitt har 18,4 % lavere endogent melatonin-nivå enn gamle menn (56). Dersom et lavt endogent melatonin-nivå hos eldre personer skulle hatt betydning for bruken av depotmelatonin, burde kanskje forbruket av legemiddelet ha vært høyere hos *gamle* kvinner enn det som tallene fra Reseptregisteret viser (figur 4). Dataene fra den japanske studien (56) kan likevel ikke direkte sammenlignes med norske forhold, da vi ikke kan utelukke at det fins forskjeller i etnisitet.

5.1.3. Årsaker til forskrivningspraksis

Den viktigste årsaken til at informantene våre forskriver zopiklon oftest av samtlige sovemidler til eldre personer over 65 år er at pasientene deres opplever dette som det mest effektive sovemiddelet for søvnproblemene deres. Det kan se ut som at pasientenes autonomi, selvbestemmelse (5), og legens ønske om å hjelpe pasienten veier tungt når fastlegene velger å forskrive sovemiddel. Denne praksisen kan ha med at legene prøver å komme til enighet (concordance) med pasientene om et behandlingsregime. Dette kan åpne for at behandlingen som velges ikke nødvendigvis er det optimale utfra en ideell målsetting (57). At legene benytter seg av concordance kan ses i sammenheng med at pasienter har en lovbestemt rett til å ta del i valget av tilgjengelig og forsvarlig behandling (58). Vi mener at dette på den ene siden kan være positivt fordi det ofte er pasienten som kjenner sin egen kropp best og vet hvor «skoen trykker». På en annen side kan det være uheldig fordi eldre sovemiddelbrukere gjerne ikke er klar over at halveringstiden for legemiddelet øker. Dette som en følge av den kroppslige forandringen med økt fettvev og redusert muskelmasse, noe som også gjerne medfører økt fare for bivirkninger (4).

Fastlegene i studien vår gir uttrykk for at de er kjent med anbefalingene for forskrivning av vanedannende legemidler (24). Til tross for dette fremkommer det at anbefalingene ikke alltid følges. Dette, forteller de, henger sammen med at de mangler gode alternativer ved behandling av langvarige søvnproblemer hos eldre, som ikke er en følge av komorbiditet (forekomst av flere ulike sykdommer eller lidelser samtidig hos samme person) (5). Selv om de vanedannende legemidlene, som BZD og z-hypnotika, er forbundet med alvorlige

bivirkninger, som toleranseutvikling, avhengighet, residual- og reboundeffekter (1), er disse medikamentene også gode og effektive legemidler med pålitelig effekt, når de gis på riktig indikasjon. Dersom Eldres søvnproblemer skal behandles med BZD eller z-hypnotika, anbefales det fra Helsedirektoratet at det velges et legemiddel med kort virketid, og at legemiddelet benyttes over kortest mulig tid (24). I følge data fra Reseptregisteret (figur 1), vises det at anbefalingene følges til en viss grad da zopiklon, med kortere halveringstid, forskrives oftere enn nitrazepam. Virkestoffet zolpidem har igjen kortere halveringstid enn zopiklon (31), og burde således ha vist høyere forekomst (figur 1) dersom forskrivningen hadde vært helt i tråd med anbefalingene. En mulig årsak til at zopiklon forskrives fremfor zolpidem er, ifølge fastlegene, at mange eldre ønsker å sove lengre om morgenen, og den lengre halveringstiden til zopiklon utnyttes derfor i den sammenhengen.

Fastleger er pliktig til å informere pasienter om gjeldende bestemmelser angående bruk av vanedannende legemidler ved bilkjøring. Dette fordi vanedannende legemidler kan nedsette oppmerksomhet, reaksjonsevne og kritisk sans like mye som alkohol alene (24). Kun en av informantene nevnte spesifikt at han alltid informerte eldre pasienter om hvor lenge virkestoffet er i blodet etter inntak av sovemedisin, og hvor lang tid det tar før man er under grensen på 0,2 promille i forhold til bilkjøring. Han opplevde dette som et effektivt middel for å begrense forskrivningen av hypnotika til denne aldersgruppen, da mange fortsatt kjører bil og ønsker å fortsette med det. I de tilfellene hvor pasientene ønsket å fortsette med bilkjøring, men likevel ønsket et sovemiddel oppga legen at han da alltid valgte å forskrive et kortvarig legemiddel slik som zolpidem. At en slik fremgangsmåte er effektiv virker forståelig med tanke på at en enkel dose (5 mg) med zolpidem kun bruker 4 – 7 timer før konsentrasjonen i blodet er under 0,2 promille. Nitrazepam bruker til sammenligning hele 25 – 55 timer og for zopiklon er tiden 9 – 16 timer (59).

Disse tidene vil i tillegg forlenges hos eldre pasienter (16). Vi kan ikke vite med sikkerhet om de andre fastlegene også gir denne informasjonen til pasientene sine da de ikke ble spurt direkte om dette i intervjuene. Hvor representativ den ene fastlegen vår er for allmennpraktiserende leger i Norge generelt vites ikke, men en studie viser likevel at 39 % av allmennleger i Norge ikke mente at z-hypnotika utgjorde et betydelig trafiksikkerhetsproblem (36).

5.2. Oppsummering av diskusjon

Studien vår viser at forbruket av vanedannende sovemidler blant eldre over 65 år er høyt. Nasjonal faglig veileder (24), som omhandler forskrivning av vanedannende legemidler følges ikke i stor grad av informantene våre, noe de er kjent med. Dette ser ut til å ha sammenheng med at flere faktorer påvirker møtet mellom lege og pasient, slik som pasientens autonomi og legenes ønske om å hjelpe og etterkomme ønskene til pasientene. I tillegg til å følge anbefalingene gitt av Helsedirektoratet for å redusere forskrivning av vanedannende legemidler (24), kan et mulig verktøy for fastlegene være, slik vi ser det, å informere pasientene om hvor lenge et virkestoff er i kroppen (59). Slik informasjon vil spesielt være viktig å gi til eldre bilførere. Anbefalinger gitt fra Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer, SOVno, og Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, for behandling av insomni hos personer over 55 år, antyder at depotmelatonin bør være et mulig førstevalg. Dette av hensyn til at legemiddelet ikke er vanedannende og har få bivirkninger. Slik vi ser det er denne anbefalingen for vag dersom ønsket er å øke forskrivningen av depotmelatonin på bekostning av de mer tradisjonelle sovemidlene. På den annen side kan det være at den vage anbefalingen henger sammen med dårlig dokumentasjon på effekten av depotmelatonin.

5.3. Metodekritikk

I studien ble det ikke sett nærmere på bruk av legemidler som antidepressiva og antipsykotika. Slike legemidler benyttes også til behandling av søvnproblemer, men da når søvnvansker kommer som en følge av en annen sykdomstilstand. Årsaken til avgrensningen var fordi studien ønsket å ta for seg legemidler som primært benyttes i behandling av ulike søvnproblemer, og ikke som en følge av en annen sykdomstilstand. Ikke-medikamentell behandling ble heller ikke inkludert i studien da det ble vurdert at medikamentell behandling av søvnproblemer var mer relevant for fagfeltet farmasi.

5.3.1. Reseptregisteret

Reseptregisteret administreres av Folkehelseinstituttet, og er derved en sikker kilde ved bruk i besvarelsen av problemstillingen. Registeret kan på en pålitelig måte bidra til en oversikt over

forskrivningsmønsteret av legemidler inkludert i studien. Dette fordi registeret inneholder en fullstendig oversikt over alle reseptpliktige legemidler som er utlevert fra norske apotek fra og med 2004. Informasjonen som blir hentet fra registeret kan fordeles på kjønn, alder og geografisk tilhørighet, og i tillegg kan søkegrunnlag som utvalgte perioder og måltall også velges (9). Dette gir gode muligheter for å tilpasse søkene etter problemstillingen.

I Reseptregisteret ble det sett på bruken av utvalgte sovemidler blant eldre personer over 65 år i Norge i perioden 2004 – 2014. Alle personer i denne aldersgruppen som hentet ut utvalgte sovemidler på resept, inkludert multidose (vedlegg 1), i perioden er inkludert i prosjektet (9). Den begrensede tilgangen til registeret i forhold til søkealternativene gjorde det vanskelig å få frem nyanserte resultater. Det var ikke mulig å søke direkte på indikasjonen *søvnvansker* slik at det vites ikke helt sikkert om alle virkestoffene var foreskrevet for denne diagnosen. For eksempel kan det ikke konstateres at alimemazin har blitt forskrevet for søvnvansker og ikke for kløe og allergiske lidelser, som også er indikasjoner (31). Dette kan bety at statistikken som er uthentet for alimemazin viser for høye tall for bruk i forbindelse med behandling av søvnvansker.

Reseptregisteret inneholder ikke informasjon om legemidler levert til institusjon, slik som sykehus og sykehjem, på individnivå. Slike leveranser gjelder også multidose. Dette betyr at det totale antall brukere av nitrazepam, zopiklon, zolpidem, melatonin og alimemazin i aldersgruppen 65 år og eldre i Norge i realiteten vil være høyere enn det som fremgår av Reseptregisteret (vedlegg 1). Denne begrensningen i registeret fikk mindre betydning for oppgaven da denne har fokus på eldre hjemmeboende sovemiddelbrukere og ikke institusjonaliserte. Dette betyr trolig at statistikken av den grunn vil være nærmere tallene som oppgaven ønsket å belyse.

En begrensning med Reseptregisteret er at det kun viser antall uthentede resepter på de ulike virkestoffene, og ikke tar hensyn til om legemidlene faktisk er brukt. Dette kan medføre at det reelle forbruket av sovemidler er noe lavere enn statistikken viser. I tillegg spiller compliance, etterlevelse, av legemiddelbehandlingen inn på det reelle forbruket. Normalt vil en etterlevelse på rundt 80 % være innenfor det som aksepteres for de fleste behandlingsregimer (57). Om denne graden av compliance er representativ for bruken av sovemidler kan ikke vites med sikkerhet.

Det ble sett på muligheten for å benytte måltallet *antall brukere* i Reseptregisteret, som viser antall personer som har hentet et legemiddel på resept minst en gang per år. Da samme person kan være bruker av flere legemidler kan dette føre til for høyt antall brukere. Ved å benytte måltallet *brukere per 1000* gis et riktigere bilde av forskjeller i forskrivning av sovemidler i perioden 2004 – 2014. Dette fordi måltallet tar hensyn til befolkningsgrunnet innenfor hvert år. En ulempe ved å benytte *brukere per 1000* er at en person som henter ut flere resepter på samme legemiddel bare telles som bruker én gang (9). Dette betyr at det reelle forbruket trolig er høyere enn det som fremkommer av Reseptregisteret.

I Reseptregisteret kan det gjøres søk på ulike virkestoffer etter ATC-kode (9). Virkestoff som inngår i både markedsførte og ikke-markedsførte preparater har samme ATC-kode og er dermed slått sammen i tallene fra Reseptregisteret (vedlegg 4). Melatonin finnes både som markedsført legemiddel, melatonin i depotform (Circadin®), og som ikke-markedsført preparat (Melatonin). Begge preparatene inngår under ATC-kode N05CH01 i Reseptregisteret (vedlegg 5) og dette betyr at det ikke er mulig å differensiere forskrivning av nevnte preparater. En konsekvens er at forbruket av depotmelatonin, som er anbefalt i behandling av insomni til personer ≥ 55 år (1), i realiteten kan være lavere enn det som fremgår av statistikken fra Reseptregisteret.

5.3.2. Intervju

Det ble gjort et strategisk utvalg av informanter til intervjuene. Med strategisk utvalg menes å velge personer med bestemte kunnskaper eller erfaringer (40). For å kunne besvare problemstillingen ble fastleger derfor valgt da det er disse som står for størsteparten av forskrivningene av hypnotika (38). Av den grunn forutsettes det at de har mest erfaring med slik forskrivning. Det ble ikke gjort et tilfeldig utvalg av fastlegene da disse ble valgt på grunn av at de er bekjente av forfatterne.

Intervju som metode ble valgt for å få kjennskap til hva fastleger tenker i forbindelse med forskrivning av sovemidler til eldre, hva de forskriver som førstevalg og hvorfor. Metoden ble valgt fremfor en ren litteraturstudie på grunn av muligheten for å få frem nye momenter som ikke tidligere har kommet frem. I en litteraturstudie vil bare allerede eksisterende kunnskap samles inn og oppsummeres (60). I tillegg ble intervju valgt på grunn av at det ikke ble funnet

artikler hvor leger har blitt intervjuet om årsaker til forskrivning av sovemidler. I artikler som ble funnet var det benyttet ulike typer spørreundersøkelser, som for eksempel bruk av kasuistikker og eller avkrysningskjemaer, som ikke fullt ut kunne være med på å besvare problemstillingen.

Da intervju handler om å gå i dybden i stedet for i bredden er det klokt å ha med få informanter kontra mange (40). Kun fire deltagere i studien kan likevel ha ført til et for lite variert bilde av de faktiske årsakene til hvorfor leger forskriver som de gjør. Samtidig er variasjonen innenfor alder og kjønn variert blant de fire, noe som kanskje gir et annet bilde enn om samtlige leger hadde lik alder og kjønn. For å illustrere dette kan det vises til en norsk studie utført blant fastleger i seks norske fylker som peker på at legers alder har betydning for hvor mye BZD som forskrives til nye brukere. I snitt forskrev eldre leger ut en initialdose som var 50 % høyere enn hva yngre leger gjorde. Legens kjønn hadde mindre betydning, men mannlige leger forskrev mer enn kvinnelige (61). Det lar seg ikke gjøre å vite om informantene i den pågående studien representerer et gjennomsnitt av norske fastleger. Generalisering på bakgrunn av en så liten andel av det totale antall fastleger er ikke mulig.

Det var vanskelig å gjennomføre intervjuene, inkludert å stille gode oppfølgingsspørsmål underveis på grunn av manglende erfaring. Tryggere gjennomføring hadde trolig vært mulig senere i prosessen på grunn av økt kunnskap om temaet. Mer intervjuerfaring ville trolig også ha bidratt positivt til intervjusituasjonene.

Ved å intervju fastlegene separat var det ønskelig at deres individuelle ytringer skulle fremkomme, uten å bli influert av andre legers holdninger, slik som mulig kan skje i et fokusgruppeintervju. I slike intervjuer kan det være en mulighet for, på grunn av potensielt innbyrdes maktforhold, at noen tilbakeholder informasjon mens andre ytrer seg mer («tar mer plass»). I så fall kan dette føre til en skjev fremstilling av virkeligheten. På den andre siden vil et slikt intervju trolig gi mulighet for å få til en fagdiskusjon som potensielt kunne ha tilført oppgaven momenter som ikke kom frem ved valgte metode.

På grunn av tidsperspektivet måtte spørsmålene til intervjuguiden lages tidlig i prosessen, når forfatternes kunnskap om temaet var begrenset. Dette kan ha gjort spørsmålene dårligere og eller mindre gjennomtenkt enn om de hadde blitt utformet på et senere tidspunkt. Eksempler på spørsmål med liten relevans for oppgaven kan nevnes *pris på legemidlene og legenes*

tidspress. Mer relevant kunne det ha vært å spørre legene om pasientenes kjønn har betydning for deres forskrivninger.

5.3.3. Litteratursøk

Søk etter vitenskapelige artikler ble i hovedsak gjort via PubMed. Ved ikke å benytte andre vitenskapelige databaser, samt manglende erfaring i bruk av slike, kan det ha medført at relevante artikler ikke har blitt funnet. Søk som ga mange treff i PubMed ble begrenset til de siste 10 år, samt gratis tilgjengelig i full tekst. Dette kan ha medført at relevante artikler har blitt oversett. Det ble også funnet flere artikler, hvor sammendraget var tilgjengelig og virket interessant, men som ikke var tilgjengelig i fri full tekst. Oppgaven kan derfor mangle relevante opplysninger og forskningsresultater, med betydning for helheten. En mulig begrensning kan også være at viktige søkeord kan ha blitt oversett, da søkene har foregått på engelsk.

Leder for Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer, SOVno, prof. dr. med. Bjørn Bjorvatn er enten hoved- eller medforfatter i mye av det som ble funnet av norsk litteratur. Han er også medforfatter i kapittel T5.2 *Søvnvansker* i Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell (1). Dette kan gi en indikasjon av at miljøet for søvnforskning i Norge er lite. På en side kan det være positivt at kompetansen og forskningen innen et såpass lite miljø er samlet, mens det på en annen side kan være mindre positivt med tanke på muligheten for at det kan gi en noe ensidig «debatt» om søvnproblemer og behandling.

6. KONKLUSJON

Totalforbruket av melatonin (vanlig og depotmelatonin) og de andre sovemidlene inkludert i studien viser at nærmere en tredjedel av alle eldre personer over 65 år i Norge hentet ut minst ett av legemidlene fra apotek i 2014. Dette må sies å være et stort forbruk.

Det gjøres oppmerksom på at Reseptregisteret ikke skiller mellom vanlig og depotmelatonin. Siden totalforbruket av disse er så lavt, velges det videre i konklusjonen å omtale depotmelatonin som melatonin.

Statistikk fra Reseptregisteret viser at zopiklon er i særklasse det mest forskrevne legemiddelet til denne aldersgruppen. Dette samsvarer med oppfatningene som de intervjuede fastlegene har til egen forskrivning. Reseptregisteret og fastlegene er også samstemte om forskrivningsmønsteret av melatonin, som forskrives i svært liten grad i forhold til zopiklon.

Fastlegene oppgir hovedårsaken til at zopiklon er det mest forskrevne sovemiddelet til eldre å være at pasientene opplever at det er det preparatet som gir raskest og best effekt i behandlingen av søvnproblemer. Melatonin derimot velges i liten grad fordi legene får tilbakemelding fra pasientene om at preparatet gir dårlig effekt. Kun pasienter med veldig lette søvnproblemer oppgir å være fornøyd med dette legemiddelet. Årsaken til hvorfor fastlegene velger å forskrive zopiklon fremfor melatonin, til tross for at zopiklon er et u hensiktsmessig legemiddel til eldre, kan synes å skyldes at pasientenes autonomi og legenes ønske om å hjelpe veier tyngre enn å følge de nasjonale anbefalingene for medikamentell søvnbehandling.

Å benytte intervju som metode i studien har vært positivt på grunn av at det har gitt tilgang til holdninger og oppfatninger fra fastlegene om egen forskrivning av sovemidler til eldre. Det må likevel presiseres at resultatene fra fastlegene nødvendigvis ikke er representative for fastleger i Norge generelt, da utvalget av informanter i studien var lite. I tillegg kan svarene ha vært påvirket av at fastlegene er bekjente av forfatterne.

Dersom det er ønskelig at melatonin skal være det foretrukne legemiddelet til medikamentell behandling av insomni, er det forfatterens oppfatning at nasjonale anbefalinger bør være tydeligere enn de er i dag. Mer forskning på effekten av melatonin som sovemiddel er trolig nødvendig før eventuelle tydeligere anbefalinger av melatonin som foretrukket legemiddel kan gis.

Å introdusere eldre pasienter, som ønsker å kjøre bil, for retningslinjene som gjelder bilkjøring i kombinasjon med bruk av vanedannende legemidler kan synes å være et mulig verktøy for fastlegene for å redusere antall eldre på langtidsbruk av slike medikamenter.

Flere studier som tar for seg hva fastleger forskriver og hvorfor, bør gjennomføres for å kartlegge ytterligere årsaker til forskrivningspraksis av sovemidler til eldre. På denne måten

vil det settes et fokus på et område som forfatterne oppfatter som et vanskelig og ømtålig tema for både pasienter så vel som fastleger.

Litteratur

1. Norsk legemiddelhåndbok, Kap. T5.2 Søvnvansker www.legemiddelhandboka.no (Lest 14.4.15)
2. Helsedirektoratet, helsenorge.no. Behandling av søvnproblemer. www.helsenorge.no/sykdom/sovnproblemer/sovnloshet (Lest 14.4.15)
3. Fetveit, A. Når nettene blir lange. Søvnforstyrrelser hos eldre <http://www.aldringoghelse.no/ViewFile.aspx?ItemID=1293> (Lest 8.4.15)
4. Helsedirektoratet, søk [riktig legemiddelbruk] Riktig legemiddelbruk til eldre pasienter/beboere på sykehjem og i hjemmesykepleien – forslag til tiltak www.helsedirektoratet.no (Lest 9.4.15)
5. Store norske leksikon, Store medisinske leksikon, søk [alderdom], [blod-hjernebarrieren], [kognitive funksjoner], [autonomi], [komorbiditet] www.sml.snl.no (Lest 8.4.15)
6. World Health Organization (WHO) Definition of an older or elderly person www.who.int/healthinfo/survey/agingdefnolder/en/ (Lest 12.4.15)
7. Mellingsæter, T.C., Bramness, J.G., Slørdal, L., Er z-hypnotika bedre og tryggere sovemedisiner enn benzodiazepiner? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2954-6 www.tidsskriftet.no (Lest 10.5.15)
8. FOR 2003-10-17 nr. 1246. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret). www.lovdatabasen.no/dokument/SF/forskrift/2003-10-17-1246 (Lest 2.4.15)
9. Folkehelseinstituttet (FHI). Søkside Reseptregisteret. www.reseptregisteret.no (Lest 2.4.15)
10. Bakken, K., Husebø, B.S. (2010) Kap 10.4 Legemidler og eldre. i: Granås, A.G., Bakken, K. (red). Samfunnsfarmasi – legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Fagbokforlaget, Bergen.
11. Bjorvatn, B. (2013) Søvn og søvnproblemer. Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus, Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno) www.haukeland.no/no/OmOss/Avdelinger/sovno/Documents/generell_s%C3%B8vn%20og%20s%C3%B8vnproblemer_301013.pdf (Lest 2.4.15)
12. Slørdal, L., Spigset, O., Grunnleggende farmakokinetikk - absorpsjon. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 886-7 www.tidsskriftet.no (Lest 16.4.15)

13. Norsk legemiddelhåndbok, Kap. G2 Farmakokinetikk og doseringsprinsipper
www.legemiddelhandboka.no (Lest 16.4.15)
14. Spigset, O., Slørdal, L. (2013). Kap. 3 Farmakokinetikk - hva gjør kroppen med legemidlet? i: Nordeng, H., Spigset, O. (red.). Legemidler og bruken av dem. 2. utg. Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo.
15. Norsk Helseinformatikk, Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL), Ordliste søk [halveringstid]. www.amv.legehandboka.no (Lest 16.4.15)
16. Norsk legemiddelhåndbok, Kap. G10 Eldre og legemidler
www.legemiddelhandboka.no (Lest 17.4.15)
17. Norsk legemiddelhåndbok, Kap. L5.1 Anxiolytika og hypnotika
www.legemiddelhandboka.no (Lest 17.4.15)
18. Sand, O. et al. (2011) Kap. 9 Sirkulasjonssystemet. Menneskekroppen. Fysiologi og anatomi. 2. utg. Gyldendal Norsk Forlag, Oslo
19. Rang, H.P., et al. (2012) Rang and Dale`s pharmacology 7th edition. London : Elsevier Churchill Livingstone
20. Pallesen, S., Bjorvatn, B. (2009) Døgnrytmeforstyrrelser. Tidsskr Nor Lægeforen 2009; 129:1884-7 www.tidsskriftet.no (Lest 7.4.15)
21. Bjorvatn, B. (2003) Alternativer til sovemidler hos eldre. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1048 www.tidsskriftet.no (Lest 7.4.15)
22. Wolkove, N., et al. Sleep and aging:1. Sleep disorders commonly found in older people. Canadian Medical Association Journal (CMAJ) 2007 Apr 24; 176(9): ss.1299-1304.
23. Eggen, A.L., Bakken, K., (2010) Kap 7.1 Registrering og oppfølging av legemiddelbruk i befolkningen. i: Granås, A.G., Bakken, K. (red). Samfunnsfarmasi – legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Fagbokforlaget, Bergen.
24. Helsedirektoratet, søk [veileder vanedannende legemidler], Nasjonal faglig veileder vanedannende legemidler – rekvirering og forsvarlighet. www.helsedirektoratet.no (Lest 25.4.15)
25. Bjorvatn, B. (2013) Søvnproblemer – hvordan skal de behandles? Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus, Nasjonal kompetansetjeneste for søvn sykdommer (SOVno) www.haukeland.no/no/OmOss/Avdelinger/sovno/sovn-og-sovnssykdommer/Sider/sovnproblemer--hvordan-skal-de-behandles.aspx (Sist endret 17.6.2014)

26. Bjorvatn, B. (2013) Søvnhygiene – gode råd ved søvnproblemer. Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus, Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno) www.haukeland.no/no/OmOss/Avdelinger/sovno/sovn-og-sovnsykdommer/Sider/sovnhygiene--gode-rad-ved-sovnproblemer.aspx (Sist endret 17.6.2014)
27. Bjorvatn, B. (2013) Behandling av søvnproblemer med melatonin. Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus, Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno) www.haukeland.no/no/OmOss/Avdelinger/sovno/sovn-og-sovnsykdommer/Sider/behandling-av-sovnproblemer-med-melatonin.aspx (Sist endret 17.6.2014)
28. Bjorvatn, B. (2013) Medikamentell behandling av søvnproblemer. Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus, Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno) www.haukeland.no/no/OmOss/Avdelinger/sovno/sovn-og-sovnsykdommer/Sider/medikamentell-behandling-av-sovnproblemer.aspx (Sist endret 17.6.2014)
29. Bjorvatn, B. (2013) Søvnproblemer – hvordan skal de behandles? Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus, Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno) www.haukeland.no/no/OmOss/Avdelinger/sovno/sovn-og-sovnsykdommer/Sider/sovnproblemer--hvordan-skal-de-behandles.aspx (Sist endret 17.6.2014)
30. Norsk legemiddelhåndbok, Kap. L9.1. Histamin H₁-antagonister www.legemiddelhandboka.no (Lest 17.4.15)
31. Felleskatalogen, søk [nitrazepam], [zopiklon], [zolpidem], [melatonin], [alimemazin] www.felleskatalogen.no (Lest 9.5.15)
32. Felleskatalogen, søk i SPC [Circadin], [Apodorm], [Mogadon], [zopiklon], [zolpidem], [Vallergan] www.felleskatalogen.no (Lest 1.4.15)
33. Moniri, N.H. (2013) Kap. 15 Sedative-Hypnotics. i: Lemke, T.L., Williams, D.A. et al. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7th Edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA
34. Booth, R.G. (2013) Kap. 14 Antipsychotic and Anxiolytic Drugs. i: Lemke, T.L., Williams, D.A. et al. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7th Edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA
35. Spigset, O., (2013). Kap. 26 Eldre og legemidler i: Nordeng, H., Spigset, O. (red.). Legemidler og bruken av dem. 2. utg. Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo.

36. Bachmann, C.S. et al., Benzodiazepinliknende hypnotika – holdninger og forskrivningspraksis blant allmennleger. Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128: 166-70 www.tidsskriftet.no (Lest 22.4.15)
37. Lasserre, A., et al., Psychotropic drug use among older people in general practice: discrepancies between opinion and practice. British Journal of General Practice, April 2010
38. Sivertsen, B., et al., Sleep problems in general practice: a national survey of assessment and treatment routines of general practitioners in Norway. Journal of Sleep Research (2010)
39. Siriwardena, A.N., et al., GPs` attitudes to benzodiazepine and «Z-drug» prescribing: a barrier to implementation of evidence and guidance on hypnotics. British Journal of General Practice, December 2006
40. Dalland, O. (2012) Metode og oppgaveskriving for studenter. 5.utgave: Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo
41. Pettersen, R.C. (2008) Oppgaveskrivingens ABC. Veileder og førstehjelp for høgskolestudenter. Universitetsforlaget, Oslo
42. Garsjø, O. (2006) SOSIOLOGISK TENKEMÅTE. En introduksjon for helse- og sosialarbeidere. 2.utgave. Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo
43. Helsedirektoratet, søk [Helsefaglige kodeverk], ATC – Anatomisk, terapeutisk kjemisk klassifikasjon av legemidler. www.helsedirektoratet.no (Sist oppdatert 20.1.2015)
44. Bjørner, T. (2008) Leger og sovemedisin. Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128: 159 www.tidsskriftet.no (Lest 30.4.15)
45. Høgskolen i Nord-Trøndelag (HiNT), Fronter søk [etiske retningslinjer] *Etiske retningslinjer for studentoppgaver*, Høgskolen i Nord-Trøndelag, avdeling for helsefag i Namsos 2006 www.hint.no (Lest 28.4.15)
46. Norsk legemiddelhåndbok, Kap. G24. Legemiddelgjennomgang (LMG) Screeningverktøy for potensielt uhensiktsmessige legemidler til eldre (STOPP) www.legemiddelhandboka.no (Lest 17.4.15)
47. Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) (2010). *Veiledning for forskningsetisk og vitenskapelig vurdering av kvalitative forskningsprosjekt innen medisin og helsefag*. www.etikkom.no (Lest 12.5.15)
48. PubMed, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed (Lest 25.4.15)

49. Wade, A.G. et al., Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. BMC Medicine 2010, 8: 51
50. Helsebiblioteket, Om oss, www.helsebiblioteket.no (Lest 25.4.15)
51. Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet - NTNU. Veien til informasjonskompetanse (VIKO), www.ntnu.no/viko (Oppdatert 17.12.2010)
52. Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD), Publiseringskanaler. <https://dbh.nsd.uib.no> (Lest 25.4.15)
53. Helsebiblioteket, www.helsebiblioteket.no/144363/hva-betyr-publiseringsniv%C3%A5er (Publisert 20.6.12)
54. Wade, A.G. et al., Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. Current Medical Research and opinion Vol.23, No. 10, 2007, ss. 2597-2605
55. Neutel, C. I. et al., Benzodiazepine and z-hypnotic use in Norwegian elderly, aged 65-79. Norsk Epidemiologi 2012; 22 (2): ss. 203-208
56. Obayashi, K., et al., Lower Melatonin Secretion in Older Females: Gender Differences Independent of Light Exposure Profiles. Journal of Epidemiology 2015;25(1): ss. 38-43
57. Toverud, E-L. (2013). Kap. 9.2 Etterlevelse av forskrivning. i: Nordeng, H., Spigset, O. (red.). Legemidler og bruken av dem. 2. utg. Gyldendal Akademisk, Oslo.
58. LOV-1999-07-02 nr. 63. Lov om pasient- og brukerrettigheter (pasient og brukerrettighetsloven) www.lovdata.no (Sist endret 1.1.15)
59. Folkehelseinstituttet, Hvor lenge etter inntak er virkestoffet i en medisin i kroppen? <http://www.fhi.no/artikler/?id=95749> (Lest 9.5.15)
60. Magnus, P., Bakketeig, L.S. (2000), Prosjektarbeid i helsefagene. Gyldendal Akademisk, Oslo
61. Bramness, J.G., et al. Betydning av legers alder for forskrevet mengde benzodiazepiner. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 3/2015

Vedlegg 1: E-post til Reseptregisteret, med svar 20.4.15

Hei,

vi er to studenter i farmasi ved HiNT som holder på med bacheloroppgaven, og i den forbindelsen bruker vi Reseptregisteret. Vi har et spørsmål vedrørende legemidlene til sykehus / sykehjem. Det står at disse inngår i den komplette oversikten over alle reseptpliktige legemidler som utleveres fra apotek, men ikke på individnivå.

Vi lurer på om disse tallene inkluderes ved søk på spesifikke aldersgrupper. Eksempel: Vi ønsker å se på forskrivning av nitrazepam til aldersgruppen 65 og eldre. Inngår da nitrazepam levert til sykehjem / sykehus?

Vi forstår ikke helt hvordan, hvor eller når disse tallene inkluderes.

Med vennlig hilsen

Bente Bolstad og Sidsel Lekang

Spørsmål vedrørende uthenting av statistikk

Marker som ulest

[Reseptregisteret <Reseptregisteret@fhi.no>](mailto:Reseptregisteret@fhi.no)

ma 20.04.2015 14:13

Hei,

Dere vil ikke kunne få ut informasjon om legemidler levert til institusjon (sykehus/sykehjem) på individnivå, og kan derfor heller ikke få komplett oversikt over utlevering i ulike aldersgrupper. Dette betyr at det totale antall legemiddelbrukere av f.eks. nitrazepam i aldersgruppen 65 år og eldre vil i realiteten være høyere enn det som fremgår ved søk på vår nettside. Legemidler til pasienter på sykehus eller sykehjem er kun registrert som salg fra apotek til institusjon, og det er ingen informasjon om hvem som har fått legemidlet (eller om det i det hele tatt er brukt). Mye av legemiddelsalget til institusjon går direkte fra grossist, disse tallene vil ikke være inkludert i reseptregisteret i det hele tatt. Folkehelseinstituttet har en grossistdatabase med oversikt over totalsalg fra grossist, her vil man kunne få en oversikt over totalsalget av ulike legemidler (til både apotek, institusjon, dagligvare ol.), men ikke informasjon på individnivå.

Multidose levert til hjemmeboende pasienter registreres som vanlig resept i reseptregisteret. Multidose levert til institusjon er ikke registrert i reseptregisteret (på samme måte som annet salg av legemidler til institusjon ikke er registrert på individnivå).

Håper dette var svar på spørsmålene deres.

Med vennlig hilsen

Olaug Fenne

Cand.pharm, seniorrådgiver

Avdeling for legemiddelepidemiologi | Nasjonalt folkehelseinstitutt

Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo

Besøksadresse: Marcus Thranes gt. 6

Tlf: 21078122 | Mob: 40204715

www.fhi.no

Vedlegg 2: Informasjonsskriv til informanter.

Høgskolen i Nord-Trøndelag, Farmasiutdanningen
Postboks 2501, NO-7729 STEINKJER
Tlf. 74 11 20 00
E-post: postmottak@hint.no
www.hint.no.



26. Februar 2015.

INFORMASJON TIL INFORMANTER I STUDENTOPPGAVE VED HINT, HELSEFAGUTDANNINGEN

Kjære fastlege

Vi er to studenter ved farmasiutdanningen, Høgskolen i Nord-Trøndelag (HiNT), som skriver bacheloroppgave om bruk av sovemedisiner til eldre pasienter over 65 år. Hensikten med studien er å få et innblikk i hvilke tanker leger gjør seg i forbindelse med forskrivning av sovemedisin til denne aldersgruppen. I den forbindelse ønsker vi å intervjuer fastleger om nettopp dette temaet, og vi inviterer deg herved til å delta som informant. Fokuset i intervjuet vil som nevnt være hvilke tanker du gjør deg om forskrivning av sovemedisin til eldre. Faglig ansvarlig for studien er vår veileder, Linda A. Reppe, Msc.Pharm/Førstelektor ved Farmasiutdanningen.

I forkant av intervjuet forutsettes det at du gir ditt muntlige samtykke til å delta. Intervjuet vil vare omtrent en halv time og vi gjør lydopptak av samtalen. I etterkant skrives intervjuet ned og opptaket slettes. Undersøkelsen gjennomføres i tråd med *HiNTs etiske retningslinjer for studentoppgaver*. Dette innebærer at du vil være anonym og at ingen person- eller helseopplysninger registreres eller oppbevares verken muntlig (opptak) eller skriftlig. Som studenter i helsefag har vi også taushetsplikt. *Vi gjør deg oppmerksom på at du når som helst kan trekke tilbake ditt samtykke for deltagelse i studien, og forlange deler av innhentede opplysninger slettet.*

Resultater fra intervjuet vil bli brukt og publisert i bacheloroppgaven. Denne leveres i mai 2015, og forsvares med muntlig høring i juni. Det kan også senere bli aktuelt å publisere en kort artikkel basert på studien.

Ved spørsmål, ta gjerne kontakt med oss eller veileder Linda A. Reppe.

Beste hilsener Sidsel B. Lekang og Bente Bolstad, studenter (916 100 37 / 404 913 96)

Linda A. Reppe, veileder (Tlf 74 82 37 52/920 321 36, E-post: linda.a.reppe@hint.no)

INTERVJUGUIDE

1) Hvilke sovemidler foreskriver du (som oftest), som fastlege, til eldre over 65 år med søvnproblemer?

- Oppfølgingsspørsmål: Kan du kanskje si litt om hva det er som gjør at du velger dette / disse?

Stikkord

Hvilken betydning har:

- indikasjonen til legemiddelet
- pris på legemiddelet
- alderen til pasienten
- type søvnproblem (innsovning, søvnvarighet, antall oppvåkninger)
- hvilken betydning har komorbiditet (pasientens andre sykdommer og allmenntilstand) for valg av sovemedisin?
- tidspress
- tidligere erfaringer / kjennskap til legemidlene

2) Hvilken betydning har varigheten av behandlingen for ditt valg?

3) Hvilke erfaringer har du med forskrivning av melatonin / Circadin til denne aldersgruppen?

Vedlegg 4: E-post til Reseptregisteret, med svar 27.4.15.

Hei igjen!

Betyr dette at tallene for alle virkestoff inkluderer både registrerte og uregistrerte preparater?

Med vennlig hilsen
Sidsel Lekang og Bente Bolstad, FAD12 HiNT

Hei

Ja det betyr det. Søket går på ATC-kode og skiller ikke mellom om pakningen har markedsføringstillatelse eller ikke.

Vennlig hilsen

Kari Jansdotter Husabø

Seniorrådgiver

Avdeling for legemiddelepideologi | Nasjonalt folkehelseinstitutt

Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo

Besøksadresse: Marcus Thranes gate 6, 0473 Oslo

Tlf: 21078139 | Mob: 90984145

www.fhi.no

Vedlegg 5: E-post til Reseptregisteret, med svar 28.1.15.

Hei!

Vi er to siste års studenter ved farmasiutdanningen ved HINT som arbeider med bacheloroppgaven.

Det vi lurer på er om vi i forbindelse med søk i reseptregisteret også får med tallene til de uregistrerte melatonin preparatene eller om det bare er tallene til det registrerte preparatet Circadin som vises.

Med vennlig hilsen Sidsel Lekang og Bente Bolstad

Marker som ulest

[Reseptregisteret <Reseptregisteret@fhi.no>](mailto:Reseptregisteret@fhi.no)

on 28.01.2015 12:35

Hei

Tallene inkluderer de uregistrerte melatoninpreparatene også.

Vennlig hilsen

Kari Jansdotter Husabø

Seniorrådgiver

Avdeling for legemiddelepideologi | Nasjonalt folkehelseinstitutt

Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo

Besøksadresse: Marcus Thranes gate 6, 0473 Oslo

Tlf: 21078139 | Mob: 90984145

www.fhi.no