

Samtidig bruk av ulike benzodiazepiner

Sammendrag

Bakgrunn. Ulike benzodiazepiner har prinsipielt samme virkningsmekanisme og skiller seg hovedsakelig fra hverandre ved forskjeller i farmakokinetikk. Det er ikke farmakologisk grunnlag for å bruke mer enn ett benzodiazepin til samme pasient. Formålet med undersøkelsen var å studere forekomst av samtidig bruk av ulike benzodiazepiner i Norge.

Materiale og metode. Data ble hentet fra Reseptregisteret. Pasienter som fikk utlevert minst ett benzodiazepin i løpet av 2008 ble inkludert ($n = 299\ 185$).

Andelen samtidige brukere av minst to ulike benzodiazepiner, samt mengden benzodiazepin forskrevet, ble beregnet og fordelt på kjønn og alder.

Resultater. 27 861 (14,6 %) av pasientene som fikk utlevert minst to benzodiazepiner i løpet av 2008, brukte med høy sannsynlighet to ulike benzodiazepiner samtidig. 13 267 (6,9 %) av pasientene fikk forskrevet minst to ulike benzodiazepiner på samme resept. Flest kvinner fikk forskrevet benzodiazepiner samtidig, men andelen samtidig bruk var høyere hos menn enn hos kvinner, og hyppigst i aldersgruppen 18–49 år.

Fortolkning. Det foreligger en betydelig og uheldig forskrivningspraksis ved at en og samme pasient får forskrevet ulike benzodiazepiner som brukes samtidig. Pasientene som bruker benzodiazepiner samtidig, får hovedsakelig disse forskrevet fra en og samme lege.

Marte Handal

marte.handal@fhi.no
Avdeling for legemiddelepideologi
Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Svetlana Skurtveit

Avdeling for legemiddelepideologi
Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
og
Senter for rus- og avhengighetsforskning
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Jørg G. Mørland

Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning
Nasjonalt folkehelseinstitutt
og
Avdeling for farmakologi
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Benzodiazepiner har angstdempende, spenningsløsende, muskelavslappende og beroligende virkninger, de fremkaller søvn og er krampereduserende. I tabell 1 gis det en oversikt over ulike benzodiazepiner gruppert i henhold til hovedindikasjon.

Den primære nevrofarmakologiske virkningen av benzodiazepiner er via gamma-aminosmørsyre type A-reseptorer ($GABA_A$ -reseptorer) i sentralnervesystemet. Dette gjelder samtlige benzodiazepinvirkninger (1). På denne bakgrunnen kan de fleste benzodiazepinene farmakologisk sett substitueres av et annet benzodiazepin. Generelt er det hvor raskt effekten inntreer og halveringstiden som bestemmer hvor godt egnet legemidlet er til behandling ved de ulike indikasjonene (1). For å behandle innsovningssvanser er det gunstig med raskt tilslag og kort halveringstid, mens det i behandling av angst kan være ønskelig med lang halveringstid. Alle benzodiazepinene på det norske markedet har i denne sammenhengen relativt lang halveringstid (tab 1).

Viktige doseavhengige bivirkninger knyttet til benzodiazepinbruk, som reduserte psykomotoriske ferdigheter, svekket innlærings-evne/hukommelse, annen kognitiv reduksjon og ruseffekt, er dokumentert både ved kort- og langtidsbruk (1–3). Disse bivirkningene anses å være formidlet via $GABA_A$ -reseptorer (1).

Felles virkningsmekanisme for effekter og bivirkninger innebærer at det ikke er noen terapeutisk tilleggsgevinst ved å bruke forskjellige virkestoffer. Imidlertid øker risikoen for doseavhengige bivirkninger, feil-

bruk og misbruk ved slik samtidig bruk. Vi mener derfor at det er farmakologisk grunnlag for at man bare skal bruke ett benzodiazepin til hver pasient.

I en stor andel av de rettsstoksikologiske analysene som utføres ved Folkehelseinstituttet, påvises det benzodiazepiner, og i mange av prøvene påvises det flere enn ett benzodiazepin i samme prøve (4). Noen av personene som har avgitt disse prøvene, kan ha fått forskrevet ulike benzodiazepiner av sin egen lege, mens andre kan ha fått legemidlene fra forskjellige leger. Noen pasienter vil gå aktivt fra lege til lege for å skaffe seg benzodiazepiner (legemiddelshopping) til eget bruk eller for videresalg til andre (5).

Siden det er en betydelig legal forskrivning av benzodiazepiner i Norge, ønsket vi å se, ved hjelp av data fra Reseptregisteret, om forskrivningsmønsteret blant norske leger også kunne lede til samtidig bruk av forskjellige benzodiazepiner hos pasientene.

Materiale og metode

Reseptregisteret

Data for tidsrommet 1.1. 2007–31.12. 2008 ble hentet fra Reseptregisteret ved Folkehelseinstituttet. Data fra 1.1.2007–31.12.2007 ble kun brukt for å avgjøre hvilke pasienter som var nye brukere av benzodiazepiner i 2008. Reseptregisteret inneholder informasjon om pasientens kjønn, alder, geografisk tilhørighet, forskrivers spesialitet, apotek, dato for utlevering, samt opplysninger om legemidlet som er utlevert (generisk navn, produktnavn, pakningsstørrelse, antall pakninger, anatomisk-terapeutisk-kjemisk (ATC)-kode, definerte døgndoser (DDD) og pris). Alle ordinasjoner av reseptpliktige legemidler registreres uavhengig av refusjonsordning, men legemidler utlevert til institusjoner der brukeren ikke kan identifiseres på individnivå, er ikke inkludert i Reseptregisteret. Når vi i denne artikkelen bruker ordene forskrivning eller ordinasjon, innebærer det at den for-

Hovedbudskap

- Det er uheldig at en pasient bruker ulike benzodiazepiner samtidig
- Samtidig forskrivning av benzodiazepiner forekommer i for stor grad
- De fleste pasientene som brukte ulike benzodiazepiner samtidig, fikk benzodiazepinene fra samme lege

skrevne ordinasjonen er blitt ekspedert på apotek og utlevert til en pasient.

Ordinasjoner av benzodiazepiner med og uten markedsføringstillatelse i 2008 ble tatt med i studien. I tabell 1 gis det en oversikt over hvilke benzodiazepiner (med DDD) som ble utlevert fra apotek i 2008.

Som mål på befolkningens størrelse har vi brukt middelfolketallet (befolkningstall per 1.7. 2008) fra Reseptregisteret. Dette er beregnet som et gjennomsnitt av befolkningstallene fra Statistisk Sentralbyrå 1.1. 2008 og 1.1. 2009.

Studiepopulasjon

Alle pasienter som fikk minst en benzodiazepinordinasjon ekspedert fra et norsk apotek i perioden 1.1. 2008 til 31.12. 2008 ble inkludert. Utleveringer med mangelfull registrering av personnummer ble ekskludert, fordi man ikke kan følge brukeren over tid. Disse utgjorde 0,6% av utleveringene i 2008.

Statistikk og definisjoner

Kjønsspesifikk prevalens ble beregnet som andelen individer med minst en benzodiazepinordinasjon ekspedert i 2008 delt på middelfolkemengden for henholdsvis kvinner og menn. Nye (insidente) brukere ble definert som pasienter som fikk minst en benzodiazepinordinasjon ekspedert i 2008, men som ikke hadde fått noen benzodiazepinordinasjoner i 2007. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versjon 17.0 ble brukt som analyseverktøy.

Ulike forskrivningsmønstre kan føre til samtidig bruk av benzodiazepiner. Vi har derfor brukt fire forskjellige definisjoner av samtidig bruk i denne studien. Disse er vist i figur 1. Detaljert oversikt over definisjonene er gitt i e-ramme 1. Den første definisjonen er den strengeste. De påfølgende definisjonene inkluderer den/de foregående.

Andelen individer med samtidig bruk blant individer som hadde fått minst to benzodiazepinordinasjoner ekspedert i løpet av 2008 ble beregnet. For å studere skjevhet i forskrivning ble brukerne sortert fra lavt til høyt forbruk målt i DDD. Laveste antall DDD som ble gitt til den ene prosenten individer som brukte mest benzodiazepiner (99-prosentilen) ble beregnet.

Etikk

Reseptregisteret er et register der all personidentifikasjon er erstattet med pseudonymer. Dette innebærer at individenes identitet er skjult, men likevel individualisert slik at det er mulig å følge hver person over tid. Det er ikke krav om godkjenning fra regional etisk komité (REK) eller personvernombudet for å gjøre studier der data kun er hentet fra Reseptregisteret.

Resultater

Insidente og prevalente brukere av benzodiazepiner

I 2008 fikk 299 185 personer, dvs. i overkant av 6% (8,1% kvinner og 4,4% menn) av

Tabell 1 Benzodiazepiner med og uten markedsføringstillatelse utlevert fra apotek i Norge i 2008

Virkestoff	Salgsnavn i Norge	1 DDD (mg)	Halveringstid (timer)
<i>Anxiolytika</i>			
Alprazolam	Alprazolam, Xanor	1,0	10–12
Diazepam	Valium, Vival, Stesolid	10,0	15–60
Oksazepam	Alopam, Sobril	50,0	8–10
Bromazepam	Ikke markedsføringstillatelse	10,0	8–20
Klordiazepoksid	Ikke markedsføringstillatelse	30,0	5–30
Lorazepam	Ikke markedsføringstillatelse	2,5	10–12
<i>Hypnotika/sedativer</i>			
Flunitrazepam	Flunipam	1,0	20–30
Midazolam ¹	Dormicum, Midazolam	15,0	2–5
Nitrazepam	Apodorm, Flunipam, Mogadon	5,0	18–25
Estazolam	Ikke markedsføringstillatelse	3,0	10–24
Flurazepam	Ikke markedsføringstillatelse	30,0	47–100
Triazolam	Ikke markedsføringstillatelse	0,25	3–4
<i>Antiepileptika</i>			
Klonazepam	Rivotril	8,0	18–50
Klobazam ²	Ikke markedsføringstillatelse	20,0	10–30

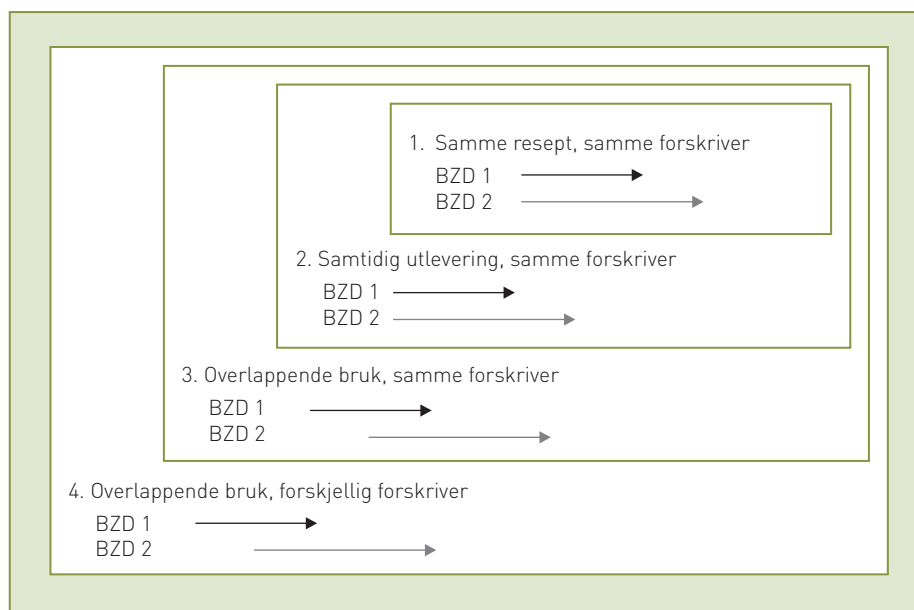
¹ Kun markedsført som injeksjonsløsning i Norge

² Markedsført både som antiepileptikum og anxiolytikum i enkelte andre land

den norske befolkningen minst en benzodiazepinordinasjon ekspedert (tab 2). Av disse var omkring en tredel nye (insidente) brukere. Den gjennomsnittlige dose i 2008 var høyere blant tidligere brukere (180,8 for kvinner og 243,0 for menn) enn blant nye brukere (25,9 for kvinner og 39,2 for menn).

Samtidig bruk av benzodiazepiner

Totalt var det 190 932 individer (123 379 kvinner og 67 553 menn) som fikk minst to benzodiazepinordinasjoner (uten krav om at dette måtte være ulike benzodiazepiner) ekspedert i løpet av 2008. Disse utgjorde den gruppen der samtidig bruk av ulike ben-



Figur 1 Figuren illustrerer de fire ulike definisjonene av samtidig bruk av ulike benzodiazepiner som er anvendt i artikkelen. Definisjon 1 er den strengeste. De påfølgende definisjonene inkluderer den/de foregående. Den svarte pilen representerer behandlingsperioden for det første benzodiazepinet (BZD 1), mens den grå pila representerer behandlingsperioden til benzodiazepin 2 (BZD 2). Pilens startpunkt representerer tidspunktet for utlevering av medikamentet på apoteket

Tabell 2 Alle personer som fikk minst en benzodiazepinordinasjon ekspedert i 2008 i Norge. Tidligere og nye brukere fordelt på kjønn

	Kvinner	Menn
Antall personer med minst en ordinasjon	194 311	104 874
Andel av befolkningen (%) ¹	8,1	4,4
<i>Tidligere brukere av benzodiazepin</i>		
Antall brukere	134 948	68 320
Andel tidligere brukere (%)	69,5	65,1
Alder, år (gjennomsnitt)	64	58
Median dose (interkvartilspredning) av benzodiazepin i DDD i 2008	80,0 (25–213)	100,0 (30–300)
<i>Nye brukere av benzodiazepin</i>		
Antall brukere	59 363	36 554
Andel nye brukere (%)	30,6	34,9
Alder, år (gjennomsnitt)	54	52
Median dose (interkvartilspredning) av benzodiazepin i DDD i 2008	10,0 (6–25)	12,5 (7–30)
¹ Middelfolkemengde i 2008 besto av 2 390 716 kvinner og 2 377 361 menn		

zodiazepiner kunne studeres. Tabell 3 viser forekomsten av de forskjellige typene samtidig brukere av ulike benzodiazepiner. 6,9 % (6,2 % kvinner og 8,3 % menn) av alle pasientene hadde fått ekspedert forskrivninger som oppfylte kravene til den strengeste definisjonen av samtidig bruk (samme resept, samme forskriver). Dersom man beregner andelen som samtidig kan ha benyttet minst to ulike benzodiazepiner som ikke nødvendigvis var forskrevet av samme forskriver (overlappende bruk), økte andelen til 13,5 % for kvinner og 16,5 % for menn. I denne mildeste definisjonen er det tillatt at pasienten får benzodiazepiner fra flere forskrivere. Dette medførte at 3 230 (2 prosentpoeng) flere pasienter ble definert som samtidig brukere sammenliknet med pasienter som fikk benzodiazepiner forskrevet fra samme forskriver. Uansett hvilken definisjon av samtidig bruk som ble brukt, var det

absolutte antallet kvinnelige brukere høyere enn antallet mannlige, men andelen samtidig bruk var høyere blant menn enn blant kvinner.

Tabell 3 viser at den totale mengden (median og interkvartilspredning) benzodiazepin målt i DDD som ble forskrevet i løpet av ett år til både kvinner og menn, endret seg ettersom definisjonen av samtidig bruk ble strengere. Pasienter i kategorien som fikk forskrevet benzodiazepiner på samme resept (den strengeste definisjonen), fikk utlevert en høyere mengde i 2008 enn pasienter i kategorien med den mildeste definisjonen av samtidig bruk. Dette gjaldt også for totalt antall ordinasjoner i løpet av ett år (data ikke vist). I tillegg var den mediane dosen benzodiazepin per år til pasienter som ble definert i kategoriene samtidig bruk ca. 4–5 ganger høyere enn blant pasienter som hadde fått minst to ordinasjoner uten at bruken ble

klassifisert som samtidig. For alle grupper av brukere ble det observert store skjevheter med henblikk på mengde brukt.

Andelen som fikk minst to ulike benzodiazepinordinasjoner på samme resept, var størst i aldersgruppen 18–49 år både blant kvinner og menn, og høyere hos menn enn hos kvinner (tab 4). Denne aldersgruppen fikk også utlevert den største mengde benzodiazepin totalt i 2008 målt i DDD.

Samtidig bruk – virkestoff

Oksazepam og diazepam var de to benzodiazepinene som var ordinert flest ganger, med henholdsvis 619 450 og 583 013 ordinasjoner i 2008, etterfulgt av nitrazepam med 163 688 ordinasjoner. Nitrazepam var det benzodiazepinet som i størst grad ble forskrevet på samme resept som minst ett annet benzodiazepin (26,8 %), mens slik forskrivning var mye sjeldnere for de to mest brukte benzodiazepinene diazepam (6,0 %) og oksazepam (5,0 %). Når nitrazepam ble forskrevet på samme resept som minst ett annet benzodiazepin ble det i all hovedsak forskrevet sammen med diazepam (53,1 %) og oksazepam (40,8 %).

Diskusjon

Vår undersøkelse viser at 27 861 (14,6 %) av norske pasienter som fikk utskrevet minst to benzodiazepiner per år, med høy sannsynlighet brukte to forskjellige benzodiazepiner samtidig (tab 3). Bare 3 230 av disse pasientene fikk benzodiazepinene forskrevet fra mer enn en lege. Dette indikerer at såkalt legemiddelshopping ikke har noen fremtredende plass i den registrerte samtidige bruken.

Slik denne undersøkelsen er gjennomført, kan den ikke vise årsakene til samtidig forskrivning. Det kan dreie seg om manglende farmakologisk kjennskap til benzodiazepinenes virkemåte med hensyn til overlapp mellom anxiolytiske og hypnotiske virkninger (konferer den hyppige samtidige forskrivningen av nitrazepam med andre ben-

Tabell 3 Antall og prosentandel personer som fikk minst to benzodiazepinordinasjoner ekspedert i 2008 fordelt på samtidig og ikke-samtidig brukere samt kjønn. Totalt antall definerte døgndoser (DDD) og forskrivningsskjevheten i de ulike gruppene

	Kvinner			Menn		
	Antall (%) ¹	DDD ² median (interkvartilspredning)	DDD 1 % ³	Antall (%) ¹	DDD ² median (interkvartilspredning)	DDD 1 % ³
≥ 2 ordinasjoner av benzodiazepiner i 2008, ikke-samtidig brukere	106 685 (86,5)	90 (38–200)	868	56 386 (83,5)	100 (40–225)	1 125
≥ 2 ordinasjoner av ulike benzodiazepiner i 2008, samtidig brukere						
Samme resept, samme forskriver	7 679 (6,2)	460 (225–820)	3 343	5 588 (8,3)	551 (262–1 032)	4 573
Samtidig utlevering, samme forskriver	10 481 (8,5)	438 (210–770)	3 121	7 544 (11,2)	525 (243–980)	4 227
Overlappende bruk, samme forskriver	14 709 (11,9)	380 (182–665)	2 744	9 922 (14,7)	440 (205–850)	3 998
Overlappende bruk, forskjellig forskriver	16 694 (13,5)	350 (166–625)	2 645	11 167 (16,5)	400 (180–800)	3 870
¹ Prosentandelene for de ulike kategoriene samtidig bruk ble beregnet basert på antall pasienter som hadde fått minst 2 ordinasjoner av benzodiazepiner ekspedert i 2008						
² Totalt antall DDD av alle benzodiazepiner						
³ Laveste antall DDD som ble gitt til de mestbrukende 1 % av de ulike pasientpopulasjonene						

zodiazepiner), samt manglende kjennskap til den relativt lange halveringstiden for samtlige registrerte perorale benzodiazepiner på det norske markedet (8–60 timer). Det kan også hende at forskriver i noen tilfeller ikke var klar over at f.eks. klonazepam eller alprazolam er benzodiazepiner, siden indikasjonen for disse legemidlene er henholdsvis epilepsi og panikk syndrom. Det kan også dreie seg om mangelfull journalføring med tanke på når og i hvilken mengde et benzodiazepin ble forskrevet, slik at forskrivningsmessig overlappning kunne oppstå. Et sterkt ønske fra pasienten om å få forskrevet et nytt virkestoff, f.eks. med referanse til at det forrige ikke hadde ønsket virkning, kan også ha vært en årsak.

Pasienter med samtidig bruk hadde et mediant årsforbruk på over 350 DDD. Dette tallet var høyere for dem som fikk flere benzodiazepiner forskrevet på samme resept. Den ene prosenten av brukerne med høyest bruk fikk forskrevet langt større mengder per år hvis de var samtidig brukere av ulike benzodiazepiner, enn dersom de ikke var samtidig brukere. 99-prosentilen av de samtidige brukerne fikk forskrevet minst 10 DDD per dag for menn, og litt mindre for kvinner. Samtidig bruk synes således å korrelere med høyt årlig forbruk, og etter alt å dømme med betydelig feilbruk. I alle gruppene av benzodiazepinbrukere ble det observert en skjevhet i bruken ved at noen pasienter bruker større mengder enn andre. Dette er tilsvarende det som er blitt observert tidligere for mange vanedannende legemidler (6).

Flere kvinner enn menn fikk utlevert benzodiazepiner fra apotek, uavhengig av om bruken ble definert som samtidig eller ikke. Dette er i samsvar med tidligere funn både fra norske (7–10) og internasjonale studier (11–13). Samtidig ser vi at andelen menn med samtidig bruk var noe høyere enn andelen kvinner. Menn fikk gjennomgående også større mengder benzodiazepiner utlevert enn kvinner.

Relativt sett var det mest samtidig bruk og storforbruk i alderskategorien 18–49 år for både kvinner og menn. Dette står til en viss grad i kontrast til at andelen brukere av benzodiazepiner i Norge øker med økende alder (6). Både relativt sett og absolutt var samtidig bruk sjeldnere hos pasienter over 70 år. Det siste må ses på som positivt, tatt i betraktning eldre pasienters økte følsomhet for benzodiazepiner.

Ut fra våre data kan det ikke sies med sikkerhet om medikamentene som ble levert ut, virkelig ble brukt av den aktuelle pasient. Enkelte pasienter kan ha solgt benzodiazepinene videre på det illegale markedet. På bakgrunn av saksopplysningene som blir gitt i forbindelse med at det blir tatt blodprøver av bilførere mistenkt for påvirket kjøring, vet vi at mange skaffer seg benzodiazepiner på det illegale markedet.

Det må også presiseres at våre resultater baserer seg på estimert behandlingstid ut fra

Tabell 4 Antall som har fått minst to ulike benzodiazepinordinasjoner ekspedert i 2008 fordelt på kjønn og alder. Antall og prosentandel personer som har fått minst to ordinasjoner forskrevet på samme resept fra samme lege. Totalt antall definerte døgndoser (DDD) i 2008 fordelt på kjønn og alder

	≥ 2 ordinasjoner		Samtidig bruk (samme resept) ¹	
	Antall	DDD ² median (interkvartilspredning)	Antall (%)	DDD ² median (interkvartilspredning)
<i>Kvinner</i>				
Alder (år)				
0–17	653	33 (12–185)	34 (5,2)	262 (138–508)
18–49	27 066	75 (28–225)	2 195 (8,1)	525 (223–1 018)
50–69	46 754	100 (40–263)	2 905 (6,2)	540 (250–950)
70+	48 906	110 (50–240)	2 545 (5,2)	390 (210–580)
<i>Menn</i>				
Alder (år)				
0–17	768	40 (13–190)	35 (4,6)	175 (59–414)
18–49	22 569	113 (38–343)	2 803 (12,4)	629 (278–1 202)
50–69	26 991	125 (50–313)	1 909 (7,1)	590 (284–1 028)
70+	17 225	120 (50–250)	841 (4,9)	405 (200–631)

¹ Definert som minst to ulike benzodiazepiner skrevet på samme resept

² Totalt antall DDD av alle benzodiazepiner

utlevert mengde. Vi vet ikke om pasientene virkelig har brukt 1 DDD per døgn, eller om andre doseringer har vært benyttet.

Uansett må det kunne legges til grunn, dokumentert ved registrering i reseptregisteret, at opp mot 30 000 norske pasienter kan ha brukt minst to benzodiazepiner samtidig, og således vært utsatt for overdosering i 2008. Høy dosering av benzodiazepiner kan øke risikoen for ulykker og skader i hjemmet, på arbeidsplassen og i trafikken (14–17), samt svekke kognitive funksjoner og forringe livskvaliteten (1–3). Høye doser benzodiazepiner gir rus, og gjentatt bruk av slike doser øker risikoen for utvikling av benzodiazepinavhengighet (18).

Z-hypnotika (zopiklon, zolpidem) har i Norge i stor grad erstattet benzodiazepinene som legemiddel ved søvnproblemer (6). Funnene i denne studien kan tyde på at en av årsakene til at leger forskriver to ulike benzodiazepiner til samme pasient er at pasienten har søvnproblemer i tillegg til angst eller annet. Når vi vet at mange som får forskrevet benzodiazepiner også får forskrevet z-hypnotika (19, 20), er det en fare for at mange pasienter også får forskrevet benzodiazepiner og z-hypnotika samtidig. Z-hypnotika deler i hovedsak virkningsmekanisme med benzodiazepinene. Kombinasjoner av disse legemidlene vil derfor ha mange av de uheldige konsekvensene som kombinasjonen av to benzodiazepiner har. Siden z-hypnotika har kortere virketid enn benzodiazepiner, er sannsynligvis de uheldige konsekvensene mindre uttalt enn ved kombinasjonen av to benzodiazepiner. Dette bør likevel undersøkes nærmere.

Vi mener det foreligger en betydelig og

svært uheldig forskrivningspraksis for benzodiazepiner, ved at én og samme pasient blir forskrevet forskjellige benzodiazepiner som brukes samtidig. Problemet kan synes mulig å løse i et samarbeid mellom legemiddelkontrollmyndighet, apotek og forskrivende leger, der det innføres restriksjoner mot samtidig utlevering av flere forskjellige benzodiazepiner til en pasient.

e-ramme 1 finnes kun i Tidsskriftets nettutgave.

Marte Handal (f. 1965)

er ph.d. og spesialist i klinisk farmakologi. Hun er forsker ved Avdeling for legemiddel-epidemiologi, Folkehelseinstituttet. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Svetlana Skurtveit (f. 1962)

er dr.scient. og seniorforsker ved Avdeling for legemiddelepidemiologi, Folkehelseinstituttet og professor II ved Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF). Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Jørg G. Mørland (f. 1941)

er spesialist i klinisk farmakologi. Han er divisjonsdirektør for Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning ved Folkehelseinstituttet og professor II ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

>>>

Litteratur

1. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and sedatives. I: Brunton LL, red. Godman & Gilman's pharmacological Basis of Therapeutics. London: McGraw-Hill, 2006: 401–27.
2. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004; 18: 37–48.
3. Buffett-Jerrott SE, Stewart SH. Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 45–58.
4. Christophersen AS, Mørland J. Frequent detection of benzodiazepines in drugged drivers in Norway. *Traffic Inj Prev* 2008; 9: 98–104.
5. Winther RB, Bramness JG. Legemiddelshopping av vanedannende medikamenter i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009; 129: 517–20.
6. Berg C, Furu K, Litleskare I et al. Reseptregisteret 2005–2009. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2010.
7. Hausken AM, Skurtveit S, Tverdal A. Use of anxiolytic or hypnotic drugs and total mortality in a general middle-aged population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 913–8.
8. Hausken AM, Skurtveit S, Rosvold EO et al. Psychotropic drug use among persons with mental distress symptoms: a population-based study in Norway. *Scand J Public Health* 2007; 35: 356–64.
9. Hausken AM, Furu K, Skurtveit S et al. Starting insomnia treatment: the use of benzodiazepines versus z-hypnotics. A prescription database study of predictors. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 295–301.
10. Hausken AM, Furu K, Tverdal A et al. Mental distress and subsequent use of anxiolytic drugs – a prospective population-based cohort study of 16,000 individuals. *Scand J Public Health* 2010; 38: 465–73.
11. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *J Affect Disord* 2008; 110: 84–93.
12. Kassam A, Patten SB. Hypnotic use in a population-based sample of over thirty-five thousand interviewed Canadians. *Popul Health Metr* 2006; 4: 15.
13. Van der Heyden JH, Gisle L, Hesse E et al. Gender differences in the use of anxiolytics and antidepressants: a population based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 1101–10.
14. Engeland A, Skurtveit S, Mørland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 597–602.
15. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S et al. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med* 2008; 9: 818–22.
16. Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 239–44.
17. Neutel CI, Perry S, Maxwell C. Medication use and risk of falls. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 97–104.
18. Drummer OH. Benzodiazepines – effects on human performance and behavior. *Forensic Sci Rev* 2002; 14: 1–14.
19. Hartz I, Tverdal A, Skurtveit S. Langtidsbruk av benzodiazepiner i kombinasjon med opioidder og z-hypnotika blant uføretrygdde i Norge. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2011; 4: 24–8.
20. Neutel CI, Skurtveit S, Berg C. Polypharmacy of potentially addictive medication in the older persons – quantifying usage. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 27.11. 2011; først på nett. doi: 10.1002/pds.2214

Mottatt 10.3. 2011, første revisjon innsendt 11.10. 2011, godkjent 3.11. 2011. Medisinsk redaktør Are Brean.