

# Z-hypnotika

## – sovemidlene som dominerer markedet i Norge

### TEKST:

Christian Berg<sup>1</sup>, Solveig Sakshaug<sup>1</sup>, Marte Handal<sup>1</sup> og Svetlana Skurtveit<sup>1, 2</sup>, e-post: [christian.berg@fhi.no](mailto:christian.berg@fhi.no)

1) Divisjon for epidemiologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt 2) Senter for rus- og avhengighetsforskning (SERAF), Universitetet i Oslo

### SAMMENDRAG

#### HENSIKT

Å beskrive forbruksutviklingen av z-hypnotika (zopiklon og zolpidem) i Norge med fokus på langtidsbruk.

#### MATERIALE OG METODE

Data fra Reseptregisteret ble brukt for å måle endringer i antall brukere og nye brukere av z-hypnotika hos kvinner og menn i ulike aldersgrupper. Nye brukere i perioden 2007–2009 er definert som personer som ikke hadde fått utlevert et z-hypnotikum tre foregående år. Brukere som i perioden 2005–2008 hadde minst én årlig utlevering av z-hypnotikum er definert som langtidsbrukere. Mengde utlevert (DDD) per bruker per år, gjennomsnitt og median ble beregnet for langtidsbrukerne.

#### RESULTATER

Antallet som fikk utlevert z-hypnotika økte i perioden 2005–2007, men var stabilt 2007–2009. 7 % av befolkningen fikk utlevert et z-hypnotikum i 2009 og andelen økte med alderen. To av tre brukere var kvinner. Antall nye brukere gikk svakt ned i perioden 2007–2009. Av de som fikk et z-hypnotikum i 2005, hadde 55 % minst én årlig utlevering de tre påfølgende år. Mengde utlevert per person per år økte over tid hos langtidsbrukerne og var 273 DDD i 2008.

#### KONKLUSJON

Forbruket av z-hypnotika har vært stabilt i perioden 2007–2009. Mange får utlevert z-hypnotika over flere år i en mengde som tilsvarende bruk i minst to tredjedeler av året, og mengden utlevert økte over tid.

### BAKGRUNN OG HENSIKT

Forbruket av benzodiazepinliknende sovemidler, også kalt z-hypnotika (zopiklon; Imovane® og zolpidem; Stilnoct®), har økt kraftig etter at de kom på markedet i 1994. I 2009 utgjorde z-hypnotika 84 % av totalt antall solgte definerte døgndoser

### HOVEDBUDSKAP

Etter en gradvis økning over lang tid stabiliserte forbruket av z-hypnotika seg i perioden 2007–2009. Antall nye brukere gikk svakt ned de siste tre årene.

Blant dem som fikk utlevert z-hypnotika i 2005, fikk 55 % årlige utleveringer i perioden 2006–2008 i mengder tilsvarende bruk minst to tredjedeler av året.

(DDD) av sovemidler i reseptgruppene A og B (vanedannende legemidler, ATC-gruppene N05CD og N05CF). Zopiklon utgjorde 87 % og zolpidem 13 % av z-hypnotikasalg. Det var i hele perioden 1994–2009 en gradvis nedgang i salget av benzodiazepinhypnotika (N05CD). For flunitrazepam var det en kraftig reduksjon i salget fra 2003 da reseptgruppen ble endret fra B til A (narkotika) (1).

I 2009 hadde 405 610 personer minst én utlevering av et sovemiddel (ATC-gruppe N05C), 350 983 personer fikk et z-hypnotikum, 44 496 et benzodiazepinhypnotikum og 38 830 personer fikk melatonin (Circadine®) (2). Benzodiazepinene diazepam og oxazepam og antihistaminet alimemazin (Vallergan®) kan brukes ved søvnvansker, men er også godkjent på andre indikasjoner.

Z-hypnotika har samme virkningsmekanisme som benzodiazepinene, men en annen kjemisk struktur. Spesielt zolpidem har en mer selektiv binding til benzodiazepinreseptorene enn benzodiazepinene (3). Zolpidem har kort halveringstid (en til fire timer), mens for zopiklon oppgis halveringstiden til fire til seks timer. Z-hypnotika er like effektive som benzodiazepinene ved søvninduksjon og har liknende bivirkninger. Siden z-hypnotika har kortere virketid enn benzodiazepinene på markedet i Norge, gir de trolig mindre residualeffekt dagen

etter inntak. Z-hypnotika er i likhet med benzodiazepinene i Norge klassifisert som potensielt vanedannede legemidler. Mellingsæter et al. anbefaler imidlertid at z-hypnotika velges før benzodiazepiner ved behandling av søvnløshet, men at retninglinjene for forskrivning bør være de samme (3). Godkjent bruksområde er forbigående og kortvarige søvnvansker, samt støtteterapi i begrenset tid ved kroniske søvnvansker. Behandlingstiden bør normalt ikke overskride to til fire uker. Anbefalt dose er lavere ved innsovningsvansker og søvnforstyrrelser enn ved tidlig oppvåkning. Eldre anbefales redusert dose (4).

Hensikten med denne studien var å beskrive utviklingen i bruk av z-hypnotika i Norge i perioden 2005–2009 hos kvinner og menn i ulike aldersgrupper. Vi ønsket også å studere langtidsbruk av z-hypnotika og se på utviklingen i mengde utlevert til langtidsbrukere.

### MATERIALE OG METODER

Reseptregisteret inneholder opplysninger om alle reseptutleveringer fra alle apotek i Norge fra 1. januar 2004 (5). Hver pasient får en unik kode i registeret slik at det er mulig å følge legemiddelbruken over tid på individnivå uten å ha kjennskap til identitet (pseudonymt register). Reseptregisteret inneholder blant annet informasjon om kjønn, alder og dato for utlevering av legemidlet. Utleveringer til pasienter i sykehjem og sykehus er ikke registrert på individnivå, og er derfor ikke med i analysene.

### Ettårsprevalens

Brukere er definert som individer som har fått utlevert et z-hypnotikum (ATC-gruppe N05CF *Benzodiazepinliknende midler*) minst én gang i perioden. Prevalens er beregnet som antall brukere per 100 innbyggere (%) i det definerte befolkningsutvalget. Prevalens er beregnet for kvinner og menn per 10 års aldersgrupper (fra 10 år og oppover). Antall brukere ble hentet

fra Reseptregisteret, og ettårsprevalens ble beregnet for årene 2005–2009.

### Insidens (nye brukere)

Insidens er antall nye brukere av et bestemt legemiddel eller en legemiddelgruppe i en definert tidsperiode som ikke var brukere i en tidligere, definert periode. Insidens er også beregnet som andel per 100 (%) i forhold til antallet potensielle nye brukere i det definerte befolkningsutvalget.

I denne studien er nye brukere definert som personer som fikk utlevert et z-hypnotikum i perioden 2007–2009, og som ikke fikk et slikt legemiddel i de tre foregående årene (det vil si 36 måneder uten z-hypnotikum).

### Langtidsbruk

Alle personer som fikk utlevert minst ett z-hypnotikum i 2005, og som ikke var døde per 31. desember 2008 ble inkludert (N = 278 944). Antall personer og andel (%) som fikk gjentatt årlig utlevering av z-hypnotikum i perioden 2006–2008 ble undersøkt. Antall DDD utlevert per bruker per år (gjennomsnitt og median) ble beregnet for perioden 2005–2008.

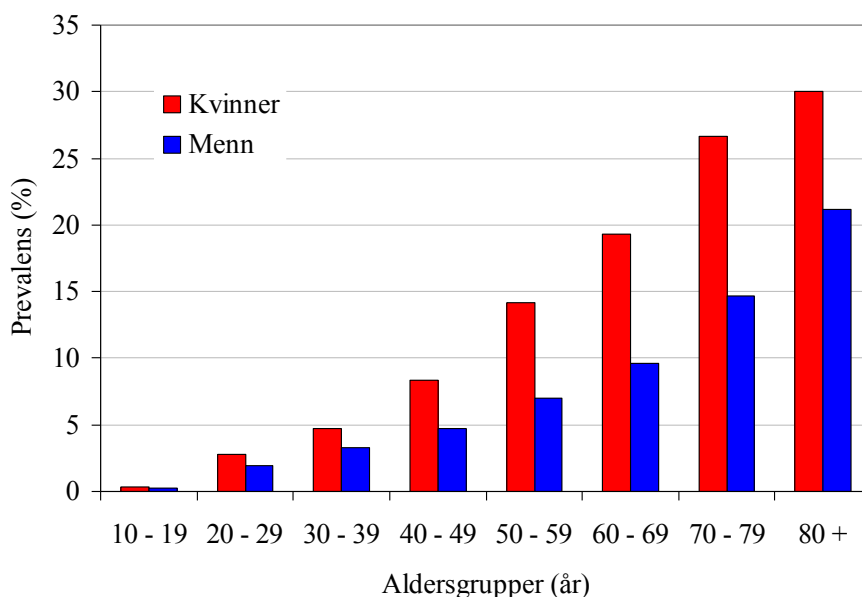
Befolkningstall per 1. juli for hvert år fra Statistisk sentralbyrå er brukt i alle beregningene.

## RESULTATER

### Ettårsprevalens

Tabell 1 viser at antall personer som fikk utlevert z-hypnotika økte med rundt 10 000 personer per år i perioden 2005–2007. I perioden 2007–2009 har andelen brukere (prevalens) av z-hypnotika i Norge vært stabil på vel 7 %. Kvinner utgjorde to av tre brukere.

Bruken av z-hypnotika er sterkt økende med alder (figur 1). Personer 60 år og eldre utgjorde 56 % av det totale antall brukere. I 2009 fikk 30 % av kvinner som var 80 år eller eldre utlevert et z-hypnotikum.



Figur 1. Ettårsprevalens for bruk av z-hypnotika fordelt på kjønn og alder i 2009. Antall brukere i aldersgruppen < 10 år er ubetydelig og derfor utelatt i figuren. Figuren omfatter ikke utlevering til personer i sykehjem og sykehus.

### Nye brukere av z-hypnotika (insidens)

Antall og andelen nye brukere (insidens) var i perioden 2007–2009 svakt nedadgående både for kvinner og menn (tabell 2).

### Langtidsbruk

Totalt var andelen personer som i perioden 2005–2008 fikk utlevert z-hypnotikum hvert år 55 %. Andelen var høyere hos kvinner (58 %) enn hos menn (48 %) (tabell 3).

Gjennomsnittlig antall DDD per person per år er høyt. Dersom det forutsettes et forbruk på én DDD per dag, tilsvarer det bruk av z-hypnotikum i gjennomsnittlig 225 dager i 2005. I perioden 2005–2008 har det vært en gradvis økning i gjennomsnittlig og median antall DDD per person. Gjennomsnittlig mengde DDD utlevert til menn var noe høyere enn hos kvinner (tabell 4).

## DISKUSJON

### Generelt

Insomni defineres som dårlig/lite søvn enten på grunn av innsovningssvanser, urolig nattesøvn, tidlig oppvåkning, eller dårlig søvnkvalitet, til tross for at betingelsene for god søvn er til stede. Denne lidelsen angis å affisere 10 % av den voksne befolkningen (6). Ikke-medikamentell behandling anbefales som førstevalg ved kroniske søvnproblemer, men forskrivning av sovemidler er et vanlig tiltak ved behandling av søvnforstyrrelser (7). Resultatene i vår studie viser at 7 % av befolkningen i Norge fikk utlevert et z-hypnotikum i 2009.

Z-hypnotika er for de fleste leger førstevalg ved medikamentell behandling av søvnforstyrrelser (8). Det er ikke entydig dokumentert om z-hypnotika er mindre vanedannende enn benzodiazepiner (9). Allikevel har z-hypnotika overtatt den plassen benzodiazepinene tidligere hadde. Økningen i forbruket av sovemidler skyldes økt forskrivning av z-hypnotika (10).

Siden z-hypnotika har kortere virketid enn benzodiazepiner, er det antatt at zopiklon og zolpidem ved normal bruk utgjør en mindre risiko enn benzodiazepinene for påvirkning av neste dags aktiviteter. En studie viser tydelig økt risiko for trafikkulykke den første uken etter forskrivning for alle sovemidler. Risikoen etter forskrivning av zopiklon, zolpidem og

Tabell 1. Antall brukere og ettårsprevalens for z-hypnotika i perioden 2005–2009.

År	Kvinner		Menn		Totalt	
	Antall brukere	Prevalens (%)	Antall brukere	Prevalens (%)	Antall brukere	Prevalens (%)
2005	209 815	9,0	104 468	4,6	314 283	6,8
2006	219 467	9,4	109 476	4,7	328 943	7,1
2007	227 545	9,6	113 725	4,9	341 270	7,2
2008	230 121	9,6	116 137	4,9	346 258	7,3
2009	232 719	9,6	118 176	4,9	350 895	7,3

**Tabell 2.** Nye brukere av z-hypnotika i perioden 2007–2009 (ingen utlevering av z-hypnotikum de tre foregående år).

	Kvinner		Menn		Totalt	
	Antall nye brukere	Insidens (%)	Antall nye brukere	Insidens (%)	Antall nye brukere	Insidens (%)
2007	48 617	2,4	33 778	1,6	82 395	2,0
2008	45 410	2,2	33 078	1,5	78 488	1,8
2009	43 952	2,2	32 622	1,5	76 574	1,8

nitrazepam var sammenliknbar, og dobbelt så høy sammenliknet med perioder hvor brukerne ikke var eksponert for sovemiddel (11).

Det kan diskuteres om forskrivningsmønsteret for z-hypnotika er rasjonelt. I en norsk spørreundersøkelse blant leger om deres holding til z-hypnotika, konkluderer Bachman et al. at kunnskapen om z-hypnotika blant de spurte generelt var mangelfull (12). Undersøkelsen er imidlertid liten og svarprosenten var lav. Forfatterne mener at terskel for forskrivning av z-hypnotika bør være like høy som for benzodiazepiner.

#### Utvikling i ettårsprevalens

Vi ser av utviklingen i ettårsprevalens at andelen brukere av z-hypnotika de siste tre årene har stabilisert seg og ikke lenger er økende. Det har vært rettet mye fokus på å begrense forskrivning av vanedannende legemidler, ikke minst sovemidler. I perioden 2004–2008 gikk forbruket av sovemidler i Danmark ned med 23 %. De andre nordiske land har bare hatt mindre endringer i forbruket (13).

Bruk av z-hypnotika er sterkt økende med alder. Kvinner utgjør totalt sett to av tre brukere og i eldre aldersgrupper er andelen enda høyere. Den store kjønnsforskjellen kan indikere at søvnplager er van-

ligere hos kvinner enn hos menn (14).

#### Nye brukere

I en studie basert på data fra Reseptregisteret ble det undersøkt hvilket sovemiddel nye brukere starter med, benzodiazepiner eller z-hypnotika (8). Av de mer enn 70 000 nye brukere av sovemidler i 2006 fikk de aller fleste utlevert et z-hypnotikum, og bare 5,3 % fikk et benzodiazepin.

Vår studie viser at antall nye brukere av z-hypnotika var svakt nedadgående fra 2007–2009, både hos kvinner og menn. Hvis dette fortsetter kan det føre til at forbruket av z-hypnotika forblir stabilt, eller at det på sikt kan bli redusert.

#### Langtidsbruk

55 % av de som fikk utlevert et z-hypnotikum i 2005, fikk også utlevert z-hypnotika hvert år i perioden 2005–2008. Gjennomsnittlig mengde DDD utlevert per bruker per år økte fra 225 DDD i 2005 til 273 DDD i 2008. 273 DDD per år tilsvarer bruk av en tablett 7,5 mg zopiklon eller 10 mg zolpidem i tre fjerdedeler av året, eller en årlig utlevering av nesten tre pakninger av 100 tabletter. Preparatomtalen anbefaler kortidsbehandling, normalt ikke over to til fire uker (4), mens våre data indikerer

at kronisk bruk ikke er uvanlig.

Forskjellen mellom gjennomsnitt og median i mengde DDD utlevert er relativt stor. Dette kan forklares med at forbruket av z-hypnotika er skjevfordelt. Skjevfordelingskurver for z-hypnotika viser at en stor andel personer får utlevert et mindre antall DDD per år, mens en liten andel personer får et større antall DDD. Skjevfordelingen er større i yngre enn i eldre aldersgrupper (2).

Resultatene i denne studien viser at mengde utlevert av z-hypnotika øker over tid hos langtidsbrukere. Dette kan indikere hyppigere bruk eller bruk av økende doser.

Godkjent preparatomtale angir en anbefalt dosering til eldre på 3,75 mg zopiklon ved innsovningsvansker og 5 mg ved nattlig oppvåkning, eventuelt doseøkning til 7,5 mg ved behov (4). For zolpidem angis dosen 5 mg zolpidem til personer over 65 år (4). En høy andel brukere av z-hypnotika er eldre og bør etter doseringsanbefalingene ha redusert doser. Tall fra Folkehelseinstituttets Grossistbaserte legemiddelstatistikk viser at 78 % av totalt antall solgte tabletter zopiklon er tablettstyrken 7,5 mg, for zolpidem selges 85 % av tablettene i styrken 10 mg (10). Vi kan imidlertid ikke utelukke at mange eldre tar en halv tablett av de høyeste tablettstyrkene.

#### Styrker og svakheter ved studien

Reseptregisteret gir bare opplysninger om utlevering av z-hypnotika fra apotek. Vi vet ikke om personen har brukt sovemidlet. Registeret inneholder heller ikke opplysninger om doseringen, bare utlevert mengde. DDD er en teoretisk måleenhet som ikke alltid samsvarer med foreskrevet dose. Volum målt i DDD er først og fremst nyttig for å se på utviklingen over tid. Siden data for personer behandlet i sykehjem og sykehus ikke er inkludert, kan dette gi en underestimert bruk, spesielt hos de aller eldste.

Reseptregisteret omfatter alle resepter ekspedert på apotek til hele den norske befolkning med unntak av personer som blir behandlet i sykehus og sykehjem. Forskrivning til det enkelte individ kan følges over tid.

#### Oppsummering

Denne studien viser at det er et omfattende langtidsbruk av z-hypnotika med store gjennomsnittlige mengder DDD utlevert per person. Årlig mengde utlevert øker over tid hos langtidsbrukere (fire år).

**Tabell 3.** Antall brukere i 2005\* og andel (%) som fikk utlevering av minst ett z-hypnotikum minst én gang årlig i perioden 2005–2008.

År	Kvinner		Menn		Totalt	
	Antall brukere	Andel (%) gjentatt utlevering	Antall brukere	Andel (%) gjentatt utlevering	Antall brukere	Andel (%) gjentatt utlevering
2005	190 242		88 702		278 944	
2005 og 2006	140 065	74	58 142	66	198 207	71
2005, 2006 og 2007	122 171	64	48 353	55	170 524	61
2005, 2006, 2007 og 2008	110 782	58	42 755	48	153 537	55

\*Inkluderer alle brukere i 2005 som var i live per 31.12.2008.

**Tabell 4.** Mengde utlevert (DDD\*) per person per år, gjennomsnitt og median for populasjonen som fikk utlevert et z-hypnotikum alle fire årene i perioden 2005–2008 (N = 153 537).

	Antall DDD z-hypnotikum utlevert per person per år					
	Kvinne		Menn		Totalt	
	Gjennomsnitt	Median	Gjennomsnitt	Median	Gjennomsnitt	Median
2005	220	180	238	190	225	180
2006	244	200	267	200	250	200
2007	259	200	284	233	266	210
2008	266	210	291	240	273	215

\* DDD: zopiclon = 7,5 mg, zolpidem = 10 mg

Den høye andelen langtidsbrukere, og spesielt bruk hos eldre bør studeres nærmere. Eldre bruker ofte mange legemidler og er dermed mer utsatt for bivirkninger og interaksjoner. Langvarig bruk av sovemidler gir ikke alltid bedret søvn hos eldre og kan ofte redusere pasientens funksjon neste dag (15). Spesielt hos eldre anbefales vurdering av ikke-farmakologiske alternativer og søvnutredning fremfor langtidsbruk av sovemidler (16).

## KONKLUSJON

I perioden 2007–2009 var andelen brukere (prevalens) av z-hypnotika i Norge stabil på vel 7 %. To av tre personer som fikk utlevert z-hypnotika er kvinner. Bruken øker med alderen og personer som er 60 år eller eldre utgjorde 56 % av det totale antall brukere i 2009.

Oppfølging av z-hypnotika brukerne over tid tyder på at forskrivning ikke er i samsvar med godkjente preparatomtaler. En andel på 55 % fikk utlevert z-hypnotika hvert år over en fireårsperiode i mengder som tilsvarer bruk av tredjedeler av årets dager. Mengde utlevert per år øker for langtidsbrukerne. Forbruket av z-hypnotika bør følges opp videre.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

## REFERANSER

1. Bramness JG, Skurtveit S, Furu K et al. Endringer i salg og bruk av flunitrazepam etter 1999. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 589–90.
2. Rønning M. Reseptregisteret 2005–2009. Legemiddelstatistikk 2010:2: 127. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2010.
3. Mellingsæter TC, Bramness JG, Slørdal L. Er z-hypnotika bedre og tryggere sovemedisiner enn benzodiazepiner? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2954–6.
4. Statens legemiddelverk. Søkebase for legemidler, preparatomtaler (SPC):

www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\_\_\_\_80333.asp x. 2010.

5. Reseptregisteret, Folkehelseinstituttet: www.reseptregisteret.no. 2010.
6. Pallesen S, Nordhus IH, Nielsen GH et al. Prevalence of insomnia in the adult Norwegian population. Sleep 2001; 24: 771–9.
7. Bjorvatn B, Sivertsen B, Øyane N et al. Insomni. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 1766–8.
8. 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.
9. Hajak G, Muller WE, Wittchen HU et al. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. Addiction 2003; 98: 1371–8.
10. Rønning M. Legemiddelforbruket i Norge 2005–2009. Legemiddelstatistikk 2010:1: 126. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2010.
11. 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.
12. Bachmann CS, Berg EA, Spigset O et al. Benzodiazepinliknende hypnotika – holdninger og forskrivningspraksis blant allmennleger. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 166–70.
13. Red komiteen. Medicines Consumption in the Nordic Countries 2004–2008. Nordisk Medicinalstatistisk Komite (NOMESKO), editor. 2010.
14. Hollingworth SA, Siskind DJ. Anxiolytic, hypnotic and sedative medication use in Australia. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19: 280–8.

## SUMMARY

### TITLE

Z-hypnotics - The dominating hypnotics in Norway

### PURPOSE

Describe the use of z-hypnotics (zopiclone and zolpidem) over time in Norway with focus on long-term users.

### MATERIALS AND METHODS

Data from the Norwegian Prescription Database were used to measure the change in the number of users and new users of z-hypnotics by gender and age groups in the period 2005–2009. Individuals with no dispensing of z-hypnotics the preceding three years were defined as new users. Individuals having at least one annual dispensing of z-hypnotic each year in the period 2005–2008 were defined as long-term users. Annual average and median number of defined daily doses (DDDs) dispensed per user were calculated.

### RESULTS

The number of individuals having a z-hypnotic dispensed increased in the period 2005–2007. From 2007–2009 the number has been stable. 7% of the Norwegian population had a z-hypnotic dispensed in 2009. Women accounted for two out of three users and prevalence of use increased strongly with age. Number of new users has declined slightly in the period 2007–2009. 55% of the users of z-hypnotic in 2005 filled a new prescription each year the following three years. Amount dispensed per long term user increased, and the average annual amount dispensed per long term user was 273 DDDs in 2008.

### CONCLUSION

The use of z-hypnotics has increased over time but has been stable in the period 2007–2009. Many individuals had z-hypnotics dispensed for a long time (4 years) and in amounts indicating use during at least 2/3 of the year and the amount dispensed increased over time.

15. Fetveit A, Bjorvatn B. Søvnforstyrrelser hos eldre. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 2004–6.
16. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S et al. Søvnlidelser hos eldre som bruker sovemiddel hver kveld. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2600–2.

Manuskriptet ble mottatt 1. juli 2010 og godkjent 17. november 2010. ■