

Benzodiazepiner i almen praksis

Ordination og nedtrapning - en praktisk vejledning



Pas på/undgå:

- Den første ordination
- Ordinationer per telefon
- Gentagne ordinationer uden fornyet stillingtagen

Benzodiazepiner i almen praksis

**Ordination og nedtrapning
- en praktisk vejledning**

Benzodiazepiner

Ordination og nedtrapning – en praktisk vejledning

Udgivet af: Audit Projekt Odense (APO) og Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) September 2004

Redaktion: Lars Bjerrum, Dorte Gilså Hansen,
Dorte Glintborg, Jens Damsgaard og
Anders Munck

Lay-out: Danny Døssing Berntsen

Tryk: Clausen Offset Aps

Oplag: 6.500

Pris, løssalg: kr. 100. Forhandles gennem
FADL Medicinsk Boghandel, Klinikbygningen,
Srd. Boulevard 29, 5000 Odense C,
Bogh. nr. 6815, Tlf: 66137406 , Fax: 66114706
Er desuden tilgængelig på internettet:
www.IRF.dk og www.apo-danmark.dk

ISBN: 87-90923-51-0

Benzodiazepiner i almen praksis

Ordination og nedtrapning – en praktisk vejledning

Forord	SIDE	7
Indledning	SIDE	8
Farmakologiske aspekter	SIDE	11
Praktisk håndtering ved ordination af benzodiazepiner	SIDE	16
Arbejdsredskaber i lægepraksis til kvalitetsvurdering af benzodiazepinordinationer	SIDE	27
Praksisstrategi ved indførelse af nye rutiner	SIDE	31
Patientinformation til udlevering ved ordination af benzodiazepin til nye brugere	SIDE	34
Gode råd når du skal sove	SIDE	35
Tidligere projekter i almen praksis	SIDE	36
Projekter i APO-regi	SIDE	37
Appendiks: Uddrag fra vejledningen til Sundhedsstyrelsens cirkulære om lægers ordination af benzodiazepiner	SIDE	38
Litteraturhenvisninger og links	SIDE	39

Forord

Gennem 80'erne og 90'erne har benzodiazepiner været de hyppigst anvendte psykofarmaka i Danmark. Ved deres indførelse troede man, at der nu var rådighed over beroligende stoffer med færre bivirkninger, mindre tilvænning og mindre toksicitet end barbiturater og meprobamat, der igennem 50'erne og 60'erne var de hyppigst anvendte typer af sove- og nervemedicin.

De sidste 15-20 år er man blevet klar over, at benzodiazepiner på ingen måde er uproblematisk lægemidler. Mangeårigt forbrug af benzodiazepiner medfører ofte svære, kognitive deficit, som sjældent erkendes. Der er imidlertid stigende forståelse for, at benzodiazepiner skal bruges med stor omtanke for ikke unødigt at mindske mange menneskers livskvalitet.

I 1999 udarbejdede en projektgruppe af læger og farmaceuter i Fyns Amt et hæfte, som skulle tjene som vejledning i brug og nedtrapning af benzodiazepiner i almen praksis. Hæftet blev dog aldrig publiceret, men har tjent som model for aktuelle vejledning.

Der er nu med Sundhedsministeriets initiativ skabt fornyet debat om brugen af benzodiazepiner. I et samarbejde mellem Institut for Rationel Farmakoterapi og Audit Projekt Odense er omtalte hæfte bearbejdet og omredigeret til aktuelle publikation, som vi håber kan medvirke til, at praktiserende læger i Danmark får nogle redskaber til bedre at kunne håndtere brugen af benzodiazepiner.

September 2004

Anders Munck, Audit Projekt Odense

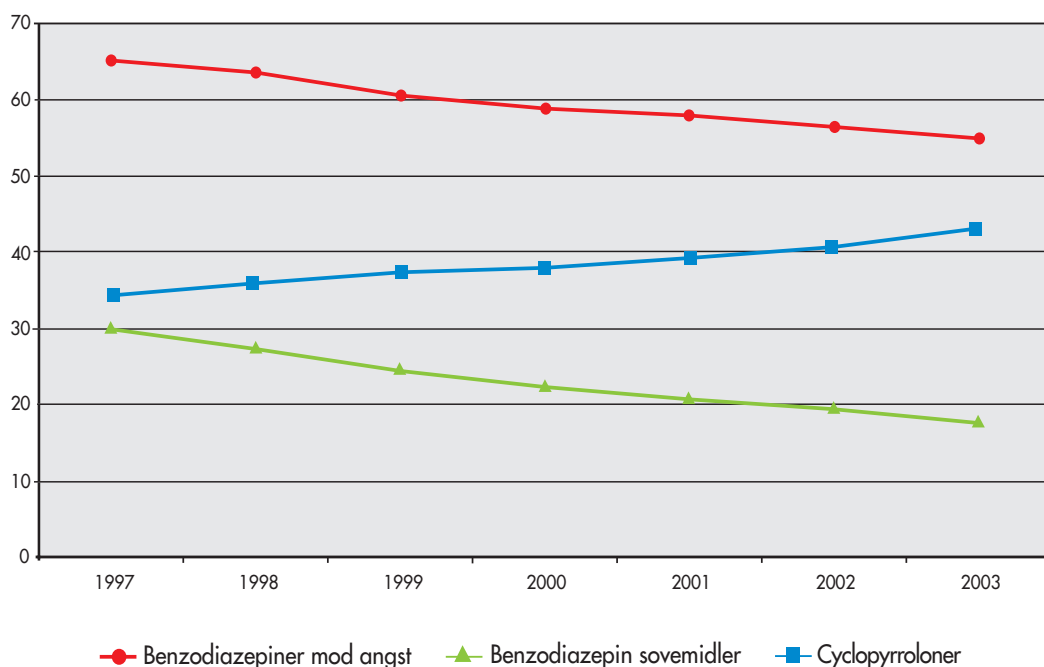
Jens Peter Kampmann, Institut for Rationel Farmakoterapi

•••• Udkastet til det hæfte, der har været inspiration for aktuelle publikation, blev udarbejdet af praktiserende læger Jørn Bennedbæk, Erik Holk, Ulrik Schondel og Ida Zacho, overlæge og professor i psykiatri Thorkil Sørensen, datakonsulent Karin Demkjær, lægemiddelkonsulent Bente Overgaard Larsen, læge Dorte Gilså Hansen og leder af Audit Projekt Odense, praktiserende læge Anders Munck.

Indledning

Benzodiazepinerne kom til Danmark i begyndelsen af 60'erne, og forbruget steg frem til midten af 80'erne, hvor det toppede med et forbrug på godt 100 definerede døgndoser (DDD) per 1000 indbyggere per døgn. Det svarede til, at hver 10. dansker indtog én døgndosis hver dag året igennem. I 80'erne og 90'erne blev der taget en række initiativer til at nedbringe forbruget, og i dag er forbruget faldet til under halvdelen af det, det var i 80'erne.

Antal brugere af benzodiazepiner og cyclopyrroloner (per 1000 personer)



Forbruget af cyclopyrroloner er i dag større end forbruget af benzodiazepin sovemidler, og forbruget er højest for ældre patienter. Totalt har forbruget af sovemidler være stort set konstant de sidste 3-4 år, mens forbruget af angstdæmpende midler er faldet.

Cyclopyrroloner virker på samme måde som benzodiazepiner og har de samme virkninger og bivirkninger. Risikoen for afhængighed og tolerans er imidlertid lidt mindre.

Almen praksis er ansvarlig for 90% af alle psykofarmakaordinationer, og benzodiazepiner udgør stadig hovedparten. Forbruget stiger med alderen, og det er ca. dobbelt så stort hos kvinder som hos mænd.

Adskillige undersøgelser har vist, at et langvarigt forbrug af benzodiazepiner er uhensigtsmæssigt. Det hæmmer de kognitive funktioner og øger risikoen for faldulykker og hoftebrud. Størstedelen af benzodiazepinbrugerne i Danmark er faste brugere, og mange har taget benzodiazepiner i adskillige år. For en stor del fortaber den oprindelige indikation sig i historiens tåger. Mange har selv forsøgt at holde op, men har opgivet pga. abstinenser. For mange brugere er trygheden ved at kunne tage en pille, når de føler angst og uro, blevet en fast støtte i dagligdagen.

I daglig praksis kan benzodiazepinbrugerne inddeles i 2 grupper:

1. Nye benzodiazepinbrugere
2. Langtidsbrugere

Benzodiazepinordination i almen praksis

Ved enhver ordination af benzodiazepiner til en ny bruger bør man lave aftale om opfølgning og drøfte behandlingsvarighed.

Hos langtidsbrugere, som er motiveret for ophør, bør man forsøge aftrapning

Undersøgelser fra almen praksis har vist, at det kan lade sig gøre at stoppe selv et meget langvarigt forbrug af benzodiazepiner. De patienter, der kommer ud af forbruget, kan ofte berette om, hvordan deres liv ændrede sig, efter at de lagde pillerne fra sig. Mange beskriver, at de under behandlingen befandt sig i en tågetilstand af initiativløshed og koncentrationsbesvær.

Symptomerne forsvandt efter ophør med pillerne, og de blev i stand til at tænke klarere og interessere sig for, hvad der skete omkring dem.

Hos langtidsbrugere, som ikke er motiveret for aftrapning, bør man forbedre proceduren for receptfornyelser for at sikre et mere kontrolleret forbrug.

Farmakologiske aspekter

Der findes i Danmark 13 forskellige benzodiazepiner, markedsført under 39 forskellige handelsnavne (se Tabel 1). De er alle opbygget af samme kerne, benzodiazepinmolekylet, og de adskiller sig fra hinanden ved at indeholde forskellige radikaler, som har betydning for, hvordan stofferne behandles i organismen.

Lægemedler tilhørende gruppen cyclopyrroloner har samme virkningsmekanisme som benzodiazepiner. Gruppen omfatter 3 lægemidler, som kemisk set er forskellige fra benzodiazepiner, men de virker på den samme receptor.

- Benzodiazepiner og cyclopyrroloner binder sig til samme receptor i hjernen, og der er ikke væsentlig forskel på deres påvirkning af organismen
- Alle benzodiazepiner har både angstdæmpende og søvnfremkaldende virkning
- Det er derfor ikke hensigtsmæssigt at opdele benzodiazepiner i anxiolytika og sedativa
- Cyclopyrroloner har overvejende søvnfremkaldende virkning

Valget af benzodiazepinpræparat beror først og fremmest på stoffernes halveringstid. I praksis skelnes mellem kort og lang halveringstid, hvor grænsen er sat ved 12 timer. Som udgangspunkt bør man vælge et lægemiddel med kort halveringstid

Benzodiazepiner og cyclopyrroloner har stort set samme søvnfremkaldende effekt: De forkorter indsovningstiden, nedsætter antallet af opvågninger og forlænger den samlede søvntid. Søvnmonstret ændres, idet den overfladiske søvn forlænges, mens den dybe søvn og drømmesøvnen (REM-søvnen) reduceres. Hos nogle afhjælpes herved ubehagelige mareridt.

Sovemedler bør have en kort eller middelkort halveringstid for at undgå søvnighed om dagen ("hangover effect") – især hos ældre. Hvis man tager nitrazepam 5 mg kl. 23, vil der være omkring 80% tilbage i kroppen, når man står op 8 timer senere.

Virkning mod søvnbesvær

Virkning mod angst

Hvordan behandles benzodiazepiner i organismen?

- Sovemidler med hurtigt indsættende og kortvarig effekt er egnede til patienter med indsovningsbesvær
- Ved ujævn søvn med hyppige opvågninger, bør man vælge et sovemiddel med lidt længere halveringstid

Benzodiazepiner har en uspecifik dæmpende effekt på angst og uro. Virkningen indtræder hurtigt, men ved kroniske tilstande vender alle symptomerne tilbage igen efter ophør af behandling. Behandlingen er kun symptomatisk. Hvis der ikke er opnået effekt efter 1-2 uger, bør man ikke fortsætte. Brugen bør begrænses til akutte, forbigående tilstande med svære symptomer. Vedvarende angsttilstande som led i generaliseret angst, panikangst og angst i forbindelse med psykoser bør i stedet primært behandles med andre psykofarmaka (SSRI), men benzodiazepiner kan dog i kortere perioder være et nødvendigt supplement til behandlingen.

Optagelse

Benzodiazepiner er fedtopløselige og optages let fra mavetarmkanalen med T_{max} (tiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration) på 1-2 timer. Nogle benzodiazepiner, fx diazepam og flunitrazepam, har hurtigt indsættende virkning pga. høj fedtopløselighed, hvilket kan udnyttes ved indsovningsproblemer og panikangst. Denne effekt er imidlertid også udnyttet af misbrugere, som oplever den som en behagelig rus med eufori, hvorfor netop disse stoffer har stort misbrugspotentiale.

Udskillelse

Halveringstider for benzodiazepiner fremgår af Tabel 1. Ønsker man en kortvarig effekt, er det mest hensigtsmæssigt at behandle med et af de hydroxylerede benzodiazepiner, som hurtigt udskilles fra kroppen. Ønsker man en længerevarende effekt, kan man vælge et stof med lang halveringstid, fx diazepam eller chlordiazepoxid.

Tabel 1. Dosering og halveringstider for benzodiazepiner og cyclopyrroloner

Lægemiddel	Begyndelses døgnosis (mg)	Timer til maksimal plasmakoncentration (T_{max})	Halveringstid i timer ($T_{1/2}$)
Benzodiazepiner			
Chlordiazepoxid	10	2	72
Diazepam	5	1	72
Clobazepam	10	2	40
Clonazepam	2	2	40
Flunitrazepam	0,5	1	24
Nitrazepam	5	1	24
Bromazepam	3	1	15
Alprazolam	0,5	1	12
Lorazepam (-OH)	1	2	12
Lormetazepam (-OH)	1	2	10
Oxazepam (-OH)	15	2	10
Brotizolam	0,25	1	5
Triazolam	0,125	1	3
Cyclopyrroloner			
Zaleplon	10	1	1
Zoldipem	10	2	2-3
Zopiclon	7,5	1,5	5-7

•••• De hydroxylerede benzodiazepiner er mærket med (-OH). De udskilles direkte uden enzymnedbrydning i leveren. (Lægemiddelkataloget 2004)

Bivirkninger af benzodiazepiner



Benzodiazepiner er trafikfarlig medicin

Behandling med benzodiazepiner kan medføre svimmelhed, konfusion, døsigthed, talebesvær og øget risiko for fald. Ved større doser kan respirationen blive påvirket. Hos enkelte ses en såkaldt paradoks reaktion med søvnløshed og eufori. Benzodiazepiner er trafikfarlig medicin og hører til gruppen af afhængighedsskabende lægemidler, der giver anledning til både psykisk og fysisk afhængighed samt udvikling af tolerans og rebound-effekt:

- *Psykisk afhængighed* viser sig ved en indre trang til at fortsætte med at tage lægemidlet – en slags "craving" – som gør, at personen gør alt for at skaffe sig lægemiddelet, hvis han/hun er løbet tør
- *Fysisk afhængighed* viser sig ved optræden af abstinenssymptomer, hvis behandlingen pludseligt ophører
- *Tolerans* betyder, at man skal have større og større dosis for at opnå samme effekt
- *Rebound-effekt* viser sig ved, at de symptomer, som medicinen skulle dæmpe, forstærkes i forbindelse med ophør

Cyclopyrroloner kan give anledning til de samme bivirkninger som benzodiazepiner, og stofferne adskiller sig ikke væsentligt fra hinanden i deres virkningsprofil. Nyere undersøgelser tyder dog på, at risikoen for at udvikle afhængighed, tolerans og rebound-insomni er mindre udtalt for cyclopyrroloner end for benzodiazepiner.

Benzodiazepiner til ældre

Man bør anvende så lille en dosis som muligt, idet ældre er mere følsomme overfor effekten af benzodiazepiner. Ældre har også langsommere nedbrydning og udskillelse af disse lægemidler. For diazepam, der har en halveringstid på 3 døgn, går der normalt omkring 2 uger, før ligevægt er opnået, men hos ældre kan der gå op til 1-2 måneder – og det tager lige så lang tid, før lægemidlet er helt ude af kroppen igen. For at undgå kumulering kan det hos ældre være hensigtsmæssigt at vælge et af de hydroxylerede benzodiazepiner (se Tabel 1).

”Hangover” effekten af sovemidler medfører træthed og nedsat kognitiv funktion om dagen – samt øget risiko for faldulykker. Hos benzodiazepinbrugere er risikoen for hoftefrakturer betydeligt øget, især i de første uger af behandlingen.

Inden for 4-6 uger kan benzodiazepiner seponeres over få dage. Hvis behandlingen har varet længere, bør aftrappingsfasen også vare længere. Man kan for eksempel reducere med en tablet af den laveste tabletstyrke, fx diazepam 2 mg én gang ugentligt i begyndelsen og senere med $\frac{1}{2}$ tablet per uge (se side 22-24).

Risikoen for at udvikle et fast forbrug i forbindelse med første recept på benzodiazepiner er formentlig ret lille. Undersøgelser fra almen praksis har vist, at hovedindikationerne hos nye brugere er angst/uro (ca. en tredjedel), søvnbesvær (ca. en tredjedel) og sorg/krise (knap en tredjedel). En efterundersøgelse af nye brugere efter 4 år viste, at 98% af brugerne var ophørt med at bruge benzodiazepiner. Hos størstedelen af patienterne ophørte forbruget spontant, og hos 11% var det lægen, der tog initiativet. Halvdelen fik kun én recept. 2% udviklede et længerevarende (> 4 år) forbrug af benzodiazepiner.

Seponering efter kortvarig behandling

- Benzodiazepiner og cyclopyrroloner virker på samme receptor i hjernen
- Benzodiazepiner er angstdæmpende og søvnfremkaldende
- Cyclopyrroloner er overvejende søvnfremkaldende
- Forskellen på benzodiazepiner beror på forskellige optagelses- og halveringstider
- Benzodiazepiner kan bruges til kortvarig behandling af angst og søvnbesvær
- Både benzodiazepiner og cyclopyrroloner kan føre til tolerans samt psykisk og fysisk afhængighed
- Tolerans over for den søvnfremkaldende effekt kommer efter 2-3 uger
- Tolerans over for den angstdæmpende effekt kommer efter få måneder
- De kognitive forstyrrelser vedbliver uanset behandlingsvarighed

Ordination til nye brugere

Praktisk håndtering ved ordination af benzodiazepiner

Der er væsentlig forskel på, hvordan man håndterer benzodiazepinordinationer i almen praksis. Valget af behandling er afhængig af, hvilken patient og hvilket problem man står overfor. I daglig praksis er der to patientgrupper, man især bør rette opmærksomheden mod:

- Nye benzodiazepinbrugere
- Langtidsbrugere

Motto: Kortvarig behandling og aftale om kontrol

Baggrunden for ny brug af benzodiazepin er oftest:

- Søvnbesvær
- Akutte kriser: sorg og tab
- Kronisk angst, psykiatriske lidelser

Søvnbesvær

Patienter med søvnbesvær kan deles i tre hovedgrupper:

- Patienter med søvnbesvær pga. akutte problemer og kriser udløst af sorg og alvorlige bekymringer
- Patienter med søvnbesvær i forbindelse med psykiske lidelser
- Patienter med søvnbesvær som et isoleret problem uden forklaring

Anamnesen bør være grundig med hensyn til tidligere episoder og udløsende faktorer.

Der udsørges om typen af søvnproblemer: indsovningsproblemer eller tidlig opvågning?

Inden start af behandling bør man gennemgå, hvad patienten tager af medicin.

Følgende typer af medicin kan inducere søvnløshed:

- CNS-stimulerende lægemidler
- Bronchodilatatorer
- Næsedråber
- Diuretika
- Antihypertensiva
- Steroider
- SSRI antidepressiva (dog ikke fluoxetin)

Inden du skriver recepten på sovemedicin

- Diskuter alternativer til sovemedicin
- Rådgiv patienten om gode søvnvaner (se side 35)
- Fortæl hvordan sovemedicinen virker
- Orienter om bivirkninger
- Fortæl at medicinen *højest* må bruges i få uger
- Forklar at virkningen aftager ved længere tids brug
- Støt patienten i forbindelse med den aktuelle krise

Hvis du udskriver recept på sovemedicin

- Vælg et middel med kort halveringstid
- Brug et middel med mindst risiko for afhængighed (zopiclon, zolpiderm og zaleplon)
- Skriv mindste pakning
- Start med lille dosis
- Forklar hvordan sovepillerne skal bruges (fx tag en pille, hvis du ikke er faldet i søvn efter 1 time)
- Aftal varighed af behandlingen og følg op med ugentlig samtale
- Trap hurtigt ud af behandlingen, forsøg med pauser, dosering hver anden dag etc.
- Kun ordination af lægen selv, og helst samme læge fra gang til gang
- Lav omhyggeligt journalnotat (diagnose, behandlingsvarighed, kontrol, aftaler)

Nogle patienter har fortsat søvnproblemer trods brug af sovemedicin i sufficente doser. Man må atter overveje, om der ligger anden psykisk lidelse til grund. Hvis det skønnes, at patientens søvnbesvær kan være et led i en anden psykisk lidelse, er det afgørende, at grundlidelsen behandles. Henvielse til speciallæge i psykiatri kan evt. være relevant.

Pas på/undgå:

- Den første ordination
- Ordinationer per telefon
- Gentagne ordinationer uden fornyet stillingtagen

Akutte kriser: tab og traumer

Personlige kriser kan opstå pga. tab og traumer. Det kan dreje sig om tab af job, økonomiske tab, børn der flytter hjemmefra, skilsmisse, dødsfald blandt ens nærmeste eller tab af livsmod eller livslyst. Det er hårdt at lide tab, og nogle patienter er bange for at blive opslugt af sorgen og håber, at de kan begrænse smerten ved hjælp af medicin.

Lægen bør afsætte tid til en samtale, hvor patienten kan tale om tabet og komme frem med nogle af de "forbudte" følelser. En kortere samtalerække i almen praksis kan ofte have en god effekt – og måske gøre beroligende medicin overflødig. Patienten må endvidere opfordres til at genoprette en normal døgnrytme (måltider og søvnrytme).

Benzodiazepiner kan virke hæmmende på bearbejdningen af tabet, men det gør knap så meget i den akutte situation. Den akutte smerte og angst er alligevel så voldsom og lammende, at sorgarbejdet må udskydes til et senere tidspunkt.

Benzodiazepiner kan hos nogle være en god støttemedicin i starten af en krise eller tabsreaktion, men behandlingen skal være kortvarig.

Hvis der ordineres benzodiazepiner, skal patienten advares om risikoen for afhængighed og den aftagende effekt efter længere tids brug.

Benzodiazepiner løser ikke problemerne – de er kun en hjælp til at komme over de svære symptomer i den akutte fase

Ordination til faste brugere

I de fleste praksis vil der være en mindre gruppe patienter, der i årevis har haft et fast forbrug af benzodiazepiner. Forsøg på ophør har oftest slået fejl på grund af afhængighed og/eller tilbagevenden af de symptomer (angst, uro, søvnbesvær), der i sin tid førte til behandling. Disse patienter har kun sjældent et ønske om nedtrapning, og motivationen for nedtrapning på lægens opfordring er ofte ganske ringe.

Motto: Indfør årskontrol

Det foreslås, at der hos faste brugere af benzodiazepiner indføres

- Årlig status ved en konsultation hos lægen
- Klare procedurer for receptfornyelser

Årlig status

Den årlige status kan fx finde sted i patientens fødselsmåned.

Journalnotaterne kan med fordel systematiseres i

- Stamoplysninger
- Dagens notater

Stamoplysninger

- Dato (år) for start af behandling
- Indikation og omstændigheder ved start af behandlingen
- Dosis ved start og ændringer gennem tiden
- Forsøg på nedtrapning samt resultater heraf

Stamoplysningerne kan med fordel indføres i de resumeafsnit, der findes i de fleste lægejournaler, og gerne med diagnose.

Dagens notater

- Særlige omstændigheder i forbindelse med dagens ordination
- Aktuelle symptomer
- Motivation for forsøg på nedtrapning
- Ramme for dosis, interval og pakningsstørrelser i det kommende år

Aftrapning og seponering efter længere tids brug af benzodiazepiner

Motivation

Før beslutning om aftrapning af benzodiazepiner er det afgørende, at patienten er motiveret og fuldt orienteret om planen for nedtrapning og de symptomer, der kan melde sig. Det skal være patienten selv, der tager beslutningen. Timingen er yderst vigtig, det nytter for eksempel ikke noget at starte en aftrapning kort tid før en forventet psykisk belastning. Patienten må ikke føle sig presset, men bør opfatte lægens tilbud om aftrapning som et udtryk for støtte og omsorg. Det er ligeledes vigtigt, at patienten har god støtte fra ægtefælle, familie eller venner.

Hvis der foreligger et blandingsmisbrug med alkohol, kan det være svært at trappe ud af benzodiazepiner, og man bør forsøge at afhjælpe alkoholmisbruget først.

Aftrapningsskema laves af læge og patient i fællesskab, og patienten får en kopi. Under nedtrapningen skal patienten tilbydes hyppige kontroller, og man kan evt. tilbyde at udlevere medicinen fra praksis.

Selve aftrapningen

Dosis skal nedsættes langsomt, og man skal tilstræbe en jævn reduktion af benzodiazepinkoncentrationen i blodet. For hurtig aftrapning kan føre til ubehagelige abstinenssymptomer. Det er individuelt, hvor langsomt nedtrapningen bør foregå, men det kan være hensigtsmæssigt at strække perioden over flere måneder. Nogle angiver, at nedtrapningsperiodens længde i måneder bør svare til den foregående behandlingsperiode i år. Om det tager 3, 6 eller 12 måneder er af mindre betydning, når patienten har taget benzodiazepiner i mange år.

Det afgørende er, at nedtrapningen hele tiden går fremad. Kommer patienten til et vanskeligt punkt, kan han/hun stå fast på samme dosis i nogle uger, men man bør undgå at gå baglæns og øge dosis igen. Det vil afbryde den jævne nedsættelse i benzodiazepinkoncentrationen. Hvis der i abstinensfasen optræder søvnproblemer, bør man ikke give nogen form for benzodiazepin eller cyclopyrrolon.

Præparatvalg og dosering ved nedtrapning i praksis

Patienter i behandling med langtidsvirkende benzodiazepiner kan nedtrappe med samme lægemiddel. Både chlordiazepoxid og flunitrazepam nedbrydes til diazepam, og den langsomme nedbrydning af diazepam giver et gradvist fald i blodkoncentrationen.

Det er derimod knap så hensigtsmæssigt at trappe ned med de korttidsvirkende benzodiazepiner. Ved behandling med disse lægemidler fluktuerer blodkoncentrationen så meget, at der kan optræde abstinenssymptomer i dosisintervallerne. Desuden findes de ikke i en tilpas lav tablettstyrke, som er egnet til nedtrapning. For at sikre en stabil og jævn blodkoncentration kan patienter på korttidsvirkende benzodiazepiner evt. skifte til et benzodiazepin med lang halveringstid. Skiftet bør ske gradvist og under hensyn til lægemidlets potens.

En patient, som for eksempel har taget oxazepam 15 mg x 3 dagligt, kan starte med at udskifte aftendosis til 5 mg diazepam. Efter 1 uge kan middagsdosis udskiftes, og efter yderligere 1 uge morgendosis, således at han/hun påbegynder nedtrapningen fra diazepam i en dosis på 5 mg x 3.

Som tommelfingerregel kan man i starten reducere forbruget med en tablet af mindste tablettørrelse én gang ugentlig. En patient, der tager diazepam 15 mg dagligt, kan således reducere med 2 mg hver uge, indtil dosis er omtrent halveret (4 uger). Herefter kan reduktionen fortsætte med 1 mg (1/2 tablet af 2 mg) ugentlig i yderligere ca. 8 uger. Hele nedtrapningen varer ca. 12 uger (se sygehistorie side 25).

For nogle vil ovenstående langsomme nedtrapning opleves som "en forlængelse af pinen", og det kan af og til være hensigtsmæssigt at gå hurtigere til værks. En dosisreduktion på mere end 2 mg diazepam per uge må imidlertid frarådes, hvis forbruget har stået på i flere år.

Jo større initialdosis er, jo større dosisnedsættelse kan accepteres i starten. Det sværeste er at slippe den sidste pille.

Sygehistorie

Mona har taget nervepiller i mange år, lige så langt tilbage hun kan huske. Den egentlige grund til, at hun startede med pillerne, har hun glemt. Hun har tidligere forsøgt at holde op, men allerede efter få dage fik hun det meget skidt, og hun startede derfor hurtigt igen. I starten fik hun Stesolid, men de sidste 8 år har hun taget oxazepam 15 mg 3 gange dagligt. Hendes læge har fornyet recepterne, når hun bad om det, ofte er det sket via sekretæren. De gange hun har bedt lægen om receptfornyelse, har han næsten hver gang opfordret hende til at nedsætte forbruget eller stoppe helt, så hun er holdt op med at bede om recept, når hun kommer i konsultationen. Det er nemmere at ringe til sekretæren. For nylig faldt Mona i lejligheden og brækkede hoften. Hun er stadig noget svimmel og bange for at falde igen. Mona bor alene, ægtefællen døde for 15 år siden. Hendes børn presser på, for at hun skal komme ud af sin pillerus, og Mona henvender sig for at høre, hvordan hun kan trappe ud af forbruget af oxazepam. Nedenfor er et forslag til, hvordan Mona kan aftrappes med oxazepam. Aftrapningen er planlagt til at vare 16 uger, men det er sandsynligt, at Mona bliver stående lidt længere end 1 uge på nogle trin, og aftrapningen kan derfor nemt komme til at vare længere.

Mona, 73 år



**Monas plan for aftrapning af
oxazepam 15 mg x 3 dagligt til totalt ophor**

<i>Uge nr.</i>	<i>Morgen</i>	<i>Middag</i>	<i>Aften</i>
1	Oxazepam 15 mg	Oxazepam 15 mg	Oxazepam 15 mg
2	Oxazepam 15 mg	Oxazepam 15 mg	Diazepam 5 mg
3	Oxazepam 15 mg	Diazepam 5 mg	Diazepam 5 mg
4	Diazepam 5 mg	Diazepam 5 mg	Diazepam 5 mg
5	Diazepam 5 mg	Diazepam 4 mg	Diazepam 5 mg
6	Diazepam 5 mg	Diazepam 2 mg	Diazepam 5 mg
7	Diazepam 5 mg	0	Diazepam 5 mg
8	Diazepam 4 mg	0	Diazepam 4 mg
9	Diazepam 3 mg	0	Diazepam 4 mg
10	Diazepam 3 mg	0	Diazepam 3 mg
11	Diazepam 2 mg	0	Diazepam 3 mg
12	Diazepam 2 mg	0	Diazepam 2 mg
13	Diazepam 1 mg	0	Diazepam 2 mg
14	Diazepam 1 mg	0	Diazepam 1 mg
15	0	0	Diazepam 1 mg
16	0	0	0

Arbejdsredskaber i lægepraksis til kvalitetsvurdering af benzodiazepinordinationer

Der er betydelig variation i forbruget af benzodiazepiner og cyclopyrroloner mellem praksis.

Omkring 20% af praksis er ansvarlig for knap halvdelen af det samlede forbrug. Der kan være mange grunde til disse lægevariationer, som bl.a. kan skyldes forskellig køns- og aldersfordeling i praksis. Når man korrigerer herfor, er der dog stadig betydelige variationer. For at kunne forbedre kvaliteten på området, er det nødvendigt at kende ordinationsmønstret i egen praksis.

- Hvilket benzodiazepin anvender du hyppigst?
- Hvilket benzodiazepin anvender du til ældre i praksis?
- Har du patienter, som er i behandling med flere forskellige benzodiazepiner samtidigt?
- Hvilken pakningsstørrelse plejer du at anvende?
- Hvilken pakningsstørrelse plejer du at starte med?

Der findes flere redskaber til at vurdere omfanget af benzodiazepinordinationer i egen praksis. Man kan anvende informationer fra eget elektroniske journalsystem, benytte sig af ORDIPRAX, eller foretage en auditregistrering af benzodiazepinordinationer gennem 3 uger.

Hvis man i praksis ønsker at finde de patienter, som er i behandling med benzodiazepiner, kan det i de fleste journalsystemer foregå ved en søgning, enten ved at søge på ATC-koden for lægemidlet (ATC = anatomisk terapeutisk klassifikation) eller på selve præparatnavnet.

- ATC-kode for benzodiazepin angstdæmpende midler er N05BA
- ATC-kode for benzodiazepin sovemidler er N05CD
- ATC-kode for cyclopyrroloner er N05CF

Variationer
mellem praksis

Hvordan ser jeg
på mit
ordinationsniveau?

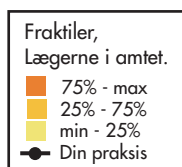
Eget journalsystem

ORDIPRAX –
www.ordiprax.dk

ORDIPRAX er et internetbaseret værktøj, der giver mulighed for at belyse forskelle i ordinationspraksis mellem amter og mellem de enkelte praksis i hvert amt. Systemet baseres på oplysninger fra Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister, som bygger på indberetninger fra landets apoteker. Opgørelserne for den enkelte praksis sammenlignes med alle praksis i det pågældende amt. Kun lægemiddelordinationer til egne patienter (tilmeldt eget ydernummer) er medtaget.

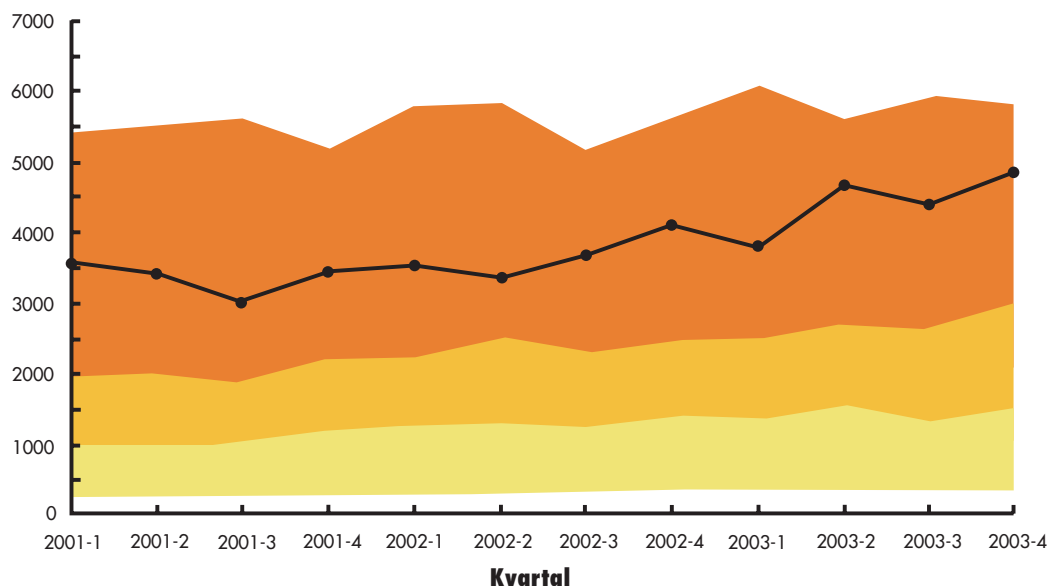
Ordinationerne præsenteres på en overskuelig måde med forskellige grafiske og statistiske funktioner. Data opgives kvartalsvis for den seneste 3-års periode. Forbruget er kortlagt på såvel overordnet terapigruppeniveau som på enkeltpræparatniveau (2., 4. og 5. ATC-niveau).

I menuen for praktiserende læger har du mulighed for at følge din praksis' forbrug af lægemidler og se, hvordan du er placeret i forhold til andre praksis i samme amt. Nedenfor er vist kurven for en praksis' forbrug af benzodiazepin anxiolytika (4. ATC niveau, N05BA).



Figur 1. Benzodiazepin-derivater (N05BA)

DDD pr. 1000 egne sikrede pr. kvartal (DDD = Definerede DøgnDoser)



Den sorte linje viser din praksis' forbrug i hvert kvartal. Alle læger i dit amt har et forbrug, der ligger inden for de tre farvede områder.

Du skal se på din praksis' forbrug over tid – ligger det konstant i det øvre eller nedre område?

- Forbruget af benzodiazepin hypnotika vælges ved at klikke på 4. ATC niveau og N05CD
- Forbruget af cyclopyrroloner vælges ved at klikke på 4. ATC niveau og N05CF

Du kan vælge at se forbruget opgjort i definerede døgndoser (DDD) per 1000 patienter per kvartal eller opgjort som apotekets udsalgspris (AUP) per 1000 patienter per kvartal. Praksis' forbrug i DDD/1000 patienter er endvidere omregnet til det forbrug, praksis ville have haft, hvis køns- og alderssammensætningen i praksis havde været som amtsgennemsnittet (standardiseret forbrug). Ønsker du at sammenligne din praksis' forbrug med forbruget i de øvrige praksis i amtet, bør du derfor vælge "DDD/1000 pt standardiseret".

En nem og hurtig måde at danne sig et overblik over sine benzodiazepinordinationer på er at foretage en audit efter APO-metoden.

På et simpelt skema, som fx det der er afbilledet efterfølgende, registrerer praksis (både lægen og praksispersonalet) alle benzodiazepinordinationer gennem en 3-ugers periode. Herved fås svar på en række væsentlige spørgsmål.

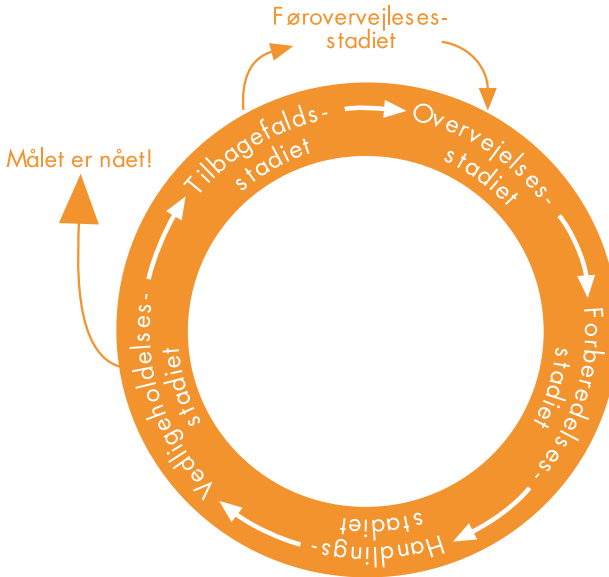
- Sker ordinationerne overvejende ved direkte kontakt eller telefonisk?
- Er det nye ordinationer eller genordinationer?
- Kender du indikationen ved behandlingens start?
- Hvor længe har forbruget varet?
- Er dosis høj eller lav?
- Hvor stor dosis udskriver du normalt?
- Har patienten bivirkninger?
- Er der forsøgt seponering?

Auditregistrering efter APO-metoden.

Praksisstrategi ved indførelse af nye rutiner

Hvis det skal lykkes at gøre en ekstra indsats i praksis på netop benzodiazepinområdet, som er præget af både fordomme og ambivalente følelser, er det nødvendigt, at alle involverede er motiverede – det vil sige *parate til forandring*. Metoder, fordele og forhindringer bør drøftes grundigt i praksis.

Hvordan forandring?



Det er en god idé at sætte nogle fælles mål – hellere realistiske og opnåelige mål end idealistiske, svært opnåelige mål. Sekretærer og al praksispersonale, som foretager receptfornyelser, bør være med i denne proces. Patienterne må ligeledes motiveres for forandring. Forandringshjulet i DSAMs vejledning "Den motiverende samtale" kan være en hjælp til inspiration (www.dsam.dk)

Sortiment

- Praksis bør blive enige om at anvende et begrænset sortiment af anxiolytika og sovemedicin
- Der er i almindelighed ikke grund til at anvende mere en 4-5 forskellige præparater
- Aldrig mere end én slags benzodiazepin til samme patient

Praktiske ordinationsregler for benzodiazepiner

Førstegangskordinationer af benzodiazepiner bør kun foregå i konsultationen eller ved besøg - aldrig per telefon eller via praksispersonale.

Hos alle benzodiazepinbrugere skal der i journalen findes et lægenotat, der som minimum indeholder en plan for behandlingen og den forventede varighed samt diagnose/årsag til behandlingen (jf. Sundhedstyrelsens cirkulære om journalføring).

Samme læge bør se patienten hver gang, så kun én læge er ansvarlig for behandlingen. Det anbefales at indføre en vejledning om receptfornyelser af benzodiazepiner i praksis med blandt andet følgende punkter:

- Hvilke præparater bruges i praksis
- Struktureret lægenotat for alle brugere
- Plan for årskontroller
- Regler for, hvornår praksispersonalet kan klargøre recepter
- Instruks i tilfælde af egen læges fravær

Samarbejdsmuligheder med hjemmeplejen

På plejehjem er mange patienter i langtidsbehandling med benzodiazepiner på grund af uro eller søvnbesvær. Imidlertid kan man kun forvente effekt på søvn og uro de første 2-3 uger af en behandling. Derefter vil bivirkninger i form af kognitive deficit og træthed i dagtiden ofte dominere billedet – uden at man nødvendigvis er opmærksom på det. Mangeårig benzodiazepinbehandling pga. søvnproblemer bør således ikke fortsætte.

Når der skal sættes fokus på benzodiazepiner, er det en stor fordel at samarbejde med hjemmeplejen. Mange ældre får medicinen lagt i doseringsæske af hjemmesygeplejersken eller via apoteket (dosisdispensering), og mange plejehjemsbeboere får administreret deres medicin af personalet. Ikke sjældent foreslås behandlingen af plejepersonalet, og der er store variationer i forbruget af benzodiazepiner på forskellige plejehjem.

En dansk undersøgelse viste, at på ét plejehjem fik 50% af beboerne sovemedicin, mens et andet plejehjem kun gav sovemedicin til enkelte beboere. Beboerne havde hver især deres egen læge. Det er derfor vigtigt at have fokus på samarbejdet.

Patientinformation

Dato _____

Hvordan virker medicinen?

Du har fået ordineret recept på _____

Medicinen virker beroligende og dæmper angst, spændinger og uro og får dig til at sove mere.

Hvilke bivirkninger er der?

- Kroppen kan blive afhængig af medicinen hvis du tager den i længere tid.
- Afhængigheden gør, at du kan få det dårligt (uro, rysten, sved, søvnløshed), hvis du pludselig holder op med at tage medicinen.
- Hvis du har taget medicinen i mere end 4 uger, skal du træppe gradvist ud efter aftale med din læge.
- Du kan blive psykisk afhængig og udvikle en trang til medicinen efter længere tids brug.
- Når du har taget medicinen i nogle uger, virker den ikke så effektivt som i starten.
- Det skyldes kroppens tilvænning til medicinen (tolerans).
- Du skal efterhånden bruge større og større dosis for at opnå den samme effekt.
- Længere tids brug kan føre til sløvhed, svimmelhed og nedsat initiativ.
- Det kan også svække din koncentrationsevne og korttidshukommelse.
- Pludseligt ophør efter længere tids brug kan føre til søvnløshed og ubehagelige mareridt.
- Du bør som regel ikke tage medicinen mere end et par uger, og *aldrig mere end 4 uger*.
- Hvis kort tids brug ikke hjælper på dine problemer, skal du tale med din læge for at finde en anden løsning.
- Husk at aftale en ny tid til konsultation for at diskutere, om du skal fortsætte med medicinen

Hvor længe skal jeg tage medicinen?

Dato og tid for ny konsultation _____

Gode råd når du skal sove

- Stå op på samme tidspunkt hver dag, også selvom du først er faldet sent i søvn
- Sov ikke om dagen, hvis du ikke kan sove om natten
- Stå op af sengen om natten, hvis du ikke kan sove
- Foretag dig noget stilfærdigt, hvis du står op om natten
- Soveværelset bør være roligt, mørkt og ikke for varmt
- Sørg for at lufte ud, inden du går i seng
- Se ikke fjernsyn og ryg ikke lige før du skal sove, begge dele virker opkvikkende
- Undgå kaffe, te, kakao eller cola de sidste 4 timer, inden du skal i seng
- Gå ikke sulten i seng. Sult og overmæthed virker søvnforstyrrende
- Brug ikke alkohol som sovemedicin. Alkohol gør søvnen kortere, mere overfladisk og giver flere opvågninger
- Tal med din læge, hvis du har natlige smerter, åndenød eller vandladningsgener
- Brug højst sovemedicin få nætter ad gangen
- Lad være med at tage sovemedicin rutinemæssigt hver dag
- Tag kun en pille, hvis du ikke er faldet i søvn efter nogen tid, fx 1 time
- Lad være med at tænke på, hvor lang tids søvn du kan få – det er ikke søvnlængden, men kvaliteten af søvnen, der tæller
- Søvnbehovet falder med alderen – og måske har du ikke behov for så megen søvn

Tidligere projekter i almen praksis

I 80'erne og 90'erne blev der i flere byer gennemført projekter, der havde til formål at reducere forbruget af sove- og nervemedicin. Mange projekter viste, at det med relativt enkle midler var muligt at reducere forbruget i et område med op til 50%.

Hvalsø I Hvalsø kunne en bred kampagne i 1988 - kombineret med fælles studier af ordinationsstatistikker i lægegruppen - reducere mængdeforbruget med 38%.

Ved et projekt 2 år senere blev der gennem 6 måneder stillet krav om fremmøde til lægesamtale i forbindelse med receptfornyelser, hvorved forbruget af sovemidler blev reduceret med yderligere 20%, fortrinsvis ved nedsat forbrug hos den enkelte bruger.

Horslunde I Horslunde kunne forbruget i 1988 reduceres med 55% ved, at lægen eller hjemmesygeplejersken stillede brugerne fire simple spørgsmål om sove- og nervemedicin og udleverede en informationsseddel. De fire spørgsmål var:

1. Hvorfor har du fået præparatet?
2. Hvor længe har du fået præparatet?
3. Hvorfor synes du, det er godt?
4. Hvordan tror du, det vil være for dig at stoppe med præparatet?

Holbæk I Holbæk førte et krav om fremmøde ved receptfornyelser kombineret med en stor mediekampagne til et fald i ordinationsmængden på knap 40% blandt deltagerne og et efterfølgende næsten lige så stort fald blandt de af kommunens læger, der ikke deltog.

Odder I Odder kunne et tilbud om samtaler til langtidsbrugere i 1990 reducere forbruget med 20%.

Fredericia Informationsfoldere udleveret fra apotekerne kunne i 1996 nedsætte forbruget i Fredericia med 14%.

Projekter i APO-regi

Audit Projekt Odense (APO) har tidligere deltaget i forskellige projekter vedrørende forbruget af psykofarmaka i almen praksis. En registrering af de daglige aktiviteter er foretaget efter samme koncept som illustreret ved APO-skemaet side 30.

370 danske praktiserende læger deltog i 1998 i 3 ugers registrering af alle kontakter, hvor den væsentligste del af problemet var af psykisk karakter (i alt 20.746 kontakter).

Konklusionen var, at benzodiazepiner blev

- ordineret meget hyppigt
- ordineret for hyppigt ved receptfornyelse uden mulighed for lægelig rådgivning
- ordineret hyppigere ved telefoniske kontakter end ved ansigt til ansigt kontakter

Projektet medførte efterfølgende mange forskellige opfølgningsaktiviteter i de 10 deltagende amter (bl.a. diskussion i tolvmandsgrupper, workshops, amtslige foredrag og temamøder, samarbejdsprojekter mellem praksiskonsulenter og lokale afdelinger samt omtale i lokal-tv). I 2000 gentog 184 læger registreringen, og hyppigheden af benzodiazepinbehandling var ca. 15% lavere.

394 praksismedarbejdere deltog i marts 2004 i en auditregistrering af henvendelser om recept på medicin i en 2-ugers periode. I alt indgik 30.155 ordinationer – heraf 6.359 (21%) på vanedannende medicin. Størstedelen af henvendelserne kom fra patienten selv (73%).

Vedrørende vanedannende medicin var konklusionen at

- Samtale med lægen ved fornyelse af recepter er lavt prioriteret og sjældent systematiseret
- Der var grundlag for at forbedre kvaliteten af procedurerne bag ca. hver 10. ordination.
- Mange medarbejdere ønsker klarere retningslinier vedrørende arbejdsgangen i forbindelse med "medicinbestilling"
- Forbedringer af de eksisterende elektroniske journal-systemer blev efterlyst

Projektet fortsætter i de deltagende praksis samt lokalt i amterne.

Nordisk audit om psykiske problemer i almen praksis

"Recepten" – en audit blandt praksismedarbejdere

Appendiks

Uddrag af vejledningen til Sundhedsstyrelsens cirkulære om lægers ordination af benzodiazepiner, 2003:

- Indledning af en behandling med benzodiazepiner, fx mod søvnløshed, bør som hovedregel kun ske i tilfælde, som belaster patienten alvorligt, og hvor tilstanden ikke er tilgængelig for anden form for behandling
- Sovemidler bør højst bruges 1-2 uger, og lægen bør kun ordinere en mængde svarende hertil, hvorefter situationen og den medicinske behandling bør vurderes på ny
- Anxiolytika bør kun ordineres, hvor den sygelige tilstand kan betragtes som belastende, alvorlig og af en vis varighed, samt ikke tilgængelig for anden, evt. non-medikamentel behandling. Det må dreje sig om velbeskrevne angstsyndromer eller beslægtede tilstande, hvis forløb bør følges løbende og konsekvent under behandlingen
- Det er vigtigt, at benzodiazepiner ikke bruges kritikløst mod stress, kriser eller bekymring over almenmenneskelige problemer.
- Benzodiazepin anxiolytika bør højst bruges i 4 uger. Herefter bør tilstanden vurderes på ny.

Litteraturhenvisninger og links

- Andreasen CM, Errebo-Knudsen L, Kristensen KA. Patientinformation kan reducere forbruget af benzodiazepiner i almen praksis. Ugeskr Læger 1989;151:2968-70.
- Ashton H. Benzodiazepiner: Hvordan de virker og hvordan man nedtrapper. www.benzoinfo.dk
- Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. Drugs 1994;48:25-40.
- Audit Projekt Odense. www.audit-danmark.dk
- Behandling af benzodiazepinafhængighed. www.addikta.net
- Bekendtgørelse om lægers pligt til at føre ordnede optegnelser (journalføring). Bekendtgørelse nr. 846, 2003. www.retsinfo.dk
- Benzodiazepinrådgivningen. www.benzo.dk
- Bjerrum L, Christensen PB, Hostrup PL. Benzodiazepinordination i almen praksis. Ugeskr Læger 1993;155:315-9.
- Bjerrum L, Christensen PB, Hostrup PL. Varierende benzodiazepinordinationer i almen praksis. Ugeskr Læger 1994;156:6171-4
- Bjerrum L, Andersen UA. Benzodiazepinordinationer i almen praksis. En analyse af førstegangsbbrugere. Ugeskr Læger 1996;158:5616-9.
- Cirkulære om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. Sundhedsstyrelsen, 2003 <http://www.sst.dk/upload/afhaengighed2003.pdf>
- Damsgaard J et al. Sove- og nervemedicin i Hvalsø. En 2-års opfølgning. Månedsskr Prakt Lægegern 1992: 667-72.

- Damsgaard J, Schæfer K, Folke PE, Ehrich M. Benzodiazepinforbruget i Hvalsø. Kan forbruget reduceres yderligere i et område, hvor det tidligere er nedsat med 38% Ugeskr Læger 1998;160:1950-3.
- Den motiverende samtale. 1999. www.dsam.dk
- Forbrug af benzodiazepiner og cyclopyrroloner I Danmark i perioden 1996-2002. Indenrigsministeriet og Sundhedsministeriet, 2003.
- Gerlach J, Vestergaard P. Psykofarmaka. Behandling af psykiske lidelser med nervemedicin. Psykiatrifondens Forlag, 1998.
- Hajak G, Muller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zoldipem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. Addiction 2003:1371-78.
- Hansen DG. Praktiserende lægers håndtering af patienter med psykiske problemer og psykisk sygdom. En beskrivelse af kontaktmønster, psykofarmakaordinationer og andre lægelige foranstaltninger baseret på et auditprojekt. Audit Projekt Odense, Forskningsenheden for Almen Medicin, Syddansk Universitet, Odense, 1999.
- Hansen EH. Sovemedicin og nervemedicin – brug afhængighed intervention. Lægemiddelstyrelsen, 1997.
- Holm M. Psykofarmakaordinationer i almen praksis. Forskningsenheden for Almen Medicin, Århus, 1992.
- Institut for Rationel Farmakoterapi www.IRF.dk
- Kampmann JM. Sovemedicin, nervemedicin og antidepressiva – kortlægning af forbruget i Danmark. Sundhedsstyrelsen, 1996.
- Lægemiddelkataloget. Dansk Lægemiddel Information.

- Lægemiddelstatistik Danmark 1994-98 og 1998-2003, Lægemiddelstyrelsen, statistisk afdeling.
- Noe-Nyegaard E, Ovesen L. Ændres forbruget hos langtidsbrugere af benzodiazepiner ved samtaletilbud i almen praksis? Ugeskr Læger 1992;154:2485-8.
- Noe-Nyegaard E, Ovesen L. Ændres medicinforbruget hos plejehjemsbeboere efter en intervention med systematisk gennemføribesøg af egen læge? Ugeskr Læger 1995;157:1671-3.
- Ovesen L, Noe-Nygaard E. Karakteristik af en gruppe lang tidsbrugere af benzodiazepiner som modtager tilbud om samtaler hos egen læge. Ugeskr Læger 1992;154:2489-92.
- Psykofarmakaforbruget. Fordeling og udvikling. Sundhedsstyrelsen, 1990.
- Psykofarmakaforbrug på plejehjem. Sundhedsstyrelsen, 1991.
- Rusmidlernes biologi. Benzodiazepiner. Kemiske Egenskaber. Sundhedsstyrelsen, 2000.
- Sovemedicin og nervemedicin – danskernes brug fra 1987 til 1994. Lægemiddelstyrelsen, 1999.
- Thorsen T. Påvirkning af lægemiddelintervention. Reguleringer Interventioner Muligheder. DSI Institut for Sundhedsvæsen, 1996.
- Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. Sleep Medicine Reviews 2000;551-81.
- www.medicinmedfornuft.dk

