

Bruk av kvetiapin mot insomni i primærhelsetjenesten

Kvalitetsforbedringsprosjekt



Gruppe K-14, kull H-11

Ilona Bugajska

Rishab Chawla

Amna Hussain

Santhiya Karunkaran

Sammra Kausar

Misbah Mahmood

My Nguyen

Veileder: Magnus Løberg

Antall ord: 6603

UNIVERSITETET I OSLO

2016

INTRODUKSJON	3
KUNNSKAPSGRUNNLAGET	5
VIRKNINGSMEKANISMER OG BIVIRKNINGER TIL KVETIAPIN	5
PICO OG LITTERATURSØK	5
KONKLUSJON	7
DAGENS PRAKSIS, TILTAK, INDIKATORER OG MÅL	8
DAGENS PRAKSIS	8
OBSERVASJONER VED FPP	8
OBSERVASJONER VED ALLMENNLEGEKONTORER OG SYKEHJEM	8
OPPLYSNINGER FRA ULIKE APOTEK	9
ÅRSAKSFAKTORER OG FISKEBENS DIAGRAM	9
TILTAK	10
PROSESS, LEDELSE OG ORGANISERING	13
PILOTPROSJEKT	14
NASJONAL IMPLEMENTERING	16
UTFORDRINGER/MOTSTAND	16
ETTER AVSLUTTET PROSJEKT	17
DISKUSJON	18
KONKLUSJON	19
REFERANSELISTE	20

Introduksjon

Insomni er definert som en tilstand med dårlig eller lite søvn enten på grunn av innsovningssvanser eller tidlig morgenoppvåkning, eller at pasienten har en subjektiv følelse av å våkne uopplagt, ifølge ICD-10 G47.0 (Sateia et al. 2014). Diagnosen blir stilt utelukkende fra pasientens subjektive opplevelse av nattesøvnen og evnen til å fungere på dagtid.

Insomni er en vanlig tilstand (Bjørvatn et al. 2009). Prevalensen varierer etter hvilke betegnelser og ord som brukes. I følge Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL) og Best Practice er det estimert at mellom 10-30% av befolkningen har insomni, og ca.10% av den voksne befolkningen har kronisk insomni. Kronisk insomni er definert som søvnsvanser mer enn tre måneder med søvnforstyrrelser minimum tre netter pr uke (Insomnia, BMJ). Insomni klassifiseres videre som primær eller sekundær. Primær insomni knyttes til de intrinsiske mekanismer ved søvnforstyrrelse og ikke til én komorbid psykiatrisk eller somatisk tilstand, som for eksempel psykose, depresjon eller tyreotokiskose. En komorbid tilstand med søvnforstyrrelser som resultat kalles sekundær insomni.

Ved insomni kan behandlingen deles opp i flere trinn. I følge Norsk Elektronisk Legehåndbok er kognitiv atferdsterapi førstevalget ved søvnsvanser, som inkluderer søvnhygiene, avspenningsmanøver og søvnrestriksjon (avstå fra day-time-naps). Medikamentell behandling kommer i andre rekke. De anbefalte og hyppigst brukte legemidler er melatonin, benzodiazepiner, z-hypnotika og førstegenerasjons antihistaminer. Melatonin har vist å ha gunstig effekt på insomni hos pasienter over 55 år (Fetveit et al. 2009, Wolkove et al. 2007). Benzodiazepiner og benzodiazepinliknende hypnotika gir residualeffekt, reboundeffekt og toleranseutvikling med fare for misbruk. Førstegenerasjons antihistaminer fører ikke til misbruk, men frarådes hos eldre med tanke på bivirkninger som falltendens og nedsatt kognitiv funksjon.

I jakten på et legemiddel som ikke gir bivirkninger som døsighet på dagtid, kognitive forstyrrelser, fallrisiko og økt risiko for bilulykker, har mange leger benyttet seg i tiltakende grad av de sederende effekter lavdosert andregenerasjons antipsykotikum har, spesielt kvetiapin (Shah et al. 2014, Anderson et al. 2014). Det har siden 2004 vært tiltakende forskrivning av kvetiapin, hovedsakelig av allmennleger. I Norge har antall brukere av kvetiapin/1000 innbyggere økt fra 0.82 i 2004 til 6.51 i 2014 (Relis 2016, Pallesen et al. 2014).

Kvetiapin er etter gjeldene dagens kunnskapsgrunnlag, jamfør både nasjonale og internasjonale retningslinjer, ikke anbefalt som behandling mot insomni uten underliggende psykose eller bipolarlidelse. Dette skyldes dels metabolske bivirkningspotensiale og dels manglende kunnskap om langtidseffekter (Anderson et al. 2014), som også beskrives i denne oppgaven. Allikevel finnes det et "off-label" bruk av kvetiapin (Relis 2016, Pallesen et al. 2014, Maglione et al. 2011), utenfor indikasjon mot insomni, spesielt blant allmennleger (BPJ:40, 2011).

Denne oppgaven er et forslag til et kvalitetsforbedringsprosjekt hvor målet er redusert forskrivning av kvetiapin, utenfor indikasjon, mot insomni i primærhelsetjenesten. Årsaken til at allmennlegetjenesten er valgt som det primære målet for dette kvalitetsforbedringsprosjektet, er fordi pasienter med insomni henvender seg først og fremst til allmennleger. For allmennleger kan i de fleste tilfeller selv starte opp en behandling i henhold til godkjente og anbefalte indikasjoner og retningslinjer. Undersøkelse av dagens praksis viser at det er nettopp i dette leddet at behandlingen av insomni svikter med tanke på forskrivning av kvetiapin mot insomni. Dette samsvarer med gruppedeltakernes erfaringer fra praksistiden og jobb. Derfor vil det i denne oppgaven redegjøres for hvilke tiltak som kan settes i verk i primærhelsetjenesten for å redusere forskrivningen av kvetiapin mot insomni, og dermed bedre kvaliteten av tilbudet for insomni med størst mulig gevinst for pasientene som insentiv.

Kunnskapsgrunnlaget

Virkningsmekanismer og bivirkninger til kvetiapin

Kvetiapin er et andregenerasjons antipsykotikum. Det omdannes i leveren til den aktive metabolitten norkvetiapin, som virker på ulike reseptorer i hjernen (figur til høyre). Metabolitten virker som antagonist av D₂- og 5-HT_{2A} reseptorene, noe som gir en antipsykotisk effekt. Den virker også som antagonist av Histamin H₁ reseptor og som agonist av 5-HT_{1A} reseptor. Dette gir en sederende effekt, og kan bidra til å forklare hvorfor kvetiapin forskrives mot insomni.

Norkvetiapin har halveringstid på 12 timer. Til sammenligning har z-hypnotika halveringstid på 1-7 timer og benzodiazepiner, for eksempel nitrazepam, en halveringstid på 15-40 timer. Jo lengre halveringstid et medikament har, desto mer "hangover" effekt får pasienten. Basert på halveringstidene kan det tenkes at z-hypnotika kan være et bedre alternativ enn benzodiazepiner og kvetiapin mot insomni.

De vanligste bivirkningene av kvetiapin beskrevet av felleskatalogen er følgende: ekstrapyramidale symptomer, svimmelhet, somnolens, hodepine, munntørrehet, økte serum triglyserider, økning i totalkolesterol, økt LDL-og redusert HDL-kolesterol, vektøkning og metabolsk syndrom.

PICO og litteratursøk

Vi har definert følgende PICO spørsmål for å besvare problemstillingen i oppgaven: "Medfører bruken av kvetiapin mot insomni mer bivirkninger enn annen behandling?"

Patient: pasienter med insomni

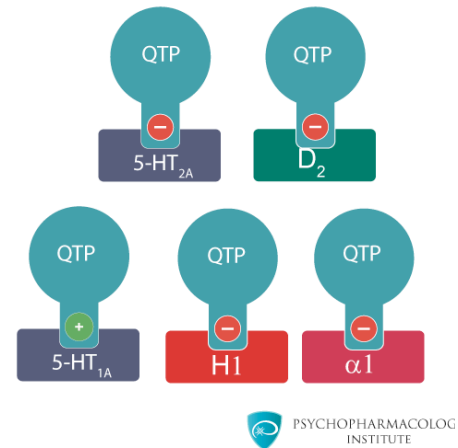
Intervention: kvetiapin

Control: -

Outcome: bivirkninger

Vi begynte litteratursøket via McMaster Plus med følgende søkeord: "quetiapine and insomnia". Vi fikk treff på to litteraturstudier: "Quetiapine for insomnia: A review of the literature" (Andersen et al. 2014) og "Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia" (Coe et al. 2015), og en randomisert kontrollert studie: "Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial" (Tassniyom et al. 2010).

Oversiktsartikkelen "Quetiapine for insomnia: A review of the literature", ser på sikkerheten og effekten av kvetiapin brukt mot både primær og sekundær insomni. Det er inkludert 13 studier i artikkelen: seks RCT, fire observasjonelle studier, to kasus-kontroll studier og en pilotstudie. Artikkelen konkluderer med at det mangler robuste studier som vurderer sikkerheten av kvetiapin i behandlingen av insomni. I tillegg fremkommer det at grunnet



Figur 1: viser hvilke reseptorer kvetiapin (QTP) virker på. Kilde: Mechanism of Action of Quetiapine, Psychopharmacology Institute.

manglende data, negativ bivirkningsprofil og tilgjengelighet av andre godkjente behandlingsalternativer for insomni, anbefales ikke bruk av kvetiapin mot insomni. Vi vurderer kvaliteten av studien som god, grunnet vekt på følgende punkter i artikkelen: søkestrategien er grundig beskrevet i tillegg til omtale av inklusjons- og eksklusjonskriterier. Vurdering av enkeltstudiene er også gjort rede for.

Litteraturstudien “Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia” er basert på to prospektive og to retrospektive kohortstudier av pasienter med insomni. Studien vurderer forsvarligheten ved bruk av kvetiapin mot insomni tatt i betraktning sitt bivirkningspotensialet. Artikkelen konkluderer med å fraråde bruk av kvetiapin mot insomni grunnet manglende data og bivirkninger observert selv i lave terapeutiske doser. Vi vurderer denne kilden til å være av moderat kvalitet på grunn av følgende vurdering: Søkestrategien har blitt redegjort, men ingen klare kriterier for inklusjon og eksklusjon av primærstudiene er beskrevet selv om vurdering av de enkelte studier foreligger.

Studien “Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial”, er en dobbelt-blindet randomisert kontrollert studie med totalt 13 pasienter med primær insomni. Studien er første av sitt slag for å evaluere effekten av kvetiapin i en randomisert kontrollert studie. Pasientene ble behandlet med kvetiapin 25mg eller placebo i 2 uker, hvor de registrerte med registrerte søvndagbok en uke før og to uker etter avsluttet behandling på to uker med. Studien konkluderer med at selv om kvetiapin gir en mild bedring av insomnisymptomer hos deltakerne i form av økt total søvntid og redusert søvnløst, når ikke effekten til å være statistisk signifikant. Vi vurderer kvaliteten av studien som moderat. Studiens styrke er at dette er en randomisert dobbelt blindet studie med klare inklusjons- og eksklusjonskriterier. Svakheterne i studien er kort eksperimenttid på 2 uker og liten studiepopulasjon. Ifølge artikkelens forfattere, kunne statistisk signifikans vært nådd dersom utvalgsstørrelsen hadde blitt økt til 17 eller flere pasienter i hver av gruppene, henholdsvis kvetiapin- og placebogruppen.

Videre foretok vi igjen et pyramidesøk i søkemotoren McMaster Plus via helsebibliotekets nettsider for å finne internasjonale retningslinjer for behandling av insomni. Følgende søkeord ble brukt: “insomnia and treatment”. Søket ledet til flere funn og vi valgte å oppsummere retningslinjer fra henholdsvis UpToDate “Insomnia treatment” og Best Practice “Insomnia management step by step”, da disse kunnskapskildene befinner seg på toppen av kunnskapspyramiden. Av nasjonale retningslinjer har vi benyttet oss av Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL) og Norsk legemiddelhåndbok..

Retningslinjene fra UpToDate anbefaler at underliggende årsak til insomni bør behandles i førsteomgang. Deretter bør pasientene få generelle atferdsmessige råd; søvnhygiene og stimuluskontroll. Ved vedvarende insomni, bør kognitiv atferdsterapi tilbys. Insomni som er tilstede til tross for overnevnte tiltak, kan suppleres med medikamentell behandling (benzodiazepiner, Z-hypnotika, melatoninagonist, oreksinreseptor-antagonist). Det er få studier som viser effekten av antipsykotika og i tillegg har disse

potensielle signifikante bivirkninger. Det er ikke anbefalt å bruke antipsykotika i behandlingen av insomni uten at det samtidig er psykose tilstede. UpToDate vurderes som troverdig kilde da dette er et oppslagsverk som oppdateres jevnlig og det er gjennomgått dobbel fagfellelevurdering som er garanti for at retningslinjen holder kvalitet. Retningslinjen "treatment of Insomnia" ble sist oppdatert 26. august 2016 og er basert på et stort antall av studier (n=134) som omhandler dette emnet.

Best Practice "Insomnia management step by step" anbefaler også kognitiv atferdsterapi (stimulus kontroll, søvnrestriksjon og kognitiv restrukturering), søvn hygiene og avslappings teknikker som førstelinjeterapi for både akutt og kronisk insomni. Deretter anbefales hypnotika (z-hypnotika, antihistaminer) som førstevalg av tilgjengelige medikamenter. Best Practice er etter vår vurdering også et troverdig kilde. Dette er et oppslagsverk som også oppdateres jevnlig på lik linje med UpToDate. Denne er sist oppdatert 25. januar 2016. Informasjonen er basert på systematiske oversiktsartikler og primærstudier. Retningslinjen styrkes ytterligere av gjennomgått dobbel fagfellelevurdering.

I følge Norsk Elektronisk Legehåndbok – NEL er førstevalg kognitiv atferdsterapi (søvnhygiene, avspenningsøvelser, stimuluskontroll, søvnrestriksjon). Andrevalg er medikamentell behandling som kun er indisert som korttidsbehandling. Aktuelle medikamenter er melatonin hos pasienter over 55 år, z-hypnotika, benzodiazepiner og antihistaminer. Norsk Elektronisk Legemiddelhåndbok (NEL) er et norsk medisinsk oppslagsverk for leger og annet helsepersonell. Denne oppdateres jevnlig og kvalitetssikres av flere fagpersoner. Informasjon om "Insomni" er sist oppdatert 20.05.2016. Kilden vurderes dermed til å være troverdig.

Norsk legemiddelhåndbok anbefaler at førstelinjebehandlingen rettes mot tilgrunnleggende årsak til insomni. Dersom man ikke har noen tilgrunnleggende årsak, er førstevalg kognitiv atferdsterapi og andrevalg medikamenter (benzodiazepiner, benzodiazepinlignende hypnotika, antihistaminer og melatonin). Bruken av antipsykotika er omtalt i to ulike kapitler. I terapikapittelet T.5.2.2 Insomni, står det følgende: "Antipsykotika skal ikke anvendes i behandling av søvnvansker uten at det foreligger agiterte psykoser eller hypomanier/manier". I legemiddelkapitlet L.5.2 Antipsykotika er følgende skrevet: "Det frarådes vanligvis å bruke antipsykotika over lengre tid til behandling av psykiske vansker uten psykosesymptomer (f.eks. angst, spenningstilstander og søvnvansker) (...). Som sovemiddel er sederende høydoseantipsykotika mest aktuelle ved psykotiske tilstander. Ved andre tilstander bør bruken være kortvarig, doseringen bør holdes lav, og på grunn av langvarig virkning, bør midlene ikke tas for sent på kvelden". Vi vurderer kilden som noe tveetydig og ikke oppdatert i henhold til internasjonale retningslinjer i sin anbefaling, ettersom terapikapittelet og legemiddelkapittelet ikke er samstemt.

Konklusjon

Indikasjon for bruk av kvetiapin er begrenset til komorbide lidelser som schizofreni og bipolarlidelse. Med vekt på retningslinjene nevnt ovenfor, er

førstelinjebehandlingen av insomni kognitiv atferdsterapi. Medikamentell behandling med benzodiazepiner, z-hypnotika, melatonin anses som andrelinjebehandling.

Ovennevnte 3 studier konkluderer med at antipsykotika ikke anbefales i behandlingen av primær insomni. Oversiktsartikkelen "Quetiapine for insomnia: a review of the literature" og litteraturstudien "Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia" konkluderer med dette på grunn av sitt negative bivirkningspotensiale og mangel på større studier som vurderer effekten av kvetiapin mot insomni. "Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial" anbefaler heller ikke bruk av kvetiapin mot primær insomni grunnet manglende statistisk signifikans, selv om kvetiapin viser svak subjektiv bedring i insomnisymptomer.

Dagens praksis, tiltak, indikatorer og mål

Kvetiapin benyttes i større grad blant allmennpraktikere (Relis 2016, Pallesen et al. 2014, Maglione et al. 2011). Dette strider med gjeldende retningslinjer beskrevet i kunnskapsgrunnlaget. Grunnet observasjoner i forbindelse med sommerjobb ved Fengselspsykiatrisk poliklinikk (FPP) Oslo fengsel, ved fastlegekontorer og sykehjem, har vi valgt å skrive om bruk av kvetiapin i allmennpraksis. I tillegg ønsket vi å finne ut om dette er vanlig praksis som ikke kun er begrenset til nevnte arbeidsplasser. Noen apotek ble kontaktet for å undersøke utlevering av kvetiapin på hvit resept for å få et overblikk over bruk av medikamentet utenfor indikasjon. Dette er oppsummert nedenfor.

Dagens praksis

Observasjoner ved FPP

FPP er en spesialisthelsetjeneste innen psykisk helsevern som betjener Oslo og Bredtveit fengsler, samt Ungdomsenhet Øst. Pasienter kan også bli henvist fra allmennleger, da FPP tilbyr diagnostisk vurdering, utredning og behandling av både henviste pasienter og innsatte med psykiske lidelser. I forbindelse med sommerjobb ved FPP har en av gruppedeltakerne observert forskrivning av kvetiapin mot insomni i henvisninger sendt til FPP.

Deltakerens veileder var en psykiater som fortalte at vedkommendes kollegaer også hadde registrert økende forskrivning av kvetiapin utenfor godkjente indikasjoner inkludert insomni. Det ble videre oppfattet som bekymringsfullt med tanke på uheldig bivirkningsprofil.

Observasjoner ved allmennlegekontorer og sykehjem

Samtlige gruppedeltakere har i forbindelse med sommerjobb ved allmennlegekontorer på Østlandet, registrert at kvetiapin blir forskrevet mot insomni. Ved et av tilfellene hadde en av deltakerne selv forskrevet kvetiapin etter anmodning fra sin veileder. Legens forklaring baserte seg ofte på at medikamentet ikke er vanedannende og opplevdes relativt trygt. Pasientenes tilbagemeldinger ble også nevnt av legen som positive.

Det har også blitt observert forskrivning av kvetiapin mot insomni på et sykehjem i Oslo. Dette viser at feil bruk av kvetiapin ikke er begrenset kun til allmennpraksis, men også på sykehjem.

Opplysninger fra ulike apotek

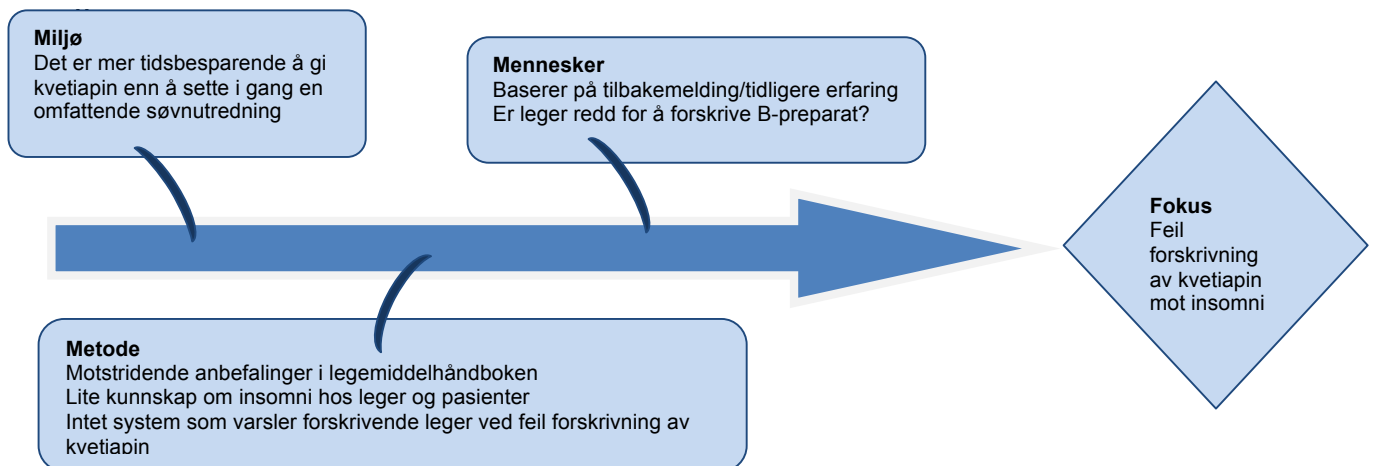
Vi ønsket å finne ut hvor utbredt problemet med forskrivning av kvetiapin mot insomni var og kontaktet derfor fire apotek på ulike steder i Norge. Ettersom insomni ikke er en godkjent indikasjon og ikke refunderes på blå resept, vet vi fra kontakt med apotekene nevnt i figur 2 at legemiddelet forskrives på hvit resept for insomni. Ekspedisjonsdata av kvetiapin på hvit resept i løpet av 2015 er oppsummert i figuren under. Disse dataene kan tyde på at forskrivningen av kvetiapin mot insomni ikke er begrenset til gruppedeltakernes tidligere arbeidssteder, men at problemet muligens har en større utbredelse.

Ekspedisjon av kvetiapin på hvit resept 2015		
Apotek	Styrke kvetiapin	Pakningsstørrelse
Apotek1, Otta	25 mg	14 pk a 100 tbl
	100 mg	1 pk a 100 tbl
Vitusapotek, Vinstra	25 mg	9 pk a 100 tbl
	100 mg	1 pk a 100 tbl
Apotek 1, Gran	25 mg	12 pk a 100 tbl
	100 mg	1 pk a 100 tbl
Frisk Apotek, Nationaltheatret Oslo	25 mg	9 pk a 100 tbl

Figur 2: Antall ekspedisjoner av kvetiapin på hvit resept i.a. 2015 på tilfeldige utvalgte apotek .

Årsaksfaktorer og fiskebensdiagram

For at gruppen skulle kunne utforme gode tiltak for å redusere forskrivningen av kvetiapin mot insomni, har vi i første rekke utformet et fiskebensdiagram. Dette diagrammet kan bidra til å belyse problemårsaker ved dagens praksis. Disse årsaksfaktorene brukes som utgangspunkt ved utforming av tiltakene.



Figur 3: Fiskebensdiagrammet belyser mulige problemårsaker ved dagens praksis

Nedenfor diskuteres årsaksfaktorer for avvik mellom dagens praksis og gjeldende kunnskap.

- Hva kan være årsaken til at leger i allmennpraksis velger å rekvirere kvetiapin mot insomni?
En mulig årsak kan være at leger velger å overse retningslinjer og kliniske veiledere. En annen mulig forklaring kan være manglende kunnskap om bruk av kvetiapin.
- Er anbefalinger fra retningslinjene like når det gjelder bruken av kvetiapin?
Vi har funnet at Norsk legemiddelhåndboken gir et tvetydig budskap om bruk av kvetiapin mot insomni. Bruken av kvetiapin er omtalt i to ulike kapitler, jamfør terapi- og legemiddelkapittelet. Terapikapittelet taler mot bruk av kvetiapin mot insomni, mens legemiddelkapittelet tillater kortvarig bruk. Sistnevnte er i strid med nasjonale og internasjonale retningslinjer. Vi mener at dette er uheldig da Norsk legemiddelhåndbok brukes som oppslagsverk av allmennpraktiserende leger.
- Hva slags holdninger har allmennpraktiserende leger til utskrivning av sovemedisiner? Er valg av behandling basert på tilfeldighet, behandlingseffekt, pasientstyrt eller avhengig av bivirkningsprofil?
Når en lege velger kvetiapin til "off-label" behandling til tross for at indikasjonene er schizofreni og bipolar lidelse, bør man stille spørsmål ved legens vurdering. Det kan tenkes at det foreligger faglig vurderingsgrunnlag som gjør at legen kvier seg til å benytte B-preparater grunnet avhengighetspotensiale ved disse. Det kan også tenkes at legen muligens prøver å imøtekomme pasientenes ønsker om å få kvetiapin, da de opplyser å ha hatt god erfaring med bruken av medikamentet.
- Det kan også stilles spørsmål ved tilgjengeligheten av kvetiapin i forhold til andre sovemedikamenter.
Kvetiapin er et C-preparat, og det kan være lettere for leger å velge et C-preparat fremfor et B-preparat.

Tiltak

Vi har videre utformet to hovedtiltak basert på fiskebensdiagrammet, og disse tiltakene involverer allmennpraktikere, pasienter og apotek. I første omgang ønsker vi å gjennomføre et pilotprosjekt begrenset til fem tilfeldig valgte små kommuner, som er relativt lette å ha oversikt over (Sel, Nord-fron, Sør-fron Dovre og Vågå) med totalt fem legekontorer og tilhørende fire apotek.

Dette kan virke som et stort mikrosystem å planlegge et pilotprosjekt for, men for å undersøke omfanget av forskrivningen kan vi ikke kun inkludere ett legekantor og ett apotek. Grunnet mangel på data over den faktiske forskrivningen av kvetiapin mot insomni på hvit resept fra ulike legekontorer, er det en risiko for at vi ikke får en oversikt over omfanget av forskrivning ved kun å inkludere ett legekantor.

Prosjektet kan heller ikke gjennomføres i Oslo, selv om det er mer tidsbesparende og kostnadseffektivt. Det blir vanskelig å ha oversikt over

hvilke apotek pasienter fra deltakende legekontorer velger å hente ut sin resept fra. Vi har derfor valgt å inkludere flere legekontorer og tilhørende apotek utenfor Oslo, selv om gjennomføringen av prosjektet vil være litt mer krevende med hensyn til reisetid og reiseutgifter.

Etter å ha gjennomført dette prosjektet for et begrenset antall legekontorer og apotek, kan dette planlegges for en større gruppe hvis det viser seg å være effektivt. Dette diskuteres videre i delen som omhandler prosess, ledelse og organisering. Våre forslag til hovedtiltak er som følger:

1. Øke faglig kunnskap hos legene og hos pasienter med insomni.
 - Utarbeidelse av informasjonsbrosjyre som belyser om årsaker til insomni, utredning, behandling og prognose. Tiltaket vil øke pasientenes kunnskap om sin tilstand, og dermed gi økt behandlingsetterlevelse. Brosjyren bør være tilgjengelig på flere språk.
 - Introduksjonsmøte med allmennpraktiserende leger, hvor vi legger fram vårt prosjekt og samtidig gir dem et kort foredrag om behandling av insomni. Møtene vil finne sted ved lunsjtid i deres lokaler. Foredraget vil gi deltakende leger økt og/eller oppdatert kunnskap om behandling av insomni i tråd med gjeldende retningslinjer, og på den måten motivere til deltakelse i pilotprosjektet. I tillegg til informasjon om behandling av insomni, får de informasjon om prosjektet (prosjektets mål, presentasjon av kunnskapsgrunnlaget, tidsplan for prosjektet). Legene sparer både tid og penger da foredraget er kostnadsfritt og holdes av våre representanter i deres egne lokaler.
 - I tillegg til utdeling av pasientbrosjyrer under møtet, får legene et registrerings skjema for kartlegging av pasientenes behandlingsforløp for insomni. Dette vil også fungere som en prosessindikator i vårt prosjekt. Skjemaene består av fire korte spørsmål som skal fylles ut for hver konsultasjon, estimert utfyllingstid er ca. ett minutt. Registrerings skjemaene samles inn etter om lag tre måneder. Legene kan bruke skjemaet som sjekkliste i konsultasjon med pasienten. utfordringer knyttet til bruk av registrerings skjemaet er diskutert under avsnittet Utfordring/motstand
2. Innføring av kontroll i apotek innebærer at en apotekmedarbeider får et varsel ved forskriving av kvetiapin på hvit resept. Et slikt varsel legges inn av individuelle apotek. Forskrivingen av kvetiapin på hvit resept kan i et stort antall tilfeller regnes å være forskrevet for en indikasjon som ikke er godkjent (inkludert insomni) i Statens Legemiddelverk. Ved forskriving av kvetiapin for indikasjoner som står spesifikt nevnt i Statens Legemiddelverk, har allmennpraktiserende leger mulighet til å benytte blå resept. Vi antar her at allmennpraktikerne benytter seg av muligheten til å forskrive medikamentet på blå resept når det er indisert. Apotekenes rolle i dette pilotprosjektet blir å kontakte reseptskriver (via telefon) når en pasient kommer for å hente kvetiapin forskrevet på hvit resept mot insomni. Vi tenker at dette i hovedsak gir allmennlegen en mulighet til å endre behandlingen til annen

farmakologisk behandling. Dermed kan utlevering av kvetiapin reduseres når riktig indikasjon er fraværende. I tillegg er framgangsmåten her at ved endring i forskriving av medikament noteres dette på registreringsskjemaet av allmennlegen. Dette vil medføre at registreringsskjemaene som samles inn etter tre måneder, i forkant av oppfølgingsmøtet, beskriver den faktiske forskrivingen av kvetiapin.

Kvalitetsindikatorer

Det er utallige faktorer som er med på å påvirke utfall ved et kvalitetsforbedringsprosjekt. Mange av disse faktorene er målbare, men alt som kan måles forteller ikke alltid noe om kvalitet. For at vi skal kunne måle status på de områder som ønskes endret i vårt prosjekt, med tanke på reduksjon av utskrivning av kvetiapin mot insomni, er det viktig å velge gode kvalitetsindikatorer (Frich 2009)..

En kvalitetsindikator er et indirekte mål på kvalitet, som kan måles som struktur-, prosess-, og resultatindikator. Det er viktig at indikatoren som vi velger er målbar, tilgjengelig og pålitelig (Frich 2009).

Etter praksistjenesten i allmenmedisin har de fleste av oss blitt kjent med den hektiske hverdagen, preget av dårlig med tid og mye papirarbeid. Derfor er det enda viktigere for oss at indikatorregistreringen er rask og så lite tidkrevende som mulig. En god kvalitetsindikator bør oppfylle følgende grunnleggende kriterier (Frich 2009):

- *Relevans*: den måler noe som er viktig for kvaliteten innen område man ønsker å forbedre
- *Gyldighet*: det er dokumentert sammenheng mellom indikatoren og kvalitet
- *Målbarhet*: det er mulig å måle den
- *Tilgjengelighet*: data er mulig å innhente
- *Pålitelig og mulig å tolke*: den måles likt av alle, og man kan stole på den
- *Mulig å påvirke og sensitiv for endring*: den er egnet til å måle effekten av et kvalitetsforbedringsprosjekt

Vi har valgt en prosessindikator som kvalitetsindikator for å måle effekten av tiltakene. Prosessindikatoren vår er et registreringsskjema. Registreringsskjemaet utfyllt av deltakende allmennleger gir en statistikk over forskrivingen av kvetiapin mot insomni. Denne mener vi er en god indikator ettersom den er relevant, lett målbar og tilgjengelig for allmennlegen å bruke i konsultasjon med pasienten. Dessuten er den også sensitiv for endringer, som skulle komme i ettertid med tanke på behandlingsregime.

Registrering av pasienter med insomni		
Informert pasienten om ikke-farmakologiske tiltak	Ja	Nei
Har pasienten fått informasjonsbrosjyre?	Ja	Nei
Har pasienten fått tilbud om annen behandling?	Ja	Nei

Hvilken behandling får pasienten?	Ikke-farmakologiske tiltak Farmakologiske tiltak	Spesifiser farmakologiske tiltak
-----------------------------------	---	----------------------------------

Figur 4: Registreringsskjema for allmennleger

Prosjektmål

Etter å ha kartlagt dagens praksis med utgangspunkt i observasjoner gjort ved FPP, fastlegekontorer og sykehjem, er det viktig å sette seg et rasjonelt mål. Målene for et forbedringsprosjekt må være i tråd med formålet til oppgaven. Det å lage seg et klart definert mål er ikke alltid like enkelt, og derfor har vi med hovedfokus på dagens praksis og vår prosessindikator valgt å følge SMARTE-målteorien for å utarbeide et definert mål (Folkehelseinstituttet 2015).

SMARTE MÅL

- S Spesifikk, entydig angivelse av forventet resultat. Tallfestet
- M Målbar, er det et pålitelig mål
- A Ambisiøst, utfordrende
- R Realistisk
- T Tidfestet, når skal målet være nådd?
- E Enighet, er det forankring hos medarbeidere og ledelse?

Figur 5: Inndeling av SMARTE mål

Basert på inndelingen av SMARTE-mål er hensikten med første syklus (første tre måneder) av vårt pilotprosjekt å kartlegge den faktiske forskrivningen av kvetiapin, og i tillegg få erfaring med tiltakene vi tilbyr deltakende allmennpraktikere og apotek. Disse diskuteres på oppfølgingsmøte etter tre måneder.

Etter å ha fått oversikt over forskrivningen av kvetiapin fra disse fem legekantorene, samt tilbakemeldinger om erfaringer fra allmennpraktikere og apotek, er vårt neste mål videre å kartlegge forskrivningen i tre perioder. Hver periode med varighet på tre måneder gir en samlet prosjektvarighet på ett år. Etter at ett helt år er over, sammenlignes forskrivningen av kvetiapin mot insomni i første 3-måneders-perioden med den siste 3-måneders-perioden. Her vil målet være å få redusert forskrivningen av kvetiapin med 50 % etter ett år.

Prosess, ledelse og organisering

I første omgang ønsker vi å gjennomføre et pilotprosjekt hvor kun et begrenset antall allmennpraktikere og apotek er målgruppen. Dette er viktig for å få erfaring med tiltakene vi ønsker å tilby for å oppnå vårt mål og for å kartlegge forskrivningen blant deltakende allmennleger. Forskrivningen av kvetiapin mot insomni, observert av deltakere i vår gruppe, har vært begrenset til FPP, fastlegekontorer og sykehjem på Østlandet. Imidlertid ønsker vi å begrense implementering av tiltakene til kun et begrenset antall legekantor og apotek. Derfor ønsker vi å tilby tiltak til fastlegekontorer og apotek i distriktkommuner. Et forslag er legekantorer og apotek i følgende

fem kommuner: Sel, Dovre, Nord-Fron, Sør-Fron og Vågå. I disse kommunene som ligger nord i Gudbrandsdalen har vi totalt fem fastlegekontorer og fire tilhørende apotek. Derfor vil planlegging av vårt pilotprosjekt i disse kommunene være logistisk enklere.

Tiltak vi tilbyr i dette prosjektet er: introduksjonsmøter hos deltakende allmennpraktikere hvor prosjektet introduseres, informasjonsbrosjyrer og registreringsskjema som deles ut til allmennlegene i forbindelse med dette møtet. Tiltak som tilbys apotek er innføring av kontroll for bruken av dette medikamentet. Det er spesielt viktig å informere godt om første oppfølgingsmøte tre måneder etter innføring av tiltak til begge grupper av deltakere. Hvis pilotprosjektet viser seg å være effektivt og oppfattes som tilfredsstillende av deltakerne (allmennpraktikere og apotekerne), kan prosjektet i neste omgang planlegges for en større gruppe.

Gjennomføring av dette prosjektet krever at det opprettes en prosjektgruppe som bør bestå av en eller to allmennpraktikere med erfaring og/eller interesse for insomni, en prosjektansvarlig som har ansvar for å lede møter og for det administrative. I tillegg er det nødvendig å ha en medarbeider som bidrar i tiltaksgjennomføring og videre oppfølging. Vi foreslår at medarbeideren kan være en medisinstudent som også kan velge å skrive en prosjektoppgave om dette. Dette er et tiltak som vil være ressurs sparende. Medisinstudenten kan reise til Nord-Gudbrandsdalen i forbindelse med introduksjons- og oppfølgingsmøtene, og kontakten kan i andre tilfeller begrenses til mail eller over telefon. Et godt samarbeid innad i prosjektgruppen er essensielt mellom allmennlegene og den prosjektansvarlige. I tillegg ønsker vi gjerne å involvere representanter fra deltakende apotek og annet helsepersonell (ikke leger) tilknyttet legekantor, fordi de kommer til å utgjøre en viktig gruppe i implementeringsprosessen og i den videre oppfølgingen.

Pilotprosjekt

Prosjektet bør struktureres etter PUKK-modellen (Planlegging, Utførelse, Kontroll og Korreksjon). Da vi planlegger egne tiltak for deltakende allmennleger og apotek, presenteres to separate PUKK-modeller. Tidsmilepælene i prosjektet vil imidlertid være likt for begge grupper. Derfor vil resultatene ved kontrolltidspunktene vise den totale effekten av tiltakene gitt til begge grupper.

PUKK-modell for gruppen med allmennpraktikere:

Planlegge: Presentere plan og innhold for prosjektet innad i prosjektgruppen. Lage brosjyrer og registreringsskjema. Valg av deltakere (apotek og allmennleger) for pilotprosjektet som deretter kontaktes.

Utføre: Gjennomføring av møter hos allmennpraktikere hvor også utdeling av informasjonsbrosjyrer og registreringsskjema finner sted.

Før oppfølgingsmøtet foregår innsamling av registreringsskjema for behandling av insomni fra alle involverte legekantorer. Det beregnes hvor mange pasienter som har fått forskrevet kvetiapin av allmennpraktikeren for indikasjonen insomni av totalt antall pasientkontakter med denne problemstillingen.

Kontroll (etter tre måneder): Oppfølgingsmøte hvor statistikk over forskrivningen av kvetiapin presenteres. I tillegg kartlegges allmennpraktikernes erfaringer og utfordringer med dette pilotprosjektet.

Korrigerer: Basert på forskrivningen av kvetiapin blant disse allmennpraktikerne og erfaringer/utfordringer diskutert i oppfølgingsmøtet utformes en ny PUKK-syklus.

I tillegg til strukturen presentert ovenfor har vi også et innspill om intern påminnelse der en medarbeider ved legekantoret har som ansvar å påminne om bruk av registrerings skjema. Dette er for å unngå at registrerings skjemaet blir glemt.

PUKK-modell for gruppen med apotek:

Planlegge: Presentere plan for prosjektet, kontakte og involvere apotek, beskrive deres rolle i prosjektet.

Utføre: Involverte apotek informeres om deres rolle og apotekene legger inn et varsel for kvetiapin på hvit resept i deres system. Dermed får de et varsel når de skal ekspedere kvetiapin på hvit resept til en pasient. Avklare apotekets rolle videre i henhold til å kontakte forskrivende lege.

Kontroll (etter tre måneder): Oppfølgingsmøte for representanter fra involverte apotek. Her diskuterer man deres erfaringer og utfordringer. I dette oppfølgingsmøtet legges det spesielt vekt på i hvilken grad apotekmedarbeiderne føler at de kan informere allmennlegene på en adekvat måte. I tillegg om det har vært tilfeller hvor de ikke har informert reseptskriver (og kan disse tallfestes). Det er viktig å undersøke om det har vært tilfeller hvor allmennleger har motsatt seg å endre tidligere forskrivning (og kan disse tallfestes).

Korrigerer: Basert på erfaringer og utfordringer diskutert i oppfølgingsmøtet utformes en ny PUKK-syklus.

Etter innsamling av statistikk over forskrivningen av kvetiapin fra registrerings skjemaene og diskusjon av erfaringer fra oppfølgingsmøtet, vil vi planlegge et nytt prosjekt som en oppfølging til dette pilotprosjektet. Her lager vi nye PUKK-modeller for begge grupper og strukturerer prosjektet etter disse modellene. Vi tenker oss et nytt oppfølgingsmøte tre måneder etter at det nye prosjektet blir iverksatt, slik at vi på nytt kan høste av erfaringene fra disse månedene til å forbedre prosjektet ytterligere i nye PUKK-sirkler. En tidsplan for det nye prosjektet kan bestå av oppfølgingsmøter hver tredje måned hvor eventuelle korreksjoner bidrar til ytterligere forbedringer med total varighet på ett år.

Etter avsluttet prosjekt kan tall på forskrivning av kvetiapin registrert gjennom registrerings skjemaene brukes til å evaluere effekten av tiltakene i løpet av de fire tidsperiodene. Mulige utfordringer og motstand vi kan møte i

gjennomføring av prosjektet etter første PUKK-modell for begge grupper er drøftet nedenfor.

Nasjonal implementering

Ettersom både internasjonale og nasjonale retningslinjer fraråder bruk av kvetiapin mot insomni, bør dette også informeres alle allmennleger som en form for nasjonal implementering. Derfor mener vi at behandling av insomni bør integreres i en eller flere allerede etablerte kurs (som for eksempel kurset "Søvn og søvnproblemer i klinisk praksis. Behandling og utredning" i regi av legeföreningen) som allmennpraktikere må gjennomføre i spesialistutdanning eller for resertifisering. I dette kurset bør det spesifikt nevnes at antipsykotika frarådes som behandling.

Som nevnt i kunnskapsgrunnetlaget gir legemiddelhåndboken et tvetydig budskap. Omtalen av indikasjoner for bruk av antipsykotika er feil sammenlignet med internasjonale retningslinjer og bør endres. Fagredaktør for Norsk legemiddelhåndbok bør kontaktes å få revidert denne informasjonen.

Utfordringer/Motstand

En utfordring under gjennomføring av 1. PUKK-syklus for allmennpraktikere kan være at deltagende leger motsetter seg bruken av registreringsskjema. Skjemaet kan oppfattes som en belastning grunnet mer papirarbeid som vil innebære mer tidsbruk. Selv om selve utfyllingen av registreringsskjemaet ikke vil ta lang tid, vil informering om ikke-farmakologiske tiltak og informasjon om brosjyren pasienten får med seg, medføre at total konsultasjonstid vil øke. Legene kan derfor motsette seg en endring som ikke gir gevinst, for eksempel i form av økte takster.

Siden registreringsskjemaet også kan fungere som en sjekklister for behandling av insomni, kan det tenkes å bli bedre mottatt av yngre leger og turnusleger. Her kan en tenke at en ung og uerfaren lege kan ha større bruk for et slikt støtteverktøy. Eldre, erfarne leger har antageligvis bedre rutiner for å tilby både ikke-farmakologisk behandling og annen farmakologisk behandling i stedet for å ty til forskrivning av kvetiapin som ikke er anbefalt for insomni. Imidlertid kan motstanden fra eldre leger mot innføring av nye metoder og registreringsskjemaer være større.

Hvis registreringsskjemaet mot formodning ikke tas i bruk, kan den egentlige forskrivningen av kvetiapin fortsatt bli vanskelig å tallfeste på grunn av mørketall. Dermed må vi finne en ny metode for å registrere og tallfeste den faktiske forskrivningen av kvetiapin av deltagende allmennpraktikere. Et mulig forslag er å innhente data fra deltagende apotek om utlevering av kvetiapin på hvit resept for hver av periodene på tre måneder. Disse dataene sammenlignes med statistikk fra registreringsskjemaene. Ved mistanke om store mørketall fra erfaringer og utfordringer som diskuteres i oppfølgingsmøtene med apotek og allmennpraktikere, kan dette være et forslag som tas med i planleggingsfasen av 2. PUKK-syklus for allmennpraktikere.

I tillegg til motstand fra allmennlegenes side, kan dette prosjektet også mobilisere motstand fra pasientenes side. Pasienter som tidligere har fått forskrevet kvetiapin med god effekt, vil muligens nekte seponering av medisinen. Dermed blir legens rolle som motivator ekstra viktig. Nøkkelen blir å gi pasienten god informasjon om sin tilstand og andre anbefalte behandlingsalternativer mot insomni.

For apotekpersonalet kan det være en utfordring å ringe forskrivende lege hver gang en hvit resept med kvetiapin mot insomni skal ekspederes, fordi det er tidkrevende og allmennpraktikere kan motsette seg å bli irettesatt. Dermed oppstår en konfliktsituasjon som gjør at apotekpersonalet kan kvie seg for å ta kontakt med reseptforskriver. Hvis apotekpersonalet ikke kontakter reseptforskriveren får man ikke endret forskrivning av kvetiapin til annen behandling. Hvis denne problemstillingen oppstår må denne håndteres ved at apotekpersonalet tar dette opp med prosjektgruppen på oppfølgingsmøtene og mulige løsninger for dette planlegges i videre PUKK-syklus.

Etter avsluttet prosjekt

For å kunne innarbeide redusert forskrivning av kvetiapin for insomni i daglig drift, kan allmennlegen ha et registreringsskjema hengende på veggen eller liggende under en plastmatte på arbeidsbordet. Formålet med dette skjemaet er at denne kan fungere som en påminner på anbefalt behandling for insomni. I tillegg kan dette være et tema som tas opp på månedlige møter som en intern påminnelse. Dette forutsetter at en person på det aktuelle legekantoret påtar seg ansvaret for den interne påminnelsen om forskrivning av kvetiapin og bruken av registreringsskjemaet.

I tillegg vil apotekene spille en stor rolle for innarbeiding av dette i den daglige driften. Hvis tiltakene som tilbys apotekene viser seg å være effektive og apotekpersonalet føler at de kan gi tilbakemelding, som etterfølges av endret farmakologisk behandling, kan dette bli en varig løsning. Deretter kan prosjektet planlegges for flere apotek.

Dessuten vil allmennpraktikere som deltar på kurs hvor behandlingen av insomni omtales og hvor antipsykotika inkludert kvetiapin frarådes mot insomni, få en ytterligere påminnelse. En endring i omtalen av antipsykotika i Norsk legemiddelhåndbok vil muligens også kunne bidra til redusert forskrivning av kvetiapin for indikasjon insomni.

Diskusjon

I denne prosjektoppgaven tok vi for oss problemstillingen rundt bruken av kvetiapin mot insomni i allmennpraksis. Foreløpige forskningsresultater og internasjonale retningslinjer konkluderer med at kvetiapin ikke bør brukes mot insomni som indikasjon. Dette grunnet sitt bivirkningspotensiale og at det ikke foreligger langtidsresultater på endringer i kognitiv funksjon. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell har også noe tvetydig budskap vedrørende bruken av kvetiapin som nevnt i kunnskapsgrunlaget. Vår anbefaling med vekt på reduksjon av kvetiapin mot insomni baserer seg på de internasjonale retningslinjene som anbefaler å ikke bruke antipsykotika mot insomni, ettersom det er manglende langtidsstudier på bivirkningspotensialet.

Vi har valgt å fokusere på registreringsskjemaet som en prosessindikator for tiltakene som skal implementeres. Denne kvalitetsindikatoren vil på en relativ enkel måte registrere forskrivning av kvetiapin utenfor indikasjon i primærhelsetjenesten. I tillegg tilfredsstillende den valgte indikatoren krav om gyldighet, relevans og pålitelighet. Indikatoren er også sensitiv for endring spesielt hvis forskrivende lege velger å endre behandlingsregime. Som prosessindikatoren vår har vi utviklet registreringsskjema for allmennleger. Skjemaet fungerer som en god sjekklister og påminnelse om retningslinjeorientert-terapi. Denne indikatoren vurderes som lett målbar, men kan være vanskelig å gjennomføre.

Vårt pilotprosjekt vil i første omgang omhandle et begrenset antall legekontorer og apotek. Prosjektet vil fokusere på å formidle god informasjon om behandling av insomni, samt presentere retningslinjer til allmennlegene. Deretter vil registreringsskjemaet, som med sin dobbeltfunksjon også fungerer som en sjekklister, presenteres for deltakerne. Prosjektet vil revurderes og kontrolleres med innsamling av registreringsskjema fra allmennleger, og antall ekspedisjoner av kvetiapin på hvit resept fra apotekene etter tre måneder. Dette vil gi oss en mulighet til å revurdere problemstillingen og eventuelt utarbeide en ny PUKK-sirkel. Bruken av registreringsskjemaet kan imidlertid være vanskelig å kartlegge, fordi tallene kan være usikre. De er avhengige av at de allmennpraktiserende legene bruker skjemaene ved alle insomni-konsultasjoner og videre ivaretaking av skjemaene skjer på en adekvat måte. Siden tallene er usikre og det foreligger mulig risiko for mørketall, kan disse dataene vanskelig generaliseres.

Ulike utfordringer knyttet til gjennomførbarhet samt tiltak for å overvinne dem er i stor grad drøftet under avsnittet om ledelse og organisering. Med tanke på at det nåværende evidensgrunlaget ikke er tilstrekkelig solid, kan det bli vanskelig å engasjere deltakerne. Vi forventer i grunn svært liten økning i arbeidsmengden for allmennleger med vårt tiltak.

Videre vurderes det minimal økning i utgifter ved implementering av tiltaket. Vi mener at tiltaket er lite ressurskrevende, og mulig gevinst på lang sikt; redusert forekomst av uheldige bivirkninger er såpass sterk at implementering bør foregå. Et motargument til å innføre tiltaket er at det kan være vanskelig å implementere ettersom man er avhengig av samspill både fra apotekene og allmennlegene i gjennomføring av prosjektet.

Idealområdet på sikt er nasjonal implementering av tiltaket. Med vekt på at både internasjonale retningslinjer, nasjonale retningslinjer og systematiske oversikter fraråder bruk av kvetiapin mot insomni, bør dette også informeres til alle allmennpraktikere som en form for nasjonal implementering. Noe mer vanskelig gjennomførbart, men allikevel viktig implementering kan være at behandling av insomni integreres i en eller flere etablerte kurs som allmennpraktikere må gjennomføre i spesialistutdanningen eller for resertifisering.

Konklusjon

Evidensgrunnlaget for å forskrive kvetiapin mot insomni er svakt ut ifra dagens retningslinjer både på internasjonal og nasjonalt nivå. Bruken av kvetiapin frarådes mot insomni grunnet mangel på dokumenterte bivirkninger ved langtidsbruk. Redusert forskrivning av kvetiapin mot insomni ses på som et noe tidkrevende tiltak å implementere, men dog lett å kontrollere med den valgte prosessindikatoren hvis aktørene er villige til å etterleve denne. Ved gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget kan man også konkludere med at ulempene ved å forskrive kvetiapin mot insomni veier tyngre enn fordelene ved bruken. Vi konkluderer derfor med at tiltaket bør gjennomføres i relativt små kommuner som et startprosjekt for at det skal bli lettere å monitorere med tanke på logistikken.

Referanseliste

- Anderson, S. L., & Vande Griend, J. P. (2014). Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *American Journal of Health-System Pharmacy*: *AJHP*: *Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 71(5), 394–402. <http://doi.org/10.2146/ajhp130221>
- Bjorvatn, B., Sivertsen, B., Øyane, N., Nordhus, I., & Pallesen, S. (2009). Insomni. *Tidsskrift for Den Norske Legeforening*, 129(17), 1766–1768. <http://doi.org/10.4045/tidsskr.08.0379>
- Coe, H. V., & Hong, I. S. (2012). Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *The Annals of Pharmacotherapy*, 46(5), 718–22. <http://doi.org/10.1345/aph.1Q697>
- Fetveit, A., & Bjorvatn, B. (2009). Søvnforstyrrelser hos eldre. *Tidsskrift for Den Norske Legeforening*, 129(19), 2004–2006. <http://doi.org/10.4045/tidsskr.08.0403>
- Folkehelseinstituttet. (2015). Modell for kvalitetsforbedring - Helsebiblioteket.no. Retrieved from <http://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/metoder-og-verktoy/modell-for-kvalitetsforbedring>. Last visited: 30.10.16
- Frich, Jan. Kvalitetsindikatorer - Det medisinske fakultet. (2009). Retrieved from <https://www.med.uio.no/studier/ressurser/fagsider/klok/info-fagplanutvalg/kvalitetsindikatorer.html>. Last visited: 30.10.16
- Insomnia - BMJ - Best Practice (n.d.). Retrieved from <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/227/treatment/details.html>. Last visited: 28.11.16
- Kvetiapin og andre antipsykotika ved angst og søvnvansker., Sist oppdatert: 18.01.16 (n.d.). Retrieved from https://relis.no/sporsmal_og_svar/6-6567?source=relisdb
- Maglione, M., Maher, A. R., Hu, J., Wang, Z., Shanman, R., Shekelle, P. G., ... Perry, T. (2011). *Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update*. *Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22132426>
- Mechanism of Action of Quetiapine. (n.d.). Retrieved from <http://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics/quetiapine/mechanism-of-action/>. Last visited: 28.11.16
- Norsk legemiddelhåndbok - L5.2 Antipsykotika. (2015). Retrieved from <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/52082>. Last visited: 04.11.16
- Norsk legemiddelhåndbok - T5.2.2 Insomni. (2015). Retrieved from <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/7894?expand=1>

- Pallesen, S., Sivertsen, B., Nordhus, I. H., & Bjorvatn, B. (2014). A 10-year trend of insomnia prevalence in the adult Norwegian population. *Sleep Medicine*, 15(2), 173–179. <http://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.10.009>
- Prescribing atypical antipsychotics in general practice - BPJ Issue 40. (2011). Retrieved from <http://www.bpac.org.nz/BPJ/2011/november/antipsychotics.aspx>. Last visited: 28.11.16
- Quetiapine (2016). Retrieved from <https://en.wikipedia.org/wiki/Quetiapine>. Last visited: 28.11.16
- Sateia, M. J. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*, 146(5), 1387–1394. <http://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- Seroquel Depot «AstraZeneca» - Felleskatalogen. (n.d.). Retrieved from <http://www.felleskatalogen.no/medisin/seroquel-depot-astrazeneca-563857>
- Shah, C., Sharma, T. R., & Kablinger, A. (2014). Controversies in the use of second generation antipsychotics as sleep agent. *Pharmacological Research*, 79, 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.10.005>
- Tassniyom, K., Paholpak, S., Tassniyom, S., & Kiewyoo, J. (2010). Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het Thangphaet*, 93(6), 729–34.
- Treatment of insomnia - UpToDate. (n.d.). Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-insomnia?source=search_result&search=sleep disorder management&selectedTitle=1~150. Last visited: 20.11.16
- Wolkove, N., Elkholy, O., Baltzan, M., & Palayew, M. (2007). Sleep and aging: 2. Management of sleep disorders in older people. *Canadian Medical Association Journal*, 176(10), 1449–1454. <http://doi.org/10.1503/cmaj.070335>