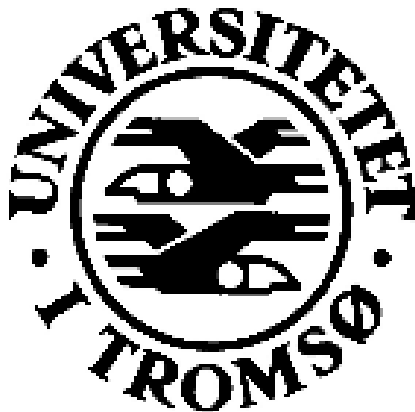


Masteroppgave i Samfunnsfarmasi for graden Master i farmasi

# **Bruk av opioidanalgetika hos personer som ikke har kreft**

---

Prospektiv studie basert på data fra Reseptregisteret 2004- 2006



**Anna Moroz  
2008**

**Avdeling for samfunnsfarmasi  
Institutt for farmasi  
Universitetet i Tromsø**

**Avdeling for legemiddelepideologi  
Nasjonalt Folkehelseinstitutt**

**Smertesenteret  
Avdeling for smerte og sammensatte lidelser  
Nasjonalt kompetansesenter for sammensatte lidelser  
St. Olavs Hospital**



# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>7</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>9</b>
<b>Sammendrag</b> .....	<b>11</b>
<b>Forkortelser og definisjoner</b> .....	<b>13</b>
<b>1. Innledning</b> .....	<b>15</b>
1.1. Bakgrunn .....	15
1.2. Epidemiologi – bruk av opioider hos pasienter med ikke- kreftrelaterte smerter .....	16
1.2.1. Mest brukte opioidanalgetika .....	16
1.3. Farmakologi.....	17
1.3.1. Opioidanalgetika.....	17
1.3.2. Morfin metabolisme.....	20
1.3.3. Kodein.....	21
1.4. Toleranseutvikling, avhengighet og misbruk ved bruk av opioidanalgetika.....	22
1.5. Smerter .....	23
1.5.1. Klassifisering av smerter.....	23
1.5.2. Epidemiologi – smerter hos ikke- kreft pasienter.....	24
1.5.3. Behandling av smerter .....	25
1.6. Terapi anbefalinger for bruk av opioidanalgetika ved kroniske ikke- kreftrelaterte smerter i Norge og andre land .....	26
1.6.1. Terapi anbefalingene i Norge .....	26
1.6.2. Terapi anbefalingene i andre land .....	27
1.7. Ulike datakilder for legemiddelstatistikk i Norge.....	28
1.7.1. Legemiddelgrossist statistikk – salgstatistikk av opioidanalgetika fra grossist .....	28
1.7.2. Reseptregisteret .....	29
1.7.3. Reseptbaserte databaser i andre nordiske land.....	31
1.8. Klassifisering av legemidler – ATC (Anatomisk Terapeutisk Kjemisk klassifikasjon) og DDD (Definerte Døgn doser) .....	32
<b>2. Formål</b> .....	<b>35</b>
<b>3. Materialer og metoder</b> .....	<b>37</b>
3.1. Datakilder .....	37
3.2. Utvalg .....	37

3.3. Studerte legemidler .....	39
3.4. Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner .....	41
3.5. Regresjonsanalyse .....	43
3.6. Analyseverktøy .....	45
3.7. Litteratursøk.....	45
3.8. Etikk, tillatelse og personvern .....	46
<b>4. Resultater .....</b>	<b>49</b>
4.1. Forekomst – opioidanalgetika 2004- 2006 .....	49
4.1.1. Prevalens – opioidanalgetika N02A hos ikke- kreft pasienter .....	49
4.1.2. Prevalens – svake og sterke opioidanalgetika hos ikke- kreft pasienter.....	50
4.1.3. Insidens – opioidanalgetika N02A hos ikke- kreft pasienter .....	52
4.1.4. Insidens – svake og sterke opioidanalgetika hos ikke- kreft pasienter.....	53
4.2. Forekomst – opioidanalgetika 2005 .....	54
4.2.1. Prevalens – bruk av opioidanalgetika N02A hos ikke- kreft pasienter i 2005.....	54
4.2.2. Insidens – bruk av opioidanalgetika N02A hos ikke- kreft pasienter i 2005.....	56
4.2.3. Antall utleveringer av opioidanalgetika N02A fra apotek hos ikke- kreft pasienter .....	57
4.3. Kodein .....	57
4.3.1. Prevalens – kodein N02AA59 hos ikke- kreft pasienter i 2005 .....	57
4.3.2. Gamle og nye kodeinbrukere og deres mengde kodein brukt i 2005 .....	57
4.3.3. Gamle og nye kodeinbrukere i 2005 og deres bruk av benzodiazepiner i 2005 .....	59
4.3.4. Gamle og nye kodeinbrukere i 2005 og deres bruk av karisoprodol i 2005 .....	59
4.3.5. Gamle og nye kodeinbrukere i 2005 og deres bruk av kodein i 2006 .....	60
4.3.6. Nye kodeinbrukere i 2005 og deres bruk av benzodiazepiner i 2006.....	61
4.3.7. Nye kodeinbrukere i 2005 og deres bruk av karisoprodol i 2006 .....	61
4.3.8. Gamle og nye kodeinbrukere i 2005 som har fått utlevert mer enn 730 DDD kodein i 2005 .....	62
4.4. Regresjonsanalyse .....	63
4.4.1. Modell 1 – risikofaktorer for høyt forbruk av kodein i 2006 .....	63
4.4.2. Modell 2 – risikofaktorer for samtidig bruk av benzodiazepiner blant kodeinbrukere i 2006.....	67
4.4.3. Modell 3 – risikofaktorer for samtidig bruk av karisoprodol blant kodeinbrukere i 2006 .....	71
<b>5. Diskusjon.....</b>	<b>75</b>

5.1. Metodologiske forhold .....	75
Styrker og svakheter .....	75
5.2. Diskusjon av hovedfunn .....	76
5.2.1. Prevalens og insidens – bruk av opioidanalgetika N02A hos ikke- kreft pasienter	76
5.2.2. Kodein.....	79
5.3. Fremtidig forskning.....	81
<b>6. Konklusjon.....</b>	<b>83</b>
<b>7. Referanser.....</b>	<b>85</b>



## **Forord**

Arbeidet ble utført i tilknytning til Avdeling for smerte og sammensatte lidelser, Smertesenteret ved St. Olavs Hospital, Avdeling for legemiddelepidemiologi, Nasjonalt Folkehelseinstitutt og Avdeling for samfunnsfarmasi, Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø, i perioden oktober 2007 til mai 2008. Veiledere for oppgaven har vært Svetlana Skurtveit (seniorforsker ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt, professor II ved Institutt for Farmasi Universitetet i Tromsø) og Petter C. Borchgrevink (seksjonsoverlege ved Smertesenteret, St. Olav Hospital og professor ved NTNU).

Takk til Institutt for farmasi for økonomisk støtte som har gjort det mulig å gjennomføre oppgaven i Trondheim.

En stor takk til Svetlana Skurtveit for stort engasjement og motiverende holdning som har gjort arbeidet med oppgaven spennende og interessant. Takk også til de ansatte ved avdelingen for legemiddelepidemiologi ved Folkehelseinstituttet for hjelp og gode innspill underveis i arbeidet.

Takk til Petter C. Borchgrevink for sitt engasjement og gode kommentarer underveis i arbeidet med oppgaven.

Takk til avdeling for smerte og sammensatte lidelser, Smertesenteret ved St. Olavs Hospital, for en spennende tid og gode arbeidsforhold på eget kontor. Jeg er svært glad for at jeg fikk anledning til å få innblikk i arbeidet på Smertesentret og ble kjent med mange interessante folk.

Takk til Janne Marit Midtflå for lån av hovedfagsoppgave og hjelpen underveis.

Takk til mamma, Torbjørn og Øyvind med familie.

En spesiell takk til vennene mine Katarina og Natalia for støtte og husrom i de periodene jeg har vært til veiledning på Folkehelseinstituttet og på Universitetet i Tromsø.

Trondheim, mai 2008

Anna Moroz





## **Abstract**

### **Background**

The prevalence of opioid use in the population is high and appears to be increasing. The use of opioids in treatment of non- cancer patients, have been much discussed.

Previous reports of opioid consumption are based on sales statistics. Based on the Norwegian Prescription Database (NorPD) we have the opportunity to describe the use of opioid analgesics at an individual- level.

### **Aim**

To study the use of opioid analgesics among patients with non-malignant pain in Norway in 2004- 2006. To study consumption of codeine with focus on predictors for high codeine use in 2006 and predictors for co- medication with benzodiazepines/carisoprodol in 2006 among codeine users in 2005.

### **Material and methods**

Data were retrieved from the Norwegian Prescription Database covering the total Norwegian population (4.7 million). The studied population is patients who were dispensed at least one opioid analgesics prescription during 2004-2006.

Outcome measures were one-year periodic prevalence, incidence, and amount dispensed in defined daily doses (DDD) per person per year and proportion of patients with possibly concurrent medication. In the regression analyses were odds- ratio (OR) with belonging confidence interval (CI) used as an effect measure.

SPSS 15.0 for Windows was applied for statistical analyses.

### **Results**

One year periodic prevalence shows that 9.4% of the Norwegian population were dispensed at least one opioid analgesic for non- cancer related pain in 2005 and in 2006. The number of new users was 5.9% both in 2005 and in 2006. The prevalence and the incidence increase with age and are higher among women than men.

In 2005 the one year periodic prevalence for weak opioids was 9.3 % compared with 0.3% for strong opioids.

8.3% of the Norwegian population were dispensed at least one prescription of codeine in 2005. 2.5% (n= 9 448) of the codeine users have received more than 365 DDD codeine in 2005, where 19% (n= 1 787) have received more than 730 DDD in the same period. 63.0% of the patients, who received more than 365 DDD codeine, have also used benzodiazepines at the same time and 33.2% have used carisoprodol.

The adjusted regression analysis of factors associated with a high prescription level of codeine (>365 DDDs) in 2006 demonstrates that to receive more then 365 DDDs codeine in 2005 is the strongest predictor OR=285.5 (CI: 263.8-309.0).

The adjusted regression analyses of factors associated with co- medication with benzodiazepines/ carisoprodol in 2006 identified prescription of more than 100 DDDs of benzodiazepines OR=312.6 (290.1- 336.8) or more than 15 DDDs carisoprodol OR=85.4 (81.2- 89,8) in 2005 as the strongest predictor.

### **Conclusions**

The consumption of opioid analgesics among non- cancer patients in Norway has been stabile in 2004- 2006. Weak opioid analgesics, mainly codeine, are the most used in Norway.

Codeine is mostly used sporadic, but there is a small share of the users who has a high prescription level of codeine. This group can have problematic codeine consumption.

## **Sammendrag**

### **Bakgrunn**

Forekomst av bruk av opioidanalgetika er høy og ser ut til å være økende. Bruk av opioider ved behandling av ikke- kreftrelaterte smerter er omdiskutert.

Kunnskap om bruk av opioider i Norge har til nå hovedsaklig vært basert på salgsstatistikk fra grossister til apotek. Ved bruk av Reseptregisteret (NorPD) har man mulighet til å beskrive bruk av opioider på individnivå.

### **Formål**

Studere bruk av opioidanalgetika hos personer som ikke har kreft i Norge i 2004- 2006. Studere bruk av kodein med fokus på prediktorer for høyt forbruk av kodein i 2006, samt prediktorer for komedikasjon med benzodiazepiner/karisoprodol i 2006 blant brukere av kodein i 2005.

### **Materiale og metoder**

Studien er basert på data fra NorPD. Den studerte populasjonen var personer som har fått minst en utlevering av opioidanalgetika i løpet av 2004- 2006.

Resultatene er presentert ved ettårsprevalens, insidens, mengde utlevert i definerte døgndoser (DDD) per person per år og andel pasienter med komedikasjon. I regresjonsanalysene er odds- ratio (OR) med tilhørende konfidensintervall (KI) brukt som effektmål.

Analysene ble utført ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS 15.0.

### **Resultater**

Ettårsprevalensen viser at 9,4 % av den norske befolkningen har fått minst en utlevering av opioidanalgetika mot ikke- kreftrelaterte sykdomstilstander i 2005 og i 2006. Antall nye brukere årlig lå på 5,9 % både i 2005 og i 2006. Prevalens og insidens øker med økende alder og er høyere blant kvinner sammenlignet med menn.

I 2005 var ettårsprevalensen for svake opioider 9,3 % mot 0,3 % for sterke opioider.

I 2005 har 8,3 % (n= 385 190) av den norske befolkningen hentet ut minst en forskrivning på kodein. En andel på 2,5 % (n= 9 448) av kodeinbrukerne har fått utlevert mer enn 365 DDD kodein i 2005, hvorav 19 % (n= 1 787) har fått utlevert mer enn 730 DDD. Blant de som har fått utlevert mer enn 365 DDD kodein i 2005 har 63,0 % brukt benzodiazepiner samtidig og 33,2 % har brukt karisoprodol.

Justerte regresjonsanalyser for risikofaktorer for høyt kodeinforbruk (mer enn 365 DDD kodein utlevert) i 2006 viser at mer enn 365 DDD kodein utlevert i 2005 er den sterkeste prediktoren OR=285,5 (KI: 263,8-309,0).

Å få utlevert mer enn 100 DDD benzodiazepiner OR=312,6 (290,1- 336,8) eller mer enn 15 DDD karisoprodol OR=85,4 (81,2- 89,8) i 2005 var den største prediktoren for komedikasjon med benzodiazepiner/ karisoprodol blant brukere av kodein i 2006.

### **Konklusjon**

Forbruket av opioidanalgetika blant ikke- kreft pasienter i Norge har vært stabilt i løpet av 2004- 2006. Svake opioidanalgetika, hovedsakelig kodein, brukes mest i Norge.

Kodein brukes for det meste sporadisk, men en liten andel av brukerne har et høyt kodeinforbruk som kan være problematisk.



## Forkortelser og definisjoner

<b>ATC</b>	Anatomisk Terapeutisk Klassifikasjonssystem
<b>CNS</b>	Sentral nervesystemet
<b>DDD</b>	Definert døgndose, DDD- versjon av januar 2007 ble brukt i denne studien
<b>Dysfori</b>	Lettere nedtrykt sinnsstemning
<b>Dyspepsi</b>	Fordøyelsesbesvær som ytrer seg ved oppstøt, kvalme, appetittmangel, sviende fornemmelser i magen
<b>Eufori</b>	Opprøpmhet, løftet sinnsstemning pga. rusmiddel eller visse sykdommer
<b>HRP</b>	Helsepersonellnummer
<b>HUNT</b>	Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag
<b>IASP</b>	International Association for the Study of Pain
<b>ID- nummer</b>	Identifikasjonsnummer
<b>Ikke-opioidanalgetika</b>	NSAIDs, paracetamol, fenazon
<b>KI</b>	Konfidensintervall
<b>M3G</b>	Morfin-3-glukuronid
<b>M6G</b>	Morfin-6-glukuronid
<b>n</b>	Antall pasienter
<b>NAF</b>	Norges apotekerforening
<b>NorPD</b>	Norwegian Prescription Database (Reseptregisteret)
<b>NPD</b>	National Prescription Database
<b>NSAID</b>	Ikke steroid antiinflammatorisk middel
<b>OPED</b>	Odense University Pharmakoepidemiologic Database
<b>OR</b>	Odds- ratio
<b>Ordinasjon</b>	Forskrivning av et legemiddel. En resept kan inneholde flere ordinasjoner
<b>PDNJ</b>	Pharmakoepidemiologic Prescription Database in Northern Jutland
<b>Peristaltikk</b>	En langsom, bølgende bevegelse i rørformede organer i kroppen (spiserøret, tarmene, egglederne, gallegangen). Oppstår ved en sammentrekning av de glatte muskler i rørveggen like ovenfor det stedet hvor innholdet i røret befinner seg, og en samtidig avslapning av partiet nedenfor. Når dette gjentas trinnvis i en serie, føres innholdet i røret i riktig retning.

<b>Resept</b>	Rekvirering av legemidler til bruk for bestemte personer eller dyr fra personer med rekvireringsrett
<b>RTV</b>	Rikstrygdeverket
<b>Sfinkter</b>	Ringformet lukkemuskel; finnes bl.a. rundt endetarmsåpningen, i overgangen urinblære/urinrør, i gallegangens nederste del og i regnbuehinnen
<b>SLV</b>	Statens legemiddelverk
<b>SPC</b>	Summary of Product Characteristics (preparatomtale)
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>SSB</b>	Statistisk sentralbyrå
<b>Svake/ sterke opioider</b>	Opioider inndeles i svake og sterke med hensyn til deres analgetiske potensialet, svake opioider har lavere analgetisk potensial sammenlignet med sterke opioider
<b>TENS</b>	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator
<b>TPF</b>	Tiltrodd pseudonymforvalter, for Reseptregisteret; SSB
<b>UD</b>	Enhet dose
<b>UDP</b>	Uridin difosfat
<b>Vanedannende legemidler</b>	Legemidler som kan gi rusopplevelse eller eufori, toleranseutvikling og abstinenssymptomer
<b>WHO</b>	Verdens helseorganisasjon

# 1. Innledning

Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister ble opprettet 1. januar 2004. Det inneholder informasjon om alle reseptpliktige legemidler som er ekspedert i alle norske apotek. Reseptregisteret er et viktig verktøy i farmakoepidemiologisk forskning<sup>[1]</sup>. Man har mulighet til å få detaljert statistikk om legemiddelbruk i Norge på individnivå. Legemiddelforbruket til hver enkelt pasient kan følges opp over en tidsperiode og kobles til andre data om de enkelte brukerne<sup>[2]</sup>.

## 1.1. Bakgrunn

Opioidanalgetika er indisert ved akutte sterke smerter. Langvarig bruk av opioider er hovedsaklig indisert ved behandling av sterke kreftrelaterte smerter eller smertetilstander som er knyttet til andre alvorlige grunnsykdommer hos pasienter med forventet kort levetid<sup>[3]</sup>. Bruk av opioider ved behandling av ikke- kreftrelaterte smerter er omdiskutert i retningslinjene i ulike land<sup>[4-10]</sup>. De norske terapianbefalingene sier at opioidbehandling til pasienter som ikke har kreft bør benyttes restriktivt og etter nøye avveining mellom effekt på smertene, pasientens livskvalitet og bivirkningene<sup>[11]</sup>.

Forekomst av bruk av opioidanalgetika er høy og ser ut til å være økende.

Ut i fra norsk salgsstatistikk ser man en økning i det totale salget av opioidanalgetika de siste 10 årene<sup>[12]</sup>.

Farmakoepidemiologiske studier i andre land viser også økning i forbruket av opioider<sup>[13-15]</sup>.

En dansk studie fra 1999- 2003 har vist at opioidforbruket i Danmark har økt med 25,1 % i den undersøkte perioden fra 18,6 DDD/1000 innbyggere/døgn i 1999 til 23,2 i 2003<sup>[15]</sup>.

En annen dansk undersøkelse fra tidsperioden 1993- 1997 har også vist at bruk av opioidanalgetika øker. Den samme undersøkelsen har vist at nesten 80 % av det totale opioidforbruket ikke var relatert til kreft<sup>[14]</sup>.

Tidligere kunnskap om bruk av opioidanalgetika i Norge var hovedsakelig basert på enten salgsstatistikk som bare gir forbruksstatistikk på aggregert nivå, eller tverrsnittstudier som ikke gir mulighet for å følge opp individet over en tidsperiode og inkluderer ofte bare en selektert gruppe av pasienter<sup>[16]</sup>.

Fra Reseptregistret kan vi hente informasjon om hvordan opioidanalgetika brukes i hele den norske befolkningen. Hvilke subgrupper av befolkningen som bruker opioider. Hvor stort forbruket på individnivå egentlig er. Hvordan forbruket til hvert enkelt individ utvikler seg over tid. Og hvem de nye brukerne av opioidanalgetika er.

Hensikten med denne studien er å se på utviklingen av bruk av opioidanalgetika i 2004- 2006 med hensyn til kjønn og alder. Prosjektet vil forsøke å belyse om opioider blir brukt i samsvar med retningslinjene for bruk av slike midler. Siden kodein er det mest brukte opioidanalgetikum i Norge<sup>[17, 18]</sup> vil vi også se nærmere på bruk av kodeinpreparater i den

norske befolkningen med fokus på personer med høyt forbruk av kodein og bruk av benzodiazepiner og karisoprodol blant kodeinbrukere.

## **1.2. Epidemiologi – bruk av opioider hos pasienter med ikke- kreftrelaterte smerter**

Breivik og medarbeidere har gjort en undersøkelse som har vist at 23 % av pasienter med kroniske ikke- kreft relaterte smerter i Europa bruker svake opioider. Andel brukere av sterke opioider blant pasienter med kroniske ikke- kreft relaterte smerter utgjør 5 %. Bruken varierer fra land til land. Bruk av sterke opioider i denne pasientgruppen varierer fra 0 % i Sør Europa til 12- 13 % i Storbritannia og Irland. I Norge ligger andelen brukere av sterke opioider blant personer med kroniske ikke- kreft relaterte smerter på 6 %. I Sverige og Finland er det henholdsvis 3 og 2 %, mens Danmark ligger høyest blant de nordiske land med en andel av brukere på 11 %. Når det gjelder svake opioider ser man mye større variasjoner mellom landene fra 5 % i Israel til 50 % i Storbritannia og Norge. Sverige og Finland har en andel på henholdsvis 36 og 22 %. Danmark ligger lavest med 8 %<sup>[19]</sup>.

En dansk undersøkelse basert på selv rapportering viser at 9 % av pasienter med kroniske ikke – kreft relaterte smerter bruker svake opioider og 3 % bruker sterke opioider<sup>[20]</sup>.

Opioider brukes også ved akutte smertetilstander. 23 % av pasienter som kontakter legevakten på grunn av smerter i USA får opioidanalgetika<sup>[21]</sup>. Hvis man ser på postoperative smerter, var det i USA 82 % av pasientene som har fått en form for smertestillende medikamenter etter operasjon, hvorav 33 % har fått morfin og 23 % har fått kombinasjons preparat av kodein og paracetamol<sup>[22]</sup>.

### **1.2.1. Mest brukte opioidanalgetika**

En tidligere undersøkelse har sett på totalt forbruk av opioider i 7 europeiske land i 2002<sup>[17]</sup>. Den inkluderte både kreft og ikke- kreft pasienter, men sier at behandling av kreftrelaterte smerter bare utgjør en liten andel av det totale opioidforbruket<sup>[17]</sup>.

Kodein i kombinasjonspreparater brukes mest av de svake opioidene i Norge, Finland, Island og Sverige. I Norge står kodein for 82 % av det totale forbruket av svake opioider og for 60 % av det totale opioidforbruket. I Finland står kodein for 57 % av den totale opioidforbruket, mens andelen var lavere i Sverige og lå på 39 %. Når det gjelder Danmark er det tramadol som brukes mest av de svake opioidene. Den utgjør 23 % av det totale opioidforbruket i Danmark. Tramadol er også den svake opioiden som det brukes mest av i Tyskland og Nederland<sup>[17]</sup>.

Blant de sterke opioidene er det metadon som brukes mest i de nordiske landene, men den brukes hovedsakelig ved behandling av opioidavhengighet. Morfin og fentanyl er de mest brukte sterke opioidene i smertebehandling i Norge og Danmark. I Danmark og Finland brukes også en del oxycodon i motsetning til i Norge<sup>[17]</sup>.



## 1.3. Farmakologi

### 1.3.1. Opioidanalgetika

Opioidanalgetika formidler sin smertestillende effekt ved å stimulere opioidreseptorer i det sentrale nervesystemet. Betegnelsen opioider omfatter alle morfinlignende analgetika som bindes til reseptorer i CNS. De øker aktivitet av endogen smertehemming og reverseres av opioid antagonist som for eksempel naloxon. Begrepet opiater er mer begrenset enn opioider og innebærer kun substanser som er derivert i fra opiumsvalmuen<sup>[23]</sup>. Opioidene skiller seg fra hverandre ved å ha ulike farmakokinetiske egenskaper, reseptorspesifisitet og biologisk respons på bindingen til reseptor<sup>[24, 25]</sup>.

#### Opioidreseptorer

Det er tre hovedklasser av opioidreseptorer: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) og delta ( $\delta$ ) reseptorer. De finnes i nerveceller som har med de smertehemmende mekanismene i CNS å gjøre<sup>[25, 26]</sup>. Stimulering av de ulike reseptorene gir forskjellige effekter.

$\mu$ -reseptorer finnes hovedsakelig i smertemodulerende områder av hjerner. Disse reseptorene har hovedansvar for den analgetiske virkningen av opioider<sup>[26, 27]</sup>. De er også knyttet til en del uønskede effekter som respirasjonsdemping, eufori, sedering og avhengighet<sup>[24]</sup>. De fleste opioidanalgetika er  $\mu$ -reseptor agonister. Morfin, som er standard- medikamentet som de andre opioidene sammenlignes med, er en  $\mu$ -reseptor- agonist<sup>[24]</sup>.

$\kappa$ -reseptorer er ansvarlige for den analgetiske virkningen på spinalt nivå, samt sedering og dysfori perifert<sup>[24]</sup>.

$\delta$ -reseptorer er knyttet til en liten analgetisk effekt og er mest ansvarlig for de perifere virkningene av opioider<sup>[24]</sup>.

Noen opioider virker også på sigma ( $\sigma$ ) reseptorer. De regnes ikke som opioidreseptorer, siden de ikke kan blokkeres av en opioidantagonist som naloxon. Stimulering av disse reseptorene kan være ansvarlig for enkelte bivirkninger som dysfori og hallusinasjoner<sup>[24]</sup>.

#### Endogene opioider

I CNS finnes også endogene opioider: enkefaliner, dynorfiner og  $\beta$ -endorfiner. Enkefaliner og  $\beta$ -endorfiner virker hovedsaklig på  $\mu$ - og  $\delta$ -reseptorer, mens dynorfiner bindes til  $\kappa$ -reseptorer<sup>[26]</sup>. Endogene opioider har analgetisk effekt og andre fysiologiske funksjoner, men er ikke tilgjengelige som legemidler<sup>[23]</sup>.

## Klassifisering av opioider

Opioidene deles inn i rene agonister, partielle agonister/antagonister og rene antagonister, avhengig av hvilken biologisk respons bindingen til reseptoren gir<sup>[24]</sup>.

Rene agonister gir maksimal biologisk respons. Morfin og morfinlignende legemidler hører under denne gruppen. De har høy affinitet til  $\mu$ -reseptorer og lavere affinitet til  $\kappa$ - og  $\delta$ -reseptorer<sup>[24]</sup>.

Partielle agonister oppnår ikke maksimal biologisk respons. Høyere doser av en partiell agonist enn anbefalt, kan medføre at legemidlets antagonistiske egenskaper øker og den smertestillende effekten avtar, samtidig som bivirkningene øker. Pentazosin og buprenorfin hører under denne gruppen<sup>[25]</sup>.

Rene antagonister som naloxon blokkerer effekten av opioider. De har ingen effekt på personer som ikke har fått opioider<sup>[24]</sup>.

Opioider deles inn i svake og sterke med hensyn til deres analgetiske potensial. Svake opioider har lavere analgetisk potensial sammenlignet med sterke opioider.

**Tabell 1: Klassifisering av opioidanalgetika (substanser som markedsføres i Norge per november 2007) fordelt på sterke og svake opioider samt agonister og partielle agonister.**

Kilde: <http://www.legemiddelhandboka.no> (per 20.11.2007)

	<b>Agonister</b>	<b>Partielle agonister/antagonister</b>
<b>Svake</b>	Dekstropropoksyfen Kodein Tramadol	
<b>Sterke</b>	Fentanyl Hydromorfon Ketobemidon Metadon Morfin Oksykodon Petidin	Buprenorfin

I dataene fra reseptregisteret finnes det også to svake opioider som ikke er markedsført i Norge. Det er Pentazosin (N02A D01) og Dihydrokodein (N02A08), som henholdsvis er en partiell agonist og en agonist.

## Cellulær virkningsmekanisme

Opioidanalgetika formidler sine analgetiske effekter via opioidreseptorer. Opioidreseptorer er koblet til G-proteiner som inhiberer adenylat cyclase og reduserer innholdet av intracellulær cAMP.  $K^+$  kanaler åpnes og spenningsmedierte  $Ca^{2+}$  kanaler lukkes. Dette fører til at utstrømningen av  $K^+$  øker og innstrømningen av  $Ca^{2+}$  i nevronet reduseres. Dette resulterer i hyperpolarisering av cellen. Et hyperpolarisert nevron krever kraftig stimulering for å utløse en depolarisering. Dermed reduseres frigjøringen av transmittersubstans i synapsene mellom

afferente nerver som formidler en smerteimpuls. Det fører til at færre smertestimuli når frem til det somatiske området der smerten oppleves<sup>[24, 27]</sup>.

Opioidanalgetika har en del andre farmakologiske effekter både perifert og sentralt i tillegg til deres smertestillende virkning. Disse effektene er hovedsakelig uønskede.

## **Farmakodynamikk**

### **Virkninger på CNS:**

- **Respirasjonsdepresjon:** Opioider medfører respirasjonsdepresjon ved å påvirke respirasjonssenteret i hjernestammen og dermed reduserer senterets følsomhet for karbondioksid<sup>[24]</sup>. Smerte stimulerer respirasjonssenteret og vil derfor motvirke den respirasjonshekkende effekten til opioider<sup>[25]</sup>.
- **Kvalme og brekninger:** Alle opioider kan gi kvalme og brekninger. Det skjer sannsynligvis gjennom tre mekanismer:
  - Stimulering av kjemoreseptorsonen («kvalmesenteret») nær 4. ventrikel i den forlengede marg.
  - Overfølsomhet for impulser fra likevektsapparatet.
  - Hemning av peristaltikken i gastrointestinaltrakt med påfølgende ventrikelretensjon, refluks og obstipasjon<sup>[25]</sup>.
- **Hostedempende effekt:** Opioider demper aktivitet i hostereflekssenteret<sup>[28]</sup>.
- **Sedasjon:** Opioider virker sederende ved oppstart av behandlingen<sup>[25]</sup>.
- **Pupillekonstriksjon:** Dette skyldes stimulering av det parasympatiske nervesystemet<sup>[24]</sup>.
- **Eufori og dysfori**

### **Virkninger på gastrointestinaltrakt**

Opioider hemmer sekresjon og peristaltikk i gastrointestinaltrakt og gir økt kontraksjon av sfinktere. Dette medfører munntørrehet og refluks-dyspepsi, samt reduksjon av ventrikkeltømmingen og motiliteten. Tonus i den glatte muskulaturen i magetarmkanalen øker. Dette fører til obstipasjon ved at passasjen av føde gjennom magetarmkanalen forlenges. I tillegg øker opioider trykket i galle- og urinveiene, dette kan medføre magesmerter<sup>[25]</sup>.

### **Urinretensjon**

Opioidanalgetika øker frisettingen av antidiuretisk hormon og bidrar til reduksjon av urinvolumet<sup>[24]</sup>.

## **Virksomheter på det kardiovaskulære systemet**

De fleste opioidanalgetika gir en perifer vasodilatasjon og inhibering av baroreseptorreflekser. Dette fører til hypotensjon. Ved nedsatt bevissthet og økt intrakranielt trykk, kan karbondioksid hoppe opp på grunn av respirasjon demping induisert av legemidlet. Dette gir cerebral vasodilatasjon og dermed økt cerebrosjinalt trykk<sup>[25]</sup>.

## **Andre opioidvirkninger**

Ved langvarig bruk kan opioidanalgetika svekke immunforsvaret. Det kan også påvirke det endokrinologiske systemet og medføre blant annet nedsatt testosteron produksjon.

Kronisk bruk kan resultere i toleranseutvikling. Doseøkning kan være nødvendig som igjen kan føre til flere doseavhengige bivirkninger, spesielt med hensyn til gastrointestinale bivirkninger<sup>[25]</sup>.

Ved opioidbruk over 14 dager kan pasienten oppleve abstinenser ved rask avslutning av behandlingen<sup>[25]</sup>.

Forskjeller og likheter i farmakologiske egenskaper til de ulike opioider kan forklares med at opioider har ulike reseptorspesifisitet og responsbinding til reseptor. Det foreligger også individuelle forskjeller i virkninger og bivirkninger mellom pasienter. Dette kan skyldes at det er individuelle forskjeller i reseptor populasjoner. Dette kan utnyttes klinisk ved å bytte fra et opioid til et annet når smertelindringen avtar og bivirkningene øker<sup>[11]</sup>.

## **Farmakokinetikk og metabolisme**

Opioidanalgetika har ulike farmakokinetiske egenskaper.

De absorberes nesten fullstendig, men det er store forskjeller med hensyn til hvor stor andel av virkestoffet som gjennomgår første passasje metabolisme. Dermed er det store forskjeller i peroral biotilgjengelighet av stoffer.

Den perorale biotilgjengeligheten til morfin er 30-50 % ved inntak av vanlige tabletter og 10-50 % ved depottabletter, mens tramadol har ca 70 % biotilgjengelighet ved tilførsel av vanlige tabletter og 85-90 % ved depottabletter<sup>[25]</sup>.

Det er også store effektforskjeller ved peroral og parenteral tilførsel av legemidlet på grunn av førstepassasjemetabolisme. Opioider er mindre potente ved oralt inntak enn ved injeksjon.

Gjennomsnittlig halveringstid av opioider er 3-6 timer.

Opioider metaboliseres i leveren, vanligvis ved konjugering<sup>[24]</sup>.

### **1.3.2. Morfin metabolisme**

Morfin metaboliseres hovedsakelig ved konjugering med co-substratet uridin difosfat (UDP)-glucuronsyre. Prosessen blir katalysert av en UDP glucuronyltransferase. Dette fører til dannelse av to hovedmetabolitter til morfin: morfin-3-glukuronid (M3G) og morfin-6-

glukuronid (M6G) avhengig av om denne prosessen finner sted på den 3. eller 6. karbonposisjonen.

44–55 % av en morfindose omdannes til M3G, 9–10 % til M6G, og 8–10 % skilles ut uforandret i urin<sup>[29]</sup>.

M6G har høy affinitet til  $\mu$ -reseptorer og er et mer potent analgetikum enn morfin. M6G viser seg også å ha mindre opioidrelaterte bivirkninger sammenlignet med morfin. Terapeutisk bruk av M6G som alternativ til morfin er under kliniske utprøvinger<sup>[30]</sup>.

M3G har lav affinitet for  $\mu$ -reseptorer. Den har ingen smertestillende virkning og kan muligens virke som morfin antagonist. I tillegg kan den være ansvarlig for enkelte bivirkninger og spille inn på toleranseutviklingen av morfin<sup>[27, 29]</sup>.

### 1.3.3. Kodein

Kodein er et morfinderivat med analgetisk, antitussiv og en viss sedativ effekt<sup>[25]</sup>.

Navnet kodein kommer fra kodeia, det greske ordet for valmuekapsel. Isolering av kodein fra råopium ble først beskrevet av den franske kjemikeren Pierre-Jean Robiquet i 1833.<sup>[31]</sup>

#### Virkningsmekanisme

Kodein har rundt 300 ganger lavere affinitet enn morfin til  $\mu$ -reseptoren, som medierer hoveddelen av den analgetiske effekten<sup>[32]</sup>.

Den analgetiske virkningen til kodein skyldes hovedsakelig CYP2D6-mediert metabolisme ved O-demetylering til morfin<sup>[25, 31]</sup>.

Ca. 7 - 10 % av norsk og vesteuropeisk befolkning har mutasjoner i CYP2D6-genet som medfører at enzymet ikke er aktivt<sup>[31]</sup>. Dette er genetisk betinget<sup>[25]</sup>. Kodein gir liten analgetisk effekt hos individer med lav CYP2D6-aktivitet. Kodein påvirker ikke respirasjon, pupillestørrelse og psykomotorikk hos de som ikke er i stand til å danne morfin fra kodein<sup>[31]</sup>.

#### Farmakokinetikk og metabolisme

Kodein absorberes nærmest fullstendig. Biotilgjengeligheten varierer mellom 40 % og 80 %. Kodein har høy fettløselighet og passerer blod-hjerne-barrieren lett. Dermed oppstår det raskt likevekt mellom plasmakonsentrasjon og konsentrasjon i cerebrospinalvæsken.

Plasmahalveringstiden i eliminasjonsfasen er 2 - 6 timer<sup>[31]</sup>.

Rundt 90 % av alt kodein metaboliseres i leveren, mens resten skilles ut uendret i urin.

Kodein metaboliseres i leveren på tre ulike måter, glukuronidering, N-demetylering og O-demetylering. Glukuronidering er dominerende. Kodein omdannes ved N-demetylering til den inaktive metabolitten norkodein via enzymet CYP3A4, og til den aktive metabolitten morfin ved O-demetylering via CYP2D6<sup>[31]</sup>.

I Norge brukes kodein mest i kombinasjonspreparater med paracetamol.

Kombinasjonspreparatene med kodein og paracetamol har både den sentrale analgetiske effekten til kodein samt den perifere og sentrale analgetiske effekten til paracetamol<sup>[33]</sup>. Brukt

alene er kodein et lite effektivt analgetikum og terapigevinsten ved å legge kodein til paracetamol anses som liten og forbigående<sup>[31]</sup>. Kodein finnes også i kombinasjonspreparat med acetylsalisylsyre eller fenazon<sup>[33]</sup>.

#### **1.4. Toleranseutvikling, avhengighet og misbruk ved bruk av opioidanalgetika**

Alle opioidanalgetika har vanedannende egenskaper. Vanedannende legemidler er legemidler som kan gi rusopplevelse eller eufori, toleranseutvikling og abstinenssymptomer<sup>[34]</sup>.

Som følge av langvarig bruk av vanedannende legemidler kan legemiddelavhengighet forekomme. Det innebærer både fysiske og psykiske faktorer. Fysisk avhengighet er assosiert med abstinenser og er knyttet til toleranseutviklingen. Psykisk avhengighet er karakterisert som en sterk følelse av behov for inntak av legemidlet. Fysiske symptomer varer vanligvis i noen dager mens psykisk avhengighet kan vare i flere måneder eller år<sup>[24]</sup>.

Toleranseutvikling innebærer at ved langvarig bruk av legemidlet får pasienten redusert effekt av den samme dosen som innledningsvis ga god effekt. Man må derfor øke dosen for å beholde den smertestillende effekten av opioidanalgetikum over tid. Samtidig øker faren for doseavhengige bivirkninger og utvikling av avhengighet<sup>[24, 25]</sup>.

Toleranseutviklingen ved bruk av opioider utvikles fort. Dette gjelder både svake og sterke opioider, men i varierende grad<sup>[24]</sup>.

Mekanismen for toleranseutviklingen er knyttet til opioidreseptor ligander uansett hvilken reseptor de virker på. Krysstoleranse kan utvikles mellom opioidene som virker på samme reseptor og ikke mellom legemidlene som virker på forskjellige reseptorer<sup>[24]</sup>.

Abstinens kan oppstå ved dosereduksjon eller seponering av legemidlet. Ved bruk av opioidanalgetika over 14 dager, må seponeringen skje gradvis for å unngå abstinenser. Vanlige abstinenssymptomer er uro og angst. Pasienten kan få kraftige symptomer som nasal og lakrimal sekresjon, kort og rask respirasjon, svetting, dilaterte pupiller og økt smerte. Takykardi, tremor, kvalme, brekninger og diaré kan også forekomme<sup>[25, 34]</sup>. Dette forekommer i ulike grad ved bruk av alle opioider.

Opioidanalgetika har ulike avhengighetsskapende egenskaper.

Kodein, pentazosin og buprenorfin viser seg i mindre grad å forårsake fysisk og psykisk avhengighet sammenlignet med de andre opioidene<sup>[24]</sup>.

Risikoen for psykologisk avhengighet øker ved opioidbehandling som gir raske endringer i CNS og plasmakonsentrasjonen, noe som ses ved preparater eller administreringsformer som gir raskt innsettende effekt, kortvarig og raskt avtagende virkning<sup>[11]</sup>.

Langtidsvirkende  $\mu$ -reseptor agonist som metadon kan brukes for å behandle abstinenssymptomer<sup>[24]</sup>.

Legemiddelmisbruk defineres som varig eller periodevis bruk av vanedannende legemidler uten medisinsk indikasjon, der hensikten er å oppnå ruseffekt, regulere bivirkning eller forsterke virkning av annet misbruk<sup>[34]</sup>.

En studie fra USA viser at 2 % av de som har brukt opioider i minst 3 måneder per år over lang tid, mot kroniske ikke- kreft relaterte smerter, har fått diagnostisert opioidmisbruk. Samme studie viser at personer som er avhengige av ikke- opioide vanedannende legemidler, samt personer med mentale helseforstyrrelser har høyere risiko for å utvikle opioidavhengighet og bli misbrukere. Risikoen var også høyere blant de som har brukt opioider i mer enn 211 dager per år enn blant de som har brukt de sjeldnere. Alder er også en disponerende faktor. Unge voksne har høyere risiko for å bli misbrukere. Menn er mer utsatt for å bli misbrukere enn kvinner<sup>[35]</sup>.

## 1.5. Smerter

*International Association for the Study of Pain (IASP)* definerer smerte som en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse, som opptrer i sammenheng med vevsskade eller truende vevsskade, eller blir beskrevet som om den skyldtes vevsskade<sup>[36]</sup>.

### 1.5.1. Klassifisering av smerter

Smerter deles inn i fire grupper:

- 1. Nociseptive smerter** er forårsaket av vevsskade og vevsirritasjon som aktiverer smertereseptorer (nociseptorer). Denne typen smerte kan ha somatisk eller visceral opprinnelse. Nociseptive smerter av somatisk opprinnelse oppstår som oftest i hud og bindevev, mens smerter med visceral opprinnelse har en upresis lokalisering.
- 2. Nevropatiske smerter** er forårsaket av skade eller dysfunksjon i perifere eller sentrale deler av nervesystemet
- 3. Psykogene smerter** er smerter som kan forekomme ved psykiatrisk sykdom uten sikker somatisk smerteårsak.
- 4. Idiopatiske smerter** er smerter som man ikke forstår årsak eller mekanismer for<sup>[25, 33]</sup>.

Smerter deles også inn i akutte og kroniske.

Akutte smerter kan defineres som smerte som blir forårsaket av skadelig stimulering, forårsaket av en skade eller en sykdomsprosess. Disse smertene er vanligvis nociseptive. Nociseptive smerter hjelper til å oppdage, lokalisere, og begrense vevsskade. Akutte smerter har en viktig signalfunksjon ved å gjøre en oppmerksom på skaden. Den har også en beskyttende funksjon ved å redusere aktivitet slik at en skade ikke forverres. Disse smertene

er ofte gunstige under tilhelingsprosessen. Når normal tilheling er oppnådd etter ca. 3 måneder, har ikke smerten lenger noen positiv funksjon.

De mest vanlige former for akutte smerter er posttraumatiske og postoperative smerter, også smerter som er knyttet til en akutt medisinsk sykdom.

Når smerter ikke går over på grunn av unormal tilheling eller ikke-adekvat medikamentell behandling, blir smertene kroniske<sup>[25, 37]</sup>.

Kroniske smerter kan defineres som smerter som varer ut over et vanlig sykdomsforløp av en akutt sykdom eller ut over en normal tilhelingsperiode, denne perioden kan variere fra 3 til 6 måneder<sup>[25, 38]</sup>.

Kroniske smerter kan være nociseptive, nevropatiske, eller blandet.

De vanligste former av kroniske smerter er knyttet til muskel- og skjelettsykdommer, revmatiske tilstander, nevropatiske smerter etter kirurgiske inngrep eller skader, strålebehandling eller annen kurativ kreftbehandling og etter nevrologiske sykdommer eller skader i det sentrale eller perifere nervesystem. Langvarige smertetilstander er vanligvis sammensatte og kompliserte og er ofte assosiert med fysiske og psykososiale problemer<sup>[25, 37]</sup>.

## 1.5.2. Epidemiologi – smerter hos ikke- kreft pasienter

### Kroniske smerter

Kroniske smertetilstander er svært vanlige. 20–30 % av pasienter i primærhelsetjenesten, søker lege på grunn av smerter<sup>[11]</sup>. Nesten 40 % av de som oppsøker lege på grunn av smerter har hatt smerter lengre enn tre måneder. Langvarige smertetilstander er hyppigst hos pasienter i slutten av 50-årsalderen. Smertetilstandene domineres av muskel- skjelettdiagnoser, ledd-, nakke- og rygg smerter<sup>[11]</sup>.

I en undersøkelse som omfattet 15 europeiske land og Israel var målet blant annet å finne ut hvor stor forekomsten av kroniske smerter i befolkningen var, forekomsten varierte fra 12 % i Spania til 30 % i Norge. Norge lå høyest av alle land som ble undersøkt, men Italia og Polen hadde også høy forekomst av smerter. Italia hadde tillegg store regionale forskjeller, fra 32 % i nord mot 22 % i den sørlige delen av landet. De andre nordiske landene hadde betraktelig lavere forekomst av kroniske smerter enn Norge, Danmark lå på 16 %, mens Sverige og Finland hadde henholdsvis 18 % og 19 %<sup>[19]</sup>.

En norsk studie basert på Helseundersøkelsen i Nord- Trøndelag 2 (HUNT 2) har sett på forekomst av kroniske muskel- og skjelettsmerter i befolkningen av Nord-Trøndelag.

Kroniske muskel- og skjelettplager som var definert som smerter/ubehag i minst 3 måneder siste året, forekom hos totalt 45 % av deltakerne og var mer utbredt hos kvinner (49 %) enn hos menn (40 %)<sup>[39]</sup>.

En dansk undersøkelse viser en prevalens av kronisk smerte på 19 %. Denne studien viser også at det er høyere forekomst blant kvinner enn blant menn og at forekomsten øker med økende alder, prevalensen av smerter blant personer over 67 år lå på 29 %<sup>[20]</sup>.

En annen oversiktsartikkel viser en variasjon i forekomst av kroniske smerter fra 2 % til 40 %<sup>[40]</sup>.



## Akutte smerter

Akutte smerter blir det vanskeligere å definere med hensyn på hva som er årsaken til smerten og smertens varighet. Derfor er det vanskelig å si noe generelt om forekomsten av denne typen smerte. Hvis man for eksempel ser på akutte postoperative smerter, viser en undersøkelse i USA at 80 % opplever akutte smerter etter et kirurgisk inngrep<sup>[22]</sup>.

En annen undersøkelse viser at 42 % av legevakt besøkene i USA er smerte relaterte<sup>[21]</sup>.

### 1.5.3. Behandling av smerter

Målet med all smertebehandling er som regel både å lindre smerter og bedre funksjonsnivå og livskvalitet til pasienten. Valg av behandling avhenger av smertetype, situasjon og pasienten selv. Det kan ofte være aktuelt å kombinere medikamentell og ikke-medikamentell behandling.

Norsk legemiddelhåndbok<sup>[25]</sup> gir en oversikt av smertebehandling. Den norske legeforeningen har utarbeidet retningslinjer for smertebehandling i Norge<sup>[3]</sup>. Bruk av opioider ved kroniske smerter omtales i terapianbefalingene<sup>[11]</sup>.

Første trinn ved medikamentell smertebehandling er ikke opioid analgetika. Paracetamol er første valg ved svake og moderate smerter. Den smertestillende virkningen av paracetamol kan forsterkes og forlenges med et ikke steroid antiinflammatorisk middel (NSAID) i tillegg. Først når en slik kombinasjon er utilstrekkelig, er det aktuelt å legge til et opioid<sup>[25, 41]</sup>. Det er godt dokumentert at kombinasjon av kodein og paracetamol har god effekt ved moderate til sterke akutte smerter<sup>[31]</sup>.

Akutte og kroniske smerter behandles ulikt. Akutte smerter er vanligvis selvbegrenset og responderer godt på medikamentell behandling i løpet av noen dager eller uker. Pasienter med kroniske smerter har ofte et mer sammensatt sykdomsbilde. Psykiske og sosiale faktorer vil ofte påvirke smerteopplevelsen, derfor bør behandling være rettet mot både fysiske og psykiske faktorer. Mange av pasientene med kroniske smerter oppnår ikke fullstendig smertefrihet. I slike tilfeller må behandlingen være rettet mot å oppnå best mulig smertelindring.

Ved kroniske smerter kan en også forsøke ikke-medikamentell behandling som fysioterapi, stimuleringsteknikker, som triggerpunktbehandling, TENS og akupunktur, psykoterapeutiske teknikker, avspenning, hypnose, mestringsgruppe eller psykiatrisk behandling<sup>[3, 25, 42]</sup>.

## 1.6. Terapi anbefalinger for bruk av opioidanalgetika ved kroniske ikke-kreftrelaterte smerter i Norge og andre land

### 1.6.1. Terapi anbefalingene i Norge

Ved forskrivning av opioider skal en nøye overveie terapeutiske fordeler mot ulemper. Samme overveielse av indikasjon og risiko/nytte bør gjelde for svake og sterke opioider.

Kriterier for oppstart av behandlingen med sterktvirkende opioidanalgetika ved langvarige ikke- kreft relaterte smerter:

- Definert diagnose og smertemekanisme.

Når et behandlingsforsøk med sterke opioider overveies, skal årsaken til smertene være kjent. Opioider har god effekt på nociseptive smerter og dårligere effekt på nevrologiske smerter. En klinisk smerteanalyse skal ha påvist nociseptiv smerte og utelukket smerte av ukjent årsak og/eller smerte hvor det er betydelig samspill med psykiske faktorer.

- Smerten skal være opioidfølsom, det vil si opioider skal gi smertelindring uten vesentlige bivirkninger.
- Betydelig smerterelatert reduksjon i funksjon, aktivitet og livskvalitet.
- Andre (mindre risikofylte) behandlinger skal ikke ha gitt tilfredsstillende smertelindring.
- Kausal behandling bedømmes som ikke mulig.
- Pasienten bør ha vært vurdert ved en multidisiplinær smerteklinikk.
- Risiko for misbruk skal være vurdert som liten.

Behandling av smerter med sterke opioider som en del av palliativ behandling av alvorlig kronisk sykdom kan skje etter liknende prinsipper som ved kreftrelaterte smerter.

Det er ofte mulig å kombinere opioider med analgetika som virker via andre mekanismer, som for eksempel i kombinasjon med NSAID eller paracetamol. Kombinasjon med trisykliske antidepressiva og/eller antiepileptika er aktuelt hos pasienter med nevrologiske smerter. Dette kan redusere dosebehov for opioid og dermed reduseres risikoen for opioidrelaterte bivirkninger.

Ved behandling av langvarig ikke-kreftrelatert smerte med sterke opioidanalgetika er det viktig å bruke et medikament og en administrasjonsform som gir langsomt innsettende, langvarig, jevn smertelindrende effekt som avtar langsomt (Slow release- formuleringer eller opioid med lang elimineringshalveringstid).

Injeksjonsbehandling og kortvirkende opioidformuleringer bør unngås ved langtidsbehandling, på grunn av at risikoen for psykologisk avhengighet øker ved opioidbehandling som gir raske endringer i CNS og plasmakonsentrasjonen<sup>[11]</sup>.

I mars 2008 kom det en oppdatering av terapi anbefalingene for bruk av opioider ved kroniske ikke- kreft relaterte smerter utgitt i 2002.

De nye terapianbefalingene<sup>[5]</sup> tar i tillegg for seg bruk av svake opioidanalgetika ved langvarig smertebehandling og bruk av andre vanedannende legemidler sammen med opioidbehandlingen.

De nye terapianbefalingene gir følgende råd angående bruk av svake opioider<sup>[5]</sup>:  
Svake opioider som de sterke kan fungere tilfredsstillende ved langvarig behandling av smerter når alle andre aktuelle behandlingstiltak ikke fører fram.

- En moderat og konstant dose med kortvirkende, svake opioider som ikke overskrider en minste døgnekontinuerlig dose på 120 mg kodein eller 150 mg tramadol per døgn, er akseptabelt.
- Alarmklokker bør ringe dersom daglig dose er i ferd med å overstige 120 mg kodein eller 150 mg tramadol per døgn.
- Ved døgnekontinuerlige doser må det forventes samme typer bivirkninger og risiko for problematisk opioidbruk og toleranseutvikling av de svake som av de sterke opioidene.
- Hvis forskrivningen av svake opioider skal økes ut over 120 mg kodein eller 150 mg tramadol per døgn, må de samme overveielserne gjøres som hvis man velger å skifte over til lengevirkende, sterke opioidpreparater.
- Det er trolig minst risiko for problematisk opioidbruk og iatrogen påført feilbruk når daglig totaldose er lavest mulig og når pasienten får en langsomt innsettende, jevn, langvarig og gradvis avtagende opioidvirkning.
- Når man står overfor relativt nyoppståtte og konkrete smertetilstander som med sikkerhet kan forventes å bli sterke og vedvarende, og ikke- opioidanalgetika har utilstrekkelig effekt, kan det mest hensiktsmessige være å starte direkte med lengevirkende, sterke opioider i stedet for kortvirkende svake.

Angående bruk av andre vanedannende legemidler samtidig med opioider sier de nye retningslinjene at pasienter som starter på et standardisert opioidregime, bør seponere annen vanedannende medikasjon, eventuelt med unntak av sovemedisin<sup>[5]</sup>.

### **1.6.2. Terapianbefalingene i andre land**

De fleste land har retningslinjer om hvordan opioidanalgetika skal brukes ved behandling av ikke- kreft relaterte smerter.

Norge og Sverige hadde inntil nylig (mars 2008) felles terapianbefalinger for bruk av opioider ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter. Terapianbefalingene fra 2002 var utarbeidet i samarbeid mellom det svenske Läkemedelsverket og det norske Statens legemiddelverk.

I de danske retningslinjene for smerte behandling<sup>[8]</sup> og veiledning om bruk av vanedannende legemidler<sup>[7]</sup> står det følgende angående opioidbruk ved ikke- kreft relaterte smerter. Det bør være stor tilbakeholdenhet ved bruk av opioider til ikke- kreft pasienter. Kompliserende

forhold av psykologisk/psykiatrisk og sosioøkonomisk karakter vil ofte være en integrert del av den kroniske smertetilstanden. Ved smerter av somatisk og visceral opprinnelse kan opioidanalgetika brukes i tillegg til ikke opioid behandling. Svake opioider skal brukes ved lette smerter. Ved sterke smerter skal sterke opioider brukes. Ved kombinasjonsbehandling av paracetamol og NSAID skal en av delene seponeres ved tillegg av et opioid<sup>[7, 8]</sup>.

Generelt i de nordiske terapianbefalingene for pasienter med kroniske smerter ikke-relaterte til kreft anbefales det å tilpasse behandlingen til hver enkelt person. Det skal foretas en nøye vurdering av nytte og risiko forhold før oppstart av behandlingen, med hensyn til fare for avhengighet, misbruk og bivirkninger. Depotformuleringene skal benyttes fremfor kortidsvirkende opioider<sup>[9]</sup>.

Hovedpunkter i de amerikanske terapianbefalingene er at opioidbehandling kan vurderes når andre typer behandling var prøvd uten tilfredsstillende effekt. Medisinsk historie til pasienten skal være kjent og fysisk undersøkelse bør foretas før eventuell oppstart av behandlingen. Det skal være en god forståelse mellom lege og pasient om effekt og risikofaktorer ved langvarig opioidbruk og enighet om behandlingsmål. Tverrfaglig vurdering skal foretas hvis dette er mulig. Pasienten må følges regelmessig opp med hensyn til bivirkninger, avhengighet og misbruk, samt om behandlingsmålene er oppnådd. Ikke- opioid tilleggsbehandling skal brukes om mulig. Doseringen bør tilpasses til maksimal analgetisk effekt i forhold til minst mulig bivirkninger<sup>[6, 10]</sup>.

Felles for terapianbefalingene i ulike land er at opioider bør brukes restriktivt. Oppstart av opioidbehandling er en individuell vurdering i tilfeller hvor ikke- opioid smertebehandling ikke gir tilfredsstillende effekt. Vurderingen må foretas ut i fra pasientens fysiske og psykiske tilstand og risiko for misbruk. Smertene må være opioidfølsomme og årsaken til smertene bør være kjent. Langtidsvirkende depotpreparater bør velges fremfor kortidsvirkende opioider. Doseringen bør være vurdert ut i fra maksimal analgetisk effekt og bivirkningsrisiko. Pasienten bør følges nøye opp. Opioidbehandling bør ikke være livsvarig<sup>[6]</sup>.

## **1.7. Ulike datakilder for legemiddelstatistikk i Norge**

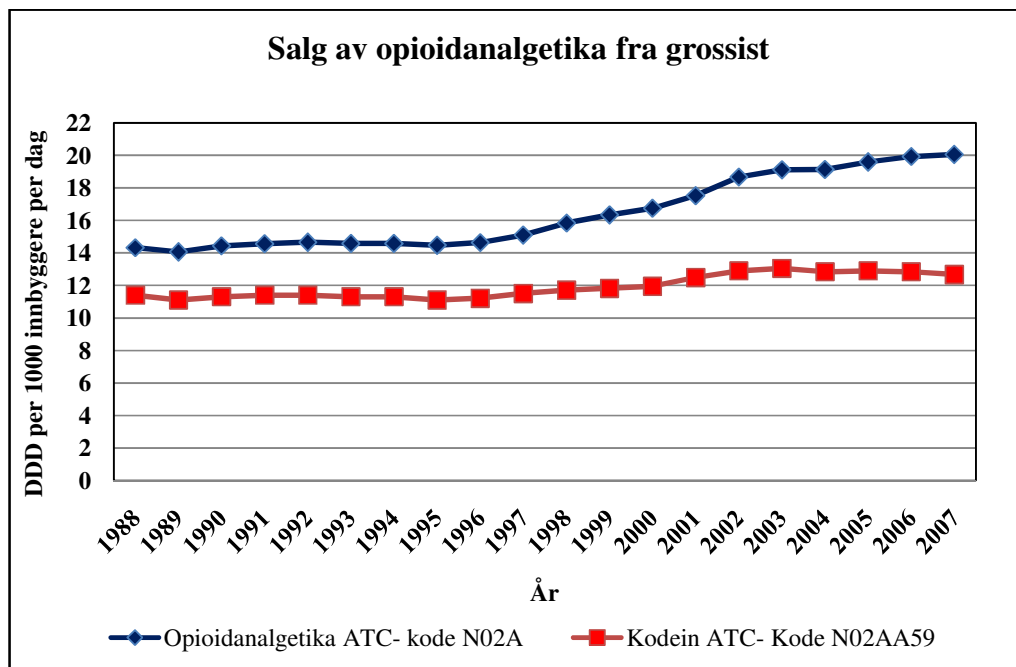
### **1.7.1. Legemiddelgrossist statistikk – salgstatistikk av opioidanalgetika fra grossist**

Fra 1977 har det vært utgitt en årlig publikasjon med nasjonal statistikk over legemiddelsalget basert på data fra grossister i Norge. Grossiststatistikk gir en aggregert informasjon om salg av reseptfrie og reseptpliktige legemidler til apotek, sykehus, sykehjem og dagligvare i kroner og definerte døgndoser<sup>[18]</sup>.

Statistikken er hjemlet i Forskrift om grossistvirksomhet med legemidler; vedtatt 21. desember 1993<sup>[43]</sup>.

Denne typen statistikk gir en god oversikt over totalomsetningen av legemidler i Norge, men inneholder ingen informasjon på individnivå.

I figur 1 ser man utvikling over totalsalget av opioidanalgetika og kodein i løpet av de siste 20 årene. Kodein N02AA54 viser seg å være det mest solgte opioidanalgetikum i Norge. Ut fra salgsstatistikken ser man en økning i det totale salget av opioidanalgetika N02A etter 1996.



Figur 1: Statistikk over total salget av opioidanalgetika N02A og kodein N02AA59 fra grossist i perioden 1988- 2007 oppgitt i antall definerte døgndoser per 1000 innbyggere per dag.

Kilde: Nasjonalt folkehelseinstitutt, Grossiststatistikk.

### 1.7.2. Reseptregisteret

Det nasjonale reseptbaserte legemiddelregisteret ble opprettet i Norge 1. januar 2004. Det dekker hele den norske befolkningen på 4,7 millioner mennesker.

Bakgrunnen for etableringen var at på slutten av 1990-tallet ble det fra flere hold pekt på mangelen på data om legemiddelbruk, og for å bedre datatilgangen, ble det foreslått å bygge opp en individbasert reseptstatistikk<sup>[44]</sup>. Det ble også registrert stadig flere nye potente legemidler i Norge på grunn av EØS-avtalen.

Reseptregisteret inneholder opplysninger om alle reseptpliktige legemidler som er ekspedert i alle norske apotek til individuelle pasienter som bor utenfor institusjoner. Alle resepter og rekvisisjoner som er utlevert fra apotek, registreres uavhengig av om det er et legemiddel til pasient, dyr, forskrivers egen praksis, sykehjem, sykehus, skip eller forskning. Det finnes ikke data om bruk av reseptfrie legemidler eller legemiddelbruk på sykehus og sykehjem på individnivå.

Reseptregisteret er et sentralt helseregister og det er ikke anledning til å reservere seg mot registrering. Det er hjemlet i Helseregisterloven og regulert i Forskrift om innsamling og

behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret); vedtatt 17. oktober 2003<sup>[45]</sup>.

Innsamling av data fra apotek foregår månedlig. Folkehelseinstituttet er ansvarlig for databehandlingen.

Registeret inneholder bare informasjon som direkte eller indirekte fremkommer av reseptene<sup>[45]</sup>.

Opplysningene som inngår i registeret er:

- Personopplysninger om legemiddelbruker: pseudonym, kjønn, fødselsår, bostedskommune
- Personopplysninger om rekvirent: pseudonym, alder, kjønn, spesialitet
- Apotek konsesjonsnummer
- Legemiddelopplysninger: varenummer, antall pakninger, forskrevet dosering (hvis angitt), refusjonspunkt (hvis angitt), evt. substitusjon med annet preparat enn forskrevet
- Prisopplysninger: utsalgspris, evt. egenandel og gebyrer
- Utleveringskategori<sup>[44]</sup>.

Det er ikke krav om diagnosekode. Refusjonspunktet kan fremstå som en grov diagnosekode for enkelte legemidler med dagens refusjonsordning. Ny blåreseptforskrift er vedtatt av Helse- og omsorgsdepartementet trådte i kraft 3. mars 2008<sup>[46]</sup>.

Formålet med Reseptregisteret er å samle inn og behandle data om legemiddelbruk hos mennesker og dyr for å:

- Kartlegge forbruket i landet og belyse endringer over tid
- Fremme og gi grunnlag for forskning og utredning for å kunne belyse positive og negative effekter av legemiddelbruk
- Gi myndighetene et statistisk grunnlag for kvalitetssikring av legemiddelbruk og overordnet tilsyn, styring og planlegging
- Gi legemiddelrekvirenter et grunnlag for internkontroll og kvalitetsforbedring<sup>[45]</sup>.

Reseptregisteret er det første pseudonyme helseregister som er opprettet i Norge. Personens navn er enveis kodet, slik at det ikke er mulig å finne tilbake til navnet på den som er registrert. Hver person får et pseudonym. Dermed kan man følge legemiddelbruken til det enkelte individet over tid uten å kunne identifisere den enkelte pasienten. Dette gir også mulighet for sammenstilling av opplysninger fra andre helseregistre med opplysninger fra Reseptregisteret.

Registreringsprosessen foregår på følgende måte. Apotekene sender sine data til NAF-data AS. Derfra går reseptene til tiltrodd pseudonymforvalter (TPF), som foretar pseudonymisering av pasientens personnummer og rekvirentens ID nummer. Reseptopplysningene er kryptert og dermed ikke tilgjengelige for pseudonymforvalteren.

Statistisk sentralbyrå er utpekt til å være TPF for Reseptregisteret. Fra TPF sendes reseptene til Reseptregisteret for kvalitetskontroll og registrering<sup>[44]</sup>.

Brukere av Reseptregisteret er forskere, myndigheter, helsepersonell og allmennheten. Enkelte opplysninger fra reseptregisteret er tilgjengelig for allmennheten. Det er informasjon om antall brukere av et bestemt legemiddel eller en legemiddelgruppe. Dataene kan fordeles på kjønn, alder og geografisk tilhørighet<sup>[2]</sup>. Forskere kan søke om å få utlevert mer detaljerte data for forskning innen registerets formål<sup>[2]</sup>.

Reseptregisteret gir mulighet til å få detaljert statistikk om legemiddelbruk i Norge på individnivå. Legemiddelforbruket til hver enkelt pasient kan følges opp over en tidsperiode.

Data fra Reseptregisteret gir mulighet for å kartlegge forbruk av legemidler og belyse endringer over tid, samt gi myndighetene et statistisk grunnlag for kvalitetssikring av legemiddelbruk og overordnet tilsyn, styring og planlegging<sup>[2]</sup>.

### 1.7.3. Reseptbaserte databaser i andre nordiske land

#### Danmark

I Danmark finnes det flere reseptbaserte databaser. OPED (Odense University Pharmakoepidemiologic Database) og PDNJ (Pharmakoepidemiologic Prescription Database in Northern Jutland) er regionale databaser som inkluderer rundt en halv million danske innbyggere hver. Begge registrene er individbaserte, hvor hver enkelt person kan identifiseres ved hjelp av et unikt identifikasjonsnummer (CPR- nummer). De inneholder data som går helt tilbake til 1990. Det er kun opplysningene om legemidler på refusjon som inngår i databasene<sup>[47]</sup>.

Begge registrene anvendes i farmakoepidemiologisk forskning. De brukes blant annet til å utføre såkalte record- linkage- studier, hvor opplysningene fra reseptdatabaser kobles sammen med opplysningene om utfall for eksempel fra registre over sykehusinnleggelser<sup>[48]</sup>.

I 1994 ble det etablert NPD (National Prescription Database). Den er individbasert og inneholder opplysninger om alle reseptpliktige legemidler som er ekspedert fra apotek, også om legemidler som ikke er på refusjon, samt legemidler som er utlevert i sykehus<sup>[47, 48]</sup>. Registeret er landsdekkende og inneholder komplet informasjon om 5,4 millioner av den danske befolkningen<sup>[48]</sup>.

Først i 2000 ble opplysningene fra NPD tilgjengelig for forskning og en del av dataene ble offentliggjort<sup>[49]</sup>. Det er en av de mest potente farmakoepidemiologisk forskningsredskaper i verden<sup>[48]</sup>.

## Sverige

Sverige har hatt flere regionale individrettede legemiddelregistre siden 1970-tallet som har gitt både insidens og prevalenstall for legemiddelbruk.

Det nye nasjonale individbaserte reseptregisteret ble opprettet 1. juli 2005. Det dekker hele den svenske befolkningen på 9 millioner mennesker. Registeret inneholder opplysninger om alle reseptpliktige legemidler som er ekspedert fra apotek og delvis opplysninger om legemiddelbruk ved dagbehandling på sykehus. Det foreligger ingen data om reseptfrie legemidler og legemiddelbruk på sykehuset<sup>[50]</sup>.

Registeret kan brukes til forskning og epidemiologiske formål. Man kan for eksempel forklare legemiddel og sykdomsassociasjoner ved å koble reseptinformasjon til andre nasjonale helseregistre.

## Finland

Finland har hatt individbaserte pasientregistre over nærmest alle store sykdommer helt fra slutten av 1960-tallet<sup>[51]</sup>.

Nasjonalt Reseptregister i Finland ble etablert i 1994. Det er individbasert og bruker krypterte pasientopplysninger basert på personnummer. I Finland registreres alle resepter som betales gjennom refusjonsordningen. Reseptfrie legemidler, legemidler brukt på sykehus og de billigste legemidlene som ikke refunderes er ikke med i databasen.

Registeret ble primært opprettet for administrative formål og ikke for forskning. Data utleveres ikke til kommersielle formål, men kan brukes til forskning og statistiske analyser etter søknad. Ulempen med databasen er at den er stor og klossete og derfor må restruktureres før bruk<sup>[51]</sup>.

### **1.8. Klassifisering av legemidler – ATC (Anatomisk Terapeutisk Kjemisk klassifikasjon) og DDD (Definerte Døgdoser)**

ATC (Anatomisk Terapeutisk Kjemisk) klassifikasjon er et internasjonalt klassifikasjonssystem for legemidler<sup>[52]</sup>.

DDD (Definerte Døgdoser) er en måleenhet, definert som den antatte gjennomsnittlige døgdose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne<sup>[53]</sup>.

ATC/DDD systemet ble utviklet i Norge i begynnelsen av 70-tallet<sup>[52]</sup>. Systemet oppdateres og den reviderte versjonen utgis årlig<sup>[54]</sup>.

ATC/DDD systemet brukes som basis for beregninger av legemiddelforbruk. Siden systemet brukes internasjonalt, gir det mulighet for å sammenligne legemiddelforbruk mellom landene. Både Grossistbasert legemiddelstatistikk og Reseptbasert legemiddelregisteret i Norge bruker ATC/DDD- systemet.

Tabell 2 og 3 viser DDD verdier for preparater i denne studien. DDD- versjon fra januar 2007 ble brukt i oppgaven.



I denne studien fokuserer vi blant annet på kodeinpreparater med ATC- kode N02AA59. Alle legemidler som hører til under denne ATC- koden er kombinasjonspreparater med kodein. For kombinasjonspreparater, hvor DDD ikke kan angis som mengde virkestoff, brukes UD (enhet dose) isteden, hvor 1 UD tilsvarer for eksempel 1 tablett<sup>[53]</sup>.

**Tabell 2: DDD for kombinasjonspreparater med kodein ATC- kode N02AA59 i denne studien.**

Kilde: Nasjonalt folkehelseinstitutt, Legemiddelstatistikk 2007. Legemiddelforbruk i Norge 2002- 2006.

ATC- kode	Handelsnavn	Administreringsform og mengde virkestoff per UD	DDD comb.
<b>N02AA59</b>	Paralgin forte®	Tabletter: Kodein 30 mg, paracetamol 400 mg	4 UD = 4 tabl.
		Stikkpiller: Kodein 30 mg, paracetamol 400 mg	4 UD = 4 supp.
	Paralgin major®	Stikkpiller: Kodein 60 mg, paracetamol 800 mg	2 UD = 2 supp.
	Paralgin minor®	Stikkpiller: Kodein 15 mg, paracetamol 200 mg	8 UD = 8 supp.
<b>Kodein i kombinasjon med paracetamol</b>		Tabletter: Kodein 30 mg, paracetamol 500 mg	3 UD = 3 tabl.
		Brusetabletter: Kodein 30 mg, paracetamol 500 mg	3 UD = 3 tabl.
	Pinex Forte®	Stikkpiller: Kodein 30 mg, paracetamol 500 mg	3 UD = 3 supp.
	Pinex Major®	Stikkpiller: Kodein 60 mg, paracetamol 1000 mg	2 UD = 2 supp.
	Treo comp®*	Brusetabletter: Kodein 30 mg, acetylsalisylsyre 500 mg og koffein 50 mg	3 UD = 3 tabl.

**Tabell 3: DDD for benzodiazepiner og karisoprodol i denne studien.**

Kilde: Nasjonalt folkehelseinstitutt, Legemiddelstatistikk 2007. Legemiddelforbruk i Norge 2002- 2006.

Virkestoff	ATC- kode	DDD
<b>Karisoprodol</b>	M03BA02	1,4 g
<b>Benzodiazepinderivater</b>		
Diazepam	N05BA01	10 mg
Oksazepam	N05BA04	50 mg
Aprazolam	N05BA12	1 mg
Nitrazepam	N05CD02	5 mg
Flunitrazepam	N05CD03	1 mg
Midazolam	N05CD08	15 mg



## 2. Formål

Formålet med prosjektet er å undersøke bruk av opioider hos pasienter som ikke har kreft i 2004- 2006.

Delmål i studien er:

- Å beskrive utvikling i forbruket av opioider i perioden 2004 – 2006 med hensyn til alder og kjønn.
  - Sterke opioider
  - Svake opioider
- Å beskrive bruk av kodein i 2004-2006 med hensyn til alder og kjønn.
- Å studere risikofaktorer ved for stor bruk av kodein i 2006.
- Å studere risikofaktorer for komedikasjon med benzodiazepiner blant kodeinbrukere i 2006.
- Å studere risikofaktorer for komedikasjon med karisoprodol blant kodeinbrukere i 2006.



### 3. Materialer og metoder

#### 3.1. Datakilder

##### Reseptregisteret

Data ble hentet fra norsk reseptbasert legemiddelregister for 2004, 2005 og 2006. Data er utlevert fra Avdeling for legemiddelepidemiologi ved Divisjon for epidemiologi, Nasjonalt Folkehelseinstitutt.

Variabler fra reseptregisteret som er brukt i oppgaven:

- Pasientens løpenummer ( Navn og fødselsnummer til pasienten er kodet. Hver enkelt pasient har et pseudonym i datasettet. Pseudonymet er det samme hele tiden.)
- Pasientens fødselsår ( mangler hos fiktive pasienter)
- Pasients kjønn
- Pasient fiktiv/ikke fiktiv ( Fiktive pasienter mangler fødselsnummer. Dersom fødselsnummeret mangler får pasienten et nytt løpenummer ved hver uthenting og dermed er det umulig å følge pasienten over tid.)
- Forskrivers løpenummer ( ID- nummeret til forskriver i HRP er kodet til et pseudonym. Hver enkelt forskriver får et pseudonym som er det samme hele tiden.)
- Forskriver fiktiv/ ikke fiktiv ( Fiktive forskrivere mangler ID- nummer.)
- Utleveringsdato (Datoen når resepten ble hentet ut fra apoteket dag/ måned/ år.)
- ATC- kode (legemidlets ATC- kode opp til 5. nivå i henhold til siste versjon)
- Refusjonspunkt (ordinasjonens RTV- refusjonspunkt, bare på trygderesepser)
- Antall DDD (ordinasjonens antall DDD)

For andre tilgjengelige variabler fra reseptregisteret se hjemmesiden til Folkehelseinstituttet<sup>[2]</sup>.

#### 3.2. Utvalg

##### Brukere av opioidanalgetika i 2004 – 2006

Alle utleveringer av opioidanalgetika definert ved ATC- kode N02A (opioider) i 2004 – 2006. Totalt var det 1 618 757 utleveringer på opioider fra alle norske apotek i treårsperioden.

Utleveringer til fiktive pasienter som ikke var registrert med personnummer ble ekskludert. Andelen utleveringer til fiktive pasienter lå gjennomsnittlig på 2 % per år og varierte fra 2,4 % i 2004 til 1,7 % i 2006.

Piritromid ATC- kode N02AC03 ble ekskludert på grunn av at den ikke er registrert i Norge og det er ukjent om det er en svak eller en sterk opioid. Det var bare 2 utleveringer på piritromid i 2004 -2006.

Utleveringer av opioidanalgetika til dyr ble ikke tatt med i studien. Gjennomsnittlig 0,01 % av totalt antall DDD opioidanalgetika (N03A) per år utleveres til dyr.

Rekvisisjoner til institusjoner og skip gjenfinnes ikke i Reseptregisteret på individnivå og er dermed ikke med i studien. De utgjør gjennomsnittlig 12 % av totalt antall DDD opioidanalgetika N02A utlevert per år.

Totalt var det 903 941 personer som fikk utlevert opioider i 2004-2006.

Kreftpasienter ble ekskludert på grunnlag av refusjonspunkt 9. Andelen av kreftpasienter tilsvarte 3 % (27 272) av det totale antallet av opioidbrukere i hele treårsperioden.

Totalt var det 876 669 personer som ble inkludert i studien. Alle aldersgrupper var tatt med. Andel kvinner var 54,9 % (480 973).

### **Kodeinbrukere i 2005**

Av de 876 669 personer som har fått utlevert opioidanalgetika i 2004- 2006 ble personene som har fått minst en utlevering på kodein definert ved ATC- kode N02AA59 trukket ut. Totalt antall kodeinbrukere i 2004- 2006 var 790 965 mennesker.

I studien ble det fokusert på kodeinbrukere i 2005. Antall personer som har fått utlevert kodein i 2005 var 385 190, hvor 56,4 % (217 294) var kvinner. Alle aldersgrupper ble tatt med.

Bruk av andre vanedannende legemidler (benzodiazepinderivater og karisoprodol) blant kodeinbrukere samtidig og etter oppstart med kodeinpreparater ble studert. Den studerte populasjonen var personer som har fått minst en utlevering av kodein i 2005.

### 3.3. Studerte legemidler

#### Opioidanalgetika

**Tabell 4: Svake og sterke opioider som er inkludert i studien.**

Kilde: <http://www.felleskatalogen.no> (per 3.3.2008)

Virkestoff	ATC- kode	Handelsnavn og administreringsform*
<b>Svake opioidanalgetika</b>		
Dihydrokodein	N02AA08	Uregistrert
Kodein og paracetamol	N02AA59	Paralgin forte® supp., tabl. Paralgin major® supp. Paralgin minor® supp. Pinex Forte® brusetablet., supp., tabl. Pinex Major® supp.
Dekstropopoksyfen og paracetamol	N02AC54	Aporex® tabl.
Pentazosin	N02AD01	Uregistrert
Tramadol	N02AX02	Nobligan® kaps. Nobligan Retard® depottabl. Tramadol® kaps. Tramagetic OD® depottabl. Tramagetic Retard® depottabl.
<b>Sterke opioidanalgetika</b>		
Morfin	N02AA01	Dolcontin® depotgran. til mikst., depottabl. Morfin® inj., tabl. Morfin Epidural® inj. Morfin NAF u/konserv. Apotek inj.
Hydromorfon	N02AA03	Palladon® depotkaps., kaps.
Oksekodon	N02AA05	OxyContin® depottabl. OxyNorm® inf./inj., kaps., mikst.
Ketobemidon	N02AB01	Ketorax® inj., tabl.
Petidin	N02AB02	Petidin® inj., supp. Petidin NAF Apotek supp.
Fentanyl	N02AB03	Actiq® sugetabl. Durogesic® depotplaster Fentanyl® depotplaster Matrifen® depotplaster
Buprenorfin	N02AE01	Norspan® depotplaster Temgesic® inj., resoribl.
Morfin og spasmolytika	N02AG01	Morfin-Skopolamin® inj.
Ketobemidon og spasmolytika	N02AG02	Ketogan® supp.

\*Legemidler med generell markedsføringstillatelse i Norge

## Kodein og andre vanedannende legemidler blant kodeinbrukere

Preparater som inneholder kodein inngår både under ATC- kode N02AA59 og R05DA04.

Alle analgetika som er registrert i Norge og som inngår under ATC- kode N02AA59 inneholder kombinasjon av kodein og paracetamol.

Kodeinpreparat med ATC- kode R05DA04 brukes primært som hostedempende middel og er ikke inkludert i studien. Den utgjør 0,6 % av totalt salg av kodein i Norge<sup>[12]</sup>.

**Tabell 5: Kodeinpreparater som er inkludert i studien.**

Kilde: <http://www.felleskatalogen.no> (per 3.3.2008)

ATC- kode	Handelsnavn*	Administreringsform og mengde virkestoff
<b>N02AA59</b>	Paralgin forte®	Tabletter: Kodein 30 mg, paracetamol 400 mg Stikkpiller: Kodein 30 mg, paracetamol 400 mg
	Paralgin major®	Stikkpiller: Kodein 60 mg, paracetamol 800 mg
	Paralgin minor®	Stikkpiller: Kodein 15 mg, paracetamol 200 mg
	Pinex Forte®	Tabletter: Kodein 30 mg, paracetamol 500 mg Brusetabletter: Kodein 30 mg, paracetamol 500 mg Stikkpiller: Kodein 30 mg, paracetamol 500 mg
<b>Kodein i kombinasjon med paracetamol</b>	Pinex Major®	Stikkpiller: Kodein 60 mg, paracetamol 1000 mg

\*Legemidler med generell markedsføringstillatelse i Norge

Under ATC- koden N02AA59 inngår også Treo comp® brusetabletter som inneholder 30 mg kodein, 500 mg acetylsalisylsyre og 50 mg koffein<sup>[55]</sup>. Dette legemiddelet har ikke generell markedsføringstillatelse i Norge og utgjør 0,006 % av totalt antall utleveringer av kodeinpreparater i 2005.

**Tabell 6: Andre vanedannende legemidler som ble inkludert i studien.**

Kilde: <http://www.felleskatalogen.no> (per 3.3.2008)

Virkestoff	ATC- kode	Handelsnavn og administrerings form*
Karisoprodol	M03BA02	Somadril® tabl.
<b>Benzodiazepinderivater</b>		
Diazepam	N05BA01	Stesolid® inj., rektalvæske, supp., tabl. Stesolid prefill® rektalvæske Valium® tabl. Vival® tabl.
Oksazepam	N05BA04	Alopam® tabl. Sobril® tabl.
Aprazolam	N05BA12	Xanor® tabl. Xanor Depot® depottabl.
Nitrazepam	N05CD02	Apodorm® tabl. Mogadon® tabl.
Flunitrazepam	N05CD03	Flunipam® tabl.
Midazolam	N05CD08	Dormicum® inj. Midazolam® inj.

\*Legemidler med generell markedsføringstillatelse i Norge



### 3.4. Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner

#### Opioidanalgetika

##### Prevalens

- Ettårsperiodeprevalens av opioidbrukere av svake og sterke opioider fordelt på kjønn og 10-års aldersgrupper i 2004, 2005 og 2006
- I resultatene angis årsprevalens med antall brukere per 1000 innbyggere eller i prosent (brukere/100 innbyggere).
- Årsprevalensen beregnes på følgende måte: Antall brukere som har fått minst en utlevering på opioidanalgetika i det gitte året dividert på middelfolkemengden dette året. Tallene for middelfolkemengden er hentet fra hjemmesiden til Folkehelseinstituttet<sup>[2]</sup>.

##### Insidens

- Insidente opioidbrukere av svake og sterke opioider fordelt på kjønn og 10-års aldersgrupper i 2005 og 2006.
- I resultatene angis insidens i prosent (brukere/100 innbyggere).
- Insidensen beregnes på følgende måte: antall nye brukere som har fått minst en utlevering på opioidanalgetika ved gitt tid (2005 eller 2006) dividert på befolkning under risiko dvs. befolkningsgrunnlag minus prevalente brukere året før (2004 eller 2005).

##### Utvaskingsperiode

I oppgaven er utvaskingsperiode valgt til et år, altså forrige kalenderår. I 2005 regnes brukere som insidente hvis de ikke har fått noen utleveringer på legemidlet i 2004. Brukere som har fått utlevert kodein første gang i desember 2004 regnes ikke som insidente brukere i 2005.

##### Antall utleveringer

I resultatene angis andel (%) personer som har fått bare en utlevering og mer enn 10 utleveringer av sterke og svake opioider per år.

#### **Kodein og andre vanedannende legemidler blant kodeinbrukere.**

##### Utvalgt gruppe (kodein)

Personer som har fått minst en utlevering på kodeinpreparater i 2005.  
Kodeinpreparater som er registrert under ATC- kode N02AA59 inngår i studien.  
Kodeinpreparater med ATC – kode R05DA04 er ikke tatt med.

### Mengde utlevert DDD

- DDD er et grovt estimat på bruken og gjelder kun når det er et godt samsvar mellom DDD og den faktiske brukte døgndose.
- I denne oppgaven har ATC/DDD versjon fra januar 2007 vært brukt<sup>[18]</sup>.
- I oppgaven er det beregnet den samlede dosen i DDD per person per år.
- I resultatene angis det i prosent (DDD/ 100 innbyggere per år).

### Nye kodeinbrukere

Andel brukere av kodein i 2005 som ikke har fått utlevert kodeinpreparater i 2004.  
I resultatene er disse personene fordelt på kjønn og mengde DDD utlevert.

### Gamle kodeinbrukere

Andel brukere av kodein i 2005 som har brukt kodein i 2004.  
I resultatene er disse personene fordelt på kjønn og mengde DDD utlevert.

### Langtidsbruk

Andel av kodeinbrukere i 2005 som fortsatte å bruke kodein i 2006  
I resultatene er disse brukerne fordelt på gamle og nye og mengde DDD kodein utlevert.

### Komedikasjon

- Vi har valgt å definere samtidig bruk som Tobi i sin artikkel om komedikasjon klassifiserer som "possibly concurrent" (mulig overlapping). To legemidler som blir tilgjengelig for pasienten i løpet av en definert tidsperiode<sup>[56]</sup>.
- Her defineres samtidig bruk med at samme pasient har fått utlevert både kodein og benzodiazepiner/ karisoprodol i løpet av 2006. Tidsvinduet er altså satt til et kalenderår.

### Bruk av benzodiazepiner blant kodeinbrukere

Andel av nye og gamle kodeinbrukere i 2005 som har fått/ ikke fått utlevert benzodiazepiner med hensyn på mengde DDD av kodein og benzodiazepiner utlevert i løpet av et kalenderår.

- Etter at de har begynt med kodein, det vil si utleveringer på benzodiazepiner i 2006 både blant de nye og gamle brukerne i 2005.
- Komedikasjon, det vil si utleveringer på benzodiazepiner i 2005 både blant de nye og gamle brukerne

### Bruk av karisoprodol blant kodeinbrukere

Andel kodeinbrukere i 2005 som har fått/ ikke fått utlevert karisoprodol med hensyn på mengde DDD av kodein og karisoprodol utlevert

- Etter at de har begynt med kodein, det vil si utleveringer på karisoprodol i 2006 både blant de nye og gamle brukerne i 2005.
- Komedikasjon, det vil si utleveringer på karisoprodol i 2005 både blant de nye og gamle brukerne.

### Mengde utlevert kodein i DDD

Mengde DDD av kodein utlevert i løpet av et kalenderår er fordelt i grupper med hensyn på forbruket:

- Mindre enn 120 DDD lavt forbruk (bruker kodein mindre enn 4 måneder per år med 1 DDD per dag)
- 120- 365 DDD middels forbruk (bruker kodein mer enn 4 måneder per år og opptil hver dag i løpet av et kalenderår med 1 DDD per dag)
- Mer enn 365 DDD høyt forbruk (bruker mer enn 1 DDD daglig i løpet av et kalenderår)
- Mer enn 730 DDD (bruker mer enn 2 DDD daglig i løpet av et kalenderår)

Fordelingen er gjort på bakgrunn av tidligere studier<sup>[57]</sup> og Petter C Borchgrevink, personlig meddelese.

### Mengde benzodiazepiner i DDD utlevert

Mengde DDD av benzodiazepiner utlevert i løpet et kalenderår er fordelt med hensyn til forbruket:

- 0 DDD ingen forbruk
- Mindre eller lik 100 DDD (brukte benzodiazepiner i mindre enn 3 måneder i løpet av et kalenderår – anbefalt forbruk)
- Mer enn 100 DDD (brukte benzodiazepiner i mer enn 3 måneder per et kalenderår – høyt forbruk)

Fordelingen er gjort på bakgrunn av tidligere studier<sup>[33, 58]</sup>.

### Mengde karisoprodol i DDD utlevert

Mengde DDD av karisoprodol er fordelt med hensyn til forbruket:

- 0 DDD ingen forbruk
- Mindre eller er lik 15 DDD (brukte karisoprodol i mindre enn 2 uker i løpet av et kalenderår – anbefalt forbruk)
- Mer enn 15 DDD høyt forbruk

Fordelingen er gjort på bakgrunn av tidligere studier<sup>[33]</sup>.

## 3.5. Regresjonsanalyse

Logistisk regresjon ble benyttet for å beregne odds ratioer (OR) med tilhørende 95 % konfidensintervall (KI).

Følgende regresjonsanalyser ble utført:

#### Modell 1

- Risikofaktorer for høyt kodeinforbruk i 2006
  - Høyt kodeinforbruk ble definert som mer enn 365 DDD kodein utlevert i 2006

#### Modell 2

- Risikofaktorer for komedikasjon med benzodiazepiner blant brukere av kodein i 2006

#### Modell 3

- Risikofaktorer for komedikasjon med karisoprodol blant brukere av kodein i 2006

I alle analysene ble følgende variabler undersøkt:

- Gamle/ nye kodeinbrukere i 2005
  - Nye kodeinbrukere i 2005 ble brukt som referanse, OR= 1,0
- Kjønn
  - Kvinner ble brukt som referanse, OR= 1,0
- Alder/ aldersgrupper
  - 60+ år ble brukt som referanse, OR= 1,0
  - 0 – 29 år
  - 30- 59 år
- Mengde DDD kodein utlevert i 2005
  - Mindre enn 120 DDD kodein utlevert i 2005 ble brukt som referanse, OR= 1,0
  - 120- 365 DDD kodein utlevert i 2005
  - Mer enn 365 DDD kodein utlevert i 2005
- Mengde DDD benzodiazepiner utlevert i 2005
  - 0 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005 brukt som referanse, OR= 1,0
  - 0,1-100 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005
  - Mer enn 100 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005
- Mengde DDD karisoprodol utlevert i 2005
  - 0 DDD karisoprodol utlevert i 2005 brukt som referanse, OR= 1,0
  - 0,1 – 15 DDD karisoprodol utlevert i 2005
  - Mer enn 15 DDD karisoprodol utlevert i 2005
- Antall kodeinforskrivere per pasient i 2005
  - 1- 3 kodeinforskrivere per pasient i 2005 brukt som referanse, OR= 1,0
  - Mer enn 4 kodeinforskrivere per pasient i 2005

Fiktive forskrivere ble ekskludert, de utgjorde 0,5 % av totalt antall kodeinforskrivere i 2005

I alle analysene ble risikofaktorene undersøkt både ujustert og justert for hverandre.

I analysen (modell 1) som hadde som mål å undersøke risikofaktorer for høyt kodeinforbruk i 2006 ble også stratifisering utført. Kodeinbrukere ble stratifisert på mengde DDD kodein utlevert i 2005, siden mengde kodein brukt tidligere viste seg å være den største risikofaktoren i analysene uten stratifisering. Vi valgte å stratifisere for å se om de andre undersøkte risikofaktorene har ulik betydning med hensyn på mengde kodein brukt i 2005.

Stratifiserte grupper:

- Mindre enn 120 DDD kodein utlevert i 2005 – lavt forbruk
- 120 – 365 DDD kodein utlevert i 2005 – middels forbruk
- Mer enn 365 DDD kodein utlevert i 2005 – høyt forbruk

I analysen (modell 2) som hadde som mål å undersøke risikofaktorer for komedikasjon med benzodiazepiner blant kodeinbrukere i 2006 ble det stratifisert på mengde DDD benzodiazepiner utlevert, siden mengde benzodiazepiner brukt i 2005 var den største risikofaktoren for å utvikle komedikasjon med benzodiazepiner i 2006.

Stratifiserte grupper:

- 0 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005 – ingen forbruk
- 0,1 – 100 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005 – middels forbruk
- Mer enn 100 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005 – stort forbruk

I analysen (modell 3) som hadde som mål å undersøke risikofaktorer for komedikasjon med karisoprodol blant kodeinbrukere i 2006 ble det stratifisert på mengde DDD karisoprodol utlevert, siden mengde karisoprodol brukt i 2005 var den største risikofaktoren for å utvikle komedikasjon med karisoprodol i 2006.

Stratifiserte grupper:

- 0 DDD karisoprodol utlevert i 2005 – ingen forbruk
- 0,1 – 15 DDD karisoprodol utlevert i 2005 – middels forbruk
- Mer enn 15 DDD karisoprodol utlevert i 2005 – stort forbruk

### **3.6. Analyseverktøy**

Versjon 15.0 av SPSS (Statistical Package for Sosial Science) er brukt i analysearbeidet i denne studien.

### **3.7. Litteratursøk**

Det er gjort søk etter artiklene i Pub Med, Embase og Medline.

Både MESH og fritekstsøk er foretatt.

Brukte temaer er opioidanalgesics, guidelines, addiction, opioid abuse and dependence, non-cancer pain, chronic pain, acute pain, morphine, codeine, use of opioids, epidemiology, prevalence, drug utilisation, pain management, co- medication, strong opioid, weak opioid.

### 3.8. Etikk, tillatelse og personvern

Forskere må forholde seg til en rekke lover og normer knyttet til personvern og etikk. Det er to lover som står sentralt når man snakker om forskning og personvern, personopplysningsloven og helseregisterloven.

Personopplysningsloven er en generell lov om behandling av personopplysninger. Den har som formål å beskytte den enkelte mot at personvernet blir krenket gjennom behandling av personopplysninger<sup>[59]</sup>.

Helseregisterloven er en spesiell lov som omtaler behandling av helseopplysninger i helseforvaltningen og helsetjenesten. Formålet med denne loven er blant annet å bidra til informasjon og kunnskap om befolkningens helseforhold, årsaker til nedsatt helse og utvikling av sykdom for administrasjon, kvalitetssikring, planlegging og styring gjennom forskning og statistikk<sup>[60]</sup>.

Det er en forutsetning at lovverket skal ivareta både hensynet til individet og hensynet til samfunnet i forbindelse med forskning. Helseregisterloven legger opp til at hensynet til personvernet skal veie tyngst dersom det blir konflikt mellom den registrerte og forskningens interesser. Personvernet kan slik sett innebære reelle begrensninger i forskernes frihet<sup>[61]</sup>.

§ 8 i helseregisterloven omtaler de sentrale helseregistrene og sier at personidentifiserbare helseregister skal være basert på samtykke, hvis ikke annet er bestemt i loven. Samtykke fra den registrerte er ikke nødvendig, dersom det i forskriften bestemmes at helseopplysningene bare kan behandles i pseudonymisert eller aidentifisert form<sup>[60]</sup>.

Reseptbasert legemiddelregister er det første sentrale helseregister som er opprettet med pseudonyme helseopplysninger og fikk egen forskrift<sup>[45]</sup> i oktober 2003. Opplysning om identitet er kryptert, men likevel individualisert slik at det er mulig å følge hver enkelt person gjennom helsesystemet uten å røpe identiteten<sup>[61]</sup>. Dermed krever ikke reseptregisteret samtykke fra de registrerte.

Formålet med Reseptregisteret er omtalt i registerforskriften i § 1- 3<sup>[45]</sup>. Reseptregisterets formål er å samle inn og behandle data om legemiddelbruk hos mennesker og dyr for å:

- Kartlegge forbruket i landet og belyse endringer over tid
- Fremme og gi grunnlag for forskning og utredning for å kunne belyse positive og negative effekter av legemiddelbruk
- Gi myndighetene et statistisk grunnlag for kvalitetssikring av legemiddelbruk og overordnet tilsyn, styring og planlegging
- Gi legemiddelrekvisiter et grunnlag for internkontroll og kvalitetsforbedring.

Utlevering av aidentifiserte data fra de sentrale helseregistrene til forskere anses ikke å være i strid med bestemmelser om taushetsplikt. Enhver som behandler helseopplysninger etter helseregisterloven har taushetsplikt både etter helsepersonelloven og forvaltningsloven<sup>[60]</sup>. Forskning ved de sentrale helseregistrene på aidentifiserte data fra det samme registret og koblingen mellom disse kan foregå uten at prosjektene fremlegges for etisk komité<sup>[62]</sup>.

Nasjonalt folkehelseinstitutt er databehandlingsansvarlig institusjon for Reseptregisteret og har utarbeidet retningslinjer for utlevering av data.

Forskere kan få utlevert tabelldata og individdata (pseudonyme) fra Reseptregisteret til helseovervåking eller forskning for uttrykkelig angitte formål. Forskningsprosjektet skal være vurdert som berettiget og forsvarlig (ubetenkelig ut fra etiske hensyn). Forvaltningsorganer (departementer, overordnede helsemyndigheter m.fl.) kan få utlevert statistikk eller tabelldata i planleggingsøye med og til overvåking. Helsepersonell, studenter og andre kan få utlevert tabelldata. All data fra registeret kan kun bli utlevert til bruk innen registerets formål<sup>[2]</sup>.





## 4. Resultater

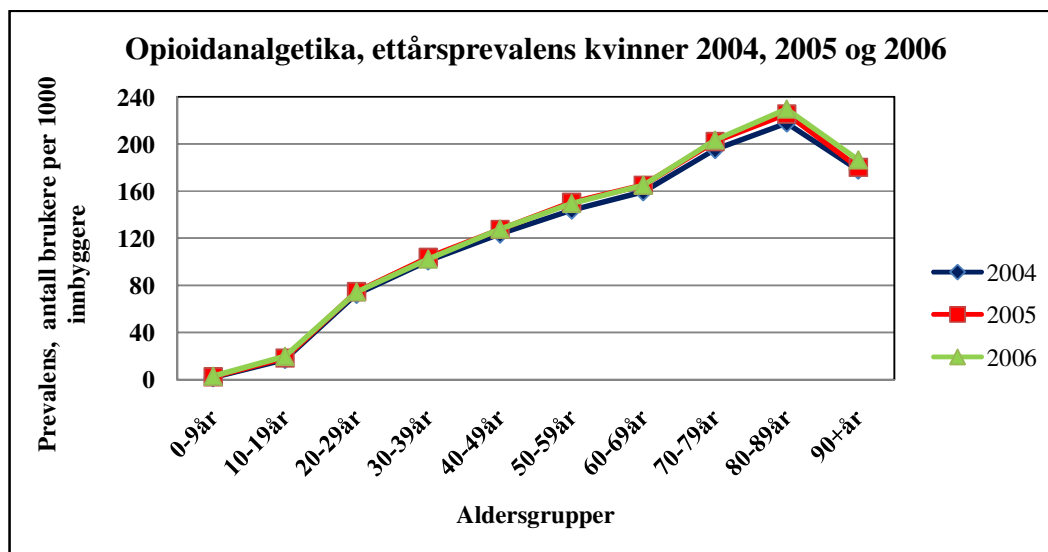
### 4.1. Forekomst – opioidanalgetika 2004- 2006

#### 4.1.1. Prevalens – opioidanalgetika N02A hos ikke- kreft pasienter

I 2004 var det 10,5 % (237 352) kvinner og 7,8 % (178 066) menn som hentet ut minst en resept på opioidanalgetika i Norge. I 2005 og 2006 var det 10,6 % (248 040) og 10,7 % (250 788) for kvinner og 8,2 % (187 801) og 8,3 % (191 485) for menn henholdsvis.

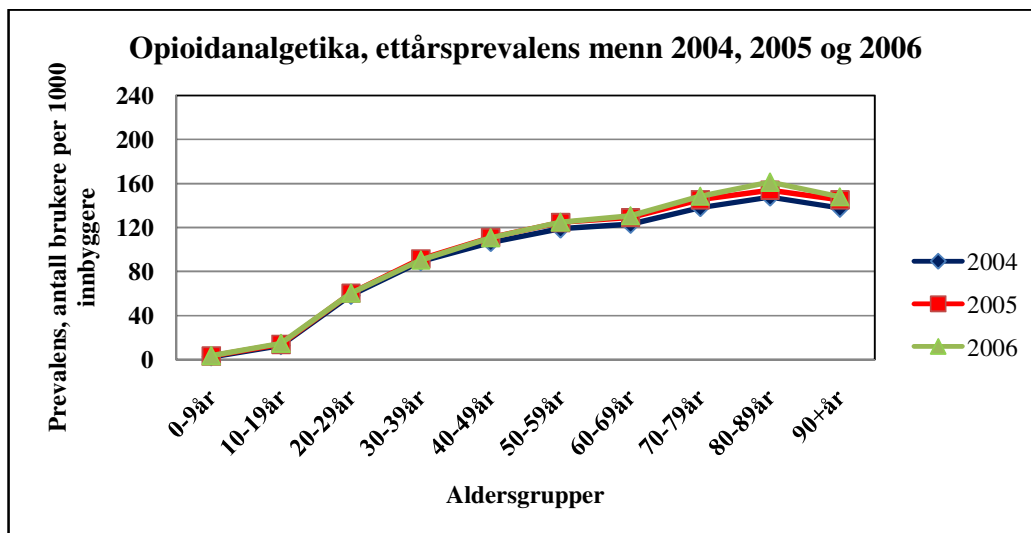
Andelen av kvinner er høyere enn andelen av menn i alle de tre årene som er undersøkt. Dette gjelder for alle aldersgrupper. Ettårsprevalens fordelt på aldersgrupper i 2004, 2005 og 2006 er vist i figur 2 for kvinner og figur 3 for menn.

Andel brukere øker med økende alder og er høyest i 70-89 års alder hos begge kjønn. Ettårsprevalensen minker i 90+ aldersgruppen.



Figur 2: Ettårsprevalens for kvinner, brukere per 1000 innbyggere som har hentet ut minst en resept på opioidanalgetika N02A i 2004, 2005 og 2006.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.



Figur 3: Ettårsprevalens for menn, brukere per 1000 innbyggere som har hentet ut minst en resept på opioidanalgetika N02A i 2004, 2005 og 2006.

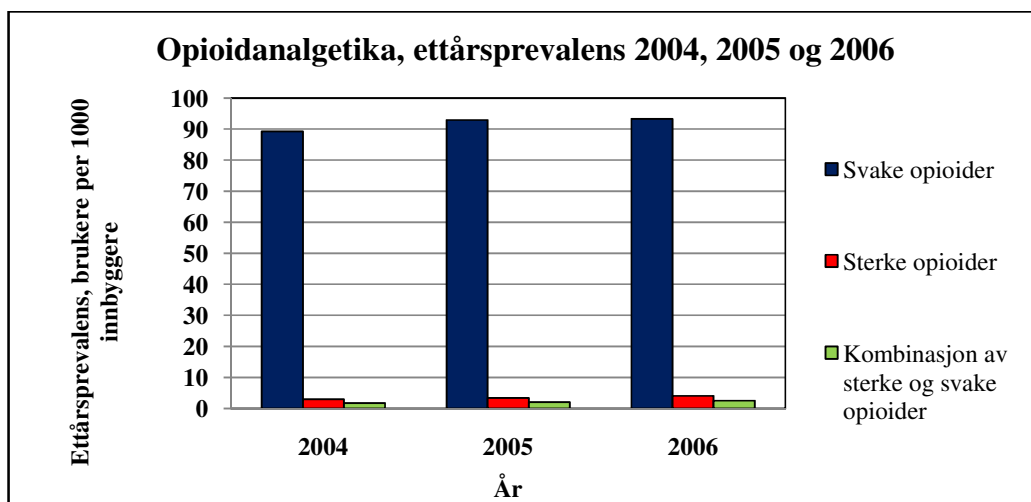
Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Forskjeller på i andel prevalente brukere i 2004, 2005 og 2006 er små. Ettårsprevalens i 2004 var 9,05 %, i 2005 økte den til 9,43 % og i 2006 til 9,49 %.

#### 4.1.2. Prevalens – svake og sterke opioidanalgetika hos ikke- kreft pasienter

Prevalensdataene viser at det er hovedsaklig svake opioidanalgetika som brukes. I 2004 var prevalensen av svake opioider 8,9 % mot 0,3 % av sterke opioider. Det er tilsvarende situasjonen i 2005 og 2006 (figur 4).

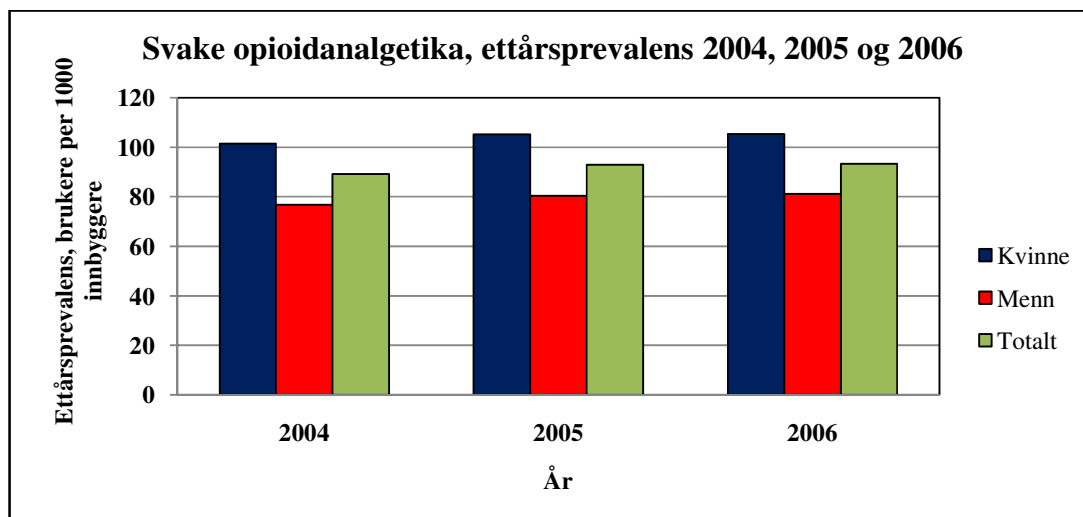
En andel på 0,2 % brukte både svake og sterke opioidanalgetika i 2004, og andelen er den samme i 2005 og 2006.



Figur 4: Ettårsprevalens brukere per 1000 innbyggere som har hentet ut minst en resept på svake, sterke eller minst en resept på svake og minst en resept på sterke opioidanalgetika i 2004, 2005 og 2006.

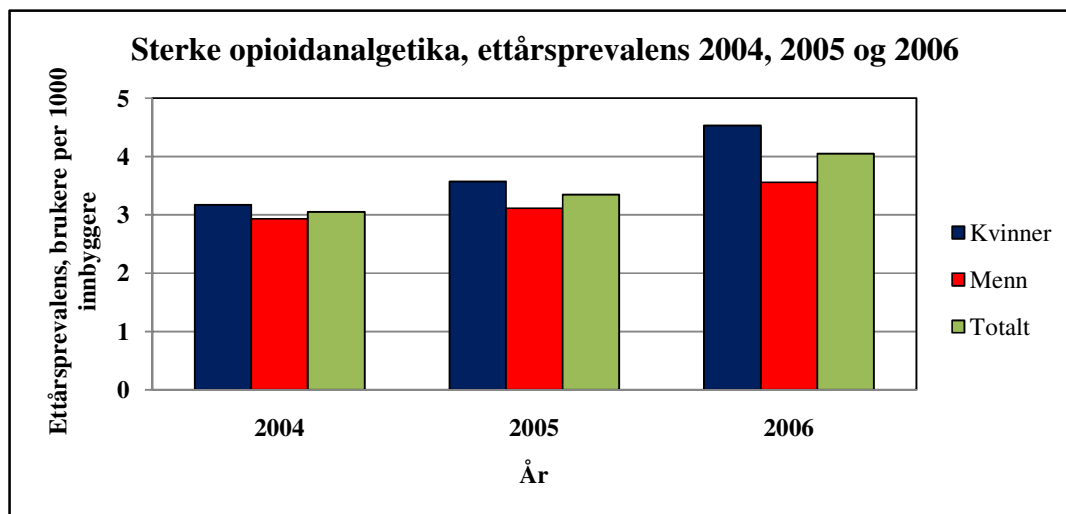
Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Det er høyere ettårsprevalens ved bruk av svake opioider blant kvinner sammenlignet med menn i alle de tre årene; 2004, 2005 og 2006. I 2004 var det 101 brukere per 1000 innbyggere blant kvinner mot 76 brukere per 1000 innbyggere blant menn. I 2005 og 2006 var det 105 kvinner og 80 menn per 1000 innbyggere (figur 5).



Figur 5: Svake opioidanalgetika, ettårsprevalens, brukere per 1000 innbyggere i 2004, 2005 og 2006. Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Det er ikke merkbar forskjell i antall prevalente brukere mellom kvinner og menn når det gjelder bruk av sterke opioider. I 2004 og 2005 var det 3 brukere per 1000 innbyggere både blant kvinner og menn. I 2006 var det 4 brukere per 1000 innbyggere blant kvinner og 3 innbyggere per 1000 innbyggere blant menn (figur 6).

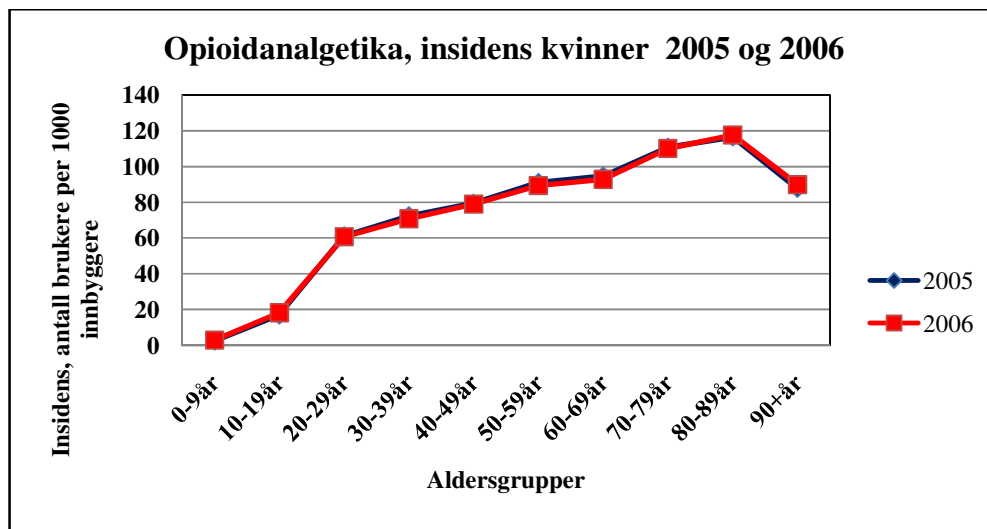


Figur 6: Sterke opioidanalgetika, ettårsprevalens, brukere per 1000 innbyggere i 2004, 2005 og 2006. Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

### 4.1.3. Insidens – opioidanalgetika N02A hos ikke- kreft pasienter

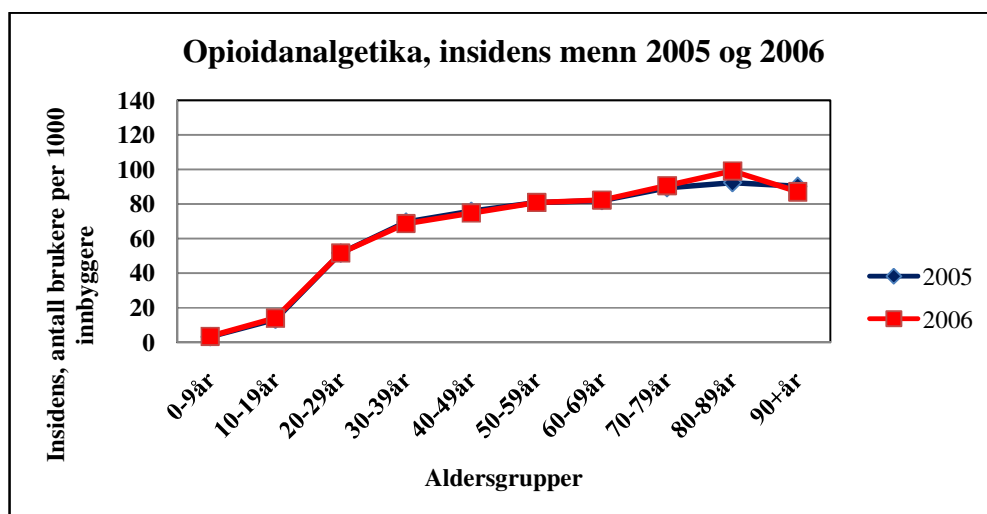
Andelen av insidente opioidbrukere i 2005 var 6,3 % blant kvinner og 5,5 % blant menn. Andel nye brukere var lik i 2006.

Det var ingen forskjell på insidensen i 2005 og i 2006. Insidensen er litt høyere blant kvinner (figur 7) enn blant menn (figur 8). Kjønnsforskjeller blir større med økende alder med størst forskjell i aldersgrupper 70-79 og 80-89 år, hvor kvinner har betydelig høyere insidens enn menn.



Figur 7: Insidens for kvinner, brukere per 1000 innbyggere som har hentet ut minst en resept på opioidanalgetika N02A i 2005 og 2006.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

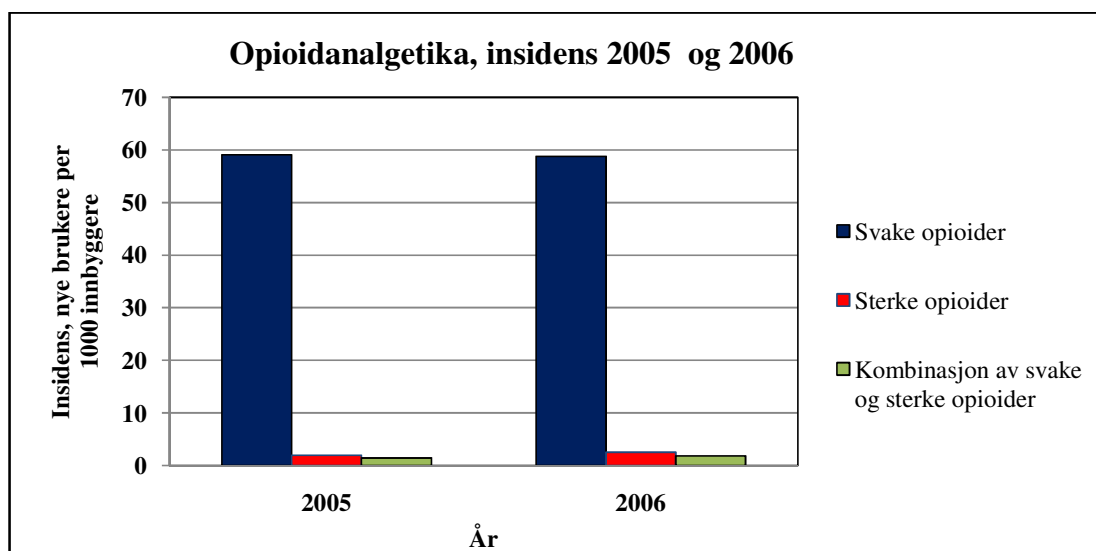


Figur 8: Insidens for menn, brukere per 1000 innbyggere som har hentet ut minst en resept på opioidanalgetika N02A i 2005 og 2006.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

#### 4.1.4. Insidens – svake og sterke opioidanalgetika hos ikke- kreft pasienter

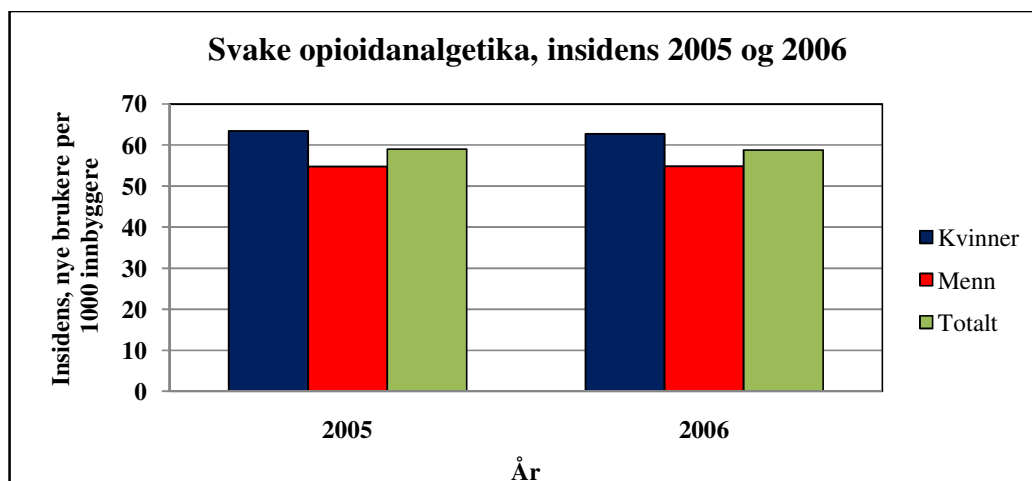
De alle fleste insidente opioidbrukere, bruker svake opioider. Det er ingen forandring i insidensen fra 2005 til 2006. Både i 2005 og i 2006 var det 59 nye brukere per 1000 innbyggere av svake opioidanalgetika. Når det gjelder sterke opioider var det 2 nye brukere per 1000 innbyggere i 2005 og 2,5 nye brukere per 1000 innbyggere i 2006. Insidente brukere som har fått minst en resept på svake og minst en resept på sterke opioider var 1,4 nye brukere per 1000 innbyggere i 2005 og 1,8 nye brukere per 1000 innbyggere i 2006 (figur 9).



Figur 9: Insidens nye brukere per 1000 innbyggere som har hentet ut minst en resept på svake, sterke eller minst en resept på svake og minst en resept på sterke opioidanalgetika i 2005 og 2006.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

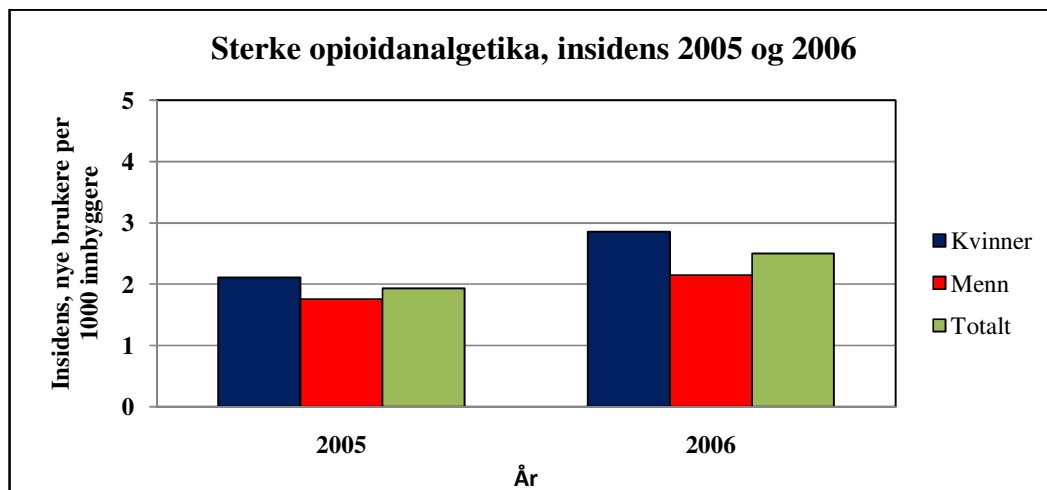
Det er høyere andel av insidente brukere av svake opioider blant kvinner sammenlignet med menn. I 2005 var det 63 brukere per 1000 innbygger blant kvinner mot 55 brukere per 1000 innbyggere blant menn. Det er tilsvarende insidens i 2006 (figur 10).



Figur 10: Svake opioidanalgetika, insidens, nye brukere per 1000 innbyggere i 2005 og 2006.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Når det gjelder insidente brukere av sterke opioider, ser man ikke noe vesentlig kjønnsforskjell. I 2005 var det 2,1 brukere per 1000 innbyggere blant kvinner og 1,7 brukere per 1000 innbyggere blant menn. Det er en ubetydelig økning av insidensen i 2006 2,8 og 2,1 brukere per 1000 innbyggere for kvinner og menn respektivt (figur 11).



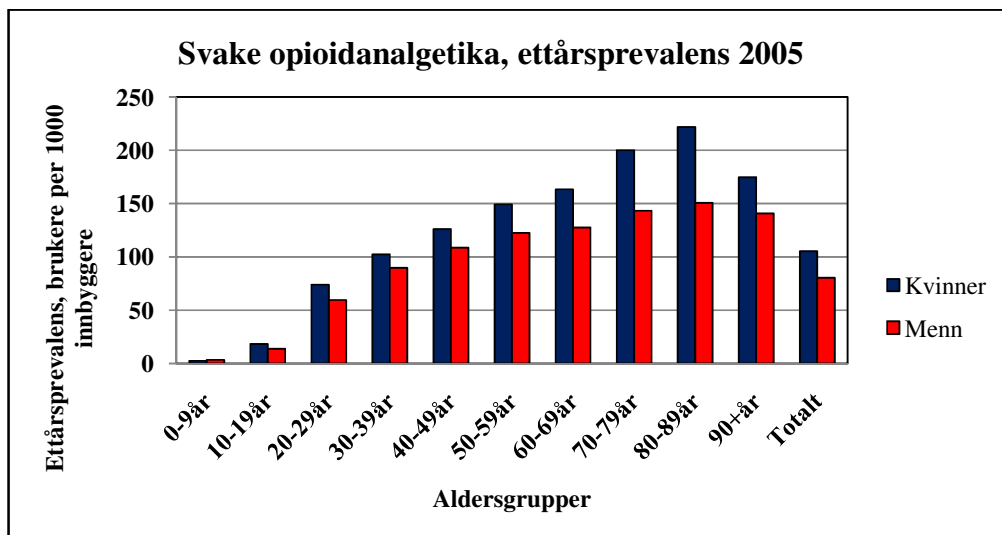
**Figur 11: Sterke opioidanalgetika, insidens, nye brukere per 1000 innbyggere i 2005 og 2006.**  
Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

## 4.2. Forekomst – opioidanalgetika 2005

### 4.2.1. Prevalens – bruk av opioidanalgetika N02A hos ikke- kreft pasienter i 2005

Videre i oppgaven har vi valgt å fokusere på året 2005. Dette året blir gjennomgått og analysert i oppgaven.

Ettårsprevalens av svake opioider øker med økende alder både blant kvinner og menn. Det er høyere prevalens av kvinner i alle aldersgrupper sammenlignet med menn. Det er flest prevalente brukere i 80-89 års aldersgruppen. Prevalensen av svake opioider minker i 90+ aldersgruppen hos begge kjønn (figur 12). Det er tilsvarende situasjonen i 2004 og 2006.

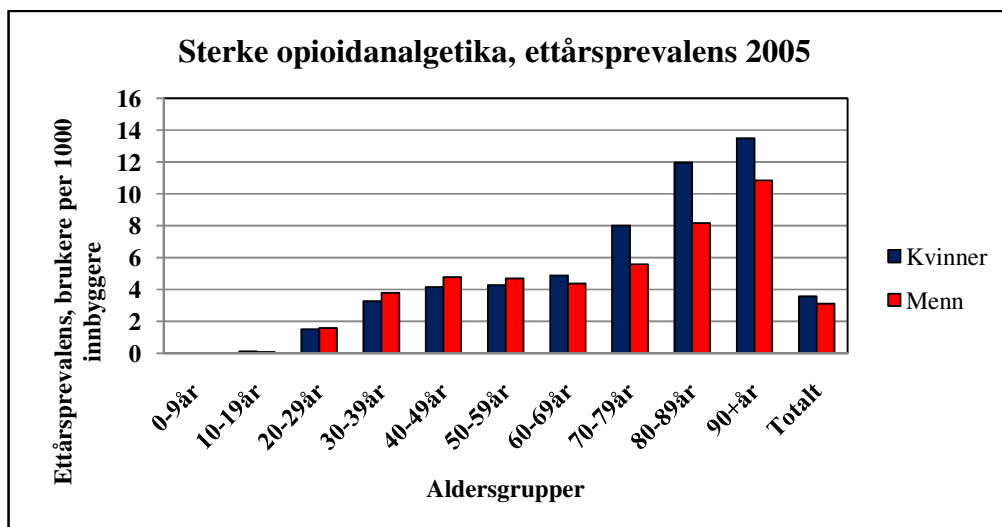


Figur 12: Svake opioidanalgetika, ettårsprevalens, brukere per 1000 innbyggere i 2005 fordelt på kjønn og tiårsaldersgrupper.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Når det gjelder sterke opioider er antall prevalente brukere mer konstant fra 20 til 69 år. Det er ingen merkbar forskjell på prevalente brukere blant kvinner og menn i disse aldersgruppene.

Prevalensen er mye høyere fra 70-års alder og oppover og den øker med økende alder fra aldersgruppen 70-79 år og til 90+ år. I disse aldersgruppene ser man også at det er flere prevalente brukere blant kvinner enn blant menn (figur 13).



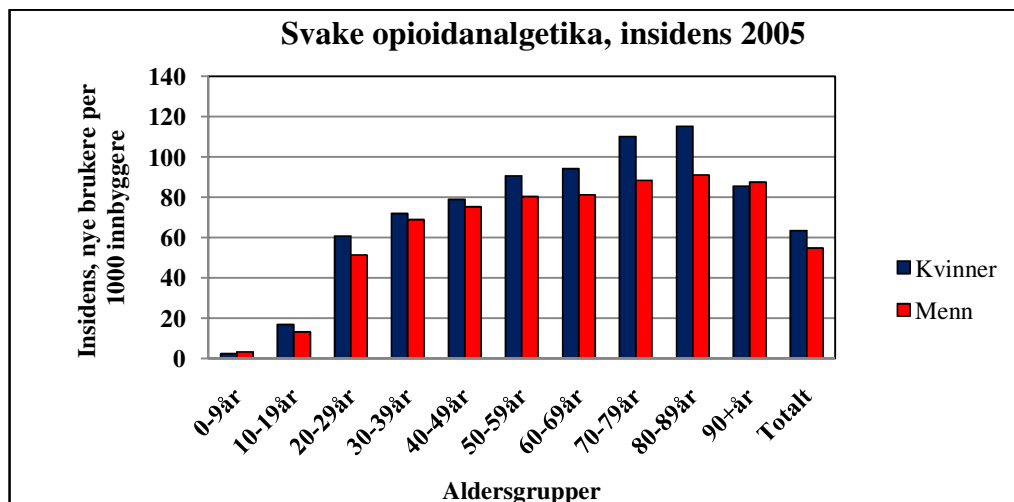
Figur 13: Sterke opioidanalgetika, ettårsprevalens, brukere per 1000 innbyggere i 2005 fordelt på kjønn og tiårsaldersgrupper.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

#### 4.2.2. Insidens – bruk av opioidanalgetika N02A hos ikke- kreft pasienter i 2005

Insidensen av svake opioider øker med alder, med høyest andel insidente brukere i 80-89 aldersgruppen. I 90+ aldersgruppen går insidensen ned igjen.

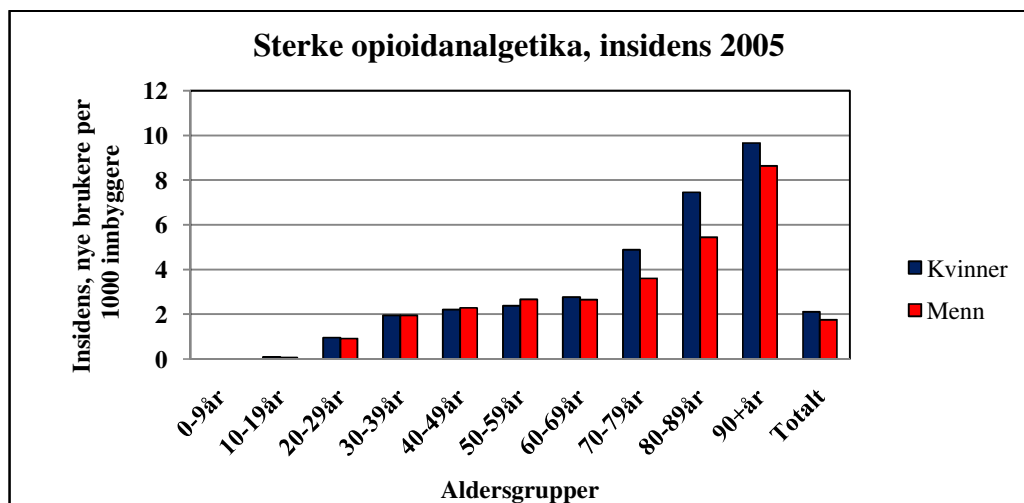
Kvinner har høyere insidens enn menn. Kjønnsforskjellen er spesielt merkelig i 70-79 og 80-89 aldersgrupper. I 2005 var det 115 brukere per 1000 innbyggere blant kvinner mot 90 brukere per 1000 innbyggere blant menn i 80-89 aldersgruppen (figur 14).



Figur 14: Svake opioidanalgetika, insidens, nye brukere per 1000 innbyggere i 2005 fordelt på kjønn og tiårsaldersgrupper.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Når det gjelder sterke opioider er antall insidente brukere mer konstant fra 20 til 69 år. Det er ingen merkbar forskjell på insidente brukere blant kvinner og menn i disse aldersgruppene. Insidensen øker med økende alder fra 70-års alder, med høyest insidens i 90+ aldersgruppen. I disse aldersgruppene ser man også at det er flere insidente brukere blant kvinner enn blant menn (figur 15).



Figur 15: Sterke opioidanalgetika, Insidens, nye brukere per 1000 innbyggere i 2005 fordelt på kjønn og tiårsaldersgrupper.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.



#### 4.2.3. Antall utleveringer av opioidanalgetika N02A fra apotek hos ikke- kreft pasienter

Over halvparten av de som har brukt opioider i 2005 har hentet ut kun en resept i løpet av året og det er bare en andel på 8 % som har fått mer enn 10 utleveringer (tabell 7). Det er tilsvarende situasjonen i 2004 og 2006.

**Tabell 7: Andel opioidbrukere som har fått kun en utlevering eller mer enn ti utleveringer av opioidanalgetika per år i 2005.**

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	<b>Svake opioider</b>	<b>Sterke opioider</b>	<b>Totalt</b>
<b>1 utlevering</b>	55,5 %	37,3 %	54,8 %
<b>10+ utleveringer</b>	7,3 %	24,4 %	8,1 %

### 4.3. Kodein

#### 4.3.1. Prevalens – kodein N02AA59 hos ikke- kreft pasienter i 2005

385 190 personer har løst inn minst en resept på kodein i 2005. Dette tilsvarer en andel på 8,3 % av den norske befolkningen. Det var 9,3 % kvinner og 7,3 % menn som har fått utlevert kodein i 2005.

Kvinner skiller seg spesielt ut i 70-79 og 80-89 aldersgrupper med en høy andel av prevalente brukere som er henholdsvis 17,1 % og 18,3 % (tabell 8).

**Tabell 8: Kodeinbrukere som har løst inn minst en resept på kodein i 2005. Antall og andel.**

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

<b>Aldersgrupper</b>	<b>Kvinne</b>		<b>Mann</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>0-9år</b>	666	0,2 %	944	0,3 %	1 610	0,3 %
<b>10-19år</b>	5 176	1,7 %	4 081	1,3 %	9 257	1,5 %
<b>20-29år</b>	19 165	6,9 %	15 732	5,6 %	3 4897	6,2 %
<b>30-39år</b>	32 043	9,4 %	28 928	8,3 %	60 971	8,8 %
<b>40-49år</b>	36 341	11,3 %	33 203	10,0 %	69 544	10,6 %
<b>50-59år</b>	39 483	13,3 %	34 337	11,2 %	73 820	12,2 %
<b>60-69år</b>	30 553	14,4 %	23 822	11,5 %	54 375	13,0 %
<b>70-79år</b>	27 702	17,1 %	16 769	12,7 %	44 471	15,2 %
<b>80-89år</b>	22 490	18,3 %	9 086	13,0 %	31 576	16,4 %
<b>90+år</b>	3 675	14,1 %	994	11,3 %	4 669	13,4 %
<b>Totalt</b>	217 294	9,3 %	167 896	7,3 %	385 190	8,3 %

#### 4.3.2. Gamle og nye kodeinbrukere og deres mengde kodein brukt i 2005

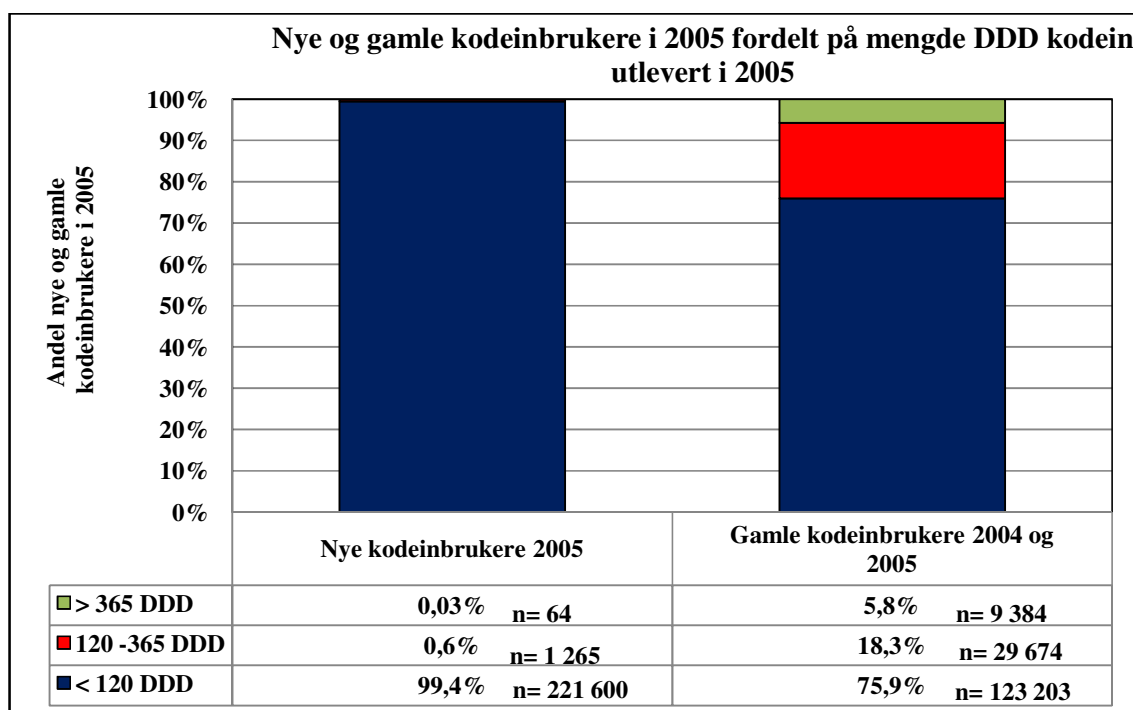
Blant de 385 190 personer som har fått utlevert kodein i 2005 var andel insidente brukere 42,1 %, mens 57,9 % var gamle brukere, som har fått utlevert kodein i 2004 også (tabell 9).

**Tabell 9: Beskrivelse av kodeinbrukene i 2005: antall; kjønn; gjennomsnittlig alder, mengde definerte døgndoser (DDD) kodein per person og antall kodeinforskrivere per person; andel og antall av brukerne fordelt på mengde DDD kodein utlevert i 2005, gamle og nye kodeinbrukerne og komedikasjon med benzodiazepiner/ karisoprodol.**

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

<b>Antall (n)</b>	385 190
<b>Gjennomsnittlig alder/ år</b>	52,3 (SD18,8)
<b>Andel kvinner (%)</b>	56,4 %
<b>Gjennomsnittlig kodein dose/ DDD</b>	49,1 (SD116,9)
<b>&lt;120 DDD (n (%))</b>	344 803 (89,5 %)
<b>120 – 365 DDD (n (%))</b>	30 939 (8,0 %)
<b>&gt;365 DDD (N (%))</b>	9 448 (2,5 %)
<b>Gamle kodeinbrukere (n (%))</b>	222 929 (57,9 %)
<b>Nye kodeinbrukere (n (%))</b>	162 261 (42,1 %)
<b>Gjennomsnittlig antall av “kodein forskrivere” per person per år</b>	1,4 (SD 0,7)
<b>Komedikasjon med benzodiazepiner (n (%))</b>	83 641 (21,7 %)
<b>Komedikasjon med karisoprodol (n (%))</b>	34 505 (9,0 %)

Gamle kodeinbrukere har mottatt betraktelig større DDD mengde av kodein enn nye brukere i 2005. 99,4 % av de nye brukerne i 2005 har fått utlevert mindre enn 120 DDD kodein og bare 0,03 % nye brukere har fått utlevert mer enn 365 DDD. Når det gjelder gamle kodeinbrukere var det bare 75,9 % av de som har løst inn resepter på mindre enn 120 DDD, 18,3 % har fått utlevert 120 til 365 DDD og 5,8 % har løst inn resepter på mer enn 365 DDD i 2005 (figur 16).

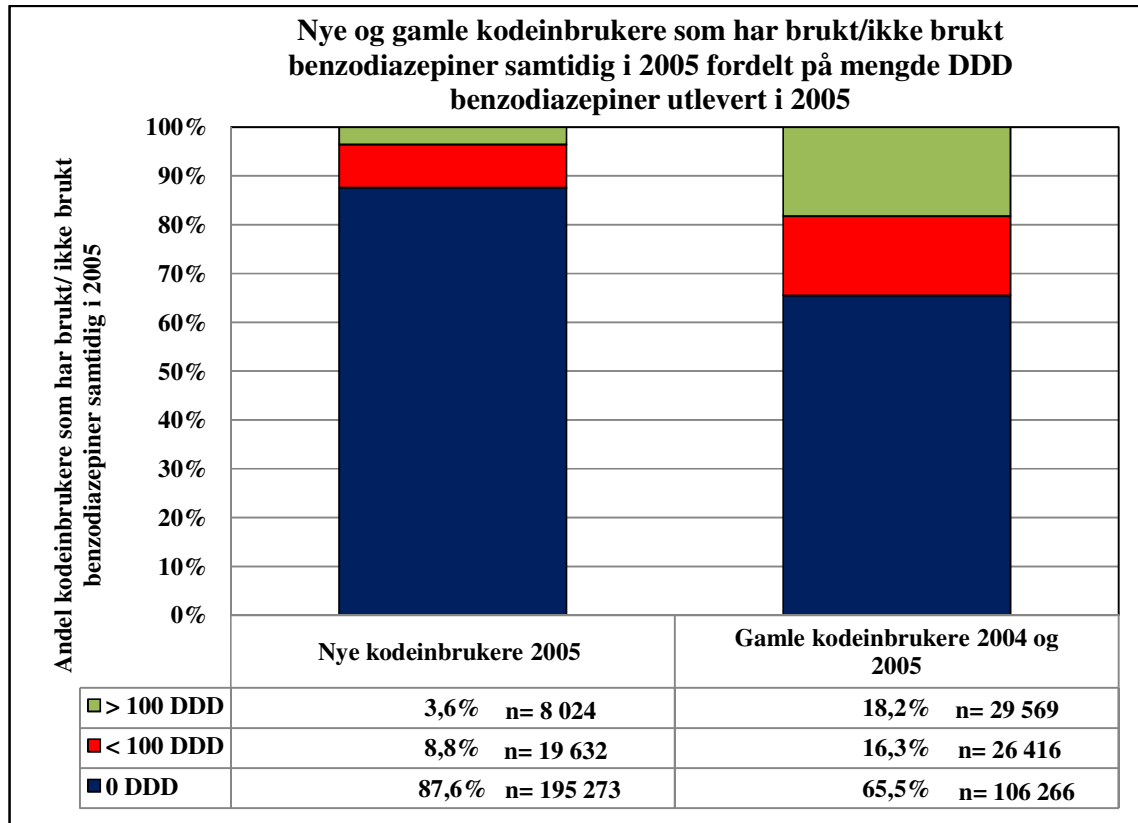


**Figur 16: Andel av nye (har ikke hatt utleveringer på kodein i 2004) og gamle (har brukt kodein i 2004) kodeinbrukere i 2005 fordelt på antall DDD kodein (N02AA59) utlevert i 2005.**

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

#### 4.3.3. Gamle og nye kodeinbrukere i 2005 og deres bruk av benzodiazepiner i 2005

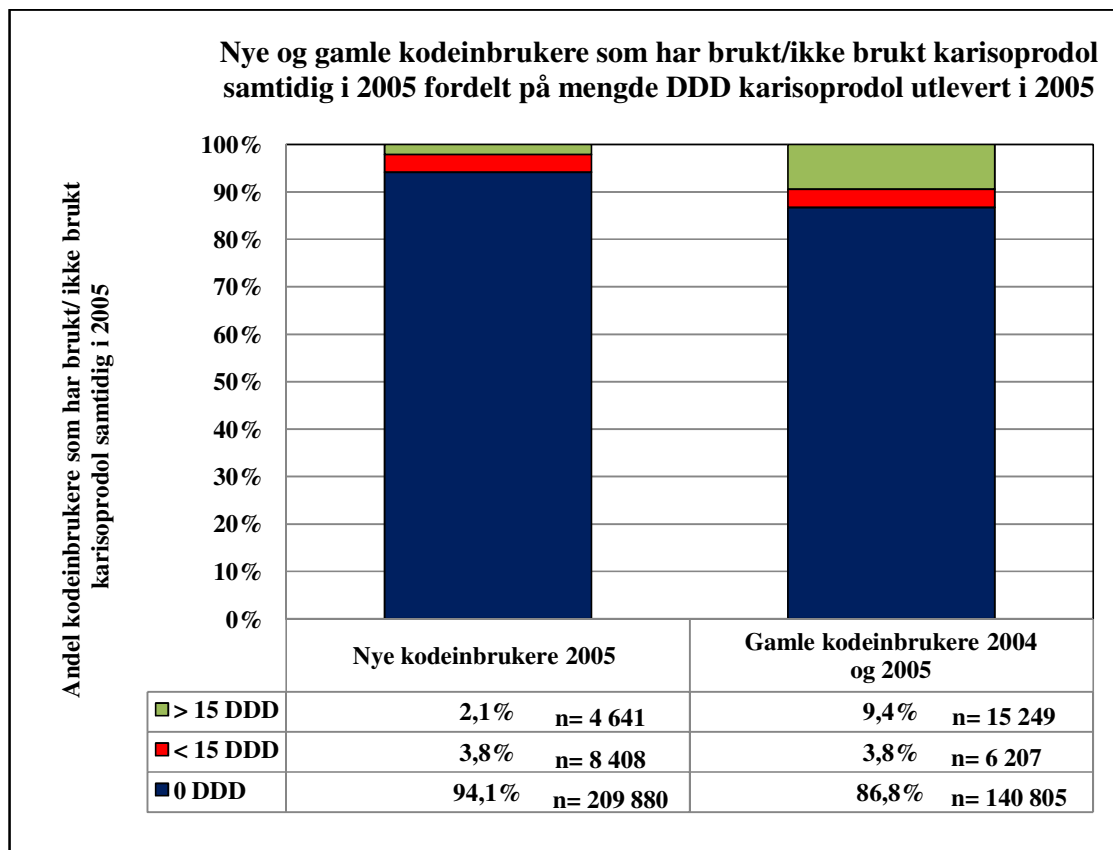
Blant de gamle brukerne var det 16,3 % som har fått mindre enn 100, men mer enn 0 DDD benzodiazepiner og 18,2 % som har fått mer enn 100 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005. Av de nye brukerne var det 87,6 % som ikke har brukt benzodiazepiner samtidig med kodein i 2005, og det var bare 3,6 % som har fått mer enn 100 DDD benzodiazepiner (figur 17).



Figur 17: Nye (ingen utleveringer i 2004) og gamle (har fått kodein i 2004) kodeinbrukere som har brukt/ikke brukt benzodiazepiner samtidig i 2005 fordelt på mengde DDD benzodiazepiner utlevert i 2005. Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

#### 4.3.4. Gamle og nye kodeinbrukere i 2005 og deres bruk av karisoprodol i 2005

Blant de gamle kodeinbrukere i 2005 var det 9,4 % som har fått mer enn 15 DDD karisoprodol utlevert i 2005, mot 2,1 % av de nye kodeinbrukere. Det var 94,1 % av de nye og 86,8 % av de gamle kodeinbrukerne som ikke har fått utlevert karisoprodol i 2005 (figur 18).



Figur 18: Nye (ingen utleveringer i 2004) og gamle (har fått kodein i 2004) kodeinbrukere som har brukt/ikke brukt karisoprodol samtidig i 2005, fordelt på mengde DDD karisoprodol utlevert i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

#### 4.3.5. Gamle og nye kodeinbrukere i 2005 og deres bruk av kodein i 2006

De fleste av de nye brukerne i 2005 kom ikke tilbake i 2006, mens en mye større andel av de gamle brukerne fortsatte med kodein i 2006 (tabell 10). Gamle kodeinbrukere i 2005 har fått større mengder DDD kodein utlevert i 2006 sammenlignet med de insidente brukerne i 2005 (tabell 10).

Flere av de som hadde fått større DDD mengder (mer enn 120 DDD) i 2005 kom tilbake i 2006 sammenlignet med de som har fått lave DDD mengder (mindre enn 120 DDD).

Av de 222 929 nye brukerne i 2005 var det 52 773 (23,7 %) som fortsatte med kodein i 2006, Av de som hadde fått mindre enn 120 DDD utlevert i 2005 var det 23,3 % som fortsatt i 2006, også var det 87,5 % som fortsatte blant de som har fått mer enn 365 DDD i 2005.

Blant de gamle kodeinbrukerne i 2005 var det 71,4 % som fortsatte med kodein i 2006 (tabell 10).

**Tabell 10: Andel og antall kodeinbrukere som har brukt kodein i 2005 og fortsatte med å bruke kodein i 2006.**

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

<b>Kodeinbrukere som var nye brukere i 2005 og fortsatt å bruke kodein i 2006</b>	<b>Antall 2005</b>	<b>Antall som fortsatt i 2006</b>	<b>Andel som fortsatt i 2006</b>
< 120 DDD	221 600	51 689	23,3 %
120 -365 DDD	1 265	1 028	81,3 %
> 365 DDD	64	56	87,5 %
<b>Totalt</b>	<b>222 929</b>	<b>52 773</b>	<b>23,7 %</b>
<b>Kodeinbrukere som har brukt kodein over 3 år 2004, 2005 og 2006</b>	<b>Antall 2005</b>	<b>Antall som fortsatt i 2006</b>	<b>Andel som fortsatt i 2006</b>
< 120 DDD	123 203	78 342	63,6 %
120 -365 DDD	29 674	28 254	95,2 %
> 365 DDD	9 384	9 218	98,2 %
<b>Totalt</b>	<b>162 261</b>	<b>115 814</b>	<b>71,4 %</b>

#### 4.3.6. Nye kodeinbrukere i 2005 og deres bruk av benzodiazepiner i 2006

En andel på 32,8 % av kodeinbrukerne, som har fått mer enn 365 DDD kodein i 2005, har fått mer enn 100 DDD benzodiazepiner i 2006. Det er bare 3,5 % av de som har fått mindre enn 120 DDD kodein i 2005, har fått mer enn 100 DDD benzodiazepiner i 2006 (tabell 11).

**Tabell 11: Bruk av benzodiazepiner i 2006 blant de nye kodeinbrukere i 2005 (ingen utleveringer på kodein i 2004), fordelt på mengde utlevert DDD av kodein i 2005 og mengde utlevert DDD benzodiazepiner i 2006. Antall og andel.**

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

<b>Kodein</b>	<b>&lt; 120 DDD</b>		<b>120 -365 DDD</b>		<b>&gt; 365 DDD</b>	
	<b>Antall</b>	<b>Andel</b>	<b>Antall</b>	<b>Andel</b>	<b>Antall</b>	<b>Andel</b>
<b>Benzodiazepiner</b>						
<b>0 DDD</b>	196 465	88,7 %	782	61,8 %	33	51,6 %
<b>&lt; 100 DDD</b>	17 425	7,9 %	210	16,6 %	10	15,6 %
<b>&gt; 100 DDD</b>	7 710	3,5 %	273	21,6 %	21	32,8 %

#### 4.3.7. Nye kodeinbrukere i 2005 og deres bruk av karisoprodol i 2006

En andel på 17,2 % av kodeinbrukerne, som har fått mer enn 365 DDD kodein i 2005, har fått mer enn 15 DDD karisoprodol i 2006. Det er bare 1,6 % av de som har fått mindre enn 120 DDD kodein i 2005, som har fått mer enn 15 DDD karisoprodol i 2006 (tabell 12).

**Tabell 12: Bruk av karisoprodol i 2006 blant de nye kodeinbrukerne i 2005 (ingen utleveringer på kodein i 2004), fordelt på mengde utlevert DDD av kodein i 2005 og mengde utlevert DDD karisoprodol i 2006. Antall og andel.**

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Kodein	< 120 DDD		120 -365 DDD		> 365 DDD	
	Antall	Andel	Antall	Andel	Antall	Andel
<b>0 DDD</b>	213 908	96,5 %	1120	88,5 %	52	81,3 %
<b>&lt; 15 DDD</b>	4 216	1,9 %	21	1,7 %	1	1,6 %
<b>&gt; 15 DDD</b>	3 476	1,6 %	124	9,8 %	11	17,2 %

#### 4.3.8. Gamle og nye kodeinbrukere i 2005 som har fått utlevert mer enn 730 DDD kodein i 2005

Av 9384 personer som har fått utlevert mer enn 365 DDD kodein i 2005 var det 1 787 (19 %) som har fått utlevert mer enn 730 DDD kodein i 2005, hvorav kun en person var ny kodeinbruker, mens resten var gamle kodeinbrukere. 66 % av de store kodeinbrukerne i 2005 hadde komedikasjon med benzodiazepiner og 45 % hadde komedikasjon med karisoprodol (tabell 13).

**Tabell 13: Beskrivelse av kodeinbrukere som har fått utlevert mer enn 730 DDD kodein i 2005: antall, andel og antall gamle og nye kodeinbrukerne, gjennomsnittlig mengde definerte døgndoser (DDD) kodein utlevert per person i 2005, andel og antall av brukerne som har fått utlevert mer enn 730 DDD kodein også i 2004/ 2006, andel og antall brukerne som brukte benzodiazepiner/ karisoprodol i 2005 i tillegg til kodein.**

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

<b>Kodeinbrukere som har fått mer enn 730 DDD kodein i 2005</b>	<b>n</b>	1 787
<b>Gamle kodeinbrukere som har fått mer enn 730 DDD kodein i 2005</b>	<b>n (%)</b>	1 786 (99,9 %)
<b>Nye kodeinbrukere som har fått mer enn 730 DDD kodein i 2005</b>	<b>n (%)</b>	1 (0,06 %)
<b>Gjennomsnittlig antall DDD kodein utlevert i 2005 i denne gruppen</b>	<b>DDD</b>	1 081,77
<b>Komedikasjon med benzodiazepiner i 2005 i denne gruppen</b>	<b>n (%)</b>	1 173 (65,6 %)
<b>Komedikasjon med karisoprodol i 2005 i denne gruppen</b>	<b>n (%)</b>	801 (44,8 %)
<b>Kodeinbrukere som har fått mer enn 730 DDD kodein både i 2005 og 2004 i denne gruppen</b>	<b>n (%)</b>	1 233 (69,3 %)
<b>Kodeinbrukere som har fått mer enn 730 DDD kodein både i 2005 og 2006 i denne gruppen</b>	<b>n (%)</b>	1 273 (71,6 %)
<b>Kodeinbrukere som har fått mer enn 730 DDD i 2004, 2005 og 2006 i denne gruppen</b>	<b>n (%)</b>	960 (54,0 %)

## 4.4. Regresjonsanalyse

### 4.4.1. Modell 1 – risikofaktorer for høyt forbruk av kodein i 2006

Tabell 14 viser ujusterte og justerte odds- ratio for høyt forbruk av kodein (utlevert mer enn 365 DDD kodein i 2006) i 2006 etter ulike prediktorer målt ved baseline (2005).

Ujustert odds- ratio var 31,1 blant de som har fått utlevert mellom 120 og 365 DDD kodein i 2005 og 841,2 blant de som har fått utlevert mer enn 365 DDD kodein i 2005. I forhold til dem som fikk utlevert mindre enn 120 DDD i 2005. Etter justering for andre prediktorer ble odds- ratio henholdsvis redusert til 12,3 og 285,5.

Gamle kodeinbrukere i 2005 hadde ujustert odds- ratio på 44,5 i forhold til nye brukere, etter justering for de andre variablene ble odds- ratio redusert til 5,2.

De andre prediktorene, herunder alder, mengde DDD benzodiazepiner og karisoprodol utlevert i 2005 og antall kodeinforskrivere i 2005, hadde etter justering for de andre prediktorene odds- ratio under 2.

**Tabell 14: Risiko for høyt forbruk av kodein (utlevert mer enn 365 DDD kodein i 2006) i 2006 (OR, 95 % KI) med hensyn til ulike variabler beregnet ved logistisk regresjon.**

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Prediktorer	Høyt forbruk antall (andel %)	OR (95 % KI)	
		Ujustert	Justert
<b>Kjønn</b>			
Kvinner – referanse	7 595 (3,5 %)	1,0	1,0
Menn	4 558 (2,7 %)	0,8 (0,7- 0,8)	1,1 (1,0- 1,1)
<b>Alder</b>			
60+ år – referanse	3 954 (2,9 %)	1,0	1,0
30-59år	7 902 (3,9 %)	<b>1,3 (1,3- 1,4)</b>	<b>1,5 (1,5- 1,6)</b>
0-29år	297 (0,7 %)	0,2 (0,2- 0,2)	<b>1,3 (1,1- 1,5)</b>
<b>Gamle/ nye kodeinbrukere i 2005</b>			
Nye – referanse	391 (0,2 %)	1,0	1,0
Gamle	11 762 (7,3 %)	<b>44,5 (40,2- 49,2)</b>	<b>5,2 (4,7- 5,9)</b>
<b>Mengde DDD kodein utlevert i 2005</b>			
Mindre enn 120 DDD- referanse	1 390 (0,4 %)	1,0	1,0
120-365 DDD	3 460 (11,2 %)	<b>31,1 (29,2- 33,1)</b>	<b>12,3 (11,4- 13,2)</b>
Mer enn 365 DDD	7 303 (77,3 %)	<b>841,2 (783,2- 903,4)</b>	<b>285,5 (263,8- 309,0)</b>
<b>Mengde DDD benzodiazepiner utlevert i 2005</b>			
0 DDD- referanse	4 762 (1,6 %)	1,0	1,0
0,1 -100 DDD	1 700 (3,7 %)	<b>2,4 (2,3- 2,5)</b>	<b>1,3 (1,2- 1,4)</b>
Mer enn 100 DDD	5 691 (15,1 %)	<b>11,1 (10,7- 11,6)</b>	<b>1,8 (1,7- 1,9)</b>
<b>Mengde DDD karisprodol utlevert i 2005</b>			
0 DDD- referanse	8 341 (2,4 %)	1,0	1,0
0,1 DDD -15 DDD	400 (2,7 %)	1,2 (1,0- 1,3)	1,1 (1,0- 1,3)
Mer enn 15 DDD	3 412 (17,2 %)	<b>8,5 (8,1- 8,9)</b>	<b>1,8 (1,7- 1,9)</b>
<b>Antall kodein forskrivere per pasient i 2005</b>			
1-3- referanse	10 465 (2,8 %)	1,0	1,0
4+	1 688 (19,1 %)	<b>11,2 (10,6- 11,9)</b>	<b>1,8 (1,6- 1,9)</b>



## **Stratifiserte analyser til modell 1 – risikofaktorer for høyt forbruk av kodein i 2006 stratifisert etter mengde DDD kodein utlevert i 2005**

Tabell 15 viser stratifiserte analyser for høyt forbruk av kodein i 2006, stratifisert på mengde DDD kodein utlevert i 2005.

I gruppen som har fått mindre enn 120 DDD kodein utlevert i 2005 var ujustert odds- ratio for gamle kodeinbrukere i 2005 10,4 i forhold til de nye brukere, etter justering for de andre prediktorene ble odds- ratio redusert til 6,7.

Ujustert odds- ratio var 3,1 blant de som har fått 0,1- 100 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005 og 12,2 blant de som har fått mer enn 100 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005 i forhold til dem som ikke har fått utlevert benzodiazepiner i 2005. Etter justering for de andre prediktorene ble odds- ratio henholdsvis redusert til 2,2 og 6,8.

Odds- ratio for stort forbruk av kodein i 2006 var på 7,3 blant de som har fått mer enn 15 DDD karisoprodol utlevert i 2005 i forhold til dem som ikke har fått utleveringer på karisoprodol i 2005, etter justering for de andre variablene ble odds- ratio redusert til 2,7. Flere kodeinforskrivere i 2005 ga odds- ratio på 14,0 ujustert og ble redusert til 6,2 etter justeringen.

I gruppen som har fått mellom 120 og 365 DDD kodein i 2005 var odds- ratioene lavere enn i den førstnevnte gruppen, unntatt for alder.

Ujustert odds- ratio for alder fra 0 til 29 år var 2,5 og ble redusert til 2,2 etter justeringen. De andre prediktorene hadde odds- ratio på under 2 både før og etter justeringen.

I gruppen som har fått mer enn 365 DDD kodein i 2005 var odds- ratio til prediktorene enda lavere enn i de to første gruppene, unntatt for gamle i forhold til nye brukere i 2005.

Her var odds- ratio for gamle og nye kodeinbrukere i 2005, 2,2 både ujustert og etter justering for de andre variablene.

Tabell 15: Logistisk regresjonsanalyse stratifisert på mengde DDD kodein utlevert i 2005.

Risiko for høyt forbruk av kodein (utlevert mer enn 365 DDD kodein i 2006) i 2006 (OR, 95 % KI) med hensyn til ulike variabler.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Stratifisering - mengde DDD kodein utlevert i 2005	Mindre enn 120 DDD kodein		120- 365 DDD kodein		Mer enn 365 DDD kodein	
	OR (95 % KI)		OR (95 % KI)		OR (95 % KI)	
Prediktorer	Ujustert	Justert	Ujustert	Justert	Ujustert	Justert
<b>Kjønn</b>						
Kvinner – referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Menn	1,0 (0,9- 1,1)	<b>1,3 (1,1- 1,4)</b>	1,1 (1,0- 1,1)	1,0 (1,0- 1,1)	0,9 (0,8- 1,0)	0,8 (0,8- 1,0)
<b>Alder</b>						
60+ år – referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
30-59år	<b>1,3 (1,2- 1,5)</b>	<b>1,7 (1,5- 2,0)</b>	<b>1,8 (1,7- 1,9)</b>	<b>1,7 (1,5- 1,8)</b>	<b>1,3 (1,3- 1,6)</b>	<b>1,4 (1,2- 1,5)</b>
0-29år	0,5 (0,4- 0,7)	<b>1,4 (1,1- 1,7)</b>	<b>2,5 (2,0- 3,2)</b>	<b>2,2 (1,7- 2,7)</b>	1,0 (0,7- 1,4)	0,9 (0,6- 1,3)
<b>Gamle/ nye kodeinbrukere i 2005</b>						
Nye – referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Gamle	<b>10,4 (8,9- 12,0)</b>	<b>6,7 (5,7- 7,8)</b>	1,0 (0,8- 1,2)	0,9 (0,8- 1,1)	<b>2,2 (1,3- 3,6)</b>	<b>2,2 (1,3- 3,6)</b>
<b>Mengde DDD benzodiazepiner utlevert i 2005</b>						
0 DDD- referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
0,1 -100 DDD	<b>3,1 (2,7- 3,6)</b>	<b>2,2 (1,9- 2,5)</b>	1,1 (1,0- 1,3)	1,1 (1,0- 1,2)	1,0 (0,8- 1,1)	0,9 (0,8- 1,1)
Mer enn 100 DDD	<b>12,2 (10,8- 13,7)</b>	<b>6,8 (6,0- 7,7)</b>	<b>1,5 (1,4- 1,6)</b>	<b>1,5 (1,4- 1,6)</b>	0,9 (0,8- 1,0)	0,9 (0,8- 1,0)
<b>Mengde DDD karisoprodol utlevert i 2005</b>						
0 DDD- referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
0,1 DDD -15 DDD	<b>1,5 (1,1- 1,9)</b>	1,2 (0,9- 1,5)	<b>1,5 (1,2- 1,8)</b>	1,3 (1,0- 1,5)	1,0 (0,7- 1,3)	0,9 (0,7- 1,2)
Mer enn 15 DDD	<b>7,3 (6,4- 8,3)</b>	<b>2,7 (2,3- 3,1)</b>	<b>1,9 (1,8- 2,1)</b>	<b>1,6 (1,4- 1,7)</b>	<b>1,3 (1,1- 1,4)</b>	1,2 (1,0- 1,3)
<b>Antall forskrivere per pasient i 2005</b>						
1-3- referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4+	<b>14,0 (11,9- 16,6)</b>	<b>6,2 (5,2- 7,4)</b>	<b>1,8 (1,6- 2,0)</b>	<b>1,6 (1,4- 1,8)</b>	1,1 (1,0- 1,3)	1,1 (0,9- 1,2)

#### **4.4.2. Modell 2 – risikofaktorer for samtidig bruk av benzodiazepiner blant kodeinbrukere i 2006**

Tabell 16 viser ujusterte og justerte odds- ratio for samtidig bruk av benzodiazepiner blant kodeinbrukere i 2006 etter ulike prediktorer målt ved baseline (2005).

Ujustert odds- ratio var 22,4 blant de som har fått utlevert mellom 0,1 og 100 DDD benzodiazepiner i 2005 og 366,8 blant de som har fått utlevert mer enn 100 DDD benzodiazepiner i 2005 i forhold til dem som har ikke fått utlevert benzodiazepiner i 2005. Etter justering for andre prediktorer ble odds- ratio henholdsvis redusert til 20,6 og 312,6.

De andre prediktorene, herunder gamle kodeinbrukere i 2005, mengde DDD kodein og karisoprodol utlevert i 2005 og antall kodeinforskrivere i 2005, hadde etter justering for de andre prediktorene odds- ratio under 2.

**Tabell 16: Risiko for komedikasjon med benzodiazepiner blant kodeinbrukere i 2006 (OR, 95 % KI) med hensyn til ulike variabler beregnet ved logistisk regresjon.**

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Prediktorer	Komedikasjon antall (andel %)	OR (95 % KI)	
		Ujustert	Justert
<b>Kjønn</b>			
Kvinner – referanse	39 119 (37,8 %)	1,0	1,0
Menn	17 960 (27,5 %)	0,6 (0,6- 0,6)	0,7 (0,7- 0,8)
<b>Alder</b>			
60+ år – referanse	28 638 (40,3 %)	1,0	1,0
30-59år	26 747 (30,5 %)	0,7 (0,6- 0,7)	0,8 (0,8- 0,8)
0- 29år	1 696 (17,3 %)	0,3 (0,3- 0,3)	0,7 (0,6- 0,8)
<b>Gamle/ nye kodeinbrukere i 2005</b>			
Nye – referanse	10 858 (20,6 %)	1,0	1,0
Gamle	46 223 (40,0 %)	<b>2,6 (2,5- 2,6)</b>	1,3 (1,3- 1,4)
<b>Mengde DDD kodein utlevert i 2005</b>			
Mindre enn 120 DDD- referanse	36 101 (27,8 %)	1,0	1,0
120-365 DDD	15 120 (51,6 %)	<b>2,8 (2,7- 2,9)</b>	1,1 (1,1- 1,2)
Mer enn 365 DDD	5 860 (63,2 %)	<b>4,5 (4,3- 4,7)</b>	1,2 (1,1- 1,3)
<b>Mengde DDD benzodiazepiner utlevert i 2005</b>			
0 DDD – referanse	10 136 (9,0 %)	1,0	1,0
0,1 - 100 DDD	18 353 (69,0 %)	<b>22,4 (21,7- 23,2)</b>	<b>20,6 (19,9- 21,3)</b>
Mer enn 100 DDD	28 592 (97,3 %)	<b>366,8 (340,7- 394,8)</b>	<b>312,6 (290,1- 336,8)</b>
<b>Mengde DDD karisprodol utlevert i 2005</b>			
0 DDD – referanse	46 697 (32,0 %)	1,0	1,0
0,1 DDD - 15 DDD	2 201 (32,4 %)	1,0 (1,0- 1,1)	1,2 (1,1- 1,2)
Mer enn 15 DDD	8 183 (52,4 %)	<b>2,3 (2,3- 2,4)</b>	<b>1,4 (1,4- 1,5)</b>
<b>Antall forskrivere per pasient i 2005</b>			
1-3 – referanse	53 916 (33,2 %)	1,0	1,0
4+	3 165 (51,1 %)	<b>2,3 (2,1- 2,4)</b>	1,1 (1,0- 1,2)

**Stratifiserte analyser til modell 2 – risikofaktorer for samtidig bruk av benzodiazepiner blant kodeinbrukere i 2006 stratifisert etter mengde DDD benzodiazepiner utlevert i 2005**

Tabell 17 viser stratifiserte analyser for risikofaktorer for samtidig bruk av benzodiazepiner blant kodeinbrukere i 2006 stratifisert etter mengde DDD benzodiazepiner utlevert i 2005.

I gruppen som ikke har fått utlevert benzodiazepiner i 2005 var det ingen prediktorer som skiller seg spesielt ut. Odds- ratio for gamle kodeinbrukere i 2005, mengde DDD kodein og karisoprodol utlevert i 2005 og antall kodeinforskrivere i 2005 i forhold til referanse gruppene var under 2 både ujustert og etter justering for de andre prediktorene.

I gruppen som har fått mellom 0,1 og 100 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005 hadde prediktoren gamle kodeinbrukere odds- ratio på 1,5 i forhold til de nye kodeinbrukere i 2005 både ujustert og etter justering for de andre prediktorene.

I gruppen som har fått mer enn 100 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005 var odds- ratio for gamle kodeinbrukere i 2005 og mengde DDD kodein utlevert i 2005 under 2 både ujustert og etter justering for de andre prediktorene.

Tabell 17: Logistisk regresjonsanalyse stratifisert på mengde DDD benzodiazepiner utlevert i 2005. Risiko for komedikasjon med benzodiazepiner blant kodeinbrukere i 2006 (OR, 95 % KI) med hensyn til ulike variabler beregnet ved logistisk regresjon.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Stratifisering - mengde DDD benzodiazepiner utlevert i 2005	0 DDD benzodiazepiner		0,1- 100 DDD benzodiazepiner		Mer enn 100 DDD benzodiazepiner	
	OR (95 % KI)		OR (95 % KI)		OR (95 % KI)	
	Ujustert	Justert	Ujustert	Justert	Ujustert	Justert
<b>Kjønn</b>						
Kvinner – referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Menn	0,7 (0,6- 0,7)	0,7 (0,7- 0,7)	0,8 (0,7- 0,8)	0,8 (0,8- 0,9)	0,8 (0,7- 0,9)	0,8 (0,6- 0,9)
<b>Alder</b>						
60+ år – referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
30-59år	0,9 (0,8- 0,9)	0,8 (0,8- 0,9)	0,7 (0,7- 0,8)	0,7 (0,7- 0,8)	<b>1,2 (1,1- 1,4)</b>	1,2 (1,0- 1,4)
0-29år	0,7 (0,7- 0,8)	0,8 (0,7- 0,9)	0,5 (0,4- 0,6)	0,5 (0,5- 0,6)	0,5 (0,4- 0,8)	0,7 (0,4- 1,0)
<b>Gamle/ nye kodeinbrukere i 2005</b>						
Nye – referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Gamle	<b>1,4 (1,3- 1,5)</b>	<b>1,2 (1,2- 1,3)</b>	<b>1,5 (1,4- 1,6)</b>	<b>1,5 (1,4- 1,6)</b>	<b>1,5 (1,3- 1,9)</b>	<b>1,3 (1,3- 1,6)</b>
<b>Mengde DDD kodein utlevert i 2005</b>						
Mindre enn 120 DDD- referanse	1,0	<b>1,0</b>	1,0	1,0	1,0	1,0
120- 365 DDD	<b>1,4 (1,3- 1,5)</b>	<b>1,2 (1,1- 1,3)</b>	1,1 (1,0- 1,2)	1,0 (0,9- 1,1)	<b>1,4 (1,2- 1,6)</b>	<b>1,3 (1,1- 1,5)</b>
Mer enn 365 DDD	<b>1,9 (1,7- 2,1)</b>	<b>1,5 (1,3- 1,6)</b>	0,9 (0,8- 1,0)	0,8 (0,7- 1,0)	<b>1,9 (1,5- 2,4)</b>	<b>1,8 (1,4- 2,3)</b>
<b>Mengde DDD karisoprodol utlevert i 2005</b>						
0 DDD- referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
0,1 DDD -15 DDD	<b>1,3 (1,2- 1,4)</b>	<b>1,4 (1,2- 1,5)</b>	0,8 (0,7- 0,9)	0,9 (0,8- 0,1)	1,1 (0,7- 1,6)	1,1 (0,7- 1,6)
Mer enn 15 DDD	<b>1,9 (1,8- 2,1)</b>	<b>1,8 (1,6- 1,9)</b>	1,0 (1,0- 1,1)	1,1 (1,0- 1,2)	1,2 (1,0- 1,5)	1,1 (0,9- 1,3)
<b>Antall forskrivere per pasient i 2005</b>						
1-3- referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4+	<b>1,8 (1,6- 2,0)</b>	<b>1,5 (1,3- 1,6)</b>	0,9 (0,8- 1,0)	0,9 (0,8- 1,1)	0,8 (0,6- 1,0)	0,7 (0,5- 0,9)

#### **4.4.3. Modell 3 – risikofaktorer for samtidig bruk av karisoprodol blant kodeinbrukere i 2006**

Tabell 18 viser ujusterte og justerte odds- ratio for samtidig bruk av karisoprodol blant kodeinbrukere i 2006 etter ulike prediktorer målt ved baseline (2005).

Ujustert odds- ratio var 10,2 blant de som har fått utlevert mellom 0,1 og 15 DDD karisoprodol i 2005 og 104,4 blant de som har fått utlevert mer enn 15 DDD karisoprodol i 2005 i forhold til dem som har ikke fått utlevert karisoprodol i 2005. Etter justering for de andre prediktorene ble odds- ratio henholdsvis redusert til 9,8 og 85,4.

Prediktoren alder hadde ujustert odds- ratio på 2,5 i aldersgruppen 0 til 29 år og 3,6 i aldersgruppen 30 til 59 år i forhold til de som er over 60 år, etter justering for de andre variablene ble odds- ratio henholdsvis 2,7 og 2,4.

De andre prediktorene, herunder gamle kodeinbrukere i 2005, mengde DDD benzodiazepiner og kodein utlevert i 2005, hadde etter justering for de andre prediktorene odds- ratio under 2.

**Tabell 18: Logistisk regresjonsanalyse av individer som har fått utlevert både kodein og karisoprodol i 2006. Risiko for komedikasjon med karisoprodol blant kodeinbrukere i 2006 (OR, 95 % KI) med hensyn til ulike variabler.**

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Prediktorer	Komedikasjon antall (andel %)	OR (95 % KI)	
		Ujustert	Justert
<b>Kjønn</b>			
Kvinner - referanse	13 837 (13,3 %)	1,0	1,0
Menn	6 840 (10,5 %)	0,8 (0,7- 0,8)	0,8 (0,8- 0,9)
<b>Alder</b>			
60+ år - referanse	3 966 (5,6 %)	1,0	1,0
30-59år	15 452 (17,6 %)	<b>3,6 (3,5- 3,8)</b>	<b>2,4 (2,3- 2,5)</b>
0-29år	1 259 (12,9 %)	<b>2,5 (2,3- 2,7)</b>	<b>2,7 (2,5- 3,0)</b>
<b>Gamle/ nye kodeinbrukere i 2005</b>			
Nye - referanse	4 185 (7,9 %)	1,0	1,0
Gamle	16 492 (14,2 %)	<b>1,9 (1,9- 2,0)</b>	<b>1,2 (1,1- 1,2)</b>
<b>Mengde DDD kodein utlevert i 2005</b>			
Mindre enn 120 DDD- referanse	12 676 (9,8 %)	1,0	1,0
120-365 DDD	5 055 (17,3 %)	<b>1,9 (1,9- 2,0)</b>	1,1 (1,0- 1,1)
Mer enn 365 DDD	2 946 (31,8 %)	<b>4,3 (4,1- 4,5)</b>	<b>1,5 (1,3- 1,6)</b>
<b>Mengde DDD benzodiazepiner utlevert i 2005</b>			
0 DDD- referanse	11 326 (10,1 %)	1,0	1,0
0,1 -100 DDD	3 835 (14,4 %)	<b>1,5 (1,4- 1,6)</b>	<b>1,2 (1,1- 1,2)</b>
Mer enn 100 DDD	5 516 (18,8 %)	<b>2,1 (2,0- 2,1)</b>	<b>1,2 (1,1- 1,2)</b>
<b>Mengde DDD karisoprodol utlevert i 2005</b>			
0 DDD- referanse	5 787 (4,0 %)	1,0	1,0
0,1 DDD -15 DDD	2 141 (31,5 %)	<b>11,2 (10,5 -11,8)</b>	<b>9,8 (9,3- 10,4)</b>
Mer enn 15 DDD	12 749 (81,6 %)	<b>107,4 (102,4- 112,7)</b>	<b>85,4 (81,2- 89,8)</b>
<b>Antall forskrivere per pasient i 2005</b>			
1-3- referanse	19 201 (11,8 %)	1,0	1,0
4+	1 476 (23,8 %)	<b>2,4 (2,3- 2,6)</b>	1,0 (0,9- 1,1)



### **Stratifiserte analyser til modell 3 – risikofaktorer for samtidig bruk av karisoprodol blant kodeinbrukere i 2006 stratifisert etter mengde DDD karisoprodol utlevert i 2005**

Tabell 19 viser stratifiserte analyser for risikofaktorer for samtidig bruk av karisoprodol blant kodeinbrukere i 2006, stratifisert etter mengde DDD karisoprodol utlevert i 2005.

I gruppen som ikke har fått utlevert karisoprodol i 2005 var ujustert odds- ratio for alder 2,9 i aldersgruppen 0 til 29 år og 2,7 i aldersgruppen 30 til 59 år i forhold til personer over 60 år, etter justering for de andre prediktorene økte odds- ratio henholdsvis til 3,2 og 2,9.

Ujustert odds- ratio var 3,1 blant de som har fått 0,1- 100 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005 og 12,2 blant de som har fått mer enn 100 DDD benzodiazepiner utlevert i 2005 i forhold til dem som ikke har fått utlevert benzodiazepiner i 2005. Etter justering for de andre prediktorene ble odds- ratio henholdsvis redusert til 2,2 og 6,8.

De andre prediktorene herunder mengde utlevert DDD benzodiazepiner og antall kodeinforskrivere i 2005 hadde odds- ratio under 2 både ujustert og etter justering.

I gruppen som har fått mellom 0,1 og 15 DDD karisoprodol i 2005 var ujustert odds- ratio for alder 2,1 i begge aldersgrupper i forhold til referanse gruppen, etter justering for de andre prediktorene økte odds- ratio til 2,2 i aldersgruppen fra 0 til 29 år.

Odds- ratio for gamle kodeinbrukere i 2005 i forhold til de nye brukere var under 2 både ujustert og etter justering for de andre variablene.

I gruppen som har fått mer enn 15 DDD kodein i 2005 var ujustert odds- ratio 1,8 blant de som har fått mellom 120 og 365 DDD kodein utlevert i 2005 og 2,9 blant de som har fått mer enn 365 DDD kodein utlevert i 2005, etter justering var odds- ratio henholdsvis redusert til 1,6 og 2,4.

Odds- ratio for gamle kodeinbrukere i 2005 og alder i forhold til referansegruppene var under 2 både ujustert og etter justering for de andre variablene.

**Tabell 19: Logistisk regresjonsanalyse stratifisert på mengde DDD karisoprodol utlevert i 2005. Risiko for komedikasjon med karisoprodol blant kodeinbrukere i 2006 (OR, 95 % KI) med hensyn til ulike variabler beregnet ved logistisk regresjon.**

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Stratifisering - mengde DDD karisoprodol utlevert i 2005	0 DDD karisoprodol		0,1- 15 DDD karisoprodol		Mer enn 15 DDD karisoprodol	
	OR (95 % KI)		OR (95 % KI)		OR (95 % KI)	
	Ujustert	Justert	Ujustert	Justert	Ujustert	Justert
<b>Kjønn</b>						
Kvinner – referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Menn	0,9 (0,8- 0,9)	0,8 (0,8- 0,9)	1,0 (0,9- 1,1)	0,9 (0,8- 1,1)	0,8 (0,7- 0,9)	0,8 (0,7- 0,9)
<b>Alder</b>						
60+ år – referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
30-59år	<b>2,7 (2,5- 2,9)</b>	<b>2,9 (2,7- 3,1)</b>	<b>2,1 (1,8- 2,3)</b>	<b>2,1 (1,8- 2,4)</b>	<b>1,7 (1,6- 1,9)</b>	<b>1,7 (1,6- 1,9)</b>
0-29år	<b>2,9 (2,6- 3,3)</b>	<b>3,2 (2,9- 3,6)</b>	<b>2,1 (1,7- 2,6)</b>	<b>2,2 (1,7- 2,7)</b>	<b>1,3 (1,1- 1,6)</b>	<b>1,6 (1,3- 2,0)</b>
<b>Gamle/ nye kodeinbrukere i 2005</b>						
Nye – referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Gamle	1,0 (0,9- 1,0)	1,0 (1,0- 1,1)	<b>1,3 (1,2- 1,5)</b>	<b>1,4 (1,2- 1,6)</b>	<b>2,3 (2,1- 2,5)</b>	<b>1,7 (1,5- 1,9)</b>
<b>Mengde DDD kodein utlevert i 2005</b>						
Mindre enn 120 DDD- referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
120- 365 DDD	0,9 (0,8- 0,9)	0,9 (0,8- 0,9)	1,0 (0,8- 1,2)	0,9 (0,8- 1,1)	<b>1,8 (1,7- 2,0)</b>	<b>1,6 (1,4- 1,8)</b>
Mer enn 365 DDD	<b>1,2 (1,1- 1,4)</b>	1,0 (0,9- 1,2)	1,2 (0,9- 1,5)	1,1 (0,8- 1,4)	<b>2,9 (2,5- 3,3)</b>	<b>2,4 (2,1- 2,8)</b>
<b>Mengde DDD benzodiazepiner utlevert i 2005</b>						
0 DDD- referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
0,1 -100 DDD	<b>1,3 (1,2- 1,4)</b>	<b>1,4 (1,3- 1,5)</b>	1,0 (0,8- 1,1)	1,0 (0,9- 1,1)	0,9 (0,8- 1,0)	0,9 (0,8- 1,0)
Mer enn 100 DDD	1,1 (1,0- 1,2)	<b>1,3 (1,2- 1,4)</b>	1,0 (0,9- 1,2)	1,0 (0,9- 1,2)	<b>1,4 (1,2- 1,5)</b>	1,1 (1,0- 1,2)
<b>Antall forskrivere per pasient i 2005</b>						
1-3- referanse	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
4+	<b>1,6 (1,4- 1,8)</b>	<b>1,5 (1,3- 1,7)</b>	0,8 (0,7-1,1)	0,7 (0,6- 1,0)	1,1 (0,9- 1,2)	0,7 (0,6- 0,9)

## 5. Diskusjon

### 5.1. Metodologiske forhold

#### Styrker og svakheter

Oppgaven er basert på data fra Reseptregisteret. Det er viktig å vurdere svakheter og ulemper av disse dataene.

Reseptregistret inneholder opplysninger om alle reseptpliktige legemidler som er ekspedert i alle norske apotek til individuelle pasienter som bor utenfor institusjoner. Registeret dekker hele den norske befolkningen på 4,7 millioner mennesker.

Fødselsnummer må være registrert ved utlevering fra apotek for at det skal være mulig å følge legemiddelbruk til hvert enkelt individ. Personer som mangler fødselsnummer får et nytt pseudonym ved hver utlevering og er dermed umulig å følge opp. Andelen av utleveringene som manglet fødselsnummer lå gjennomsnittlig på 2 % per år i den undersøkte treårsperioden. Antall utleveringer til pasienter uten registrert fødselsnummer var noe høyere i 2004 sammenlignet med de to påfølgende årene. Dette kan være årsaken til at prevalens og insidens dataene fra 2004 ligger noe lavere enn i 2005 og 2006.

En begrensning med Reseptregisteret er at det ikke gjenfinnes data om legemiddelbruk på sykehus og sykehjem på individnivå. Dette fører til underestimering av legemiddelforbruket. Det gjelder spesielt de eldste aldersgruppene. Det ser man også i denne studien. Andel prevalente opioidbrukere øker med økende alder frem til 89-års alder, etterpå går prevalensen ned. Denne senkningen i prevalensen kan forklares med at en stor andel av personer over 90 år bor på institusjoner og dermed blir ikke legemiddelforbruket registrert på individnivå. Rekvisisjoner til institusjoner utgjør gjennomsnittlig 12 % av totalt antall DDD opioidanalgetika utlevert per år.

Reseptregisteret inneholder heller ingen individuelle data om reseptfrie legemidler. I Norge kan man få et grovt estimat over total bruk av reseptfrie legemidler via grossistbasert legemiddelstatistikk. Skal man studere bruk av reseptfrie legemidler på individnivå er helseundersøkelser den eneste metoden. Dette har ingen betydning i denne studien. I Norge er alle opioidanalgetika reseptbelagte og dermed blir alle utleveringer av disse legemidlene registrert.

I en registerbasert studie har man ingen informasjon om det utleverte legemidlet faktisk blir brukt av pasienten (compliance). Man har heller ikke annen type helseinformasjon om legemiddelbrukeren enn det som kommer fram på resepten.

En annen potensiell svakhet er at diagnosen ikke fremkommer i registeret. Med dagens refusjonsordning (før 3. mars 2008<sup>[46]</sup>) kan refusjonspunktet fremstå som en grov

diagnosekode for enkelte legemidler. I oppgaven brukte vi refusjonspunkt 9 for å selekere ut kreftpasienter.

Konfundering kan forekomme både i registerbaserte studier og i studier som er basert på helseundersøkelser.

Vi har undersøkt prediktorer for høyt kodeinforbruk og prediktorer for komedikasjon med benzodiazepiner/ karisoprodol blant kodeinbrukere. Det kunne ha vært interessant å studere andre konfunderende faktorer som for eksempel sosioøkonomiske forhold og typer smerte personer med høyt kodeinforbruk har. Reseptregisteret alene gir ikke mulighet til å undersøke denne typen faktorer.

I studier basert på data fra Reseptregisteret unngår man seleksjonsbias, siden man har informasjon om alle som har fått utlevert reseptpliktige legemidler og ikke bare en selektert gruppe. Informasjonsbias og recall bias forekommer heller ikke i data fra Reseptregisteret.

En annen fordel med registerbaserte studier er lavere kostnader og mindre tidsforbruk med hensyn til datainnsamlingen, sammenlignet med studier basert på spørreskjemaer og intervjuer, siden dataene i Reseptregisteret allerede eksisterer.

Registeret er relativt nyopprettet. Opplysningene i Reseptregisteret ikke går lengre tilbake enn 1. januar 2004. Dette gjør at vi ikke kan følge individene lengre tilbake i tid enn 2004.

I denne studien blir samtidig bruk beskrevet ut i fra definisjonen ”possibly concurrent” (mulig overlapping)<sup>[56]</sup>. Mulig overlappende bruk dekker en lengre tidsperiode, her på et kalenderår. Fordelen med å definere komedikasjon på denne måten er at man fanger opp mulig samtidig bruk av legemidler som er blitt utlevert med et lengre tidsintervall. Ulempen er at det er større usikkerhet om legemidlene faktisk blir brukt samtidig. En så vid definisjon kan føre til en overestimering av komedikasjon.

## **5.2. Diskusjon av hovedfunn**

### **5.2.1. Prevalens og insidens – bruk av opioidanalgetika N02A hos ikke- kreft pasienter**

Ettårsprevalens for bruk av opioidanalgetika ved ikke- kreftrelaterte smertetilstander viser at det er små forskjeller i andel prevalente opioidbrukere i 2004, 2005 og 2006. Man ser en liten økning i 2005 og 2006 sammenlignet med 2004. Ettårsprevalens i 2004 lå på 9,05 %, den økte til 9,43 % og 9,49 % i 2005 og 2006. Denne økningen kan skyldes antall årlige utleveringer til pasienter uten registrert fødselsnummer.

Insidensen ble undersøkt i 2005 og 2006. Utvaskingsperioden ble satt til et år. Insidensen i 2004 kunne ikke beregnes siden Reseptregisteret ikke går lengre tilbake enn til 1.1.2004. 2004 ble derfor brukt som utvaskingsperioden.

Insidensen lå på 5,9 % både i 2005 og 2006.

Bruk av opioidanalgetika har vært konstant de tre undersøkte årene. Prevalensen viser at rundt 10 % av den norske befolkningen får minst en utlevering av opioidanalgetika mot ikke-kreftrelaterte sykdomstilstander hvert år. Antall nye brukere av opioid analgetika årlig ligger på rundt 6 %. Prevalensen og insidensen er relativt høye, men det er ikke nødvendigvis snakk om høyt forbruk eller overforbruk. Over halvparten av de prevalente brukerne har fått kun en utlevering på opioidanalgetika i løpet av et kalenderår. Og det er kun 8 % som har fått mer enn 10 utleveringer. Så andelene av personer med høyt opioidforbruk er ikke nødvendigvis så stor. De alle fleste bruker opioider ved akutte smertetilstander.

Prevalens og insidens øker med økende alder og er høyest i 80 til 89 års alder. I 2005 lå prevalensen og insidensen henholdsvis på 20,0 % og 10,7 % i den overnevnte aldersgruppen. Årsaken kan være at forekomst av smertetilstander øker med alder og eldre er som regel den mest utsatte gruppen. En dansk undersøkelse har vist at forekomsten av kroniske smerter øker med økende alder, prevalensen av smerter blant personer over 67 år var 10 % høyere enn ellers i befolkningen<sup>[20]</sup>.

Kvinner har høyere prevalens og insidens i alle aldersgrupper sammenlignet med menn. I 2005 var andel prevalente brukere 10,6 % blant kvinner og 8,2 % blant menn. Det var tilsvarende situasjon i 2004 og 2006. Insidensen var 6,3 % hos kvinner og 5,5 % hos menn både i 2005 og i 2006. Kjønnforskjellen blir større med økende alder, med størst forskjell i aldersgruppene 70-79 og 80-89 år.

En dansk undersøkelse har også vist at i Danmark er det flere opioidbrukere blant kvinner sammenlignet med menn<sup>[15]</sup>.

Det at kvinner bruker mer opioidanalgetika enn menn kan blant annet skyldes at smertetilstander som krever opioidbehandling forekommer hyppigere hos kvinner enn hos menn på samme alder.

En norsk studie basert på Helseundersøkelsen i Nord- Trøndelag 2 (HUNT 2) har sett på forekomst av kroniske muskel- og skjelettsmerter i befolkningen i Nord-Trøndelag. Kroniske muskel- og skjelettplager forekom hos totalt 45 % av deltakerne og var mer utbredt hos kvinner (49 %) enn hos menn (40 %)<sup>[39]</sup>.

En dansk undersøkelse har vist at i Danmark er forekomsten av ikke- kreftrelaterte smertetilstander høyere blant kvinner enn blant menn<sup>[20]</sup>.

En annen grunn kan være at opioidbehandlingen blir hyppigere startet opp hos kvinner enn hos menn.

I 2004 var prevalensen av svake opioider 8,9 % mot 0,3 % av sterke opioider. En andel på 0,2 % av opioidbrukerne, bruker svake og sterke opioider i kombinasjon. Det er en tilsvarende situasjon i alle de tre årene.

Insidensen blant brukere av svake opioider var 5,9 % mot 0,2 % blant brukere av sterke opioider i begge de årene som ble undersøkt. Insidensen av de som har fått svake og sterke opioider i kombinasjon lå på 0,1 %.

Man ser at det er først og fremst svake opioidanalgetika som brukes. Andelen av brukere av svake opioider er nesten 30 ganger så stor som andelen av brukere av sterke opioider både blant prevalente og insidente opioidbrukere. Det er en liten andel som bruker sterke opioider

alene eller har startet opioidbehandling med sterke opioider. Rundt 70 % av brukerne av sterke opioider bruker en kombinasjon av svake og sterke opioider.

Når det gjelder sterke opioider er brukermønsteret noe annerledes enn ved opioider generelt. Der ser man verken økning eller kjønnsforskjeller blant prevalente eller insidente brukere frem til 70 års alder. Bruken øker ganske kraftig blant eldre, hvor kvinner skiller seg ut igjen med høyest andel av prevalente og insidente brukere. Dette kan skyldes at eldre som regel har mer komplisert sykdomsbilde og da er det mest sannsynlig snakk om mer langvarige smerter som krever behandling.

En tidligere studie hvor datainnsamlingen har foregått via spørreskjemaer og intervjuer har vist at i Norge ligger andelen av brukere av sterke opioider knyttet til kroniske ikke- kreft relaterte smerter på 6 %, andelen av brukere av svake opioider ligger på 50 %. I denne studien ser man også at det brukes betraktelig mer av de svake opioider i Norge i forhold til de sterke, men prevalenstall er betraktelig høyere. Prevalenstallene kan ikke sammenlignes siden i denne studien har de sett på prevalens av opioidanalgetika kun hos en selektert gruppe av personer med kroniske ikke- kreftrelaterte smerter og ikke på hele den norske befolkningen<sup>[19]</sup>.

Den samme studien har sammenlignet bruk av opioider i Europa og vist at opioidbruken varierer fra land til land, men det brukes betraktelig mer av svake opioider sammenlignet med sterke<sup>[19]</sup>.

Tidligere studier om opioidbruk i Norge var basert enten på salgstatistikk fra grossist<sup>[17]</sup> eller tverrsnittstudier<sup>[19]</sup>.

Salgstatistikken over opioidanalgetika i ATC- gruppen N02A viser at det totale salget har vært økende siden 1996<sup>[12]</sup>, mens i denne studien ser man at opioidbruken har vært konstant i de tre undersøkte årene (2004-2006). Salgstatistikken viser kun mengde DDD som ble solgt fra grossisten, mens Reseptregistret viser kun det som ble solgt fra apotek og til pasienten og ikke det som blir brukt på institusjoner. I tillegg har vi ikke sett på opioidbruk ved kreftrelaterte smerter i denne studien.

Farmakoepidemiologiske studier i andre land viser en økning i forbruket av opioider<sup>[13-15]</sup>.

I en dansk undersøkelse ble det sett på total bruk av opioider i perioden 1999 til 2003 basert på alle reseptutleveringene i Danmark av legemidler i ATC- gruppe N02A. Kodeinpreparater med ATC- kode R05DA04 (hostedempende) var også inkludert og utgjorde ca 7 % av totalt opioidbruk i Danmark. Kreftpasienter var også med her. Denne undersøkelsen har vist at opioidbruk er stigende i Danmark og den har økt med 25,1 % fra 18,6 DDD/1000 innbyggere/døgn i 1999 til 23,2 i 2003<sup>[15]</sup>.

En annen dansk undersøkelse fra tidsperioden 1993- 1997 har også vist at bruk av opioidanalgetika øker. Den samme undersøkelsen har vist at nesten 80 % av det totale opioidforbruket ikke var relatert til kreft<sup>[14]</sup>.

### 5.2.2. Kodein

Kodein er det mest brukte opioidanalgetikum i Norge. Over 8 % av den norske befolkningen har hentet ut minst en forskrivning på kodein i 2005.

En tidligere undersøkelse som har sett på total bruk av opioider i 7 europeiske land i 2002 viser at i Norge står kodein for 82 % av total bruk av svake opioider og for 60 % av total opioidbruk. Norske data var basert på salgstatistikken<sup>[17]</sup>.

Også i de andre nordiske landene, Finland, Island og Sverige er kodein det mest brukte svake opioiden, men når det gjelder Danmark er det tramadol som brukes mest<sup>[17]</sup>.

Mønstre i kodeinbruken er den samme som for opioider generelt. Andelen kvinner er høyere enn andelen menn både blant prevalente og insidente brukere. Andelen øker med økende alder.

Hvis man ser nærmere på hvordan kodeinpreparater brukes, ser man på den ene siden at nesten 90 % (344 803) av kodeinbrukerne har fått utlevert mindre enn 120 DDD kodein i 2005, altså brukte kodein i mindre enn tre måneder per år. Og rundt 70 % av disse har kun fått en utlevering på kodein i 2005. Dette tyder på at kodein brukes hovedsaklig ved akutte eller moderate smertetilstander.

Men på den andre siden var det en andel på 2,5 % (9 448) av kodeinbrukerne som har fått utlevert mer enn 365 DDD kodein i 2005 altså brukte mer enn 1 DDD daglig året rundt. En andel på 19 % (1 787) av de med høyt forbruk av kodein har fått utlevert mer enn 730 DDD i løpet av 2005 altså brukte mer enn 2 DDD daglig. Halvparten av disse pasientene har brukt mer enn 2 DDD daglig i løpet av alle de tre undersøkte årene. Dette er oppsiktsvekkende.

I denne subgruppen kan man snakke om problematisk opioidbruk og eventuell opioidavhengighet<sup>[38]</sup>.

En av grunnene kan være at pasienter med langvarige kroniske smerter som får kortidsvirkende opioidanalgetika som kodeinpreparater vil oppleve bare kortvarig smertestillende effekt og deretter smertegjennombrudd på grunn av akutte abstinenser. Dette kan føre til at pasienten øker dosen og bruker i dette tilfellet kodeinpreparater hyppigere<sup>[5]</sup>. Dette betegnes som iatrogen påført feil bruk av analgetika<sup>[5, 38]</sup>.

I følge de nye norske terapianbefalingene bør alarmklokker ringe med hensyn på bivirkninger, problematisk bruk og toleranseutvikling, dersom daglig dose overstiger 120 mg kodein (1 DDD)<sup>[5]</sup>.

Rundt 60 % av personene med høyt kodeinforbruk, som har fått utlevert mer enn 365 DDD kodein, har brukt benzodiazepiner samtidig i 2005 og rundt 30 % har brukt karisoprodol. Vi har valgt å utføre en regresjonsanalyse for å se på risikofaktorer for høyt forbruk av kodein og risikofaktorer for komedikasjon med benzodiazepiner/ karisoprodol blant kodeinbrukere.

Når det gjelder risikofaktorer for høyt forbruk av kodein i 2006, ser man at den største prediktoren var å ha brukt større mengder DDD kodein i 2005. Desto større mengde DDD kodein man har fått utlevert tidligere desto større er risikoen for høyt kodeinforbruk senere. Dette er ikke overraskende. Det å være gammel kodeinbruker i 2005 var også en sterk prediktor for høyt kodeinforbruk i 2006.

Etter stratifisering på lavt, middels og høyt kodeinforbruk i 2005, ser man at de andre prediktorene hadde varierende innvirkning. I gruppen med lavt kodeinforbruk, under 120 DDD utlevert i 2005, ser man at bruk av benzodiazepiner eller karisoprodol i 2005 og flere enn tre kodeinforeskrivere i 2005 var sterke prediktorer for høyt kodeinforbruk i 2006. Disse prediktorene ble svakere med økende kodeinforbruk i 2005.

Hvis man ser på risikofaktorer for komedikasjon med benzodiazepiner eller karisoprodol blant kodeinbrukere i 2006, ser man også at den sterkeste prediktoren var bruk av benzodiazepiner/ karisoprodol i 2005. Høyt forbruk av kodein i 2005 var også en sterk prediktor for komedikasjonsutvikling. Etter stratifisering på mengde DDD benzodiazepiner eller karisoprodol utlevert i 2005 ser man også her at de undersøkte prediktorene ble svakere med økende bruk av benzodiazepiner/ karisoprodol i 2005.

Dette kan tyde på utvikling av avhengighet i disse gruppene. De nye terapianbefalingene for opioidbruk blant ikke- kreft pasienter sier at pasienter som starter opioidbehandling bør seponere annen vanedannende medikasjon<sup>[5]</sup>.

Tidligere studier om kodeinbruk i Norge var hovedsakelig basert på enten salgstatistikk fra grossist, tverrsnittstudier basert på selvrapportering eller data samlet fra apotek. Salgstatistikken gir bare informasjon om totalsalget av kodein, men ikke noen detaljert informasjon om kodeinbruk og gir dermed ikke noe grunnlag for å sammenligne individbaserte funn i denne studien.

Studier basert på selvrapportering er individbaserte, men inkluderer ofte bare en selektert gruppe av pasienter og data blir samlet inn retrospektivt. Disse studiene kan ofte være problematiske med hensyn på seleksjons-, informasjons- og recallbias. I tverrsnittstudier får man bare ut punktprevalens og ikke periodeprevalens som vi har i denne studien.

Det er publisert en tidligere studie som også var basert på utleveringer av kodeinpreparater fra apotek, men kun i Tromsø og ikke i hele Norge. Den studien har sammenlignet bruk av tre opioidanalgetika, hvor kodein var den mest brukte opioid. Rundt 8 % av Tromsøs befolkning har fått foreskrevet kodein i løpet av et kalenderår. Den studien har også vist at kvinner bruker mer enn menn og forbruket øker med økende alder. Bruken er hovedsakelig sporadisk, men det er en andel på 0,6 % som får utlevert mer enn 365 DDD i løpet av et år<sup>[16]</sup>. Andelen av personer med høyt kodeinforbruk er noe lavere i denne studien. Men studien er kun basert på Tromsøs befolkning og er ikke nødvendigvis representativ for hele landet.

Reseptregisteret er relativt nyopprettet så det er ikke så mange registerbaserte studier som er gjort på dette området.

Det er gjort en tverrsnittstudie tidligere som også har vært basert på data fra Reseptregisteret og har sett på kodeinbrukere samt komedikasjon med benzodiazepiner/ karisoprodol. Denne



studien klarte ikke å skylle mellom nye og gamle kodeinbrukere. Den konkluderte med at det er en assosiasjon mellom gjentatte utleveringer av kodein og høyt forbruk av benzodiazepiner/ karisoprodol<sup>[57]</sup>. Vi har en prospektiv studie hvor vi i tillegg har undersøkt risikofaktorer for høyt forbruk av kodein og komedikasjon med benzodiazepiner/ karisoprodol blant kodeinbrukere.

### **5.3. Fremtidig forskning**

I mars 2008 kom de nye terapianbefalingene<sup>[5]</sup> som i motsetning til de gamle, tar for seg også bruk av svake opioidanalgetika ved langvarige ikke- kreftrelaterte smerter og bruk av andre vanedannende legemidler sammen med opioidbehandlingen. Det ville vært interessant å se om endringene i terapianbefalingene vil føre til endringer i opioidbruk med hensyn til problematisk opioidbruk og komedikasjon med andre vanedannende legemidler.

Dataene fra Reseptregisteret kan kobles til andre registre og datakilder som er personentydige<sup>[11]</sup>.

En kobling av data fra Reseptregistret med HUNT<sup>[63]</sup> kunne ha vært interessant. HUNT samler blant annet informasjon om smertetilstander i befolkningen in Nord- Trøndelag. Man kunne ha fått mulighet til å se på andre eventuelle prediktorer for høyt kodeinforbruk. Man kunne for eksempel justere for smertetyper hos kodeinbrukere.

Man kunne også ha gjort en kobling med data fra Statistisk sentral byrå<sup>[64]</sup> for å undersøke om vise sosioøkonomiske forhold kan være en prediktor for høyt kodeinforbruk eller komedikasjon med benzodiazepiner eller karisoprodol blant kodeinbrukere senere.



## 6. Konklusjon

Reseptregisteret gir en mulighet til å oppnå en detaljert legemiddelstatistikk i Norge. Man får mer informasjon om hvordan legemidlene brukes for eksempel fordelt på alder, kjønn eller geografisk tilhørighet. Man kan beregne insidens og prevalens for hele befolkningen og ulike undergrupper. Dette vil gi et bedre grunnlag for mer rasjonell legemiddelbruk i befolkningen<sup>[44]</sup>.

Forbruket av opioidanalgetika blant ikke- kreft pasienter i Norge har vært konstant i løpet av 2004- 2006. 10 % av den norske befolkningen bruker opioidanalgetika. Prevalensen og insidensen er høye, men det er ikke nødvendigvis snakk om et høyt forbruk eller overforbruk. Over halvparten av de prevalente brukerne har kun fått en utlevering av opioidanalgetika i løpet av et kalenderår. Andel kvinner er høyere enn andel menn og forbruket øker med økende alder.

Det er svake opioidanalgetika, hovedsakelig kodein, som brukes mest i Norge. Over 8 % av den norske befolkningen bruker kodein. Kodein brukes hovedsakelig sporadisk, men det er en liten andel av brukerne på rundt 10 %, hvor man kan snakke om problematisk kodeinbruk eller avhengighet.

Den største risikofaktoren for høyt kodeinforbruk senere er bruk av store mengder DDD kodein tidligere, samt tidligere bruk av andre vanedannende legemidler som benzodiazepiner og karisoprodol. Tidligere bruk av benzodiazepiner eller karisoprodol eller store mengder kodein er de største risikofaktorene for komedikasjon.



## 7. Referanser

- 1 Furu K, Skovlund E. Farmakoepidemiologi. Kap. 19 i Laake P, Hjartåker A, Thelle D, Veierød M (red): Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder. Gyldendal Akademisk 2007.
- 2 Hjemmeside for Nasjonalt folkehelseinstitutt. [Available from: <http://www.fhi.no> (Desember 2007).
- 3 Retningslinjer for smertebehandling i Norge [Available from: <http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=43266&subid=0> (Mars 2008).
- 4 Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: A literature review. *European Journal of Pain* 2007; 11 (5): 490-518.
- 5 Terapianbefaling: Bruk av opioider ved behandling av langvarige, non-maligne smertetilstander - en oppdatering. [Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_69246.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_69246.aspx) (Mars 2008).
- 6 Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, Hansen NC, Deer TR, Abdi S, *et al.* Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2006; (9): 1-40.
- 7 Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler og om substitutionsbehandling af personer med opioidafhængighed 2007 [Available from: <http://www.sst.dk> (April 2008).
- 8 Klinisk rationel smertebehandling. Fra Rationel Farmakoterapi nr. 4 juni 2000 [Available from: [http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel\\_farmakoterapi/maanedsbld/2000/klinisk\\_rationel\\_smertebehandling.htm](http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2000/klinisk_rationel_smertebehandling.htm) (Mars 2008).
- 9 Handberg G, Bendiksen A, McGehee E, Vrads R. Opioider til kroniske smertepatienter. Hva er konsekvenserne af at følge de nordiske anbefalinger? *Ugeskr Læger* 2007; 169 (41): 3486-8.
- 10 Ballantyne JC, Mao J. Review: Medical progress Opioid Therapy for Chronic Pain. *The new england journal of medicine* 2003; 349 (20): 1943-53.
- 11 Terapianbefaling: Bruk av opioider ved behandling av langvarige, non-maligne smertetilstander [Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_59148.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_59148.aspx) (November 2007).
- 12 Nasjonalt folkehelseinstituttet. Grossiststatistikk.
- 13 Garcia del Pozo J, Carvajal A, Vilorio J, Velasco A, Garcia del Pozo V. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007.
- 14 Jarlbaek L, Andersen M, Kragstrup J, Hallas J. Cancer patients' share in a population's Use of opioids. A linkage study between a prescription database and the danish cancer registry. *Journal of Pain and Symptom Management* 2004; 27 (1): 36-43.
- 15 Forbruget af stærke smertestillende lægemidler (opioider) i den primære sektor. Danmark 1999-2003 [Available from: <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/publikationer/netpub/forbrugsanalyser/opioid/> (Februar 2008).
- 16 Eggen AE, Andrew M. Use of codeine analgesics in a general population. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1994; 46 (6): 491-96.
- 17 Hamunen K, Laitinen-Parkkonen P, Paakkari P, Breivik H, Gordh T, Jensen NH, *et al.* What do different databases tell about the use of opioids in seven European countries in 2002. *European Journal of Pain*; In Press, Corrected Proof.

- 18 Nasjonalt folkehelseinstitutt. Legemiddelstatistikk 2007. Legemiddelforbruk i Norge 2002- 2006.
- 19 Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 2006; 10 (4): 287-333.
- 20 Eriksen J, Jensen MK, Sjogren P, Ekholm O, Rasmussen NK. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain* 2003; 106 (3): 221-28.
- 21 Pletcher MJ, Kertesz SG, Kohn MA, Gonzales R. Trends in Opioid Prescribing by Race/Ethnicity for Patients Seeking Care in US Emergency Departments. *JAMA* 2008; 299 (1): 70-78.
- 22 Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia and analgesia* 2003; 97 (2): 534-40.
- 23 Sindrup SH. Analgetika. Kap. 36 i Kampmann JP: Basal og klinisk farmakologi. København FADL 1999.
- 24 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Analgesic drugs. Kap. 40 i Rang HP, Dale MM, Ritte JM, Moore PK: *Pharmacology*. Edinburgh Churchill Livingstone 2003.
- 25 Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. [Available from: <http://www.legemiddelhandboka.no> (Desember 2007).
- 26 Reisner LA. Pain Management. Kap. 54 i Herfindal ET, Gourley DR: *Textbook of therapeutics: drug and disease management*. Philadelphia Lippincott Williams Wilkins 2000.
- 27 Neal MJ. Opioid analgesics. Kap. 29 i Neal MJ: *Medical pharmacology at a glance*. Fifth Edition ed. Oxford Blackwell Science 2005.
- 28 Preparatomtaler (SPC). Morfin (tabletter) Nycomed Pharma AS [Available from: <http://www.legemiddelverket.no> (Desember 2007).
- 29 Andersen G, Christrup L, Sjogren P. Relationships Among Morphine Metabolism, Pain and Side Effects During Long-Term Treatment: An Update. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; 25 (1): 74-91.
- 30 Dahan A, van Dorp E, Smith T, Yassen A. Morphine-6-glucuronide (M6G) for postoperative pain relief. *European Journal of Pain* 2008; 12 (4): 403-11.
- 31 Helland A, Spigset O, Slordal L. Problem forte – er kombinasjonen paracetamol og kodein rasjonell? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004; 124 (16): 2084-7. nor.
- 32 Chen ZR, Somogyi AA, Reynolds G, Bochner F. Disposition and metabolism of codeine after single and chronic doses in one poor and seven extensive metabolisers. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31 (4): 381- 90.
- 33 Norsk elektronisk legehåndbok [Available from: <http://www.legehandboka.no> (Desember 2007).
- 34 Vanedannende legemidler. Forskrivning og forsvarlighet. [Available from: [http://www.helsetilsynet.no/templates/Document\\_6707.aspx](http://www.helsetilsynet.no/templates/Document_6707.aspx) (April 2008).
- 35 Edlund MJ, Steffick D, Hudson T, Harris KM, Sullivan M. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2007; 129 (3): 355-62.
- 36 International Association for the Study of Pain [Available from: <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home> (Februar 2008).
- 37 Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Pain managment. Kap. 18 i Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: *Clinical anesthesiology* New York McGraw-Hill 2006.
- 38 Ballantyne JC, LaForge KS. Review: Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007; 129 (3): 235-55.

- 39 Svebak S, Hagen K, Zwart J-A. One-Year Prevalence of Chronic Musculoskeletal Pain in a Large Adult Norwegian County Population Relations with Age and Gender-The HUNT Study. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2006; 14: 21-28.
- 40 Verhaak PFM, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain* 1998; 77 (3): 231-39.
- 41 Breivik H. Behandling av akutt og kronisk smerte. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 16 (124): 2078.
- 42 Eccleston C, Yorke L, Morley S, Williams ACdeC, Mastroiannopoulou K. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents (Review). *The Cochrane Collaboration Published by JohnWiley & Sons, Ltd* 2008: 1-32.
- 43 Forskrift om grossistvirksomhet med legemidler. 1993.
- 44 Furu K. Drug utilisation in a public health perspective: Establishing a national prescription register in Norway. *Norsk Epidemiologi* 2001; 11 (1): 55- 60.
- 45 Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret) 2003.
- 46 Blåreseptordningen fra 3. mars 2008 [Available from: <http://www.legemiddelverket.no> (Februar 2008).
- 47 Hallas JJ. Conducting pharmacoepidemiologic research in Denmark. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2001; 10 (7): 619-23.
- 48 Hallas J, Sørensen HT. Farmakoepidemiologi. *Ugeskr Læger* 2005; 167 (20): 2186.
- 49 Bekendtgørelse nr. 33 af 19. januar 2000 om videregivelse af oplysninger fra Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister. [Available from: <http://lms-lw.lovportaler.dk/showdoc.aspx?docId=bek20000033-full&q=33> (Mai 2008).
- 50 Wettermark B, Hammar N, Fored CM, Olausson PO, Bergman U, Persson I, *et al.* The new Swedish Prescribed Drug Register - Opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007; 16 (7): 726-35.
- 51 Klaukka T. The Finnish database on drug utilisation. *Norwegian Journal of Epidemiology* 2001; 11 (1): 19-22.
- 52 Rønning M. Coding and classification in drug statistics – From national to global application. *Norwegian Journal of Epidemiology* 2001; 11 (1): 37-40.
- 53 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/> (Mars 2008).
- 54 ATC Index with DDDs. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo.Norway. Januar 2007.
- 55 Available from: <http://www.legemiddelsiden.no/> (Desember 2007).
- 56 Tobi H, Faber A, van den Berg PB, Drane JW, de Jong-van den Berg LTW. Studying co-medication patterns: the impact of definitions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007; 16: 405-11.
- 57 Bachs LC, Bramness JG, Engeland A, Skurtveit S. Repeated dispensing of codeine is associated with high consumption of benzodiazepines. *Norsk Epidemiologi* 2008; 18 (2): In Press.
- 58 Bramness JG, Furu K, Engeland A, Skurtveit S. Carisoprodol use and abuse in Norway. A pharmacoepidemiological study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 64 (2): 210-18.
- 59 Lov om behandling av personopplysninger (personopplysningsloven) 2000.
- 60 Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven) 2001.

- 61 Myklebust I. Juridiske rammevilkår for etablering av helseregistre og utlevering av data i forbindelse med forskning. Norsk Epidemiologi 2004; 14 (1): 13-16.
- 62 Vollset SE, Cappelen I. Registerepidemiologi. Kap. 13 i Laake P, Hjartåker A, Thelle D, Veierød M (red): Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder. Gyldendal Akademisk 2007.
- 63 Helseundersøkelsen i Nord Trøndelag [Available from: <http://www.hunt.ntnu.no/> (Mai 2008).
- 64 Statistisk sentralbyrå [Available from: <http://www.ssb.no/> (Mai 2008).



