

Emilie Elise Heggen

Opioider ved kroniske, sterke smerter

Forskrives det for høye doser på blå resept?

Masteroppgave i Farmasi

Veileder: Eva Skovlund og Svetlana Skurtveit

Mai 2020

Emilie Elise Heggen

Opioider ved kroniske, sterke smerter

Forskrives det for høye doser på blå resept?

Masteroppgave i Farmasi
Veileder: Eva Skovlund og Svetlana Skurtveit
Mai 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



NTNU

Kunnskap for en bedre verden

Sammendrag

Bakgrunn:

I 2008 ble det gjort endringer i blåreseptordningen slik at pasienter med kroniske sterke smerter kunne få forskrevet smertestillende legemidler av spesialist gjennom blåreseptordningen med refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter). I 2016 ble blåreseptforskriften endret slik at også fastlegene kunne initiere søknad om individuell refusjon og forskrive opioider på blå resept til pasienter med kroniske sterke smerter. Fastleger kan nå søke om individuell refusjon for opioider for behandling med opptil 100 mg orale morfinekvivalenter (OMEQ) per døgn. Leger ved tverrfaglige smerte-klinikker kan søke om å forskrive daglige mengder over dette, med et øvre tak på 300 mg OMEQ.

Hensikt:

Studere om retningslinjer hos pasienter med kroniske, sterke smerter som bruker opioider på blå resept med refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter) blir fulgt.

Metode:

Reseptregisteret inneholder informasjon om alle legemidler som er forskrevet og utlevert fra apotek og mengde legemiddel utlevert registreres i definerte døgndoser (DDD). Personer i Reseptregisteret som i løpet av året fikk minst én opioidutlevering (ATC-gruppe N02A) på blå resept med refusjonskode -71 er definert som studiepopulasjon. Antall mg orale morfinekvivalenter (OMEQ) er beregnet ut fra antall definerte døgndoser (DDD) på ordinasjonsnivå for alle utleveringer (på varenummernivå) brukerne fikk i 2018. Morfin ekvivalenratio, som angitt i tabellen til Helfo er brukt i beregningene. Videre ble total mengde OMEQ utlevert per år aggregert på individnivå. Deretter ble antall pasienter som fikk doser på over 300 mg OMEQ per døgn i 2018 beregnet.

Resultater:

I denne studien var det totalt 17 383 pasienter ≥ 18 år som hentet ut minst ett opioid på blå resept med refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter) i 2018, som utgjør rundt 0,41 % av Norges befolkning. Av disse var 11 661 (67 %) kvinner og gjennomsnittsalderen for de 17 383 pasientene var på 62 år. Det var 331 pasienter som hadde en døgndose som var over 300 mg orale morfinekvivalenter per døgn på blå resept. 75 % av de 17 383 pasientene hadde også hentet ut minst ett opioid på hvit resept. Ved å legge til det som også var hentet ut av opioider på hvit resept, var det 631 pasienter som hadde en dose på over 300 mg orale morfinekvivalenter per døgn. 22,5 % av de 17 383 pasientene hentet ut sitt første opioid på blå resept med refusjonskode -71 i 2018.

Konklusjon:

Sett i forhold til hvor mange av Norges befolkning som oppgir å ha langvarige smerter, er det et lite antall personer som er del av blåreseptordningen ved bruk av opioider for kroniske, sterke smerter (-71). Det var en liten andel av disse pasientene som brukte en døgndose som var på mer enn det som dekkes i blåreseptordningen, men noen av pasientene brukte svært høye og urovekkende doser. Dette er pasienter som kan ha utviklet avhengighet og som kan ha behov for behandling av spesialister i rusmedisin.

Abstract

Background:

In 2008, changes were made to the reimbursement regimen with reimbursement code -71 (strong, chronic pain), enabling patients with strong, chronic pain to get analgesic drugs prescribed by a specialist. In 2016, the reimbursement regulation was changed to also enable General Practitioners (GPs) to apply for individual reimbursement of opioids to patients with strong chronic pain. GPs can now apply for individual reimbursement for treatment up to 100 mg oral morphine equivalents (OMEQ) daily. Physicians at interdisciplinary pain clinics can apply for prescribing daily dosages above this, with a ceiling at 300 mg OMEQ.

Purpose:

To study whether the policies are followed in the use of reimbursed opioids with reimbursement code -71 (strong chronic pain) for patients with strong chronic pain.

Method:

The Norwegian Prescription Database (NorPD) contains information regarding all drugs prescribed and filled by pharmacies. The number of drugs filled is registered in defined daily dose (DDD). Individual registered in the Prescription Database who received reimbursed opioids with reimbursement code -71 at least once during the year (ATC group N02A), are defined as the population of this study. The amount of mg OMEQ is calculated based on the number of DDD at ordination level for all user prescriptions filled in 2018 (at article number level). Morphine equianalgesic dose ratios, specified in Helfo's table, are used in the calculations. Next, the total amount of OMEQ filled each year was aggregated at individual level. Lastly, the number of patients receiving dosages above 300 mg OMEQ daily in 2018 was calculated.

Results:

A total of 17 383 patients ≥ 18 years old filled at least one reimbursed opioid with reimbursement code -71 in 2018. This makes up approximately 0.41 % of Norway's population. Their mean age was 62 years. Of these, 11 661 (67 %) were women. 331 patients had a DDD above 300 mg OMEQ. 75 % of the patients also filled at least one non-reimbursed opioid prescription during the year. Adding both reimbursed and non-reimbursed opioids, it was found that 631 patients had a DDD above 300 mg OMEQ. Of the 17 383 patients, 22.5 % filled their first reimbursed opioid with reimbursement code -71 in 2018.

Conclusion:

Considering the proportion of Norway's population that are stating that they experience prolonged pain, only a small number is part of the opioid reimbursement regimen for strong chronic pain. A small proportion of these patients had a DDD above what can be received through the reimbursement regimen, and some patients had disturbingly high dosages. These patients may have developed an addiction and could need treatment from addiction specialists.

Forord

Denne masteroppgaven er skrevet som en avslutning på et toårig masterstudium ved Norges tekniske-naturvitenskapelige universitet (NTNU). Masteroppgaven ble gjennomført som et samarbeid mellom NTNU og Folkehelseinstituttet (FHI) fra september 2019 til mai 2020.

Jeg vil takke mine veiledere Eva Skovlund og Svetlana Skurtveit, som har brukt mye av tiden sin til veiledning, gode og konstruktive tilbakemeldinger og faglige bidrag. Svetlana har hjulpet meg med bearbeidelsen av datamaterialet og dette har til tider vært svært krevende. Eva har vært en veldig god samtalepartner underveis i arbeidet og jeg har satt pris på din nøyaktighet. Takk til Chrsitsian Lie Berg (seniorrådgiver, FHI) og Solveig Sakshaug (seniorrådgiver, FHI) for bidrag til arbeidet.

Jeg var så heldig å få delta på «Vintermøtet» på Beitostølen i februar 2020, som var veldig inspirerende. Der fikk jeg også presenterte en «poster» som omhandler arbeidet. Denne er lagt ved.

Å skrive denne masteroppgaven har vært utfordrende, ikke bare for meg, men også for min nærmeste familie og kjæreste. Dermed vil jeg takke de for god støtte og motivasjon underveis. Jeg vil også gjerne takke mine medstudenter for den moralske støtten og gode middager i strevsomme tider. Jeg vil også rette en takk til Caroline Fossberg, Marianne Heisig og mamma, som hjalp meg med korrekturlesing i innspurten.

Våren 2020 ble ikke helt som forutsett da pandemien covid-19 brøt løs for alvor. 12. mars innførte regjeringen tiltak som førte til blant annet stengte universiteter og jeg så meg nødt til å reise hjem fra Trondheim. Det ble utfordrende å jobbe hjemme i samme hus som resten av familien, med hjemmekontor og hjemmeskole. Heldigvis finnes det teknologiske hjelpemidler, som bidro til like god veiledning.

Trondheim, 15.05.2020

Emilie Elise Heggen

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|----|
| Forord | V |
| Forkortelser | IX |
| 1 Introduksjon | 1 |
| 1.1 Bakgrunn | 1 |
| 1.2 Smerte og smertestillende..... | 2 |
| 1.3 Generelt om opioider | 3 |
| 1.3.1 Virkningsmekanisme..... | 3 |
| 1.3.2 Sterke og svake opioider..... | 4 |
| 1.3.3 Anbefalt bruk og retningslinjer..... | 4 |
| 1.3.4 Bivirkninger..... | 5 |
| 1.3.5 Toleranse og avhengighet | 7 |
| 1.3.6 KUPP – kampanje om riktig bruk av opioider | 9 |
| 1.4 Reseptregisteret..... | 10 |
| 1.4.1 Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjonssystem (ATC) | 11 |
| 1.4.2 Definert døgndose (DDD) | 11 |
| 1.5 Farmakoepidemiologi..... | 12 |
| 1.5.1 Tidligere farmakoepidemiologiske studier som har omhandlet opioidbruk ... | 12 |
| 1.6 Definerte døgndoser (DDD) vs. Orale morfinekvivalenter (OMEQ)..... | 14 |
| 1.7 Blåreseptordningen | 16 |
| 1.8 Oppdrag fra helse- og omsorgsdepartementet (HOD) | 17 |
| 1.9 Formål/hensikt..... | 19 |
| 2 Materiale og metode..... | 20 |
| 2.1 Studien..... | 20 |
| 2.2 Datamateriale..... | 20 |
| 2.2.1 Reseptregisteret..... | 20 |
| 2.2.2 Variabler | 20 |
| 2.2.3 ATC-klassifikasjon | 21 |
| 2.2.4 Definerte døgndoser (DDD) | 21 |
| 2.3 Analyser og beregninger | 21 |
| 2.3.1 Studiepopulasjonen | 21 |
| 2.3.2 Pasientenes alder | 21 |
| 2.3.3 Ekvivalenstetiske ratioer..... | 22 |
| 2.3.4 Nordisk varenummer | 22 |
| 2.3.5 Utrekning av mg orale morfinekvivalente doser (OMEQ) | 24 |
| 2.3.6 Døgndose i milligram OMEQ | 24 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.3.7 | Første opioid som ble hentet ut av pasientene | 25 |
| 2.4 | Etisk vurdering | 25 |
| 3 | Resultater | 26 |
| 3.1 | Demografiske karakteristika for pasienter som i 2018 hentet ut minst ett opioid på blå resept (-71) | 26 |
| 3.1.1 | Døgndose i OMEQ | 27 |
| 3.1.2 | Opioidet pasientene hentet ut først på blå resept (-71) | 28 |
| 3.2 | Demografiske karakteristika for opioidbrukere med døgndose på >300 mg OMEQ på blå resept (-71) | 29 |
| 3.2.1 | Døgndose i milligram OMEQ | 30 |
| 3.2.2 | Opioidet som pasientene hentet ut først på blå resept (-71) | 32 |
| 3.3 | Demografiske karakteristika for opioidbrukere med døgndose på >300 mg OMEQ på blå resept (-71) + hvit resept | 33 |
| 3.3.1 | Døgndose i milligram OMEQ | 34 |
| 3.3.2 | Opioidet som pasientene hentet ut først på blå resept (-71) | 35 |
| 3.4 | Hvor lenge har opioidbrukerne vært med i denne blåreseptordningen for kroniske, sterke smerter (-71) | 37 |
| 4 | Diskusjon..... | 38 |
| 4.1 | Metodebetraktninger | 45 |
| 5 | Konklusjon | 49 |
| 6 | Referanser | 50 |
| | Vedlegg..... | XI |

Forkortelser

| | |
|--------|---|
| ATC | Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjonssystem |
| CNS | Sentralnervesystemet |
| DDD | Definerte døgndoser |
| EMCDDA | Det europeiske narkotikaovervåkningsorganet |
| FPM | Faculty of pain medicine |
| FHI | Folkehelseinstituttet |
| FN | De forente nasjoner |
| HELFO | Helseøkonomiforvaltningen |
| HOD | Helse- og omsorgsdepartementet |
| IASP | International Association for the Study of Pain |
| KUPP | Kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter |
| LAR | Legemiddelassistert rehabilitering |
| MG | Milligram |
| NorPD | Norwegian Prescription Database (Reseptregisteret) |
| NSAIDs | Ikke-steroid anti inflammatoriske legemidler |
| NTNU | Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet |
| OMEQ | Orale morfinekvivalenter |
| OTC | Over-the-counter |
| SHD | Sosial- og helsedepartementet |
| SLV | Statens legemiddelverk |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| TCA | Trisykliske antidepressiva |
| RELIS | Regionale legemiddelinformasjonsentre |
| WHO | Verdens helseorganisasjon |

1 Introduksjon

1.1 Bakgrunn

Foreløpige tall fra reseptregisteret viser at det var 555 747 personer over 18 år, som hentet ut minst ett opioid fra norske apotek i 2019 (1). Opioider er potente legemidler, som har vært brukt mot smerter i årtusener og er fortsatt viktige legemidler i behandling av ulike smertetilstander (2). Det har vært en økning i bruken av smertestillende opioider de siste årene, og spesielt for opioidene tramadol og oksykodon (3-6).

I USA har bruken av opioider økt så voldsomt at man omtaler det som en opioidepidemi (7). Purdue Pharma, et av de ledende legemiddelfirmaene i USA, lanserte i 1996 en ny form for oksykodon, OxyContin (8). Denne legemiddelformen frigjorde opioidet langsommere enn de andre smertestillende legemidlene, og skulle dermed være mindre avhengighetsskapende. Dette hevdet firmaet til tross for svært mangelfull dokumentasjon (8). Over 20 år senere har USA fått tilnavnet «Opioid Nation», og står med dette overfor et stort folkehelseproblem. 130 mennesker dør av opioidoverdoser hver dag, og i 2017 hadde rundt 1,7 millioner amerikanere en avhengighetslidelse som var knyttet til reseptbelagte opioider (8, 9). Overdosedødsfallene skyldtes først og fremst den reseptbelagte OxyContin. Som andre opioider, er OxyContin også avhengighetsskapende. Selskapet Purdue Pharma, drev en svært aggressiv markeds kampanje overfor amerikanske leger med OxyContin (3). Netflix-serien «The Pharmacist» som ble lansert i 2020, handler om en farmasøyt som tyr til ekstreme metoder for å avdekke korrupsjon bak den amerikanske opioidepidemien. Dette på bakgrunn av at hans egen sønn dør og var misbruker (10).

Selv om vi foreløpig ikke har sett en opioidepidemi i Norge, finnes det eksempler på enkeltpasienter som får forskrevet svært høye doser. I forbindelse med et operativt inngrep, fikk en kvinne i 40-årene forskrevet opioider (11). I etterkant eskalerte denne forskrivningen til enorme doser, som det viste seg å skape utfordringer senere i dette behandlingsforløpet. Kvinnen var ellers frisk og i full jobb, og opioidet hun startet opp med var oksykodon. Hun fortsatte på forskrivninger fra fastlegen, og forskrivningen eskalerte over noen år. Den første gangen rusbehandlingen institusjonen ble kontaktet, stod pasienten på en døgndose på 11 000 mg oksykodon (17 600 mg orale morfin ekvivalenter) totalt. Både korttidsvirkende kapsler og depottabletter. Pasienten fortalte at hun gjennom døgnet inntok oksykodon 15 ganger. Hun brukte i tillegg et benzodiazepin (beroligende) i høy dose (11).

Norske myndigheter følger nøye med på forskrivningen av opioider til norske pasienter, på bakgrunn av det som skjer i USA, og den pågående opioid-epidemien (4). På bakgrunn av dette og med tilbakemeldinger fra fastleger, ble det i 2019 satt i gang en kampanje i regi av «Kunnskapsbaserte oppdateringsvister» (KUPP) med tema «Riktigere bruk av opioider ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter (4, 12, 13). Rundt 30 % av Norges befolkning oppgir å ha en langvarig smertetilstand (6, 14, 15). Langvarig bruk av opioider er lite studert. Retningslinjer anbefaler ikke langvarig bruk av opioider for kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter (14, 16). Studier som har sett på effekten av opioider, kan fastslå at det er begrenset dokumentasjon for langvarig bruk av opioider. Dette på bakgrunn av at de fleste opioid-studiene ikke strekker seg lenger enn 6 uker. I sammenligning med placebo, har opioidbehandling vist seg å være assosiert med smertelindring på kort sikt (6, 17, 18).

I 2008 ble det gjort endringer i blåreseptordningen slik at pasienter med kroniske, sterke smerter, kunne få forskrevet smertestillende legemidler av spesialist med refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter) (19). Ofte defineres kronisk smerte, som smerte som varer lenger enn 3 måneder eller over normal tid for vevsheling eller hvis det fører til nedsatt livskvalitet og nedsatt funksjon (14, 20). I 2016 ble blåreseptforskriften endret slik at også fastlegene kunne initiere søknad om individuell refusjon og forskrive opioider på blåresept til pasienter med kroniske, sterke smerter (21, 22).

1.2 Smerte og smertestillende

International Association for the Study of Pain (IASP) sin definisjon på smerte er: «Smerte er en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som assosieres med vevsødeleggelse eller beskrives som dette» (14, 20, 23). Et annet vesentlig poeng med denne definisjonen er at mange personer med smerter er forsiktige og redde for å overdrive. Derfor er det viktig at legen viser at hun eller han tror på at pasienten har det vondt (14).

Smerte kan klassifiseres på flere forskjellige måter (14). Først og fremst kan man skille mellom akutt smerte og langvarig smerte. Smerte relatert til kreft kommer i en egen kategori. En enkel klassifisering og hovedregel er at sterke akutte, moderate og kreftrelaterte smertetilstander behandles med analgetika (smertestillende), og hvis nødvendig opioider. Pasienter med smerter som er langvarige, bør ikke nødvendigvis ha behandling med smertestillende medikamenter over lengre tid. Disse bør i større grad behandles med ikke-medikamentell behandling. Langvarige smerter og akutte smerter oppleves forskjellig, ikke bare med tanke på varighet, men også i forhold til personenes opplevelse av smertene og konteksten (14).

En av de vanligste grunnene til at personer oppsøker medisinsk hjelp er kroniske smerter (14, 20). Smerte som har en varighet på lenger enn tre-seks måneder eller en varighet lenger enn det trengs for en normal tilheling av vev, etter en akutt og smertefull hendelse, kalles kronisk smerte. Kronisk smerte kan være et kombinert resultat av sosiale, psykologiske og biologiske faktorer (20). Det er også viktig for kroniske smertetilstander å kartlegge tilleggsfaktorer, som kan være med på å opprettholde/forsterke smertetilstanden. Disse tilleggsfaktorene kan være for eksempel søvn, fysisk aktivitet og kosthold, og også psykososiale faktorer (23). Rundt 30 % av Norges befolkning angir å ha langvarige smerter (6, 14, 24).

Når det er snakk om lette til moderate smerter, vil nedkjøling, paracetamol (Paracet), ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), lokal behandling med NSAIDs, immobilisering og lokalanestetika, som oftest gi god smertelindring. Ved akutte, sterke smertetilstander, som for eksempel etter operasjon (postoperativt), og ved alvorlige smerter som er kreftrelaterte, vil opioidanalgetika være indisert. Til tross for dette skal det være høy terskel for å fortsette med en opioidbehandling mer enn en-to uker etter operasjoner og skader (14). Uansett bør paracetamol være en «grunnstein» i behandling av ulike smertetilstander. Hvis det blir riktig dosert, gir det en god smertelindring, og en lav risiko for bivirkninger (25).

1.3 Generelt om opioider

Den melkehvite plantesaften som siver ut når man skjærer et snitt i en moden opiumvalmue, kalles opium (26). Det er fra opium et opiat er fremstilt. Det er der ordene «opiat» og «opioid» stammer fra. Et legemiddel som er blitt fremstilt fra opium, er definisjonen på et opiat. Noen av de naturlige opiatene omfatter blant annet noskapin, kodein og morfin (27). Blant såkalte semisyntetiske opioider finnes heroin, oksykodon, buprenorfin og etylmorfin, disse fremstilles fra de naturlige opiatene (26, 27).

Et stoff som binder seg til kroppens opioidreseptorer kalles et opioid (27). Begrepet opioid omfatter blant annet også stoffer som er helsyntetiserte. Endingen -oid betyr likner og dette tilsier at opioid likner på opium, nærmere bestemt: stoffer som har morfinlikende effekt. Stoffer som metadon, fentanyl, ketobemidon er eksempler på helsyntetiske opioider (26). Begrepet opioid omfatter i tillegg kroppen sine egne opioider, som kalles endorfiner (27).

1.3.1 Virkningsmekanisme

Fellesbetegnelsen på morfinlignende legemidler eller rusmidler som virker i hjernen på opioidreseptorer er opioider (8). På hjernen har opioider ulike effekter, som er mediert via spesifikke reseptorer, my (μ), kappa (κ) og delta (δ). Reseptoren som er den viktigste blant disse er my. Denne reseptoren medierer opioidenes euforiske (stemningshevende) virkning, og også effekten som kan føre til demping av ånderettet (respirasjonsdepresjon) (27).

Stoffer som stimulerer disse opioidreseptorene kalles opioidreseptoragonister. Noen av stoffene som går under denne kategorien er morfin, heroin, kodein, metadon, fentanyl og oksykodon. Buprenorfin går under kategorien partielle agonist, og påvirker my-reseptoren i en begrenset grad. Systemet vil da ikke bli fullt stimulert, til tross for at alle reseptorene er dekket. Buprenorfin vil derfor i en mindre grad dempe åndedrettet og i liten grad alene kunne føre til overdose. Siden buprenorfin er en partiell agonist, kan den også virke som en antagonist. Dette vil si at hvis en pasient som bruker en ren agonist får buprenorfin, vil denne pasienten mest sannsynlig få betydelige abstinenssymptomer (27).

Nalokson og naltrekson er opioidantagonister som binder seg til opioidreseptoren. Siden de er en antagonist, blir reseptoren ikke stimulert. Når det gjelder antagonister, binder disse stoffene seg sterkere til reseptorene enn det en agonist vil gjøre. Derfor vil antagonistene fortrenge agonistene som allerede sitter i reseptorene og med dette kan derfor nalokson brukes som et antidot (motgift) ved en opioidoverdose. Preparatet Targiniq inneholder virkestoffet oksykodon, men også nalokson som er med på å redusere opioidinduserte tarmforstyrrelser (28).

1.3.2 Sterke og svake opioider

Opioider deles tradisjonelt inn i svake opioider som tramadol, kodein, pentazocin og dekstropoksyfen (25, 29), og sterke opioider som morfin, oksykodon, ketobemidon, buprenorfin, petidin, hydromorfon og tapentadol (23, 29, 30). I Norge brukes kodein hovedsakelig i kombinasjon med paracetamol, med 30 mg kodein og 400-500 mg paracetamol. Paracetamolinnholdet er det som bestemmer maksimumsdosen ved økt smertelindringsbehov, på grunn av leverskade ved overdosering. Kodein er et «prodrug» som omdannes via enzymet CYP2D6 til morfin, men det er bare cirka 10 % av kodein som omdannes (23, 29).

Substansen tramadol har tre aktive komponenter den virker via. En av komponentene omdannes av samme enzym som kodein, CYP2D6, til et svakt opioid. De to andre gir en serotonerg og en noradrenerg effekt. Av den grunn bør ikke tramadol kombineres med andre legemidler som også har serotonerge effekter, med tanke på serotonergt syndrom. Både kodein og tramadol omdannes av samme enzym. Hos rundt 10 % av Norges befolkning, foregår omdanningen til den aktive substansen langsommere (25, 29).

Morfin regnes som et referanselegemiddel ved behandling med sterke opioider og finnes som depottabletter og depotgranulat til mikstur. Virketiden til depotformuleringen er på 8-12 timer. Virkestoffet som ligner morfin, er oksykodon og finnes i kapsler og depottabletter. Oksykodon har en mye bedre biotilgjengelighet enn morfin på 50-90 %. Hydromorfon er nokså lik morfin strukturelt og finnes i depotkapsler. Men hydromorfon er betraktning mer potent enn morfin (23, 29).

Fentanyl finnes i depotplaster og doseres med dette transdermalt. Fentanyl er omtrent 100 ganger mer potent enn morfin og er et syntetisk opioid. Siden medikamentet finnes i plasterform, brukes det som vedlikeholdsbehandling ved sterk smerte hos pasienter som først og fremst allerede er tilvendt bruk av opioider. Plasteret har en virketid på rundt 72 timer og skiftes hvert 3. døgn. Et annet virkestoff som finnes i depotplaster, er buprenorfin. Plasteret har en maksimalkonsentrasjon i blodet etter 3 dager og en varighet på over 1 uke og kan med dette skiftes hver 7. dag (23, 29).

Noen av de sterke opioidene på det norske markedet finnes som hurtig- og korttidsvirkende formuleringer. Disse er forbeholdt bruk ved smertetilstander som er akutte, ved smertetopper hos kreftpasienter eller ved kort forventet levetid. Disse typene legemidler er svært sjeldent indisert ved langvarige ikke-kreftrelaterede smerter (29).

1.3.3 Anbefalt bruk og retningslinjer

På grunn av lite dokumentasjon om langvarig bruk av opioider og risikoen for alvorlig skade og opioidavhengighet som kan sees i sammenheng med den pågående opioidepidemien i USA, er bruken av opioider i behandling av kroniske ikke-maligne smerter omstridt (14, 16, 31). Derfor bør ikke opioider brukes som førstealternativ for kroniske smerter som ikke er kreftrelatert. Opioider anbefales bare å brukes når andre mulige effektive og sikrere behandlingsmåter ikke har gitt en tilstrekkelig smertelindring. Dette gjelder også når pasientens funksjon og/eller livskvalitet og de potensielle fordelene med behandling med opioider, veier opp for mulige bivirkninger/skade. Kombinasjon med ikke-opioid farmakoterapi og ikke-farmakologiske behandlingsmåter foretrekkes hvis opioider skal brukes i behandlingen (29, 31).

Underveis i en opioidbehandling bør fordelene og eventuelle bivirkninger/skader ved behandlingen vurderes i løpet av den første måneden etter oppstart av opioidbehandlingen vurderes. Det kan vurderes et kortere intervall for vurderingen, for de pasientene som kan ha en høyere risiko knyttet til misbruk. Ved bruk av opioider ved langvarige ikke-maligne smerter, skal behandlingen bare fortsettes hos pasienter der det vurderes at fordelene veier opp for eventuelle skader under den første prøveperioden (29, 31).

Ifølge Helsedirektoratets nasjonale veileder for bruk av opioider ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter, er det vanligst å starte med de laveste dosene. Når det er indikasjon for behandling av kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter, er også anbefalingen at det rekvireres ett opioid i den laveste effektive dosen. Dette er for eksempel morfin depottabletter (Dolcontin) 10-20 mg to ganger daglig, oksykodon depottabletter (OxyContin) 5-10 mg to ganger daglig eller buprenorfin depotplaster (Norspan) 5-10 mikrogram per time med syv dagers varighet. Fentanyl depotplaster (Durogesic) 12 mikrogram per time og har rundt tre dagers varighet, bør benyttes med forsiktighet. Der tilfellet er at pasienten tidligere har brukt korttidsvirkede, svake opioider (kodein, tramadol), vil det erfaringsmessig trenge høyere doser enn det som angis over, opptil 50-100 % høyere doser (23, 29).

Hvis pasienten bruker lave døgndoser, kan det være akseptabelt å bruke korttidsvirkende svake opioider ved behov. Når pasienten har høyere døgndoser på over 50 mg orale morfinekvalenter per døgn, vil det være vanlig å velge en depotformulering av sterke opioider, og da være sjeldent i like tilfeller å bruke sterke, korttidsvirkende opioider. Det er spesielt indisert når smertene varierer mye i løpet av døgnet (29).

Det finnes i hovedsak to typer formuleringer for opioider (32):

1. Normalformuleringer som gir en forholdsvis kortvarig, men hurtig innsettende effekt.
2. Depotformuleringer (vanligvis plastre eller tabletter) som gir en stabil og langvarig, men langsommere innsettende effekt.

1.3.4 Bivirkninger

En av de mest vanlige bivirkningene ved bruk av opioider er obstipasjon (forstoppelse). Dette er en bivirkning som man vil merke tidlig og som vil oppleves under hele behandlingen (33-35). Det kan derfor være lurt å bruke profylaktisk (forbyggende) behandling i form av ekstra fiber i kosten, laksantia eller bløtgjørende middel. I starten av behandlingen er det også vanlig å oppleve trøtthet. Hos eldre pasienter kan spesielt svimmelhet og ustøhet oppleves, og da særlig i kombinasjon med andre medisiner som også kan gi trøtthet og svimmelhet. Noe som også kan oppstå i starten av behandlingen er kvalme, men dette går som regel over etter kort tid. Noen kan også oppleve munntørrhet under behandling med opioider (33). Denne type medisin kan også gi forstyrrelser i balansen av hormoner i kroppen og med dette nedsette seksuell funksjon og gi redusert seksuell lyst. Vanlige bivirkninger under behandling med opioider kan også være urinretensjon, forvirring, hallusinasjon, respirasjonsdepresjon, kløe og hudirritasjon. Noen bivirkninger som kan forekomme ved et senere tidspunkt i behandlingsforløpet er blant annet påvirkning på mentale funksjoner, hormonforstyrrelser og depresjon. Andre kjente alvorlige bivirkninger som også kan forekomme under behandling med opioider er svekkelse av immunsystemet (34).

Opioider virker også på hjernens belønningssystem. Denne effekten gir eufori og en ruslignende følelse, og påvirker med dette også flere andre hormonelle og autonome prosesser. Ved behandling med opioider oppfattes disse sentrale virkningene og de perifere virkningene som uønskede og ugunstige effekter under behandlingen. En velkjent komplikasjon ved opioidbruk over lengre tid og som ofte forblir udiagnostisert, er opioidindusert endokrinopati. Opioidindusert endokrinopati kommer av at opioider påvirker trinn i hormonsystem, som videre fører til hormonforstyrrelser. Den samlede effekten kalles hypogonadisme, som betyr nedsatt hormondannelse i gonadene (34).

I studien av Stackelberg *et al.* samlet de litteratur rundt dette temaet og trakk frem praktiske forslag til hvordan diagnostikk og behandling skal håndteres rundt denne tilstanden (34). Hele 86-89 % av pasienter som har blitt behandlet med opioider over en lengre periode, har det blitt vist i kasus-kontroll-studier at de utvikler endokrinopati (34, 36). Det er blitt studert og man vet at langtidsbruk av opioider kan ende med flere andre negative effekter som for eksempel påvirkning på kognitive evner og en spesielt økt risiko for fall for eldre (37, 38).

Siden opioider kan skape avhengighet, innebærer dette at ved å avslutte behandlingen brått, kan det oppstå abstinensplager som: angst, rastløshet, urolig søvn med marerittdrømmer, hjertebank, smerter i ledd og muskler, diaré og ubehag i magen (31, 39). Det vil også som regel skje en oppblussing av smerteplagene. Fysisk avhengighet og toleranse er to begreper som er viktig å skille fra begrepet avhengighetssyndrom. Når en person føler en sterk følelse eller ønske av tvang til å måtte bruke et virkestoff og føler en psykisk avhengighet, kalles det avhengighetssyndrom (34). Dette kan føre til at kontrollen av forbruket blir vanskelig for pasienten og at det oppstår en adferd som for pasienten fører til negative konsekvenser i hverdagslivet. Toleranseutvikling og abstinens betraktes som en del av avhengighetssyndromet. Når disse oppstår separat, er det viktig at de betraktes som en vanlig konsekvens av opioidforbruket (29, 34).

Av de langvarige brukerne av opioider, bruker opp mot 60 % også z-hypnotika (sovemedisin) og benzodiazepiner (beroligende) (5, 6). Alle disse medisin-gruppene påvirker CNS og kan gi en økt risiko for blant annet: Respirasjonsdepresjon, fall, ulykker, overdoser og død (6, 40).

1.3.4.1 Bilkjøring

Et fast punkt i legemidlers preparatomtale, gjelder betjening av maskiner og bilkjøring (41). For de fleste medisinene oppgis det at virkestoffet kan virke inn på evnen til å betjene maskiner og å kjøre bil. Om en pasient oppfyller helsekravene for å kunne ha førerkort, er det legen som er tillagt et særlig ansvar for å vurdere dette. Leger har også en plikt ifølge lovverket å varsle offentlige myndigheter, hvis kravene ikke oppfylles. Det er gitt spesifikke angivelser av døgndoser og karenstid for enkelt medikamenter og bilkjøring. Praktiske råd og utdypende informasjon finnes i Helsedirektoratets førerkortveileder (41, 42). Flere legemidler har angitt en rød trekant på pakningen og dette er også merket i Felleskatalogen (43). Dette betyr at det må være minimum 8 timers tidsintervall fra inntak av medisin til bilkjøring kan skje (41).

En av de viktigste årsakene til trafikkulykker, er bruk av rusmidler. Legemidler, narkotika og alkohol påvirker alle sentralnervesystemet og reduserer med dette kjøreferdighetene. Ved inntak av stoffer som er såkalt psykoaktive, kan det i trafikken føre til farlige situasjoner (44).

Siden 1930-tallet har det vært en lovfestet grense for alkohol på hvor mye som tillates i utåndingsluften og i blodet ved bilkjøring (promillegrense). Fra 1. februar 2012 med virkning og med revisjon av 1. februar 2016 vedtok Stortinget en innføring av faste konsentrasjonsgrenser også for flere rusgivende legemidler og illegale narkotiske stoffer. For trafikkfarlige medikamenter som er forskrevet av lege og brukes i samsvar med forskrivningen, gjelder imidlertid ikke disse «rusmiddelgrensene». Dette må derimot kunne dokumenteres av lege (44).

Risikoen for trafikkulykker hos mennesker, som har brukt andre typer av rusmidler enn alkohol, har blitt beregnet i flere studier. I disse studiene har man kommet fram til at risikoen øker blant annet ved bruk av: sentralstimulerende midler (kokain, ecstasy, amfetamin og metamfetamin), cannabis (hasjisj), benzodiazepiner (beroligende/søvngivende midler) og opioider (sterke smertestillende midler, morfin og heroin). Sjøføren er vanligvis mer påvirket jo høyere konsentrasjonen av stoffene er. Det kan også i tillegg spille en rolle om personen har brukt det aktuelle stoffet over lengre tid og et blitt tilvendt det. For hvordan kroppen håndterer stoffet, har tilvenning mye å si (44, 45). I en studie av Bachs *et al.* ble bruken av kodein i forbindelse med trafikkulykker studert, og det ble det funnet en litt forhøyet risiko (45).

1.3.5 Toleranse og avhengighet

Hvis opioider brukes over en lengre periode, kan det utvikles avhengighet, allerede etter et par ukers tid med behandling med opioider daglig. Opioidavhengighet medfører endringer over lengre tid i systemet for signalstoff i hjernen. Den opioidavhengige pasienten kan utvikle en toleranse for både de toksiske effektene av opioidene og den euforiske effekten av disse stoffene (27, 34).

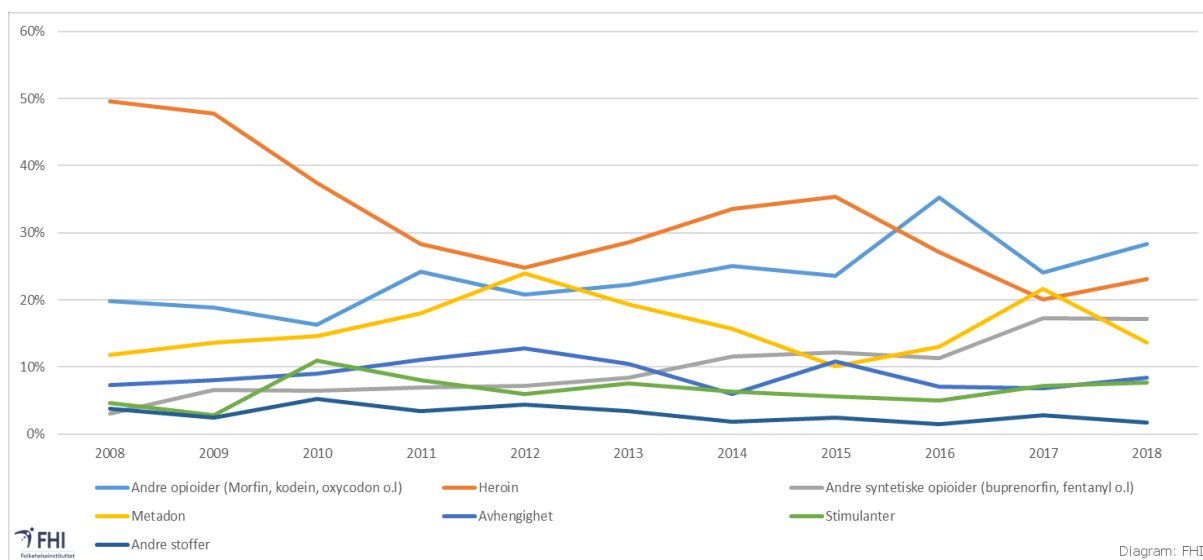
Når opioider inntas fortløpende og over lengre tid, vil den smertestillende effekten avta på grunn av at man utvikler det som kalles toleranse. For å kunne oppnå den samme effekten/rusen må pasienten bruke en økende mengde av opioidene. For den euforiske effekten inntreer toleransen raskere, enn for eksempel for toleransen for demping av ånderettet. Det kan også utvikles toleranse for den virkningen opioider har på pustesenteret i hjernen. Dette betyr at pasienter som har brukt opioider over en lengre tid, kan bruke doser som ville ha vært dødelig for en pasient som bruker et opioid for første gang (27).

1.3.5.1 Overdoser og dødsfall

Globalt ifølge De forente nasjoner (FN), er det årlig mer enn 200 000 narkotikautløste dødsfall (46). Nær 9000 personer døde av overdose i 2016 i Europa ifølge Det europeiske narkotikaovervåkningsorganet (EMCDDA). Det er fra 30 land som EMCDDA rapporterer fra. I Norge er det rundt 260 personer som dør av overdose hvert år (46). De siste årene har Norge vært blant de landene som har den høyeste registrerte forekomsten av narkotikautløste dødsfall i Europa per innbygger. Inntak av opioider leder til fire av fem dødsfall, og svært ofte med sprøyte. Både globalt og nasjonalt vurderes overdoser som et alvorlig folkehelseproblem. EMCDDA sin viktigste oppgave er å overvåke og analysere narkotikasituasjonen i Europa (47). EMCDDAs internasjonale definisjon av et overdosedødsfall er «et dødsfall skjer umiddelbart eller kort tid etter at en person har inntatt et eller flere rusmidler og/eller legemidler og når dødsfallet har direkte sammenheng med dette inntaket» (46).

I 2018 var det totalt 286 narkotikautløste dødsfall (også kalt overdoser) (48). Tallet er høyere enn det var i 2017, men var mer tilsvarende til foregående år. I 2018 i Hordaland hadde de 22 slike dødsfall, som er det laveste de har hatt på over ti år. Mens i Trøndelag hadde det høyeste antallet på over ti år, med 29 slike dødsfall. Av de 286 dødsfallene i 2018, var 210 (73 %) forgiftningsulykker, 51 (18 %) av tilfellene selvmord og for 24 (8 %) av dødsfallene var atferdsforstyrrelser og psykiske lidelser dødsårsaken. Fordelingen mellom disse kategoriene har holdt seg tilnærmet stabil de siste årene. Gjennomsnittsalderen i 2018 var henholdsvis 48 år for kvinner og 43 år for menn (48).

82 % av dødsfallene i 2018 var knyttet til opioidbruk. Det var for tredje år på rad andre opioider (kodein, oksykodon, morfin o.l.), enn heroin som var den hyppigste dødsårsaken (48). Inndelingen av de ulike opioidene var andre opioider som kodein, oksykodon og morfin som utgjorde 28 %. Heroin utgjorde 23 %. Syntetiske opioider som fentanyl, petidin og buprenorfin utgjorde 17 % og metadon 14 % (Figur 1.1).



**Figur 1.1 Dødsårsak for narkotikautløste dødsfall fra 2006-2018 i prosent (%).
Figuren er hentet fra dødsårsaksregisteret, FHI (48).**

Når det gjelder stoffene som har forårsaket dødsfallene, vet man ikke om de var forskrevet av lege, som for eksempel buprenorfin eller metadon i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) eller som smertestillende legemidler (48). Det er også usikkert om de er blitt kjøpt illegalt. Når dødsfallene er forårsaket av narkotika, blir den døde obdusert i de fleste av tilfellene. Flere narkotiske stoffer og legemidler samtidig, påvises i hovedandelen av tilfellene. Om døden skyldes inntak av et enkelt stoff eller flere stoffer i kombinasjon, kan være vanskelig å avgjøre (48).

1.3.6 KUPP – kampanje om riktig bruk av opioider

Kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter (KUPP) er et undervisningstilbud til norske fastleger, der det tilbys produsentuavhengig og kunnskapsbasert oppdatering om bruk av legemidler innen ulike terapiområder (12, 13). Det drives av de regionale legemiddelinformasjonssettene (RELIS) og de kliniske farmakologiske avdelingene ved universitetssykehusene. Norske myndigheter følger nøye med på forskrivningen av opioider til norske pasienter, på bakgrunn av det som skjer i USA, og den pågående opioid-epidemien (4). Legemidlene oksykodon og tramadol har vist en tendens til stigende bruk over flere år. Derfor ønsker KUPP at denne landsomfattende kampanjen skal bidra til riktigere forskrivning av opioider blant fastleger (4, 12).

I 2019 satte KUPP i gang en ny kampanje, denne gangen var temaet «Riktigere bruk av opioider ved langvarige ikke-maligne smerter» (4, 13). Det KUPP-kampanjer går ut på er at en lege, en farmasøyt eller klinisk farmakolog har en faglig gjennomgang av et terapiområde med en fastlege én-til-én på deres kontor. Denne gjennomgangen tar omtrent 20 minutter, og gjennomføres i kontortiden til fastlegene (13).

Siden 2015 har KUPP hatt tre andre kampanjer og 98 % av fastlegene har gitt tilbakemelding i evalueringen at de gjerne ønsker flere besøk. Opioider som er teamet for denne fjerde kampanjen er valgt basert på tilbakemeldinger fra de fastlegene som har hatt KUPP-besøk tidligere. Det har vært en bekymringsverdig økning i opioidbruk i mange land de siste årene (13).

Under besøkene på fastlegenes kontor har KUPP-medarbeiderne med seg skriftlig informasjonsmaterieil i form av en brosjyre. I kampanjen om riktig bruk av opioider er de viktigste budskapene følgende (4):

1. For kortvarig behandling av akutte sterke smerter, som for eksempel etter kirurgi eller traumer, og ved palliativ behandling er opioider effektive og gode legemidler.
2. I behandling av langvarige ikke-maligne smerter, så bør ikke opioider brukes på grunn av betydelige virkninger, tilvenningsfare og manglende dokumentasjon. Ved behandling av kroniske smerter er ikke-farmakologiske tiltak sentrale.
3. Førstevalg ved langvarige ikke-maligne smerter bør være paracetamol (Paracet). NSAIDs og trisykliske antidepressiva (TCA) kan også brukes, men man bør være oppmerksom på bivirkninger, kontraindikasjoner og interaksjoner.
4. Risikoen for respirasjonshemming, svimmelhet, ustøhet og fall kan økes ved kombinasjoner av opioider sammen med andre sentraldempende legemidler eller alkohol.
5. Behandling med opioider bør alltid følge en plan med grundig pasientinformasjon og jevnlig evaluering av effekten av opioidet og bivirkninger.

Brosjyren som KUPP har utarbeidet (6), inneholder mye viktig informasjon. Deriblant at 4 % av nye brukere av sterke opioider utvikler avhengighetssyndrom og at ved langtidsbruk er risikoen for avhengighet høyere enn tidligere antatt. I en befolkningsstudie, ble det funnet at 32 % av befolkningen i Norge opplever langvarige smerter. Av disse personene er det 15 % som bruker opioider, 12 % av disse bruker opioider sporadisk og 3 % er langvarige opioidbrukere. Av personene som bruker opioider langvarig er det 73 % som fortsatt opplever sterke smerter (6, 24).

1.4 Reseptregisteret

Det er få land som har hatt nasjonale data for legemiddelforbruk og salg, slik Norden og Norge har hatt siden 1970-tallet med sin grossistbaserte legemiddelstatistikk (49). Hvis man ser på informasjon om legemiddelbruk på individnivå, har Canada og USA ligget foran resten av verden siden 1980. Store automatiserte databaser med informasjon om legemiddelbruk på individnivå, har i disse to landene vært brukt lang tid i farmakoepidemiologisk forskning (49).

Siden 1996 har det blitt nevnt i offisielle dokumenter om forslag til å opprette et nasjonalt reseptregister (50). I 2000 ble det bestemt av Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) (daværende Sosial- og helsedepartementet (SHD)) å starte opp et prosjekt for å lette etableringen av en populasjonsbasert farmakoepidemiologisk database som skulle brukes til forskning og legemiddelovervåking. Høsten 2001 stod en generell høring blant alle de berørte partene ferdig og i løpet av 2002 ble saken videre behandlet av Regjeringen. I oktober 2002 ble det foreslått av HOD (SHD) at etableringen av «Reseptbasert legemiddelregister» skulle være et av ti viktige målområder i det Nasjonale budsjettet for 2003. Det var i desember 2002 at den viktigste milepælen ble oppnådd: Stortinget vedtok en resolusjon om å opprette et register, som var basert på resepter for individuelle utleveringer fra alle apotek i Norge. Folkehelseinstituttet (FHI) ble gitt i oppdrag fra Stortinget å bygge opp den norske reseptdatabasen som det første pseudonyme helseregisteret i Norge. Det ble også vedtatt av Stortinget å etablere en enhet for farmakoepidemiologisk forskning som hadde tilknytting til registeret (50).

Hovedmålene for Reseptregisteret, som er definert i forskrifter, er å samle og utarbeide data om legemiddelbruk hos individer for å kunne (50):

- Beskrive trender for legemiddelbruk, inkludert endringer over tid.
- Fremme og danne grunnlag for gjennomgang av sikkerhet, effektivitet av legemiddelbruk og forskning.
- Tjene som et verktøy for myndighetene for å sikre kvaliteten på forskrivningen, i tillegg til planlegging, kontroll og generell overvåking.
- Gi de forskrivende legene et grunnlag for en intern kontroll, som skal være en del av revisjonsmetoden for å forberede kvaliteten på forskrivningen i praksis.

Data fra Reseptregistret som brukes må være i samsvar med minst ett av disse målene. Følgende opplysninger om hver enkelt forskrivning inngår fra apotekene som blir registrert hos Reseptregisteret (49, 50):

- Pasient: Personentydig kode, kjønn, fødselsmåned og -år, døds måned og -år, bostedskommune/fylke.
- Legemiddel: ATC-kode, nordisk varenummer (en entydig kode for hver legemiddelpakning som identifiserer pakningsstørrelse, styrke og preparatnavn, antall pakninger, DDD, antall resepter og ordinasjoner, refusjonspunkt (blå resept), bruksområde og dosering (fritekstfelt), pris, egenandel og dato for uthenting av preparat fra apotek.
- Forskriver: Alder, kjønn, personentydig kode, profesjon og spesialitet.
- Apotek: Konesjonsnummer og kommune/fylke.

Hver legemiddelformulering og pakkeformat har et nordisk varenummer som er en unik identifikator som gir detaljert informasjon om de dispenserte legemidlene. Det området der den forskrevne dosen registreres er i fritekst og er av den grunn vanskelig å bruke til forskning. Imidlertid blir refusjonskoden registrert, dersom det er blitt brukt. I noen tilfeller kan refusjonskoden fungere som en indikasjon av diagnose. Ikke-markedsførte legemidler er også inkludert i dette systemet, men ikke over-the-counter (OTC) legemidler/håndskjøpspreparater, hvis ikke disse legemidlene er forskrevet og blir registrert som en resept (50).

FHI har fra og med 1. januar 2004 månedlig mottatt data med alle resepter som er blitt registrert i norske apotek. Reseptregisteret inneholder informasjon om alle legemidler som er forskrevet og utlevert fra apotek. Alle apotek i Norge registrerer resepter elektronisk i sitt system og disse opplysningene blir videre overført i pseudonym form inn i Reseptregisteret. Av denne grunn kan legemiddelbruk knyttes til enkeltindivid, men uten å kjenne personidentifiserende opplysninger som navn og fødsels- personnummer (49-51).

Reseptregistret dekker hele nasjonen på 5,367 millioner innbyggere (52), og er med dette en pålitelig og gyldig datakilde for å kunne studere bruken av reseptlagte medisiner i Norge (49).

1.4.1 Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjonssystem (ATC)

På området legemiddelstatistikk har Norge vært et foregangsland internasjonalt. Vi har hatt en ledende rolle i utviklingen av et system for måling av legemiddelbruk (DDD) og et system for klassifikasjon av legemidler (ATC). I ATC-systemet er legemidler blitt inndelt hierarkisk i grupper på fem nivåer. Klassifikasjonssystemet starter med at legemidlene fordeles i 14 anatomiske hovedgrupper på første nivå. På det neste nivået deles det inn i en farmakologisk eller terapeutisk undergruppe. På nivå nummer tre og fire deles det inn i en farmakologisk, terapeutisk eller kjemisk undergruppe. Det siste og femte nivået representerer den kjemiske substansen. De fleste legemidler er klassifisert i henhold til ATC-systemet (49, 53).

1.4.2 Definert døgndose (DDD)

Den definerte døgndosen (DDD) defineres som den antatte gjennomsnittlige døgndosen for et legemiddel for hovedindikasjonen, som den brukes for hos voksne over 18 år (54, 55). Dette er en måleenhet som ikke nødvendigvis gjenspeiler den forskrevne eller den anbefalte daglige dosen for det aktuelle medikamentet. Det er bare en DDD-verdi som er tildelt til hver ATC-kode og administrasjonsform. På bakgrunn av vurderinger av bruken internasjonalt, bestemmes døgndosen, til tross for at de nasjonale terapitradisjonene kan variere noe fra ett land til et annet land. Derfor betraktes DDD som en teknisk verdi som ligger så nært som mulig opptil et gjennomsnitt av de dosene som faktisk benyttes (49, 54).

For virkestoffet morfin, bestemmes DDD ved bruk ved kreftsmarter som indikasjon og DDD er satt til 100 mg per dag (56). For kodein bestemmes DDD ved indikasjon mild til moderat smerte og DDD av paracetamol- og kodeinkombinasjoner er 90-120 mg i tillegg til cirka 1500-1800 mg paracetamol per døgn (57). Data som omhandler legemiddelbruken uttrykt i DDD er lett tilgjengelig fra flere land, spesielt Europa. Mange studier har brukt DDD-verdier for å beskrive opioidbruken de siste årene (58-60).

1.5 Farmakoepidemiologi

Farmakoepidemiologi omfatter studier av bruk og effekter av legemidler i store, uselekterte befolkninger (49). Hensikten med farmakoepidemiologi er å forklare, beskrive, kontrollere og predikere bruk og effekter av farmakologisk behandling innen definert tid, sted og befolkning. Epidemiologisk tankegang og klassiske epidemiologiske metoder, dvs. ikke-eksperimentelle observasjonsstudier benyttes i stor grad til å belyse medikamentrelaterte problemstillinger.

Forskning innenfor farmakoepidemiologi kan deles inn i to hovedretninger (49):

1. Studere variasjon i legemiddelbruk, skape hypoteser for variasjon, identifisere prediktorer for bruk (deskriptive studier).
2. Studere effekter av legemiddelbruk etter både kort- og langtidsbruk for spesifikke legemidler (kase-kontrollstudier og kohortstudier).

Legemidler kan forårsake bivirkninger og andre legemiddelrelaterte problemer, selv om behandling med legemidler spiller en viktig rolle i å forbygge og å redusere sykkelighet og dødelighet (49). For helsetilstanden i befolkningen, er legemiddelbruk en viktig indikator, men legemiddelbruken kan også i seg selv representere en mulig skadelig eksponering og med dette medføre negative helseeffekter (61).

Frem til rundt 2000-tallet, baserte kunnskapen om bruk av legemidler i Norge seg på statistikk som omhandlet salg fra grossister til apoteket (61). Denne statistikken gav imidlertid ingen informasjon om bruken av legemidler på individnivå. Det finnes ulike muligheter for å kunne undersøke legemiddelbruken i landet. Blant annet kan statistikk fra legekontor brukes ved å direkte se på resepter legene har forskrevet. Det har blitt gjennomført studier som har basert seg på reseptdata. Der ble det i allmennpraksis kopiert reseptblokker, i tillegg til et kort spørreskjema (62). En slik tilnærming ble i større grad brukt i undersøkelser før det reseptbaserte legemiddelregisteret, Reseptregisteret ble etablert i 2004 (50, 51). Medisinbruk kan også studeres i epidemiologiske studier som tar for seg ulike helseproblemer i populasjoner. Da kan informasjon om reseptpliktige legemidler hentes inn samtidig som informasjon om bruk av reseptfrie legemidler på individnivå i tillegg til spørsmålene om helsetilstanden (61). Det kan også hentes inn informasjon om legemiddelbruk ved hjelp av helseundersøkelser (61). I disse helseundersøkelsene blir det laget spørreskjema som kartlegger legemiddelbruk.

1.5.1 Tidligere farmakoepidemiologiske studier som har omhandlet opioidbruk

For å kunne undersøke bruken av opioider ved langvarige, ikke-maligne smerter, kan det brukes ulike måter å skille bruken fra for eksempel ved kreftrelaterte smerter og akutte smerter. I studien av Mellbye *et al.* ble det gjennomført en litteraturstudie, der de samlet aktuelle artikler og studier fra Norge (5). Dette var basert på data fra Reseptregisteret i en periode fra 2004-2014, og i alt ble 26 ulike artikler inkludert. Flere av studiene har skilt bruken av svake og sterke opioider. Det var ingen spesiell økning av de svake opioidene, men for de sterke opioidene så ble det konstatert en dobling fra 2005 til 2013. Totalt sett på bruken av opioider for ikke-kreftrelaterte smerter, er det den kortvarige bruken av tramadol og kodein som dominerer (5).

Indikasjonen i disse tilfellene er trolig akutte smertetilstander. I 2012 utgjorde kodein- og tramadolpreparater til sammen 73 % av opioider som var forskrevet. Når det gjelder de sterke opioidene, er det oksykodon som dominerer. Bruken av oksykodon er nær tredoblet fra 2005 til 2013 (5). I studien ble det funnet at det har blitt benyttet ulike metoder på å definere hva en langvarig smertetilstand vil si, regelmessig bruk og bruk av opioider over lengre tid. Vanligvis defineres langvarig bruk som bruk som har pågått i over seks måneder (5). Det er blant annet to studier som har brukt refusjonspunkt -71 i blåreseptordningen (24, 63), der indikasjonen er kroniske, sterke smerter, for å kunne definere pasienter som har ikke-kreftrelaterte langvarige smerter.

Det er også blitt studert kjennetegn i bruken av opioider i studien av Mellbye *et al.* (5) Her ble det blant annet funnet en overvekt av kvinner (63 %), og den gjennomsnittlige alderen var 60 år, altså middelaldrende personer. I overkant av en tredjedel av de regelmessige brukerne var 65 år eller eldre. I en annen studie ble det rapportert at tre av fire personer fortsatt hadde sterke smerter til tross for regelmessig behandling med opioider (24). Mellbye *et al.* studerte også noen studier som hadde sett på bruk av opioider samtidig med andre vanedannende medisiner, og det ble konstatert at samtidig bruk blant regelmessige brukere av opioider er vanlig (5). I 2008 var det nærmere 58 % som også brukte z-hypnotika (sovmedisin) eller benzodiazepiner (beroligende). Andre studier har vist at bruken av benzodiazepiner er større hos de pasientene som bruker høye doser av opioider og bruker primært sterke opioider. I denne litteraturstudien konkluderte de med at ut ifra funnene, avviker forskrivning og bruk av opioider fra norske retningslinjer. Dette spesielt med tanke på bruk av flere formuleringer eller typer av opioider samtidig, fortsettelse av behandling til tross for liten smertelindrende effekt og samtidig bruk av flere potensielt vanedannende legemidler (5).

I en artikkel av Pedersen *et al.* fra 2012, ble det oppgitt at prevalensen i Norge for kroniske, ikke-kreftrelaterte smerter var 24-30% (63). De undersøkte hvor mange som fikk forskrevet smertestillende på blå resept, refusjonskode -71 (kronisk, ikke-malign smerte) i årene 2009 og 2010 og brukte data fra Reseptregisteret. Det ble også undersøkt hvilken type smertestillende som ble hentet ut og om forskrivningen fra legen var i tråd med de nasjonale retningslinjene. Av befolkningen var det cirka 1 % som brukte opioider fast mot denne type smerter. I studien ble det funnet at det var 5 634 og 6 875 pasienter i 2009 og 2010 som hentet ut opioider på refusjonskode -71, og det var en dominans av kvinner. For bruken av opioider med refusjon økte prevalensen med alderen. Det var oksykodon som ble utlevert hyppigst på refusjonspunkt -71 i 2010, etterfulgt av buprenorfin, tramadol og kodein i kombinasjon med paracetamol. Av de som fikk opioider refundert, var det 38% som også brukte benzodiazepiner (63).

I de nordiske landene er det strengere rutiner på å forskrive opioider for langvarige smerte som ikke er kreftrelatert, allikevel har tidligere studier advart om at forskrivningen øker. I studien av Muller *et al.* studerte de forskrivningen av opioider fra 2006-2017. Det var store forskjeller mellom de tre landene og de utvalgte årene (59). Forskrivningen av opioidet tramadol økte i Norge, mens kodein viste tendens til å synke i forskrivningen hos alle, mens oksykodon viste en økning hos alle de tre nordiske landene. Norge var det landet som lå øverst av de tre i forhold til forskrivningen av opioider, men de hadde de laveste gjennomsnittlige dosen av kodein og tramadol (59).

Samtidig distribuerer Sverige oksykodon til den største andelen av befolkningen sin, men har de laveste gjennomsnittlige dosene av det opioidet. De konkluderer med at det har blitt en endring av forskrivningen av opioider i de tre nordiske landene i de utvalgte årene. Dette gjelder spesielt oksykodon, som bør overvåkes, og det skal ikke være noen problem når man har offentlige reseptregistre tilgjengelig (59).

I en studie av Joergensen og Jabaek, studerte bruken av opioider i en periode fra 2006-2014 i de tre nordiske landene (60). Der ble det konstatert at Danmark hadde færrest brukere, men størst økning i antall brukere. I Norge var det totalt høyest antall brukere, men det var en mindre økning. I Sverige var antallet brukere stabilt over tid. I Danmark kom helsemyndighetene i 2010 med anbefaling om å bruke morfin som førstevalg og i 2011 advarte de om opioidavhengighet ved bruk av oksykodon. På bakgrunn av dette, økte antall brukere av morfin fra 2009 til 2014, mens antall brukere av oksykodon ble redusert fra 2010-2014. I Sverige derimot hadde de den største økningen av oksykodonbrukere fra 2012 til 2013, mens antall brukere av tramadol sank fra 2011 (60). I Sverige klassifiseres tramadol som et narkotisk stoff (A-preparat) , mens i Norge er det klassifisert som et B-preparat (64).

I 2015 ble det anslått at av den voksne befolkningen i USA, var det nesten 40 % som brukte reseptbelagte opioider, og med dette har opioidmisbruk blitt mer vanlig. For de som allerede får opioider for kroniske, ikke-maligne smerter er det viktig å se hver enkelt pasient og vurdere hva som er best for hvem. Det er nødvendig å studere denne bruken nøyer, for at man på best mulig måte kan håndtere pasienter med kroniske smerter som allerede bruker opioider (65).

1.6 Definerte døgndoser (DDD) vs. Orale morfinekvivalenter (OMEQ)

I farmakoepidemiologiske studier av opioider, er det viktig at målingen av legemiddelmengden følger en standardisert og pålitelig metode. Måleenheten som er mest brukt i studier av medisinformbruk er Verdens helseorganisasjons (WHO) sin definerte døgndose (DDD) (58). DDD defineres som den antatte gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen per dag for et legemiddel som er brukt til hovedindikasjonen hos en voksen person (54). Det er som nevnt tidligere bare legemidler som er klassifisert gjennom ATC-klassifikasjonssystemet, som kan blir tildelt en DDD-verdi (49).

Det har blitt diskutert om DDD er en måleenhet som kanskje ikke gjenspeiler opioiders relative kliniske potens (58, 66), til tross for dette er som nevnt DDD brukt som måleenhet i en rekke studier som omhandler opioider (57, 59). Allerede på begynnelsen av 2000-tallet, ble det skrevet om hvor viktig det er å forstå det ekvivalengetiske doseforholdet mellom opioider. Dette er avgjørende for å forstå forskjellen mellom de ulike opioidene, for å kunne justere doser og bytte mellom ulike opioider i terapi. I studien av Anderson *et a.* var det først og fremst fokus på bruken av opioider ved behandling av smerter relatert til kreft (67). Med denne bruken har man fått en bedre forståelse for de farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskapene opioider har som smertestillende. I studien ble det også påpekt at det finnes en rekke tabeller med oversikt over ekvivalengetiske forhold for opioider.

Det blir nevnt at det er viktig å være oppmerksom på at disse er ment som et verktøy for veiledning når det skal foretas en konvertering mellom opioider, og at de kan ha begrensninger (67).

I en dansk studie av Jarlbaek *et al.* fra 2004, ble opioidbruken studert hos kreftpasienter i en periode fra 1994-1998. (55). Her introduserte forfatterne OMEQ, som var deres måleenhet for bruken av opioider. I studien ble de mest brukte ekvivalenstetiske ratioene brukt for å omregne DDD-verdiene til OMEQ i milligram. I Svendsen *et al.* sin studie fra 2011, var målet å undersøke om hvis man brukte orale morfinkvivalenter (OMEQ) som måleenheten, om det kunne tolkes annerledes enn ved bruk av DDD som måleenhet (58). Ved å sammenligne opioidforbruket i studien ved bruk av både DDD og OMEQ, så kunne det sees forskjeller i forbruksmønstre. Da det ble sett på DDD, så økte opioidforbruket mellom 2004-2008 i Norge med 6,7 %, men hvis man så på OMEQ i samme periode, så var det en økning på 23,5 %. Ved bruk av DDD/1000 innbyggere/dag så viste det seg at det var Sverige som hadde høyest forbruk av opioider blant landene i Norden. Ved bruk av OMEQ/ 1000 innbyggere / dag var det Danmark som hadde det høyeste forbruket. I en koblingsstudie så kunne det indikere en reduksjon i DDD i smertestillende dosering og en økning i OMEQ ved overgang mellom trinn II til III i WHO. Svendsen *et al.* konkluderte med at hvis OMEQ ble brukt som måleenhet av opioider, ville det reflektere den kliniske doseringen bedre enn ved å bruke DDD som måleenhet. Men det kunne gi en ytterligere informasjon om forbruket av opioider, hvis det også kombineres med DDD (58).

Bruk av kliniske ekvivalenstetiske forhold i tillegg til DDD, kan være med på å gi essensiell tilleggsinformasjon når det gjelder opioiders farmakoepidemiologi, som er blitt indikert i tidligere studier som har sett på bruken av opioider (55, 58). Metoden som ble brukt i studien til Svendsen *et al.* var å kalkulere det ekvivalente forholdet mellom hvert opioid i forhold til morfin. Dataene i DDD om opioidforbruk ble konvertert til OMEQ, ved å bruke disse kalkulerte ekvivalente forholdene (58).

I 2016 kom det en studie av Nielsen *et al.* som hadde et mål å kunne utvikle en oversikt for OMEQ-konvertering (66). Dette var for at det skulle bli lettere for forskere å beregne OMEQ på en konkret og systematisk måte, når man skal se på opioidforbruk. Her ble tidligere litteraturkilder og retningslinjer brukt for å utvikle anbefalte konverteringsratioer for OMEQ. Det var ikke like enkelt å finne ratioer for alle tilgjengelige formuleringer og administrasjonsveier for de ulike opioidene. Det var en viss variasjon i ratioene som ble funnet i de ulike kildene, men det var allikevel ikke så stor forskjell på tvers av nasjonale og internasjonale kilder. Det ble konkludert med i studien at siden pågangen av opioidstudier fortsetter å øke, vil det være behov for en utarbeidet oversikt. Siden tabellen deres tar for seg ulike geografiske steder, være godt representert til videre studier i sammenligning av forbruk av opioider (66).

1.7 Blåreseptordningen

Når det er behov for behandling av sykdom over lengre tid, har vi en ordning i Norge der staten dekker store deler av utgifter til medisinsk forbruksmateriell, næringsmidler og legemidler (19, 68, 69). Denne ordningen kalles blåreseptordningen (19, 68).

Helfo og Statens legemiddelverk (SLV) har bare mulighet til å innvilge legemidler på blå resept, hvis ressursbruken står i et rimelig forhold til tilstandens alvorlighet og nytten av legemidlet (68). Dette er med bakgrunn i prioriteringskriteriene for helsetjenesten. Dette betyr blant annet at alle nye legemidler som får markedsføringstillatelse i Norge, må metodevurderes før de kan finansieres av staten. Det som også gjelder, er prinsippet om at finansieringsansvaret skal følge behandlingsansvaret (68).

Etter paragraf 2 og 3 yter folketrygden stønad for å dekke utgifter til legemidler som skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer. Det kan også gis stønad for behandling av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil forverre eller føre til alvorlig sykdom. I tillegg kreves det at det er behov eller risiko for gjentatt behandling over en lengre periode (68, 69) .

Frem til 2008 var det bare enkelte pasienter med spesifikke diagnoser som revmatoid artritt eller artrose som fikk ikke-opioidholdige smertestillende legemidler via blåreseptordningen. Det var mulig i samme periode å søke særskilt på individuell basis om bidrag til utgifter til langvarig smertestillende behandling med opioider (70).

Endringer i blåreseptordningen førte til at pasienter med kroniske sterke smerter og betydelig nedsatt funksjonsevne og livskvalitet, kunne få smertestillende legemidler på refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter) gjennom denne ordningen. Det ble også mulighet for refusjon for smertestillende legemidler på refusjonskode -90 (palliativ behandling i livets slutfase). Refusjonskoden gjelder for smerter uavhengig av årsak og er derfor ikke begrenset til enkelte diagnoser. For refusjonskoden ved kroniske, sterke smerter (-71), stilles det krav om at tilstanden er langvarig (kronisk) (22, 71, 72). I denne studien ble det sett på opioider som er forskrevet på blå resept med refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter)

Leger ved tverrfaglige smerteklinikker, fastleger og leger ved fastlegens kontor kan søke om stønad til pasienter med langvarige ikke-kreftrelaterte smerter på refusjonskode -71, ved bruk av opioider (22, 72). Fastlegene kan søke om døgndoser på opp til 100 mg orale morfinekvivalenter (OMEQ) per døgn, til de pasientene som har en avklart smertetilstand. Når det gjelder døgndoser på over 100 mg og opp til 300 mg OMEQ per døgn og når det er en uavklart smertetilstand, er det lege ved tverrfaglig smerteklinikk som må søke. Det finnes en egen tabell som kan brukes til å regne ut hva pasientenes døgndose tilsvarer i antall mg orale morfinekvivalenter (73).

For at søknaden skal bli behandlet så raskt som mulig, er det noen viktige punkter som må med (22):

- Nevne hvilke forhåndsgodkjente legemidler som pasienten har forsøk
- Bekrefte at det er gjort en analyse av smertene
- Bekrefte at det finnes en behandlingsplan
- Bekrefte at faren for avhengighet er vurdert

I Sverige og Danmark har de lignende ordninger slik som i Norge. I Sverige inngår utgifter til legemidler i den nasjonale refusjonsordningen (förmånssystemet), som finansieres gjennom refusjon fra det offentlige og ved brukerbetaling (74). Det er full refusjon fra det offentlige for enkelte legemidler. For de reseptbelagte legemidlene som ikke inngår i den nasjonale refusjonsordningen, dekkes utgiftene av brukeren eller av landstinget. For de legemidlene som ikke inngår i den nasjonale ordningen, finnes det i Sverige ingen egen nasjonal ordning for å få individuell refusjon av legemidler. Til enkeltpasienter der visse vilkår er oppfylt og et stort medisinsk behov, kan Landstinget unntaksvis velge å gi refusjon likevel (74). I Danmark er det i likhet med Norge en generell refusjonsordning, der forhåndsgodkjente legemidler refunderes og en ordning for den enkelt pasient der det kan legges inn individuell søknad. Lægemiddelstyrelsen fastsetter vilkårene for både generell og individuell refusjon (74).

1.8 Oppdrag fra helse- og omsorgsdepartementet (HOD)

Folkehelseinstituttet (FHI) fikk i 2019 oppdrag av Helse- og omsorgsdepartementet (HOD). I dette tildelingsbrevet fikk FHI i oppdrag i å «Ta ut uttrekk over brukere med vedvarende opioidbehandling på kroniske smerter fra Reseptregisteret. FHI skal sammen med Helsedirektoratet og "pilotprosjektet for felles tverrfaglige diagnosesentre/poliklinikker for pasienter med langvarige smerte- og/eller utmattelsestilstander med uklar årsak" gjennomføre en analyse av vedvarende opioidbehandling». I ettertid har HOD bedt om at notatet også skal inneholde en generell oversikt over utvikling i bruk av opioider 2008-2018 i den generelle populasjon fordelt på hvite og blå resepter.

Her er hovedfokuset på opioidbruk ved langvarige smerter, som ikke skyldes kreftsykdom. I det første utkastet til rapporten ble det sett på:

- Utviklingen i bruk av legemidler på blå resept under eget refusjonspunkt ICPC/ICD – 71 (kroniske, sterke smerter) 2008-2018 fordelt på alder og kjønn.
- Hvor stor andel som startet med opioider, har tidligere hatt behandling med analgetika
- Varighet av behandling med opioider
- Doseutvikling hos de med vedvarende behandling
- Utvikling i forskrivningspraksis. Spesialist versus fastlege.

Denne masteroppgaven er en del av dette arbeidet som gjøres på FHI.

Tabell 1.1 Antall personer over 18 år som fikk minst ett opioid (N02A) med refusjonskode -71, i perioden 2009-2018 fordelt på kjønn og aldersgrupper.

| Kjønn | Alder | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|---------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Menn | 18-44 | 363 | 412 | 434 | 444 | 450 | 449 | 460 | 506 | 787 | 844 |
| Menn | 45-69 | 1 151 | 1 423 | 1 543 | 1 673 | 1 835 | 1 939 | 2 038 | 2 237 | 3 184 | 3 380 |
| Menn | 70+ | 389 | 479 | 545 | 596 | 628 | 674 | 745 | 881 | 1 387 | 1 498 |
| Kvinner | 18-44 | 599 | 674 | 725 | 754 | 776 | 792 | 838 | 915 | 1 503 | 1 644 |
| Kvinner | 45-69 | 1 748 | 2 132 | 2 326 | 2 548 | 2 745 | 2 875 | 3 068 | 3 416 | 5 025 | 5 505 |
| Kvinner | 70+ | 1 318 | 1 688 | 1 839 | 1 991 | 2 197 | 2 276 | 2 477 | 2 738 | 4 247 | 4 512 |
| Menn | 18+ | 1 903 | 2 314 | 2 522 | 2 713 | 2 913 | 3 062 | 3 243 | 3 624 | 5 358 | 5 722 |
| Kvinner | 18+ | 3 665 | 4 494 | 4 890 | 5 293 | 5 718 | 5 943 | 6 383 | 7 069 | 10 775 | 11 661 |
| Totalt | 18+ | 5 568 | 6 808 | 7 412 | 8 006 | 8 631 | 9 005 | 9 626 | 10 693 | 16 133 | 17 383 |

I tabell 1.1 kan man se at i 2009 var 5 568 pasienter som hentet ut minst ett opioid på blå resept med refusjonspunkt -71 (kroniske, sterke smerter), mens i 2018 var tilsvarende antall 17 383. Blant disse var det 11 661 kvinner (67 %) og 5 722 menn (33 %). Figur 1.2 viser andel av befolkningen som fikk minst ett opioid på blå resept med refusjonskode -71. I 2009 fikk 0,15 % av befolkningen minst ett opioid på blå resept på -71, mens andelen økte til 0,41 % i 2018. Det var en gradvis økning frem til 2016, men særlig i 2017 var det en markert økning i andel som fikk opioider på blå resept på refusjonskode -71. Økningen fra 2016-2017 kan komme av at fastleger også fikk lov til å forskrive på -71 i 2016. Økningen i antall brukere var størst i de eldste aldersgruppene hos både kvinner og menn.



Figur 1.2 Andel (%) av befolkningen som hentet ut minst ett opioid (ATC-kode N02A) med refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter).

1.9 Formål/hensikt

Overordnet formål: Studere om retningslinjer hos pasienter med kroniske, sterke smerter som bruker opioider på blå resept blir fulgt.

- 1) Omgjøre DDD-verdier for alle opioider og deres administrasjonsformer til orale morfinekvivalenter (OMEQ).
- 2) Beregne mengde utlevert OMEQ per døgn blant pasienter som får opioider på blå resept med refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter) i 2018.
- 3) Finne antall pasienter og karakterisere de som får større mengder gjennom blåreseptordningen, enn det som egentlig dekkes på refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter).
- 4) Finne antall pasienter og karakterisere de som får større mengder enn 300 mg OMEQ per døgn på blå resept + hvit resept

2 Materiale og metode

2.1 Studien

Dette er en deskriptiv studie som tar for seg utvikling av forskrivning av opioider over tid i 2009-2018. Det er blitt tatt utgangspunkt i de opioidbrukerne som har hentet ut minst ett opioid (ATC-kode N02A) i 2018 på blå resept på refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter). 2018 ble valgt på bakgrunn at dette var de nyeste tilgjengelige datamaterialet som var klare, da studien ble satt i gang. Datamaterialet ble analysert ved hjelp av Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), og bearbeidet i både SPSS og Microsoft Excel.

2.2 Datamateriale

2.2.1 Reseptregisteret

Reseptregisteret inneholder informasjon om alle legemidler som er forskrevet og utlevert fra apotek (51). Alle apotek i Norge registrerer resepter elektronisk i sitt system og disse opplysningene blir videre overført i pseudonym form inn i Reseptregisteret. Av den grunn kan legemiddelbruk knyttes til enkeltindivid uten å vite hvem det er.

2.2.2 Variabler

Datamaterialet som ble bearbeidet var en SPSS-fil og inneholdt disse variablene:

- Ordinasjonsløpenummer
- ATC-kode: N02A
- Utleveringsdato
- Ordinasjonsantall i DDD
- Refusjonspunktnummer
- Refusjonskodeicdnr/icpcnr: -71
- Kategorinummer
- Hjemmelnummer
- Pasientfødeår
- Pasientkjønn
- Pasientdødsår
- Forskriverløpenummer
- Forskriverutenid
- Varenummer

2.2.3 ATC-klassifikasjon

ATC-klassifikasjonen ble benyttet til å skille de ulike opioidene fra hverandre. Se vedlegg B for alle virkestoff med tilhørende ATC-kode som datamaterialet inneholdt.

Eksempel: ATC-kode N02AA05 (Oksykodon)

| | | |
|------------------------------------|----------|------------------|
| 1. Nivå, anatomisk hovedgruppe | N | NERVESYSTEMET |
| 2. Nivå, terapeutisk undergruppe | N02 | Analgetika |
| 3. Nivå, farmakologisk undergruppe | N02A | Opioider |
| 4. Nivå, Farmakologisk undergruppe | N02A A | Opiumsalkaloider |
| 5. Nivå, kjemisk substans | N02A A05 | Oksykodon |

2.2.4 Definerte døgndoser (DDD)

DDD defineres som den antatte gjennomsnittlige døgndosen for et legemiddel for hovedindikasjonen, som den brukes for hos voksne over 18 år (54). For eksempel for oksykodon er DDD 75 mg for oral administrasjon og 30 mg for parenteral administrasjon.

2.3 Analyser og beregninger

2.3.1 Studiepopulasjonen

Populasjonen som er utgangspunktet for denne studien, er voksne (18 år og eldre) pasienter som hentet ut minst ett opioid på blå resept på refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter) og er med dette blitt registrert i Reseptregisteret i 2018. Disse regnes som en opioidbruker i denne studien.

2.3.2 Pasientenes alder

Pasientenes alder ble beregnet med utgangspunkt med fødselsår og til og med år 2018, siden dette var utgangspunktet for studien.

Alderen til pasientene ble kategorisert i tre aldersgrupper under analysene: 18-44 år, 45-69 år og 70+ og disse tre aldersgruppene ble også fordelt på kjønn. Aldersgruppene ble valgt på bakgrunn av inndelingen som ble brukt i notatet til HOD.

2.3.3 Ekvianalgetiske ratioer

En ekvianalgetisk ratio defineres som det relative doseforholdet mellom to ulike opioider og/eller administrasjonsveier, som i teorien gir lik analgetisk effekt (75).

En essensiell del av arbeidet var å bestemme ratioene som skulle brukes videre til utregningene fra DDD til OMEQ. Det ble laget en tabell med oversikt over ulike ekvianalgetiske ratioer, som ble samlet inn ved et litteratursøk. Da ble samtlige relevante studier, artikler og websider som omhandlet opioider og dens ekvianalgetiske ratioer undersøkt. Dette var blant annet fra Jarlbaek *et al.*, Svendsen *et al.*, Nielsen *et al.* og en oversikt fra «Faculty of Pain Medicine (FPM)» fra Australia og New Zealand (55, 58, 66, 76). Dette ble gjort for å få et blikk over de ulike ratioene som blir brukt rundt om i verden. Bakgrunnen for dette var at der ble vurdert å bruke en gjennomsnittsverdi for de verdiene som var samlet inn og bruke disse i beregningene av de orale morfinekvivalente dosene.

Det ble tatt en vurdering da litteratursøket var ferdig. Det ble enighet om å bruke de ratioene som stod oppført i Helfo sin omregningstabell, denne tabellen tar utgangspunkt i de verdiene som står oppført i Norsk legemiddelhandbok. Det antas å være størst sannsynlighet at det faktisk er disse verdiene som blir brukt til utregning av dosene til opioidbrukerne i praksis. Noen av virkestoffene som var med i datamaterialet, stod ikke oppført i Helfo sin omregningstabell og det ble da brukt ratioer som stod oppført i den danske studien av Jarlbaek *et al.* (55).

Tabellen som ble laget under litteratursøket er lagt ved som vedlegg B.

Tabell 2.1 viser hvilke verdier og ratioer som ble brukt i utregningene av OMEQ i mg for de ulike opioidene som dataene inneholdt.

2.3.4 Nordisk varenummer

Hver pakning et nordisk varenummer som er en entydig kode for hver legemiddelpakning som kan identifiserer pakningsstørrelse og formulering (50). Da avgjørelsen om hvilke ratioer som skulle bli brukt i utregningene av OMEQ dosene hadde blitt tatt, så startet et viktig arbeid som dreide seg om å knytte ratioer for omregning fra DDD til OMEQ ved hjelp av de tilhørende varenumrene.

Det ble tatt ut en rapport fra SPSS av ATC-koder og tilhørende varenummer til de opioidene som var med i dataene til studien. Disse ble organisert i forhold til de ulike administrasjonsmåtene, som de ulike virkestoffene opioidene hadde. Dette ble gjort ved hjelp av en fil som inneholdt alle de eksisterende og utgåtte varenumrene for ATC-kode N02A (opioider). Denne filen inneholdt også tilhørende DDD for de ulike substansene og deres administrasjonsmåte, som også de ulike varenumrene ble sortert etter.

Tabell 2.1 Oversikt over substanser med tilhørende ATC-kode, DDD (mg), ratio (Helfos) og noen utvalgte varenummer.

| Substans | ATC-kode | Administrasjonsform | DDD (mg) | Ratio | Varenummer* |
|-----------------------------|----------|---------------------|-----------|--------|--|
| Morfin | N02A A01 | Oral | 100 | 1 | 102769, 102778, 139881, 167008, 461400, 461434 |
| | | Parenteral | 30 | 3 | 11437, 11866, 329664, 344488, 504634, 551721 |
| Hydromorfon | N02A A03 | Oral | 20 | 3,6 | 20988, 20996, 21001, 21018, 21040, 21062 |
| | | Parenteral | 4 | 15 | 268035, 364834, 397630, 460772, 518370, 585764 |
| Oksykodon | N02A A05 | Oral | 75 | 1,6 | 5773, 5798, 9521, 13346, 59513, 499299 |
| | | Parenteral | 30 | 3 | 20944, 20955, 128451, 460406 |
| Dihydrokodein | N02A A08 | Oral | 150 | 0,05 | 272021, 257140 |
| Oksykodon og nalokson | N02A A55 | Oral | 75 | 1,6 | 29711, 29722, 29733, 29745, 60028, 60039 |
| Ketobemidon | N02A B01 | Oral | 50 | 1 | 496729, 496737, 496794, 496810 |
| | | Parenteral | 50 | 3 | 19140, 267767, 350928, 496703, 573469 |
| Petidin | N02A B02 | Rektalt | 400 | 0,03 | 306089, 308650, 310911, 310916, 350987, 597815 |
| | | Parenteralt | 400 | 0,3 | 16626, 16683, 16659 |
| Fentanyl | N02A B03 | Transdermal | 1,2 | 100 | 18995, 19094, 19108, 19167, 24056, 60114 |
| | | Sublingual | 0,6 | 200 | 6413, 6455, 29211, 29222, 29255, 29300 |
| | | Nasal | 0,6 | 200 | 69027, 69094, 377164, 396565, 447992, 466255 |
| Dekstropropoxyfen | N02A C04 | Oral | 200 | 0,05 | 268091 |
| Dekstropoxyfen komb. | N02A C54 | Oral | 70 | 0,05 | 33035, 33472, 166314, 364839 |
| Pentazocine | N02A D01 | Oral | 200 | 0,17** | 121640, 123893, 360673, 364585, 364589, 414185 |
| | | Parenteral | 200 | 0,5** | 436352 |
| Buprenorfin | N02A E01 | Transdermal | 1,2 | 110 | 24765, 24773, 24784, 178332, 501930, 522039 |
| | | Sublingual | 1,2 | 33 | 1628, 405324, 424959, 462728, 485473 522441 |
| | | Parenteral | 1,2 | 100 | 64022, 519752, 521634 |
| Ketobemidon og spasmolytika | N02A G02 | Oral | 5 | 1 | 266452, 266445, 497099 |
| | | Rektal | 10 | 0,3 | 496935 |
| Kodein og paracetamol | N02 J06 | Oral | 90/120*** | 0,05 | 69351, 112664, 112672, 112680, 119099, 575381 |
| | | Rektal | 90/120*** | 0,05 | 112698, 112706, 116830, 389353, 487256, 578419 |
| Kodein og acetylsalisylsyre | N02A J07 | Oral | 30 | 0,05 | 281998, 364873, 266619 |
| Tramadol og paracetamol | N02A J13 | Oral | 150 | 0,1 | 187231, 378878, 410633, 588446 |
| Tramadol | N02A X02 | Oral | 300 | 0,1 | 2684, 3207, 60387, 60396, 98665, 155391 |
| | | Parenteral | 300 | 0,3** | 268109, 267351 |
| Tapentadol | N02 X06 | Oral | 400 | 0,1 | 94202, 94270, 94281, 94293, 94304, 94327 |

*Et utvalg av varenummer som har forekommet ofte.

**Ratioen var ikke tilgjengelig i Helfos omregningstabell og verdien er tatt fra den danske studien av Jarlbaek *et al.* (55).

***Produktene er i kombinasjon med paracetamol. For produktene som inneholder 400 mg paracetamol, er DDD for kodein 120 mg og for produktene med 500 mg paracetamol er DDD for kodein 90 mg.

2.3.5 Utregning av mg orale morfinekvivalente doser (OMEQ)

Da sorteringen av opioidenes varenumre og DDD-verdier var gjort, startet jobben med å lage en syntax (funksjon i SPSS, Vedlegg C). Denne skulle brukes for å regne ut mg OMEQ for opioidene på ordinasjonsnivå. Siden man ikke direkte kan sammenligne DDD mellom de ulike opioidene, må man omregne mengde utlevert i DDD til OMEQ. Omregning til OMEQ gjør det mulig å studere samlet utlevert opioidmengde.

I første omgang ble DDD-verdiene for de ulike opioidene og deres administrasjonsmåter multiplisert med antall DDD for utleveringene på ordinasjonsnivå. Varenumrene ble brukt for å kunne skille de ulike virkestoffene og deres tilhørende DDD-verdier fra hverandre. For eksempel for oksykodon (ATC-kode N02AA05) så finnes det to administrasjonsmåter og derfor to ulike DDD-verdier. 75 mg for oral administrasjon og 30 mg for parenteral (Vedlegg B).

Videre ble DDD i mg for det utleverte virkestoffet multiplisert med den tilhørende ekvivalenforholdet for opioidet. De ekvivalenforholdene som ble brukt er som nevnt hentet fra HELFO sin tabell for omregning av mg orale morfinekvivalenter (OMEQ) (73). For virkestoffet oksykodon (ATC-kode N02AA05), ble det for eksempel brukt ratio 1,6 for oral administrasjon og ratio 3 for de parenterale (Tabell 2.1), og varenumrene ble også her brukt for å kunne skille de ulike opioidene og deres administrasjonsmåter fra hverandre.

Etter at dette var gjort for alle de ulike opioidene som datasettet inneholdt, ble OMEQ i mg for hver enkelt ordinasjon summert for å til slutt stå igjen med en separat variabel som bare inneholdt orale morfinekvivalenter i mg for hver enkelt ordinasjon.

Helt til slutt ble OMEQ i mg aggregert over fra ordinasjonsnivå til individnivå, og OMEQ-verdiene ble summert for hver enkelt pasient. Dette ble videre delt på 365 dager for å finne dosen i mg OMEQ per døgn for hver enkel pasient.

2.3.6 Døgndose i milligram OMEQ

Siden det maksimalt kan hentes ut for en døgndose på opptil 300 mg OMEQ (100 mg OMEQ skrevet ut av fastlege) (72), er det blitt sortert hvem som har hentet ut det som tilsvarer en døgndose på opptil 300 mg OMEQ/døgn, og de som har hentet ut mer enn 300 mg OMEQ/døgn. Dette ble først og fremst gjort for å finne de som bruker mye og høye doser av opioider, men samtidig også for å finne de som bruker mer enn det som er «lov» ifølge denne blåreseptordningen for kroniske, sterke smerter.

2.3.6.1 Hva 100 mg OMEQ og 300 mg OMEQ tilsvarer

Svakt opioid: Inntak av for eksempel 2x150 mg depottabletter 2 ganger daglig i tillegg til 8x50mg kapsler ved behov, utgjør en døgndose på 1000 mg tramadol. Dette tilsvarer 100 mg OMEQ (maksdosen som anbefales for tramadol er på 400 mg (77)).

Sterkt opioid: Inntak av for eksempel 80 mg depottabletter 2 ganger daglig og 10 mg kapsler 3 ganger daglig, utgjør en døgndose på 190 mg oksykodon. Dette tilsvarer 304 mg OMEQ.

2.3.7 Første opioid som ble hentet ut av pasientene

2.3.7.1 Blå resept med refusjonskode -71

Aller første opioid som ble hentet ut av pasientene på blå resept med refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter), ble registrert.

I de ATC-kodene der det er kombinasjoner som for eksempel N02AA55 (oksykodon og nalokson), gå den under oksykodon, og N02AG02 (ketobemidon og spasmolytika) gikk under ketobemidon (N02AB01). Dette gjaldt også for N02AJ13 (tramadol og paracetamol), som gikk under tramadol (N02AX02) og N02AA08 (dihydrokodein) som gikk under kodein (N02AJ06).

Avhengig av størrelsen av populasjonen, kunne kategorien «Annet» omfattet de virkestoffene som en svært liten andel hadde hentet ut først på -71, og dette gjaldt disse virkestoffene: hydromorfon (N02AA03), ketobemidon (N02AB01), petidin (N02AB02), dekstropropoksyfen (N02AC04), dekstropropoxyfen komb. (N02AC54), pentazozine (N02AD01), ketobemidon og spasmolytika (N02AG02) og tapentadol (N02AX06).

2.3.7.2 Hvit resept

Aller første opioid som ble hentet ut av pasientene på hvit resept ble registrert. For de dette gjaldt ble det også på samme måte regnet ut OMEQ-verdier og tilført pasientene som hadde hentet ut minst ett opioid på blå resept med refusjonskode -71 i 2018.

2.4 Etisk vurdering

Det ble skrevet under på en taushetserklæring før arbeidet startet hos FHI. Denne studien er godkjent av Regional komite for medisinsk og helsefaglig og forskningsetikk. REK-nummer: 2019/298/ REK sør-øst C.

3 Resultater

3.1 Demografiske karakteristika for pasienter som i 2018 hentet ut minst ett opioid på blå resept (-71)

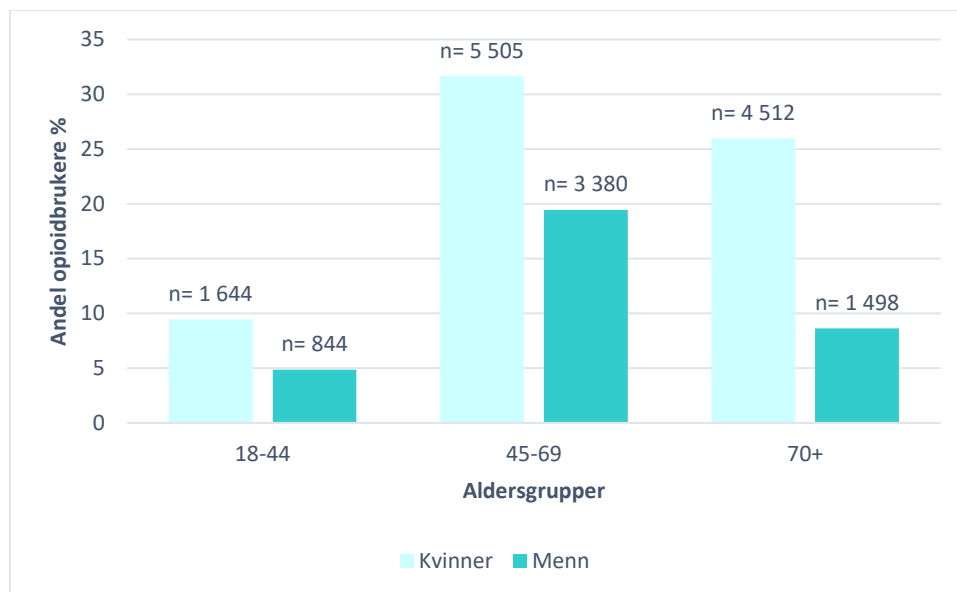
Det ble totalt inkludert 17 383 pasienter i studien, dette er individer ≥ 18 år som har hentet ut minst ett opioid på blå resept på refusjonskode -71 i 2018. Av de 17 383 pasientene var det 331 pasienter som brukte mer enn 300 mg orale morfinekvivalenter per døgn. 75 % av disse 17 383 pasientene hentet også ut minst ett opioid på hvit resept i 2018. Da det som hadde blitt hentet ut av opioider på hvit ble lagt til, var det 631 pasienter som fikk utlevert en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ per døgn. 22,5 % (n=3 903) av de 17 383 opioidbrukerne hentet ut sitt første opioid på blå resept på -71 i 2018, mens 3,6 % (n= 633) av opioidbrukerne døde i løpet av 2018 og 2019.

Tabell 3.1 Alle pasienter i 2018 som fikk utlevert minst ett opioid på blå resept (-71) fordelt på kjønn og alder (n= 17 383)

| Aldersgrupper | Kjønn | Antall (%) |
|---------------|---------|----------------|
| 18-44 år | Kvinner | 1 644 (9 %) |
| | Menn | 844 (5 %) |
| 45-69 år | Kvinner | 5 505 (32 %) |
| | Menn | 3 380 (19 %) |
| 70+ | Kvinner | 4 512 (26 %) |
| | Menn | 1 498 (9 %) |
| 18+ | Kvinner | 11 661 (67 %) |
| | Menn | 5 722 (33 %) |
| 18+ | Totalt | 17 383 (100 %) |

| Alder (år) | Totalt | Kvinner | Menn |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Gjennomsnitt (standardavvik) | 62 (16,5) | 63 (17) | 60 (14,6) |
| Median (min-maks) | 61 (18-105) | 63 (18-105) | 59 (18-101) |

Gjennomsnittsalderen for opioidbrukerne i 2018 var 62 år, der den yngste pasienten var 18 år og den eldste var 105 år (Tabell 3.1). Av pasientene var 67 % (n=11 661) kvinner og 33 % (n=5 722) menn. Gjennomsnittsalderen var noe høyere hos kvinner enn hos menn, henholdsvis 63 år og 60 år. Aldersgruppen som skilte seg ut og utgjorde cirka 50 %, var de fra 45-69 år, men her utgjør også kvinnene mer enn 10 % enn mennene (Figur 3.1). Kvinnene dominerer i alle de tre aldersgruppene, men noe mer i den eldre aldergruppen enn i den yngre.



Figur 3.1 Alle pasienter som fikk utlevert minst ett opioid på blå resept (-71) i 2018 fordelt på kjønn og alder (n= 17 383)

3.1.1 Døgndose i OMEQ

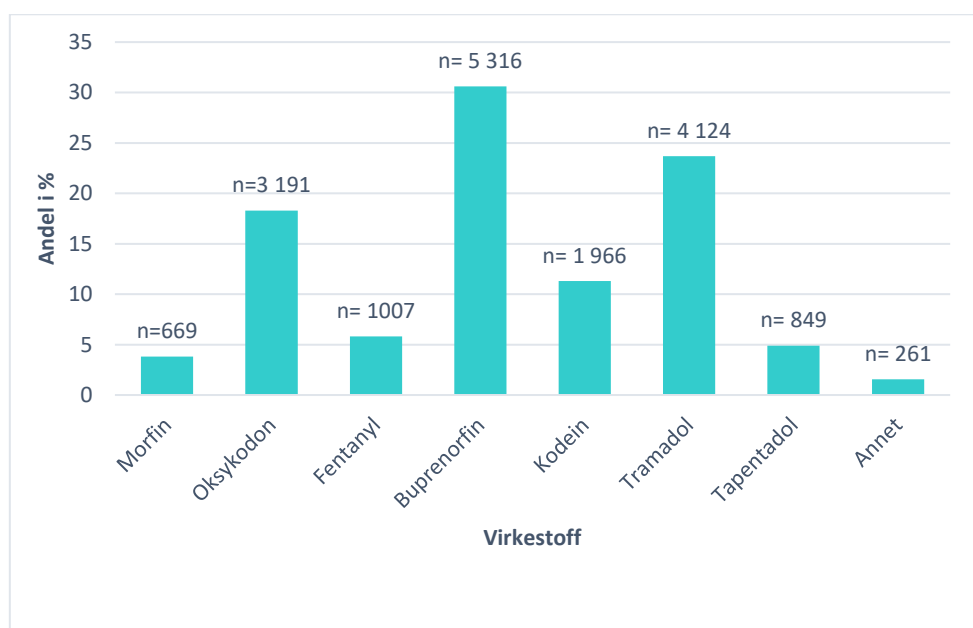
Den gjennomsnittlige døgndosen i OMEQ til de 17 383 pasientene som brukte opioider på blå resept (-71) i 2018 var på 46 mg OMEQ/døgn. For menn var den på 54 mg OMEQ/døgn, og den var lavere for kvinnene (43 mg OMEQ/døgn). Den maksimale dosen blant kvinnene var 3 316 mg OMEQ/døgn og for menn 1 418 mg OMEQ/døgn. Hvis man ser på medianen som var 21 mg OMEQ/døgn og 25 mg OMEQ/døgn, er det her ikke så stor forskjell. Percentilene ligger likt i nedre del, mens blant de i øvre 75 % så ligger her mennene lavere enn kvinnene. Mediandosen er relativt lik for kvinner og menn, men 75-percentilene er høyere for kvinnene. 50 % av kvinnene brukte 8-46 mg OMEQ/døgn, mens de tilsvarende tallene for menn var 8-60 mg OMEQ/døgn. 25 % av mennene brukte mer enn 60 mg OMEQ/døgn.

Tabell 3.2 Døgndose i milligram OMEQ til alle pasienter som fikk utlevert minst ett opioid på blå resept (-71) i 2018 (n= 17 383)

| Døgndose i OMEQ (mg) | Totalt | Kvinner | Menn |
|---|--------------------|--------------------|-------------------|
| Gjennomsnitt (mg) (standardavvik) | 46 (84,2) | 43 (80,5) | 54 (90,9) |
| Median (mg) (min-maks) | 22 (0,04-3 316) | 21 (0,04-3 316) | 25 (0,2-1 418) |
| Percentiler 25%-75% | 8-49 | 8-46 | 8-60 |

3.1.2 Opioidet pasientene hentet ut først på blå resept (-71)

Det opioidet som er blitt utlevert først i størst andel er buprenorfin og dette virkestoffet kommer i hovedsaklig bare i plasterformulering (Figur 3.2). Buprenorfin utgjør cirka 30 %, mens tramadol litt i underkant av 25 %. Et opioid som også skiller seg ut er oksykodon, dette blir levert først ut på -71 i underkant av 20 % av tilfellene. Kodein blir forskrevet først på -71 i litt i overkant av 10 % hos disse pasientene (Figur 3.2).



Figur 3.2 Opioidet som er utlevert først fordelt på andel opioidbrukere, som fikk minst ett opioid utlevert på blå resept (-71) i 2018 (n=17 383).

Av de 17 383 pasientene var det 77 % av pasientene som også hadde hentet ut minst ett opioid på hvit resept (n=13 308). Av disse pasientene var det 72 % som hentet ut kodein først (n=9 570) og 19 % som hentet ut tramadol først (n=2 474) (Data ikke vist).

De ulike opioidene varierer noe mellom de tre aldersgruppene (Tabell 3.3). Oksykodon utgjør en litt større andel hos de to yngste aldersgruppene, enn hos den eldste. Derimot så utgjør buprenorfin nesten dobbelt så stor andel hos de på 70+, enn hos de to aldersgruppene under 70 år. Buprenorfin er et av opioidene som nesten bare finnes i plasterformulering. Når det gjelder tramadol og kodein, blir disse opioidene utlevert først i rundt dobbelt så stor grad hos individer i aldersgruppene 18-44 år og 45-69 år, enn hos de på 70 år og eldre. Tramadol blir i større grad utlevert først enn det kodein gjør, og dette gjelder alle de tre aldersgruppene (Tabell 3.3).

Tabell 3.3 Første utleverte opioid for pasientene som fikk utlevert minst ett opioid utlevert på blå resept (-71) i 2018, fordelt på aldersgrupper (n=17 383).

| Virkestoff | Aldersgrupper | | |
|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 18-44 år | 45-69 år | 70 + |
| Morfin | 86 (3,5 %) | 434 (4,8 %) | 149 (2,5 %) |
| Oksykodon | 476 (19 %) | 1 715 (19 %) | 1 000 (16,6 %) |
| Fentanyl | 91 (3,7 %) | 487 (5,5 %) | 429 (7 %) |
| Buprenorfin | 454 (18,2 %) | 2 020 (23 %) | 2 842 (47,3 %) |
| Kodein | 307 (12,3 %) | 1 218 (14 %) | 458 (7,6 %) |
| Tramadol | 820 (33 %) | 2 405 (27 %) | 899 (15 %) |
| Tapentadol | 224 (9 %) | 457 (5 %) | 168 (3 %) |
| Annet | 30 (1,2 %) | 149 (1,7 %) | 65 (1 %) |
| Totalt | 2 488 (100 %) | 8 885 (100 %) | 6 010 (100 %) |

3.2 Demografiske karakteristika for opioidbrukere med døgndose på >300 mg OMEQ på blå resept (-71)

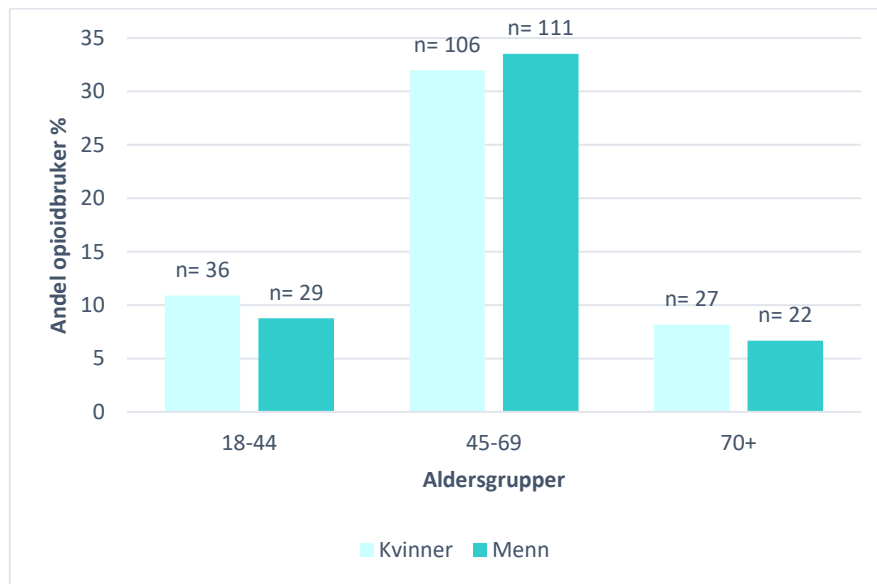
Det var 331 pasienter som fikk utlevert en dose på mer enn 300 mg orale morfinekvivalenter per døgn i 2018, dette tilsvarer 2 % av opioidbrukerne som fikk opioider på blå resept med refusjonskode -71 i 2018. Blant disse pasientene var det 169 kvinner (51%) og 162 menn (49 %). Gjennomsnittlig alder var 56 år (Tabell 3.4). Av de 331 pasientene var det 9 pasienter som fikk utlevert opioid på blå resept (-71) for første gang i 2018. 7 av pasientene døde i løpet av 2018 og 2019.

Tabell 3.4 Opioidbrukere som hadde en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ fordelt på alder og kjønn (n= 331).

| Aldersgrupper | Kjønn | Antall (%) |
|---------------|---------|--------------|
| 18-44 år | Kvinner | 36 (11 %) |
| | Menn | 29 (9 %) |
| 45-69 år | Kvinner | 106 (32 %) |
| | Menn | 111 (33,5 %) |
| 70+ | Kvinner | 27 (8 %) |
| | Menn | 22 (6,6 %) |
| 18+ | Kvinner | 169 (51 %) |
| | Menn | 162 (49 %) |
| 18+ | Totalt | 331 (100%) |

| Alder (år) | Totalt | Kvinner | Menn |
|------------------------------|------------|------------|--------------|
| Gjennomsnitt (standardavvik) | 56 (12,6) | 56 (13,6) | 55 (11,6) |
| Median (min-maks) | 55 (18-94) | 55 (25-94) | 54,5 (18-84) |

Gjennomsnittsalderen for kvinner og menn er så og si lik i denne pasientgruppen og det gjelder også når man ser på medianverdien (Tabell 3.4). Gjennomsnittsalderen ligger lavere her i denne pasientgruppen, enn den gjør i totale populasjonen (Tabell 3.1). Selv om gjennomsnittsalderen er nesten lik hos begge kjønn, har de en forskjell i minimumsverdi og maksimalverdi. Kvinnene ligger høyere med 25-94 år, mens det er lavere hos mennene på 18-84 år. Aldersgruppen som skiller seg ut i denne gruppen av pasienter som bruker høye doser av opioider er 45-69 år (Figur 3.3). Denne aldersgruppen utgjør 66 % og kvinner og menn er fordelt nesten likt. Kjønnene er fordelt nesten likt i alle de tre aldersgruppene.



Figur 3.3 Fordeling mellom kjønn og alder blant pasienter med mer enn 300 mg OMEQ per døgn på blå resept (-71) (n=331).

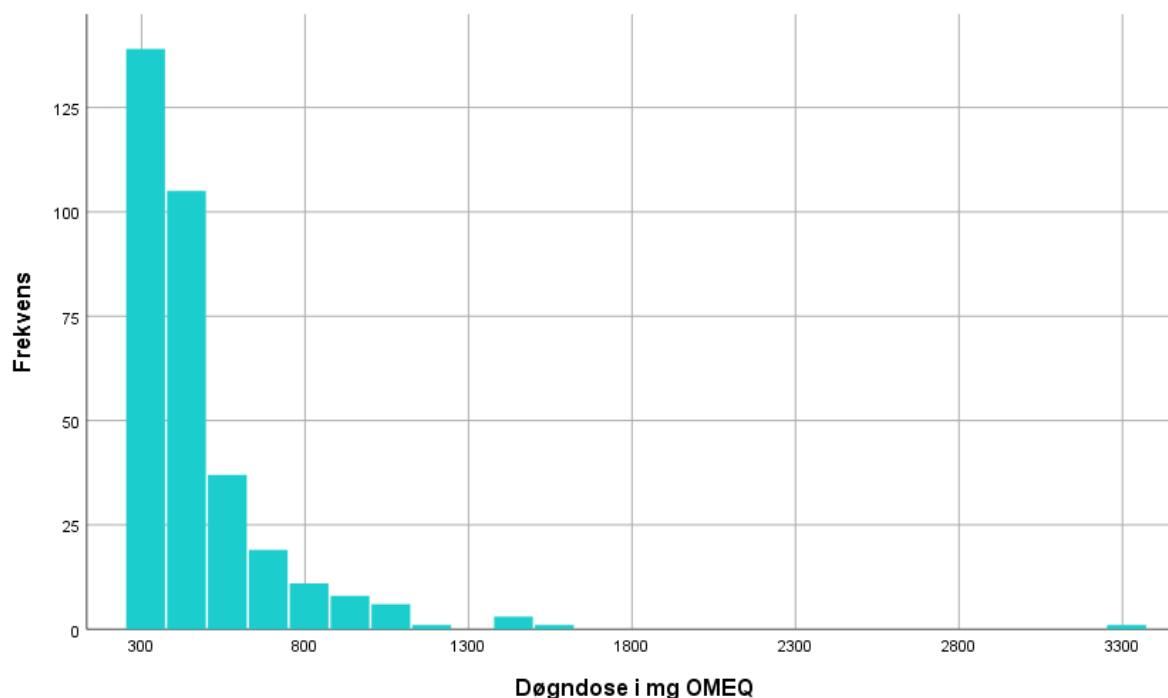
3.2.1 Døgdose i milligram OMEQ

Noen få pasienter brukte svært høye doser av opioidene. Den gjennomsnittlige døgdosen var på 474 mg OMEQ/døgn med en median på 394 mg OMEQ/døgn (Tabell 3.5). Medianen for kvinnene og mennene separat, ligger også en del lavere enn gjennomsnittet. For kvinnene ligger den gjennomsnittlige døgdosen høyere (497 mg OMEQ/døgn), enn for mennene (450 mg OMEQ/døgn). Det var en betraktelig større variasjon i døgdosene hos kvinnene, enn det var hos mennene. 25 % av kvinnene brukte mer enn 524 mg OMEQ per døgn. Hos mennene brukte 75 % mindre enn 475 mg OMEQ per døgn. Totalt brukte 50 % av disse pasientene mellom 342-513 mg OMEQ per døgn (Tabell 3.5).

Tabell 3.5 Døgndose i milligram OMEQ for opioidbrukerne som hadde en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ per døgn (n=331).

| Døgndose i OMEQ (mg) | Totalt | Kvinner | Menn |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Gjennomsnitt (mg) (standardavvik) | 474 (254,7) | 497 (305,2) | 450 (186,2) |
| Median (mg) (min-maks) | 394 (300-3316) | 409 (301-3316) | 384 (300-1418) |
| Percentiler 25 %-75 % | 342 - 513 | 344 - 524 | 339- 476 |

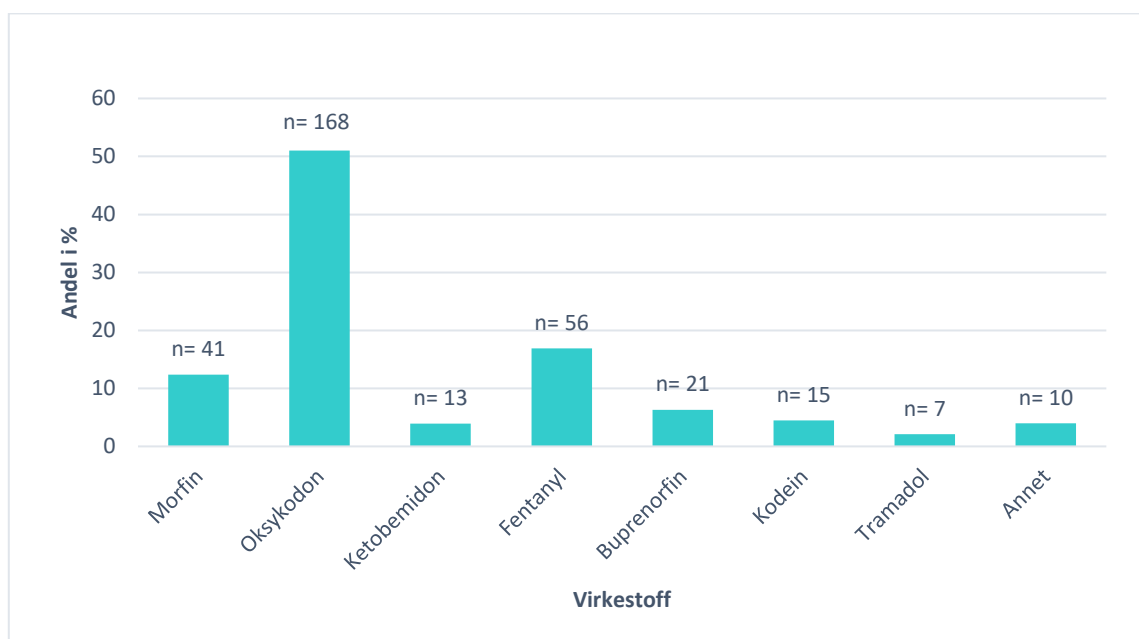
Figur 3.4 viser frekvensen av døgndosene i mg OMEQ mellom de 331 pasientene. Det syntes tydelig at de fleste fordeler seg rett over 300 mg OMEQ. Man kan også se at det er noen få som bruker svært høye doser.



Figur 3.4 Frekvensen av døgndosen i mg OMEQ hos de 331 opioidbrukerne som hadde en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ (n=331).

3.2.2 Opioidet som pasientene hentet ut først på blå resept (-71)

Fordelingen av første utleverte opioid i gruppen som får mer enn 300 mg OMEQ per døgn, skiller seg fra fordelingen i hele populasjonen. Over 50 % av pasientene får her oksykodon utlevert først (Figur 3.5). Blant de andre opioidene er det en relativt jevn fordeling, der bare morfin og fentanyl ligger mellom 10 % og 20 %. Buprenorfin som utgjorde en større andel for hele populasjonen, er her nede på 6 %. Tramadol har også sunket betraktelig i andel og er i denne populasjonen nede på cirka 2 %. Hos denne gruppen av pasienter utgjør faktisk kodein en større andel enn tramadol og også ketobemidon (Ketorax), som er et sterkt opioid, og utgjør nesten 4 % hos disse 331 pasientene (Figur 3.5).



Figur 3.5 Første utleverte virkestoff for opioidbrukerne som hadde en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ, fordelt på andel opioidbrukere (n=331).

Av de 331 personene som brukte mer enn 300 mg OMEQ/døgn var det 76 % som også hadde hentet ut opioider på hvit resept (n=253). Av disse fikk 62 % utlevert kodein først (n=157) og 9 % tramadol først (n=23) (Data ikke vist).

Hos denne gruppen med pasienter, varierer ikke uthentingene så mye mellom aldergruppene. Det opioidet som i flest av tilfellene blir utlevert først hos de tre aldersgruppene er oksykodon (Tabell 3.6). Oksykodon utgjør en stor andel, rundt 40-50 %. Det andre virkestoffet som også skiller seg ut i noen grad er fentanyl. Både oksykodon og fentanyl kategoriseres som sterke opioider. Ellers skiller morfin seg litt ut hos de fra 44-69 år. Det blir hentet ut først på blå resept (-71) nesten dobbelt så ofte som hos de to andre aldersgruppene (Tabell 3.6). Hos de på 70+ er det ingen som har hentet ut tramadol først på blå resept (-71).

Tabell 3.6 Første utleverte virkestoff for opioidbrukerne som hadde en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ/døgn, fordelt på aldersgruppene (n=331).

| Virkestoff | Aldersgrupper | | |
|---------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | 18-44 år | 45-69 år | 70 + |
| Morfin | 5 (7,7 %) | 32 (14,7 %) | 4 (8,2 %) |
| Oksykodon | 31 (48 %) | 116 (53,5 %) | 21 (43 %) |
| Ketobemidon | 1 (1,5 %) | 10 (4,6 %) | 2 (4 %) |
| Fentanyl | 11 (17 %) | 34 (15,7 %) | 11 (22,4 %) |
| Buprenorfin | 6 (9,2 %) | 11 (5 %) | 4 (8,2 %) |
| Kodein | 4 (6 %) | 7 (3,2 %) | 4 (8,2 %) |
| Tramadol | 5 (7,7 %) | 2 (1%) | 0 (0 %) |
| Annet | 2 (3 %) | 5 (2,3 %) | 3 (6 %) |
| Totalt | 65 (100 %) | 217 (100 %) | 49 (100 %) |

3.3 Demografiske karakteristika for opioidbrukere med døgndose på >300 mg OMEQ på blå resept (-71) + hvit resept

Det var 631 opioidbrukere i 2018 som hadde en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ/døgn, hvis man også la til det som hadde blitt utlevert på hvit resept. Dette er i underkant av 4 % av den totale populasjonen som hentet ut minst ett opioid på blå resept -71 i 2018. Disse 300 nye pasientene er innenfor kravene når det kommer til blåreseptordningen ved bruk av opioider ved kroniske, sterke smerter (-71). Men siden de har en total døgndose på over 300 mg OMEQ, blir det i denne populasjonen også brukt en del opioider og høye doser. Rundt 6 % (n=37) av disse henta ut sitt første opioid på blå resept på -71 i 2018. I alt 22 av pasientene døde i løpet av 2018 og 2019.

Tabell 3.7 Opioidbrukere som hadde en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ på blå resept + hvit resept, fordelt på alder og kjønn (n=631).

| Aldersgrupper | Kjønn | Antall (%) |
|---------------|---------|-------------|
| 18-44 år | Kvinner | 57 (9 %) |
| | Menn | 65 (10 %) |
| 45-69 år | Kvinner | 201 (32 %) |
| | Menn | 209 (33 %) |
| 70+ | Kvinner | 57 (9 %) |
| | Menn | 42 (7 %) |
| 18+ | Kvinner | 323 (51 %) |
| | Menn | 308 (49 %) |
| 18+ | Totalt | 631 (100 %) |

| Alder (år) | Totalt | Kvinner | Menn |
|------------------------------|------------|------------|------------|
| Gjennomsnitt (standardavvik) | 56 (12,9) | 56 (13,9) | 55 (11,8) |
| Median (min-maks) | 55 (18-94) | 55 (24-94) | 55 (18-88) |

I denne populasjonen av opioidbrukere er fordelingen mellom kvinner og menn også her nesten helt lik (Tabell 3.7). Også i denne gruppen er det flest brukere i aldersgruppen 45-69 år. Kvinnene og mennene fordeles nesten likt med cirka 30 % hver i alderen 45-69 år. Gjennomsnittsalderen totalt for gruppen og for begge kjønn er på 55 år og 56 år (Tabell 3.7). Det som skiller seg litt ut er at det også her er en lavere gjennomsnittsalder, enn det er i den totale populasjonen. De 300 pasientene som bruker mer enn 300 mg OMEQ/døgn, når man tar hensyn til utleveringer på hvit resept, fordeler seg jevnt i alle de tre aldersgruppene.

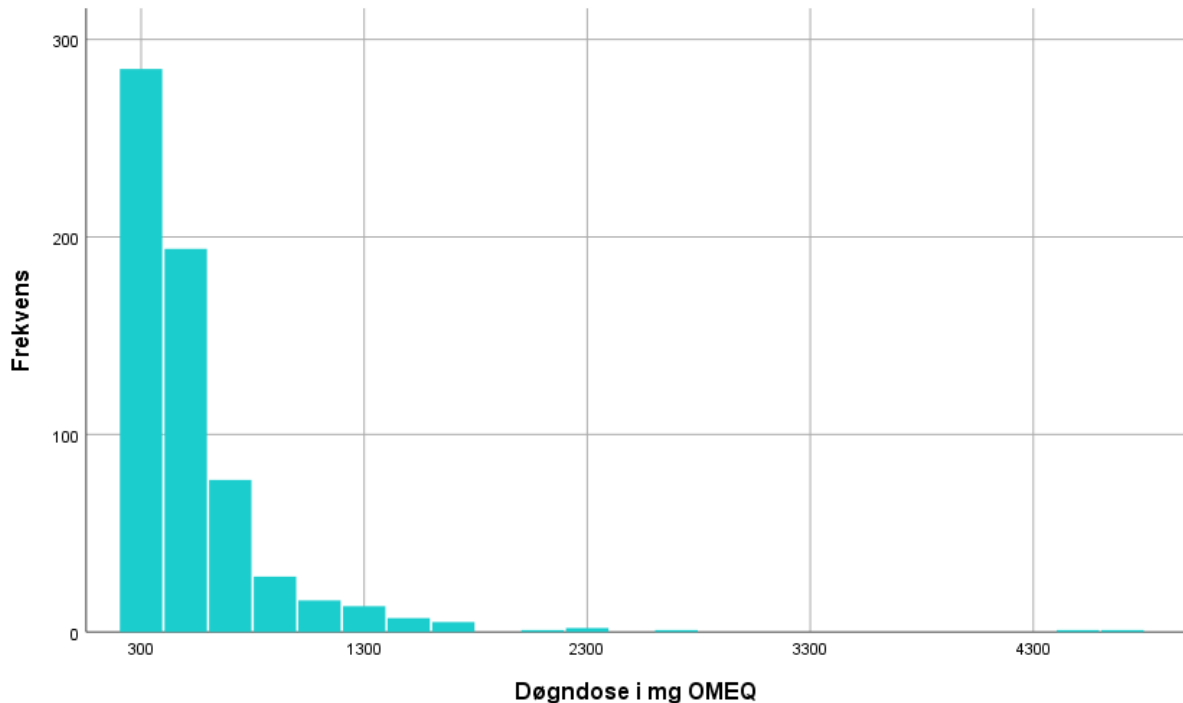
3.3.1 Døgndose i milligram OMEQ

De 631 pasientene hadde en gjennomsnittlig døgndose på 540 mg OMEQ/døgn (Tabell 3.8). Kvinnene ligger også i denne gruppen høyere i gjennomsnittlig døgndose (550 mg OMEQ/døgn), mens mennene har en døgndose i gjennomsnitt på 529 mg OMEQ/døgn. Fordelingen av OMEQ har igjen her i denne pasientgruppen en hale mot høyere verdier. Medianen ligger hos alle de tre gruppene her lavere enn gjennomsnittsverdiene. I denne pasientgruppen har en mann den høyeste dosen på 4 734 mg OMEQ/døgn. 50 % av disse pasientene bruker en døgndose på mellom 245 mg OMEQ/døgn og 594 mg OMEQ/døgn. 25 % av kvinnene bruker mer enn 603 mg OMEQ/døgn, mens 25 % av mennene bruker mer enn 582 mg OMEQ/døgn (Tabell 3.8).

Tabell 3.8 Døgndose i milligram OMEQ for opioidbrukere som hadde en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ, på blå resept + hvit resept (n=631).

| Døgndose i OMEQ (mg) | Totalt | Kvinner | Menn |
|---|---------------------|-------------------|---------------------|
| Gjennomsnitt (mg) (standardavvik) | 540 (376,1) | 550 (391,6) | 529 (359,4) |
| Median (mg) (min-maks) | 471 (300,3-4734) | 419 (301-4417) | 416 (300,3-4734) |
| Percentiler 25 % - 75 % | 245 - 594 | 345 - 603 | 346 - 582 |

Figur 3.6 viser frekvensen av døgndosene i mg OMEQ blant de 631 opioidbrukerne. Det vises tydelig at det fleste fordeler seg rett over grensen også i denne populasjonen av pasienter. Det kan også skimtes at noen bruker svært høye doser.

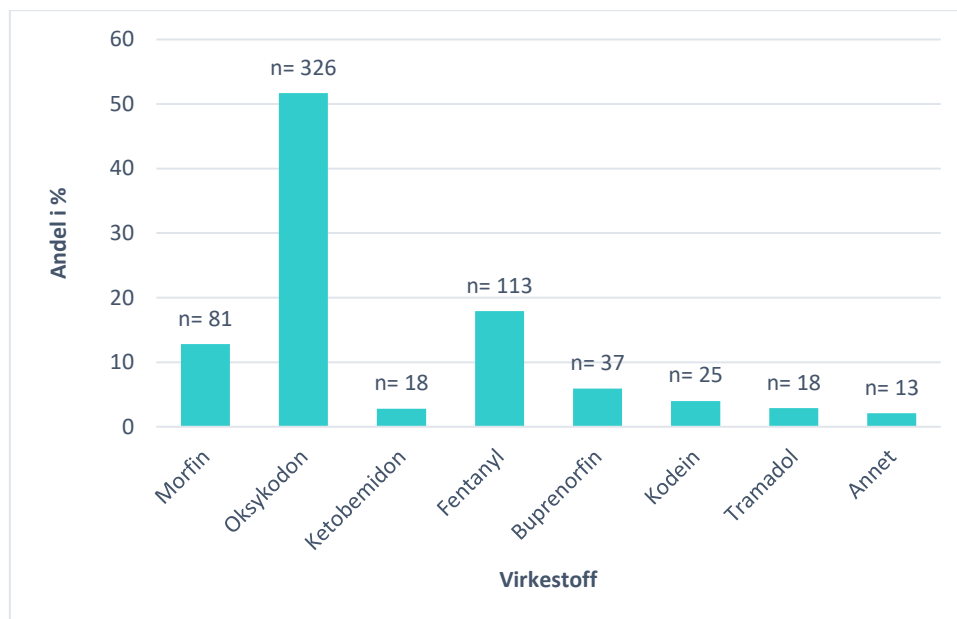


Figur 3.6 Frekvensen av døgndose i mg OMEQ for opioidbrukere som hadde en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ, på blå resept + hvit resept (n=631).

3.3.2 Opioidet som pasientene hentet ut først på blå resept (-71)

Innenfor denne populasjonen er det først og fremst søkelys på bruken på blå resept + hvit resept som var blitt hentet ut. Allikevel er det interessant å se at det er store likheter her på hvilket opioid som er blitt hentet ut først hos disse på blå resept også, med 300 nye pasienter. Selv om det er 300 nye pasienter innenfor denne pasientgruppen, kan det sees en tydelig lik trend her i figur 3.7, sammenlignet med samme figur hos de 331 pasientene i den forrige populasjonen (Figur 3.4).

Av disse 631 opioidbrukerne har 88 % også hentet ut minst ett opioid på hvit resept (n=553). Det som er hentet ut først ut hos de fleste på hvit resept er kodein, hos hele 63 % av tilfellene (n=344) og 12 % har hentet ut tramadol først på hvit resept (n=64) (Data ikke vist).



Figur 3.7 Første utleverte virkestoff på blåresept (-71) hos de 631 opioidbrukerne med en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ på blå resept + hvit resept (n=631).

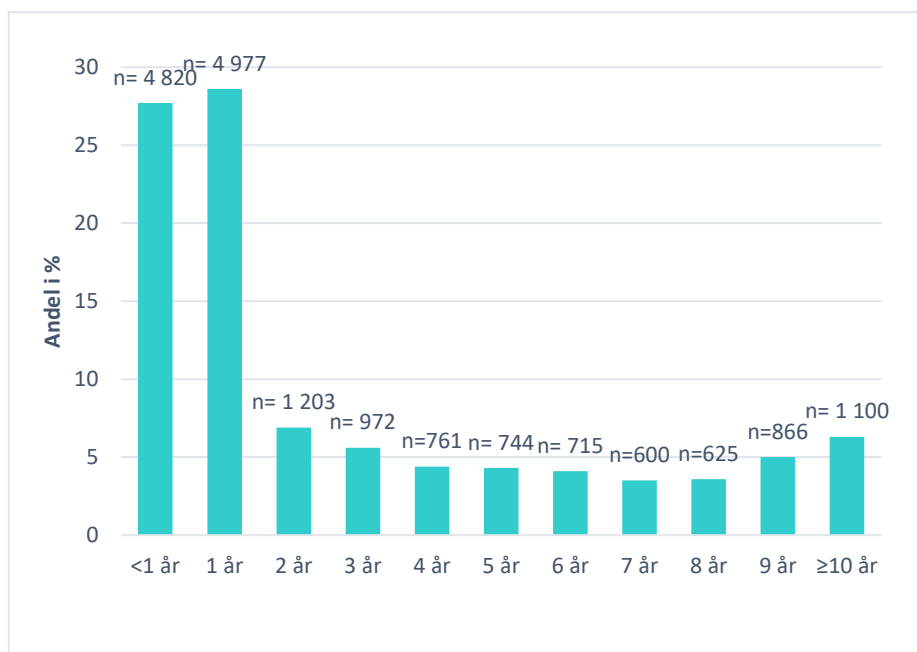
Her igjen kan det sees at det er oksykodon og fentanyl som skiller seg ut hos alle de aldersgruppene (Tabell 3.9). Oksykodon utgjør rundt 40-50 % hos alle aldersgruppene, mens fentanyl utgjør 30 % hos de på 70+ år, som er dobbelt så mye enn hos de to andre aldersgruppene på henholdsvis 15 %. Morfin skiller seg enda mer ut hos denne pasientgruppen (Tabell 3.9), enn det gjorde i tabell 3.4 hos den pasientgruppen (n=331) med 300 færre pasienter. Ellers så utgjør de andre virkestoffene nokså lik andel hos alle aldersgruppene og her igjen er det ingen som har hentet ut tramadol først på blå resept (-71) i aldersgruppen 70+ (Tabell 3.9).

Tabell 3.9 Første utleverte virkestoff på blå resept (-71) for de opioidbrukerne som hadde en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ for blå resept + hvit resept, fordelt på aldersgrupper (n=631).

| Virkestoff | Aldersgrupper | | |
|---------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| | 18-44 år | 45-69 år | 70 + |
| Morfin | 14 (11,5 %) | 57 (14 %) | 10 (10 %) |
| Oksykodon | 64 (52,5 %) | 221 (54 %) | 41 (41,4 %) |
| Ketobemidon | 2 (1,6 %) | 13 (3,2 %) | 3 (3 %) |
| Fentanyl | 18 (15 %) | 65 (15,6 %) | 30 (30,3 %) |
| Buprenorfin | 9 (7,4 %) | 21 (5 %) | 7 (7,1 %) |
| Kodein | 5 (4 %) | 15 (3,7 %) | 5 (5,1 %) |
| Tramadol | 8 (6,5 %) | 10 (2,4 %) | 0 (0 %) |
| Annet | 2 (1,6 %) | 8 (2 %) | 3 (3 %) |
| Totalt | 122 (100 %) | 410 (100 %) | 99 (100 %) |

3.4 Hvor lenge har opioidbrukerne vært med i denne blåreseptordningen for kroniske, sterke smerter (-71)

Figur 3.8 viser en oversikt over hvor mange år pasientene har vært en del av blåreseptordningen for opioider forskrevet mot kroniske, sterke smerter (-71). Det man kan se er at de fleste av pasientene har bare vært med i opptil 2 år (Figur 3.8). Både de som kommer i gruppen for under 1 år og fra 1 år og opptil 2 år utgjør en andel på underkant av 30 % hver. Dette vil si at cirka 60 % av disse 17 383 pasientene har vært med i denne ordningen i under 2 år. Andelen synker med årene fra cirka 7 % ned til rundt 3,5 %, helt frem til man kommer over 9 år. Fra 9 år og oppover stiger det igjen og fra 10 år eller mer så er andelen oppe på cirka 6 %.



Figur 3.8 Fordeling av pasientene som har fått utlevert minst ett opioid på blå resept (-71) i 2018, fordelt på antall år i blåreseptordningen for kronisk, sterke smerter.

4 Diskusjon

I denne studien har det blitt vist at det var totalt 17 383 pasienter som hentet ut minst ett opioid på blå resept med refusjonskode -71 (kroniske, sterke smerter) i 2018. Dette utgjør rundt 0,41 % av Norges befolkning. Av disse var 11 661 (67 %) kvinner og gjennomsnittsalderen for de 17 383 pasientene var 62 år. Det var 331 av opioidbrukerne som hadde en dose på over 300 mg orale morfinekvivalenter per døgn. 75 % av de 17 383 pasientene hadde også hentet ut opioider på hvit resept. Ved å legge til det som hadde blitt hentet ut av opioider på hvit resept, var det 631 opioidbrukere som hadde en dose på over 300 mg orale morfinekvivalenter per døgn. 22,5 % av de 17 383 opioidbrukerne hentet ut sitt første opioid på blå resept med refusjonskode -71 i 2018.

Dette er en av de første studiene som har skilt ut og studert de pasientene som er en del av blåreseptordningen for refusjon av opioider ved bruk for kroniske, sterke smerter, siden ordningen ble innført i 2008. Det har blitt sett nærmere på hvilke doser disse opioidbrukerne bruker, men også de som bruker mer enn det som er godkjent dekket med refusjonskode -71 i blåreseptordningen. De pasientene som bruker mer enn 300 mg OMEQ per døgn er ikke mange og utgjør rundt 2 % av de pasientene som hentet ut minst ett opioid på blå resept med refusjonskode -71 i 2018. Hos de fleste kan man se at døgndosen ligger like over 300 mg OMEQ per døgn, men det er noen få som skiller seg ut og bruker svært høye og urovekkende doser med opioider. Siden det også var mulig å se hva som hadde blitt hentet ut av opioider på hvit resept hos disse pasientene, kunne man trekke ut enda flere opioidbrukere som hadde en døgndose på mer enn 300 mg OMEQ per døgn. Disse opioidbrukerne er innenfor kravene i forhold til denne blåreseptordningen, men den totale døgndosen hos noen av disse pasientene er også veldig høye og urovekkende.

Blant de 17 383 personene som har hentet ut minst ett opioid på blå resept med refusjonskode -71 i denne studien ble det observert at det var kvinnene som dominerte i alle de tre aldersgruppene, totalt på hele 67 %. Det var et større antall brukere blant de eldre aldersgruppene, enn for de yngre. Kvinnene hadde også en høyere gjennomsnittlig alder, enn mennene i alle de tre populasjonene. Forskning har vist at kvinner lever lenger enn menn (78), og at de også oppsøker lege oftere og bruker generelt mer legemidler, enn menn (79). Det har også blitt observert en dominans av kvinner i andre studier (5, 18, 63, 80), blant annet i studien til Mellbye *et al.* som er en litteraturstudie som har undersøkt studier som har blitt gjort på opioidbruk de siste årene (5). Der var gjennomsnittsalderen 60 år og de fant en overvekt av kvinner på 63 %. Dette gjaldt også for Pedersen *et al.* da kvinnene utgjorde 66 % av pasientene i 2009 og 2010 som fikk opioider på refusjonskode -71 og den gjennomsnittlige alderen var også her på 61 år (63).

I denne studien ble det også observert at den eldre populasjonen på 70+ utgjorde rundt en tredjedel. I 2005 i en annen studie ble det funnet at av de regelmessige brukerne var det 35 % som var 65 år eller eldre (5). I utgangspunktet er det litt urovekkende at det er så mange eldre som bruker opioider fast. Dette spesielt med tanke på alle de uheldige bivirkningene (81). Eldre er generelt mer utsatt for bivirkninger og når opioidene har lange lister med bivirkninger, kan man bli skeptisk. Polyfarmasi, økt sykkelighet, fysiologiske aldersforandringer og funksjonstap er med på å øke risikoen for negative effekter av legemiddelbehandlingen og bivirkninger. Jo eldre og mer skrøpelig pasientene er, jo vanskeligere kan det være å finne en balansegang mellom nytte og skade (81).

Som nevnt bruker de eldre generelt mer legemidler og opioider kan også bli påvirket og påvirke av andre legemidler, som ofte kalles en interaksjon (40, 82). Flere av de bivirkningene eldre kan oppleve kan også oppleves som et naturlig tegn på aldring og kan være en av grunnene til at man kanskje ikke tar tak i problemet. Hvis en eldre person klager på ubehag ved bruk av opioider, bør det ringe en bjelle. Selv om man er eldre, skal det ikke være en selvfølge at man skal oppleve noen flere ubehagelige bivirkninger, enn yngre mennesker. Det er spesielt viktig å tenke på fallrisikoen for eldre, som en er en av de vanligste bivirkningene ved bruk av opioider (81). Det er også klart at det er viktig at eldre ikke skal gå rundt med ubehandlede smerter, men man kommer som regel langt med paracetamol og lignende i mange tilfeller (14).

I pasientgruppen som bruker mer enn 300 mg OMEQ/døgn på blå resept, er den gjennomsnittlige alderen på 56 år, som er noe lavere, enn for totale populasjonen. Blant de middelaldrene brukerne var det det høyeste antallet på med hele 66 %, mens den eldre aldersgruppen utgjør faktisk bare 14,6 %. Dette er under halvparten av det den samme aldersgruppen utgjorde i den totale populasjonen. Dette er også noe som kan ses i pasientgruppen som bruker mer enn 300 mg OMEQ/døgn på blå resept + hvit resept. Hos de to pasientgruppene som bruker mer enn 300 mg OMEQ/døgn, er det relativt like tendenser i aldersfordeling. Dette kan tyde på at det som bruker høye doser av opioider, i aller høyeste grad er middelaldrende individer. Det er altså færre yngre (under 45) og færre eldre (over 70), som bruker høye doser av opioider regelmessig. Totalt sett er dette et positivt funn og kommer nok av at det er få eldre som bruker så høye doser og er slik det bør og skal være, med tanke på hva som skjer med kroppen ved aldring (81). Det stemmer også med det som ble funnet i de studiene Mellbye *et al.* inkluderte i sin analyse (5).

Et annet viktig funn er at hvis man ser på de to populasjonene som bruker høye doser av opioider (over 300 mg OMEQ/døgn), er at fordelingen blant kvinner og menn så å si helt lik. Når det da er snakk om høye doser av opioider, er det ikke bare et kjønn som skiller seg ut. Av de studiene som er blitt undersøkt, er det ikke blitt observert en så lik fordeling mellom begge kjønn, som blant disse to pasientgruppene i denne studien. Trenden som går igjen, er at det er en overvekt av kvinner i studier som omhandler opioidbruk (5, 18, 63, 80). Det kan virke litt spesielt at begge kjønn bruker så høye doser. Hos mange legemidler doseres det etter vekt og det vil være naturlig at menn bruker høyere doser enn kvinner (83). Dette kan først og fremst komme av biologiske forskjeller og at kvinner og menn er ulikt bygd. Individuelle og kjønnsspesifikk dosering er et felt, som det bør forskes mer på. Når det gjelder opioider, er det nok først og fremst toleransen som er med på å bestemme dosen (29).

Antall pasienter som får opioider på blå resept for kroniske, sterke smerter, øker med alderen. Dette stemmer også med funn i andre studier (5) og for generelt bruk av legemidler i den eldre befolkningen (82).

For den totale populasjonen var den gjennomsnittlige døgndosen 46 mg OMEQ/døgn. Dette tilsvarer i overkant av den maksimale anbefalte dose for tramadol som er 400 mg/døgn (77) eller en døgndose av oksykodon på cirka 30 mg/døgn. Den gjennomsnittlige døgndosen i OMEQ var noe høyere for menn enn for kvinnene, til tross for at en av kvinnene hentet ut svært høye doser. Den høye døgndosen kan nok forklares med at det er helt normalt å utvikle toleranse ved opioidbruk, dosen må økes etter hvert i behandlingen, men når det er snakk om så høye doser, burde kanskje andre alternativer vurderes med tanke på bivirkninger og avhengighetsproblematikk.

I slike tilfeller er det kanskje ikke effekten som gjør dosen så høy lenger, men heller det at man ikke klarer å stoppe å ta medisinen og er redd for abstinens-plager. Det finnes gode retningslinjer for nedtrapping av opioider og sammen med legen bør det være mulig å komme frem til en plan over tid (29, 35).

Medianen var betraktelig lavere for begge kjønn på henholdsvis 21 mg OMEQ/døgn og 25 mg OMEQ/døgn. Dette kan tyde på at det er noen få som bruker veldig høye doser, som drar opp gjennomsnittet. Noe som kan sees i at 25 % av mennene bruker en døgndose i mg OMEQ på over 60 mg, men at flesteparten bruker en lavere dose. Bakgrunnen for at mennene i totalpopulasjonen bruker høyere doser, enn kvinnene, kan være biologisk, men dette er noe som det ikke er forsket så mye på (83). Når det gjelder opioider, vil nok det bli dosert mer etter effekt enn vekt, og med tanke på toleranse (29).

Det var 331 pasienter som brukte mer enn 300 mg OMEQ/døgn. Med tanke på hvor mange av den norske befolkningen som oppgir at det har langvarige smerter (5, 6, 63), er ikke dette et stort antall, men dosene enkelte av disse pasientene bruker er svært urovekkende. Når det gjelder de som bruker mer enn 300 mg OMEQ/døgn når både uthenting på blå og hvit resept er lagt sammen, utgjør disse 631 pasienter. Som nevnt er i utgangspunktet disse 300 pasientene som bruker mer enn 300 mg OMEQ/døgn totalt på blå og hvit resept innenfor kravene når det kommer til blåreseptordningen (hvis det er forskrevet av spesialist/smerteklinikk). Noen av disse bruker også svært høye doser. Nå vet man ikke om det er noen av de 331 pasientene som har hentet ut på blå resept og allerede bruker høye doser og i tillegg får utlevert på hvit. De kan jo faktisk være med å trekke opp forbruket, eller omvendt at noen av de som kanskje ikke henter så mye på blå resept, kanskje fordi legen ikke vil skrive ut mer, får det forskrevet på hvit resept gjennom en annen lege. Det kan være mange teorier om hva som trekker opp forbruket,

To figurer viser fordelingen av frekvensen av døgndosen for de pasientene som bruker mer enn 300 mg OMEQ/døgn. Disse ser ganske like ut for de to mindre populasjonene i denne studien, selv om det er 300 pasienter i forskjell.

Den gjennomsnittlige døgndosen for de to pasientgruppene som bruker mer enn 300 mg OMEQ/døgn var på 474 mg OMEQ/døgn og 540 mg OMEQ/døgn. Altså er gjennomsnittet høyere for de 631 pasientene, noe som tyder på at de som bruker mye, henter trolig ut enda mer på hvit resept. Når man ser på døgndosene fordelt på kjønn, har fordelingen i disse to pasientgruppene endret seg og det er kvinnene som har høyest gjennomsnittlig døgndose. Noe høyere verdi for de 631 pasientene, men dette blir riktig i forhold til at hvis en person henter ut 300 mg OMEQ/døgn på blå resept, også henter ut noe ekstra på hvit resept. Igjen her kan man se at medianen ligger lavere enn gjennomsnittet, noe som igjen tyder på at det er noen få som bruker svært høye doser og dermed trekker opp gjennomsnittet.

I Pedersen *et al.* ble også døgndosen i OMEQ beregnet, men på en annen måte enn det er blitt gjort i dette arbeidet (63). De undersøkte også døgndosene bare for de mest brukte opioidene. Det ble funnet at rundt 250 pasienter hadde en døgndose på over 300 mg OMEQ/døgn, som da var for datamaterialet fra 2010 (63). Disse to studiene kan ikke direkte sammenlignes på bakgrunn av metode, men det kan se ut som om det har det vært en økning i antall brukere som har en døgndose på over 300 mg OMEQ/døgn, siden 2010.

I forhold til pasientgruppen på 331 individer, er høyeste døgndose på 3 316 mg OMEQ per døgn. Noe som er 10 ganger mer enn det som man i utgangspunktet skal kunne få refundert på blå resept. Nå kan det trolig være en noe usikkerhet rundt de høyeste verdiene, men dette er mest sannsynlig riktig på bakgrunn av beregningen som er gjort. Døgndosene kan så klart ha variert i perioder, men det er uansett er svært urovekkende dose. Hos de 631 pasientene, er maksdosen økt ytterligere til 4 734 mg OMEQ/døgn. Nå vet man ikke mer om diagnoser hos pasientene i denne studien, men det vil være aktuelt å undersøke nærmere ved kobling til andre helseregistre, ved en senere anledning. Eksempel med kvinnen i Norge som utviklet et avhengighetsproblem etter bare en enkel operasjon, er bare en enkel situasjon som har kommet frem (11). Men viser også at det er mulig å snu forbruket til det positive og mulig å trappe ned svært høye doser av opioider. Hos kvinnen i 40-årene ble det gjennomført en ukomplisert nedtrapping over tid, og retningslinjene for nedtrapping av opioider og vanedannende legemidler ble fulgt (29, 35, 39).

Da ordningen for å forskrive opioider på blå resept med refusjonskode -71 kom, var det som nevnt bare spesialister som kunne skrive ut slike resepter. I 2016 ble det også mulig for fastlegen å initiere søknad om individuell refusjon, men bare for opptil 100 mg OMEQ/døgn.

Når det gjelder ordningen generelt, er det mange som i utgangspunktet får mye mer refundert enn de skulle ha gjort. Det står klart og tydelig i reglene som gjelder for individuell refusjon at hvis doseringen overgår 300 mg OMEQ/døgn, skal det overskytende forskrives på hvit resept. Vedtakene skal også være ganske klare på hvilken lege eventuelt legesenter som kan forskrive reseptene og burde tro at det er en ganske så god kontroll av hva som skrives ut på blå resept med refusjonspunkt -71. Noe som kan være vanskelig er hvis pasienten henter ut på forskjellige apotek og forskjellige resepter, da vil ikke apoteket ha en total oversikt over forbruket og beregningene kan bli feil i forhold til hva som er blitt utlevert tidligere. Når pasienter skal hente ut legemidler på blå resept, kan de får med seg forbruk for 3 måneder av gangen, hvis ikke annen beskjed er blitt gitt. Hentes det ut ofte og mye, skal man regne ut og finne ut hvor mye pasienten har hentet ut tidligere. Deretter sjekker man at dette ikke overskrider maksdosen som gjelder for vedkommendes vedtak (21). Hvis det overskrider, skal resterende utleveres på hvit resept, og dette skal ikke bli refundert.

I figuren som viser hvor lenge denne studiepopulasjonen har vært en del av denne blåreseptordningen, kan de sees at de fleste har vært med under 2 år. Nærmere 60 %. Som forteller oss at flesteparten av brukerne som er med i studien, har vært med ganske kort. Det at de to første søylene i figuren er såpass mye høyere enn de andre, kan mulig forklares at det var fra 2016 fastleger også fikk lov til å forskrive opioider på blå resept med refusjonskode -71. Det vil være en usikkerhet hos de som er plassert fra 3 år og mer, da man ikke vet om noen er gått ut og inn igjen av ordningen.

Det er noen som har vært kritiske og silt spørsmål til denne ordningen, blant annet i studien av Persheim *et al.* (80). De gikk nærmere inn på hvilke diagnoser som lå bak -71, noe som må spesifiseres i søknaden til Helfo. Ofte var diagnosene lite spesifikke og i flere tilfeller så det ut til at behandlingen gikk på tvers av retningslinjene for ikke-kreftrelaterte smerter. Noen doser av opioidene var også betenkelige høye, og det ble konkludert med at noen aspekter ved denne blåreseptordningen bør sees nærmere på, mulig evalueres på nytt og eventuelt endres.

Denne publikasjonen er fra 2012 og det har det ikke skjedd noen endringer siden ordningen ble innført, utover at fastlegene fikk tillatelse til å forskrive inntil 100 mg OMEQ/døgn ved avklart smertetilstand fra 2016 (21, 22, 84). Det som går igjen i noen studier, er at det synes det er få som får opioider gjennom denne ordningen, til tross for at rundt 30 % av Norges befolkning oppgir at det har en langvarig smertetilstand som ikke er kreftrelatert (6, 24, 25, 63).

I den totale populasjonen på 17 383 pasienter var det opioidet buprenorfin, som den største andelen hadde hentet ut først på -71 i 2018 og utgjorde rundt 30 %. Buprenorfin var etterfulgt av tramadol på underkant av 25 % og oksykodon på rundt 18 %. Det siste opioidet som skilte seg litt ut var kodein, som hadde blitt hentet ut først på -71 i overkant hos litt over 10 %. I Pedersen *et al.* fra 2010, var det oksykodon som hadde blitt utlevert hyppigst på -71 i 2010, og var etterfulgt av buprenorfin og tramadol (63). Det har også blitt vist en oppmerksomhet rundt økningen av forskrivningen av oksykodon og tramadol generelt for opioider de siste årene (3-6, 53, 64). Dette kan forklares av at tramadol for eksempel oftere blir utlevert først på -71 enn kodein, som begge er svake opioider, men med en noe ulik bivirkningsprofil. Tramadol finnes også i depotformuleringer, noe som ikke kodein preparatene gjør. Selv om studier har vist at tramadol forskrivningen har økt de siste årene, ser det ut til at det utleveres først i større grad hos de yngre. Noe som er positivt med tanke på bivirkningsprofilen og interaksjonsbildet tramadol har (53, 64, 77), siden yngre generelt bruker mindre medisiner enn eldre (82).

Det at buprenorfin dominerer som første utleverte opioid i denne studien, kan blant annet komme av at det finnes i plasterformulering (Norspan, Buprefarm) og er av den grunn veldig brukervennlig (23, 29). Mange kan nok ha prøvd ulike smertestillende og ulike opioider før de eventuelt kommer inn i ordningen og mulig funnet ut at det er en plasterformulering som holder smertene best i sjakk. Denne type plaster skiftes også bare hver 7. dag (29). Å bruke opioider som finnes i plaster og langtidsvirkende formuleringer, vil være bedre for de som synes det er vanskelig å huske på å ta medisiner flere ganger daglig. Det er også heller ikke anbefalt å bruke både langtidsvirkende og korttidsvirkende formuleringer ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter (29). Når det gjelder smertestillende, husker man trolig bedre å ta dette, enn for eksempel blodfortynnende og kolesterolsenkende, siden man kjenner om man ikke har tatt medisinen. Dette er også forsket på og det virker som om en påminnelse i form av symptomer som øker etterlevelsen (85).

I den totale populasjonen i denne studien er det ikke oksykodon som er hentet ut først, i størst grad, men det er hentet ut først på -71 hos rundt 50 % hos de to mindre populasjonen på 331 og 631 pasienter. I en studie av Pedersen *et al.* undersøkte de hvilke av opioidene som var hentet ut hyppigst (63). Der var det oksykodon som var utlevert hyppigst, etterfulgt av buprenorfin, tramadol og kodein (63). Disse funnene er ikke helt sammenlignbare med dette arbeidet, siden det er sett på hyppighet og ikke hva som er blitt utlevert først. Men det kan se ut til at det er disse preparatene som er mest brukt blant pasienter med langvarige ikke-kreftrelaterte smerter.

Selv om det er 300 pasienter i forskjell mellom de to pasientgruppene, er det store likheter i hva som blir hentet ut først på -71 i 2018. De andre virkestoffene som også skiller seg noe ut er morfin og fentanyl. Det kan tenkes at når det er disse tre virkestoffene som blir hentet ut først hos de fleste av disse pasientene som bruker høye doser av opioider, er det ikke vits å bruke svake opioider, men heller de som er mer potente. Selv om morfin og oksykodon virker noenlunde lik, har oksykodon mye bedre biotilgjengelighet (29).

Det var 77 % som hadde hentet ut opioider på hvit resept. Sett på det som hadde blitt hentet ut først på hvit resept, kunne man anta hva pasientene hadde startet med av opioider. Hos cirka 60 % av pasientene, var det kodein som var opioidet de hadde hentet ut først, og hos rundt 10 % var det tramadol. Dette kan tyde på at man starter med svake opioider og deretter går over til sterkere opioider når dosen må økes, som også er i tråd med retningslinjene (29). Det kan også være en stor sannsynlighet for at den første uthenting av et opioid på hvit resept, skyldes kortvarig og akutt smerte og ikke har noen relasjon til den diagnosen som de i har i forbindelse med det de får utlevert på -71.

Ser man på fordelingen innenfor de ulike aldersgruppene, kan man ses noen klare forskjeller. I den totale populasjonen utgjorde oksykodon en noe mindre andel hos den eldste aldersgruppen, enn hos de to andre. Derimot så utgjorde buprenorfin nesten dobbel så stor andel hos de på 70+, enn hos de to andre aldergruppen. Dette kan som nevnt mulig forklares at det er mer brukervennlig for eldre å bruke en plasterformulering som virker lenger og som ikke skiftes hver dag, eller i stedet for tablett som ofte må tas flere ganger daglig. Dette kan også sees som en trend hos de to andre populasjonene også. Da fentanyl, som også finnes i plasterformulering, blir utlevert først på -71 hos 30 % av på 70+, som er dobbelt av andelen enn hos de to andre aldergruppene.

Hos begge de to populasjonene som bruker mer enn 300 mg OMEQ/døgn, blir oksykodon hentet ut først av 40-50 %, i alle de tre aldergruppene. Nå er det ikke blitt studert om det er korttidsvirkende eller langtidsvirkende (depot) formulering det gjelder, men trolig brukes begge formuleringene, selv om dette ikke er anbefalt hvis opioider brukes i behandling av langvarige ikke-kreftrelaterte smerter (29). Dette er noe som tidligere har blitt undersøkt, i studien av Pedersen *et al.* (63)

Den definerte døgndosen er trolig ikke det beste utgangspunktet for å studere opioidforbruk. DDD kan betraktes som en teknisk måleenhet. Bakgrunnen for dette er at DDD-verdiene er forskjellige for de ulike opioidene og gjenspeiler ikke den kliniske bruken i det daglige (55, 58). I den kliniske praksisen er det opioiddoser oppgitt i milligram orale morfinekvalenter som legene forholder seg til. Når det gjelder DDD til opioider, er et av problemene at det brukes ved flere indikasjoner. Som nevnt bestemmes DDD for morfin ved bruk ved kreftsmarter som indikasjon (56), mens for kodein bestemmes DDD ved indikasjon mild til moderat smerte (57).

Mange studier har undersøkt hvor mange som bruker opioider for kroniske, ikke-maligne smerter (5, 24, 63). Hvis det har vært undersøkt på dosenivå, er som regel DDD blitt brukt som måleenhet (57), men noen har også brukt OMEQ som måleenhet. Når opioider skal sammenlignes, er det viktig at det også tas hensyn til alle de ulike administrasjonsformene, noe som blir gjort hvis man regner om fra DDD til OMEQ.

Bakgrunnen for at det antas at det mest sannsynlig er mg OMEQ legene forholder seg til i klinisk praksis når det er snakk om opioiddoser, er fordi det er dette som benyttes i regelverket i forhold til hvor mye legene kan forskrive på -71 (72). Man kan derfor ikke anta at ulike DDD som er fastsatt for opioider representerer ekvivalgetiske doser. For bedre å kunne sammenligne ulike opioider, og også ta hensyn til administrasjonsformer, kan det være hensiktsmessig å omregne antall DDD som er utlevert til tilsvarende mengde i orale morfinekvivalenter. Det vil si at vi regner ut hva en opioidmengde angitt i antall DDD tilsvarer i milligram orale morfinekvivalenter (OMEQ).

Flere studier har konkludert med at siden pågangen for flere opioidstudier er stor, er det bra å kunne ha tilgjengelige ekvivalgetiske forhold til beregninger av OMEQ (66). Dette er nok mye på grunn av at de ulike opioidene har ulike indikasjoner, når det kommer til bestemmelser av DDD. Hvis alle opioidene foreligger på OMEQ-nivå, vil det derfor være enklere å direkte sammenligne opioidene og også hvis samme person bruker flere opioider. Akkurat i denne studien er det blåreseptordningen for kroniske, sterke smerter (-71) som ligger til grunn og er hovedgrunnen til at OMEQ er valgt som måleenhet. Det er OMEQ som benyttes i regelverket for hvor stor mengde opioider leger kan skrive ut på -71 (72).

Det som kan være en ulempe ved å benytte OMEQ der opioidforbruk skal studeres, er at det ikke er like tilgjengelig som DDD. I de fleste registre er forbruk i DDD som regel det som er tilgjengelig. I Reseptregistret registreres bare DDD som blir registrert og er det som blir utlevert i datamaterialer. Den største utfordringen er at det ikke er utviklet fastsatte ratioer for å kunne beregne det ekvivalgetiske forholdet mellom de ulike opioidene. Hadde det funnet en oversikt nasjonalt og kanskje også internasjonalt, ville det vært enklere å bruke OMEQ og det hadde også vært lettere å sammenligne resultater. Ratioene som står oppført i legemiddelhåndboka er modifisert etter Svendsen *et al.* (58) De ratioene som står oppført i Helfo sin omregningstabell tar utgangspunkt i legemiddelhåndboka sin tabell og har tatt noen valg der det er oppgitt intervaller for de ekvivalgetiske ratioene (86). Når det her allerede er tatt valg for den tabellen, som mest sannsynlig brukes i praksis, er det rimelig å velge de samme ekvivalgetiske ratioene.

I HOD-rapporten startet arbeidet med å vise opioidforbruket i DDD. Det aktuelle arbeidet var neste trinn i prosessen. På et senere tidspunkt vil betydningen av å velge OMEQ i stedet for DDD til å beskrive forbruksmønster bli studert.

4.1 Metodebetraktninger

I denne studien er det en styrke at det er tatt hensyn alle varenumrene som var inkludert i datamaterialet og ikke bare de mest brukte opioidene. Med dette blir alle formuleringer og administrasjonsmåter tatt med i beregningene av den totale døgndose i OMEQ. Det arbeidet som er blitt gjort er allerede blitt tatt i bruk til andre arbeid og forskning.

For kodein finnes det i Legemiddelhåndboka sin tabell et intervall for den ekvianalgetiske ratioen på 0,05-0,15 (86). I Helfo sin omregningstabell, som er antatt den som brukes i kliniske praksis er ratio 0,05 satt for kodein. Siden det hos noen virkestoff angis et intervall i ratio-verdien, vil valget påvirke resultatene. I dette arbeidet er det 0,05 som er valgt for kodein som som nevnt brukes i Helfo sin omregningstabell. For kodein sin del, kunne man også brukt for eksempel 0,1 som er en middelvei, men også 0,15.

Hvis 0,15 hadde blitt valgt som ratio, ville dosen for kodein blitt 3 ganger høyere, enn ved bruk av 0,05 som ratio. Regneeksempel: $240 \text{ mg kodein} \times 0,05 = 12 \text{ mg OMEQ}$ og $240 \text{ mg kodein} \times 0,15 = 36 \text{ mg OMEQ}$. For tramadol så er det oppgitt et intervall på 0,1-0,2 (86). En anbefalt maksdøgndose på tramadol er på 400 mg (77). Regneeksempel: $400 \text{ mg} \times 0,1 = 40 \text{ mg OMEQ}$ og $400 \text{ mg} \times 0,2 = 80 \text{ mg OMEQ}$. Altså en dobling i døgndose for tramadol, og blir fort nærmere 100 mg OMEQ, som er maksimalt det en fastlege kan forskrive på blå resept med refusjonskode -71.

Man kan også se internasjonalt, at det er den ekvianalgetiske ratioen 0,2 som ofte er brukt når det er snakk om tramadol, se vedlegg B. Nå er i utgangspunktet ikke kodein og tramadol så potente opioider og det skal mye til for å få høye døgndoser i OMEQ, men hvis man ser på oksykodon, kan det ha litt å si hvilken ratio som blir valgt i utregningen av OMEQ. For oksykodon er det et intervall på 1,3-2 (86). Helfo har valgt en mellomverdi på 1,6. I utgangspunktet så ville en døgndose på 190 mg oksykodon tilsvare 304 mg OMEQ ($190 \text{ mg} \times 1,6 = 304 \text{ mg OMEQ}$). Hvis den laveste verdien hadde blitt brukt, hadde det gitt en 19 % lavere døgndose ($190 \text{ mg} \times 1,3 = 247 \text{ mg OMEQ}$). Hvis høyeste verdi hadde blitt brukt, hadde det gitt en 25 % høyere døgndose ($190 \text{ mg} \times 2 = 380 \text{ mg OMEQ}$). Med dette kan man se hvor mye de ulike intervallene for ratioene har å si. Med utgangspunkt i blåreseptordningen for bruk av opioider for kroniske, sterke smerter, kan spesialister forskrive opptil 300 mg OMEQ per døgn. De fleste pasientene bruker rett over 300 mg OMEQ. Ved bruk av det laveste intervallet for ratioen til oksykodon, kunne det plutselig vært flere som var under denne grensa. Men også omvendt, de som ligger i underkant av denne grensa, ville mest sannsynlig ha havnet over 300 mg OMEQ per døgn, hvis det øvre intervaller til ratioen til OMEQ hadde blitt brukt.

Noen av legemidlene som er inkludert i studien er kombinasjonspreparater, for eksempel for Targiniq (N02AA55 oksykodon og nalokson). Siden det ikke fantes egne ratioer for de opioidene som var i kombinasjoner med andre virkestoff, ble ratioen til opioidet det inneholdt brukt. Dette er også nevnt i en dansk (87).

Mens arbeidet har foregått, ble det publisert et nytt kapittel i Norsk Legemiddelhåndbok. Dette omhandler palliativ behandling, men inneholder også noen veiledende ekvianalgetiske ratioer for opioider (75). Noen av verdiene varierer fra de som allerede er publisert i Norsk legemiddelhåndbok, som nok kommer av at det er brukt andre kilder (75, 86). Med dette kan man se hvor viktig det vil være for videre arbeid å ha en oversikt over ratioer, som er noenlunde lik, både nasjonalt og internasjonalt.

Det hadde vært interessant å skille de som hadde fått forskrevet opioider fra fastlege og fra spesialist. Da hadde det vært mulig å se mer på doser i forhold til hva slags type lege det var forskrevet av og hvem som eventuelt startet opp behandlingen med opioider på -71. Dette kunne ha blitt gjort ved å skille -71 fra ICPC (primærhelsetjenesten) og ICD (smerteklinikk/spesialisthelsetjenesten). Det viser seg i praksis at dette ikke lar seg gjøre på grunn av høy risiko for misklassifisering. I apotek er det hektiske hverdager, og siden -71 er lik for både ICPC og ICD, vil det nok være litt tilfeldig hva som blir registrert. ICPC er også det som kommer opp først automatisk. Det kan også være en mulighet at noen utleveringer er blitt registrert med feil refusjonskode, både -71 og -90 kommer opp automatisk når disse legemidlene blir registrert. Men dette har trolig ikke en så stor misklassifisering som ICPC og ICD ville ha hatt. Eventuelt måtte man ha gått tilbake og undersøkt reseptene som var forskrevet fra legene.

Det var en svært liten andel av ordinasjonene som ikke inneholdt en DDD-verdi (<50 ordinasjoner totalt), og dermed ikke ble med i beregningene av OMEQ. Dette var såpass få at det ikke hadde noen betydning for videre resultater.

Men tanke på utregning av døgndose, er den totale summen i mg OMEQ for hvert individ for 2018, delt på 365. Ved å dele på 365 dager, får man er døgndose for hvert enkelt individ. Denne tilnærmingen har noen svakheter. Det som kan hende, er at de som henter lite og sjeldent, får en underestimert dose. Det kan være vanskelig å skille ut akkurat disse, men siden de allerede bruker en lav dose av opioider, er de ikke mest i fokus akkurat i denne studien. Derimot, for de som henter mye og ofte og kanskje for mye til tider, vil man få et estimat som tilsier hva døgndosen kunne ha vært, hvis det faktisk brukes. I smertebehandling, er det en stor sjanse for at dosene endres underveis i behandlingen og at det gjøres endringer, spesielt for opioider (29). Derfor kan det være tilfeller, der pasientene bruker mindre og lavere doser av opioidene en periode, mens det også kan være perioder der det brukes mer. Derfor vil ikke dosene per døgn mulig ikke være helt korrekt, men blir et gjennomsnitt i forhold til hvor mye som hentes ut.

Når det gjelder medisiner man kan få refusjon på, altså ikke betale fullpris (39 % av fullpris) eller få gratis hvis frikort er oppnådd eller annet fritak (88), er det en tendens hos disse pasientene som går igjen. Hvert år på slutten av året, er det flere og flere som oppnår frikort. Siden man da ikke betaler noe for medisinene sine som er forskrevet på blå resept, ønsker som regel mange å hente ut mer, enn kanskje det de trenger for 3 måneder. Dette kan være med på å gjøre utregningen litt overestimert, da det mulig hentes ut mer på slutten av året, enn det gjør resten av året. Det kan også hende at dette jevnes ut, ved at siden man henter ut mye på slutten av året, tar det lenger tid før man i utgangspunktet trenger å hente ut mer på nyåret.

I forhold til bruk av smertestillende og resepter som omhandler opioider, antas det at det er en nøyere oppfølging med tanke på å skrive ut flere resepter med tilstrekkelig mengde enn det kanskje trengs. I vedtaket skal det også være spesifisert hvilken lege/legekontor vedtaket gjelder for. Dette gjør at pasienten ikke bare kan oppsøke en annen legen, hvis den opprinnelige legen mener hun/han har skrevet ut riktig mengde. Når det gjelder de individuelle vedtakene så skal det være søkt om tilstrekkelig mengde i forhold til det pasienten bruker, enten taket er 100 mg eller 300 mg OMEQ per døgn. Hvis dette ikke stemmer overens med det pasienten vil hente ut og hva som står om dosering på resepten, må det søkes om nytt vedtak.

Som vist, er det også noen av pasientene som dør i løpet av 2018 og 2019. Hos disse pasientene, vil heller ikke døgndose være helt korrekt, siden det i utgangspunktet ikke er hentet ut for et helt år. I Reseptregisteret finnes det heller ikke data for bruk i sykehus og hos institusjon. Dersom noen av pasientene legges inn på sykehus eller overføres til institusjon i løpet av denne perioden, vil det være en feilmargin i døgndosen. Dette vil trolig ikke påvirke resultatene i dette arbeidet i stor grad. Et alternativ ville være å beregne døgndosen ut ifra dager mellom første og siste uthenting i 2018, kunne vært en mulighet. Dette ble blant annet gjort i studien til Pedersen *et al.* (63) En slik tilnærming gir heller ikke eksakt riktig estimat av døgndosen.

Ved å bruke Reseptregisteret som kilde, får man automatisk data som er representative for den norske befolkningen (50). Registeret oppdateres månedlig siden 2004 og er populasjonsdekkende. Datamaterialet som er blitt brukt i denne studien er landsomfattende og reseptbasert. Siden dette er data fra apotek om resepter som er blitt hentet ut, er det en større sjanse for at legemidlene blir brukt, enn hvis man for eksempel hadde brukt reseptdata fra leger om hva som hadde blitt forskrevet. Reseptregisterdata dekker altså alle resepter som er blitt registrert i apotek, og nesten alle disse reseptene kan knyttes tilbake til et identifiserbart personnummer. Med dette så er det mulig å ha en detaljert overvåkning av bruk av reseptbelagte legemidler over en lengre tidsperiode for hele befolkningen. Med dette blir potensialet for «recall bias» eliminert, som kan være en av de viktigste feilkildene i epidemiologisk forskning. Det som også elimineres ved å bruke data fra Reseptregisteret er primær ikke-etterlevelse, siden det er bare det som er hentet ut som blir registrert. Hvis studien hadde vært basert på resepter fra lege, som kanskje ikke blir brukt, kan være en stor feilkilde. Når det gjelder medisin som er hentet ut fra apotek, er det heller ingen garanti at det blir brukt. Derimot når indikasjonen er kroniske, sterke smerter, vil pasienten som regel merke når man ikke tar medisinene, og det er større sjanse for at medisinene faktisk blir brukt, enn for eksempel kolesterolsenkende, der pasienten selv i utgangspunktet ikke merker noe forskjell. Imidlertid, kan pasienter som skal bruke sterke smertestillende være redd for eventuelle bivirkninger. Som oftest blir man opplyst om dette på apoteket, ser det i pakningsvedlegget eller ha hørt om det, og dermed velge å ikke bruke medisinene. Selv om de har sterke smerter. Noen ganger klarer nok mange seg med for eksempel Paracet eller/og Ibux, og det med bilkjøring kan nok ha en del å si i forhold til om man tar medisinen eller ei. Når det gjelder bruk av opioider som man har fått godkjent gjennom denne blåreseptordningen for kroniske, sterke smerter, er det rimelig å anta at pasientene har et litt annerledes forhold til opioider og flere har nok brukt det tidligere. Derfor kan man med stor sikkerhet si at de dataene som er blitt brukt fra Reseptregisteret i dette arbeidet, representerer den reelle bruken av opioider på blå resept på refusjonskode -71 hos den voksne befolkningen over 18 år i Norge.

Selv om vi i Norge har et legemiddelregister som representerer hele befolkningen i landet, blir ikke all legemiddelbruk registrert i denne databasen. Blant annet informasjon om bruken på sykehjem, institusjoner og sykehus, og derfor vil noe av den eldre aldersgruppen bli ekskludert. Dette vil i utgangspunktet føre til en underestimert av den totale legemiddelbruken. Siden utgangspunktet for dette arbeidet var fokus på opioidbruken i blåreseptordningen, blir trolig ikke den totale bruken påvirket mye.

Legemidlet pregabalin (Lyrica) er også en del av blåreseptordningen for kroniske, sterke smerter, og ble i juni 2018 flyttet fra reseptgruppe C til reseptgruppe B (vanedannende medisiner). Dette på bakgrunn av at det er blitt vist en risiko for utvikling for avhengighet og fare for misbruk (89). Siden pregabalin ikke er et opioid, er det derfor ikke blitt inkludert i denne studien.

Dette arbeidet har fokusert på å avdekke hvor mange pasienter i blåreseptordningen som bruker store doser opioider. Det man ikke har fått svar på er andre karakteristika enn kjønn og alder. Det hadde vært svært interessant å studere pasientene som bruker over 300 mg OMEQ/døgn nærmere og for eksempel sammenligne annen legemiddelbruk mellom disse pasientene og de som bruker lavere doser opioider. Ved hjelp av andre helseregistre som norsk pasientregister (NPR), kommunalt pasient- og brukerregister (KPR) og dødsårsaksregister (DÅR), kan man også sammenligne diagnoser og dødsårsaker.

5 Konklusjon

Sett i forhold til hvor mange av Norges befolkning som oppgir å ha langvarige smerter, er det et lite antall personer som er del av blåreseptordningen ved bruk av opioider for kroniske, sterke smerter (-71). Det var en liten andel av disse pasientene som brukte en døgndose som var på mer enn det som dekkes i blåreseptordningen, men noen av pasientene brukte svært høye og urovekkende doser. Dette er pasienter som kan ha utviklet avhengighet og som kan ha behov for behandling av spesialister i rusmedisin.

6 Referanser

1. Reseptregisteret. Reseptregisteret Oslo: Folkehelseinstituttet; 2004 [updated 2020.04. Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>.
2. Rusopplysningen. Opioider Oslo: Foreningen tryggere ruspolitikk; 2019 [Available from: <https://rusopplysningen.no/opioider>.
3. Morland E. Kraftig økning i bruk av smertestillende opioider: Sykepleien; 2018 [updated 2020.01.02. Available from: <https://sykepleien.no/2018/06/kraftig-okning-i-bruk-av-smertestillende-opioider>.
4. Legemiddelverket. Nytt om legemidler - KUPP-kampanje skal bidra til riktigere forskrivning av opioider blant fastleger Oslo: Statens legemiddelverk; 2019 [updated 25.09.2019. Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/nytt-om-legemidler-nr-13-25-september-2019>.
5. Mellbye A, Borchgrevink PC, Skurtveit S, Fredheim OMS. Hva vet vi om bruken av opioider ved ikke-malign smerte? ; resultater fra studier basert på Reseptregisteret 2004-2014. Norsk farmaceutisk tidsskrift. 2016;124(3):25-30.
6. Grønseth IM, Samuelsen P-J, Torp HA, Borchgrevink P, Dyrkorn R. KUPP-brosjyre: Riktigere bruk av opioider ved langvarige ikke-maligne smerter2019. Available from: <https://legemidler.no/wp-content/uploads/2019/09/KUPP-opioider-sidedelt-med-innstikk.pdf>.
7. Søvik M. Vil være føre var en opioidedepemi i Norge Oslo: Forskning.no; 2019 [updated 2019.09.19. Available from: <https://forskning.no/helsepolitikk-medisin-og-helse-samfunnsmedisin/vil-vaere-fore-var-en-opioid-epidemi-i-norge/1561584>.
8. Tveito K. Opioider, makt og misbruk2019. Available from: https://tidsskriftet.no/2019/02/fra-redaktoren/opioider-makt-og-misbruk?fbclid=IwAR3R8n51L6AqYUDF7PxGJ_dMwG_6pNYwGyeGBcHakiPpbk-vMSVyroQL2nA.
9. Brusewitz M. Den amerikanske opioidkrisen: Agenda Magasin; [updated 2017.08.12. Available from: https://agendamagasin.no/artikler/opioidkrisen/?fbclid=IwAR0h0pfCMbrzZkuHoIKcgRQMobVj6cxsJTJKFihkY5ra2kCt_HIAYr6CGQY.
10. Furst J, W. Nason J. The Pharmacist. United States: Netflix; 2020. p. 47-60 min.
11. Heldal AT, Aamo TO, Frost J. En kvinne i 40-årene som brukte vanedannende legemidler i svært høye doser. Tidsskrift for Den norske legeförening. 2020.
12. KUPP. Riktigere bruk av opioider ved langvarige ikke-maligne smerter 2019 [Available from: <https://legemidler.no/kampanjer/riktigere-bruk-av-opioider-ved-langvarige-ikke-maligne-smerter-2/>.
13. Langaas HC, Dyrkorn R. Ny KUPP-kampanje om opioider RELIS; 2019 [updated 2019.08.20. Available from: <https://relis.no/content/5041/Ny-KUPP-kampanje-om-opioider>.
14. Borchgrevink PC, Fredheim O, Romundstad L. T20.1 Ulike smertetilstander Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbók; 2016 [updated 2019.01.22. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T20.1/Ulike_smertetilstander.
15. Nielsen C, Steingrímisdóttir Ó, Handal M, Skurtveit S. Langvarig smerte Oslo: Folkehelseinstituttet 2014 [updated 2018.04.16. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/smerter/>.
16. Mellbye A, Karlstad Ø, Skurtveit S, Borchgrevink P, Fredheim O. The duration and course of opioid therapy in patients with chronic non-malignant pain. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2016;60(1):128-37.
17. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. Annals of internal medicine. 2015;162(4):276-86.

18. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2018;320(23):2448-60.
 19. Røshol H. Ny blåreseptordning i mars Oslo: Norsk Farmaceutisk Tidsskrift; 2008 [
 20. Tauben D, Stacey B, Fishman S, Crowley M. Evaluation of chronic non-cancer pain in adults: UpToDate; [updated 2020.04.13. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-chronic-non-cancer-pain-in-adults?search=definition-and-pathogenesis-of-chronic-pain&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
 21. Legemiddelverket. Nytt om legemidler - Fastleger kan søke om individuell stønad for opioider Oslo: Statens legemiddelverk; 2016 [Available from: https://tidsskriftet.no/sites/default/files/2016_nyl_nr.20.pdf.
 22. Legemiddelverket. Nytt om legemidler - Individuell stønad til opioider ved kroniske ikke-maligne smerter: Statens legemiddelverk; 2017 [updated 21.03.2017. Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/nytt-om-legemidler-nr-6-21-mars>.
 23. Legeforeningen. RETNINGSLINJER FOR SMERTELINDRING Oslo: Den norske legeforening; 2009 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/6d9a7062741b4ef397e6868a31b88dc0/smerTELindringshefte-retningslinjer.pdf>.
 24. Fredheim OMS, Mahic M, Skurtveit S, Dale O, Romundstad P, Borchgrevink PC. Chronic pain and use of opioids: A population-based pharmacoepidemiological study from the Norwegian Prescription Database and the Nord-Trøndelag Health Study. *PAIN®*. 2014;155(7):1213-21.
 25. Breivik H. Behandling av akutt og kronisk smerte. *TIDSSKRIFT-NORSKE LAEGEFORENING*. 2004;124:2078-.
 26. Austgulen Westin A, Hansteen Strøm EJ, Slørdal L. Språkspalten-Opiat eller opioid? *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*. 2011;131(13):1320.
 27. Helsedirektoratet. Avrusning fra opioider
- KAPITTEL 15. 1 Om opioider og deres virkninger: Helsedirektoratet; 2016 [updated 2016.05.13. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/avrusning-fra-rusmidler-og-vanedannende-legemidler/avrusning-fra-opioider/om-opioider-og-deres-virkninger>.
28. Felleskatalgen. Targiniq depottabletter Mundipharma Oslo: Felleskatalogen AS; [updated 2019.06.05. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/targiniq-mundipharma-564421>.
 29. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig veileder ved bruk av opioider - ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter Oslo: Helsedirektoratet; 2015 [updated 2018.08.06. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/opioider>.
 30. Borchgrevink P, Fredheim O, Romunstad L. T20.2.2 Opioider analgetika Oslo: Forening for utgivelse av Norsk legemiddelhandboka; [updated 2019.01.22. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T20.2.2/Opioider_analgetika.
 31. Rosenquist R, Aronson M, Fishman S, Crowley M. Use of opioids in the management of chronic non-cancer pain: UpToDate; [updated 2020.03.20. Available from: https://www.uptodate.com/contents/use-of-opioids-in-the-management-of-chronic-non-cancer-pain?search=definition-and-pathogenesis-of-chronic-pain&topicRef=116196&source=see_link.
 32. Helsedirektoratet. Kortvirkende vs lengevirkende opioider: Helsedirektoratet 2015 [updated 2015.12.12. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/opioider/ved-oppstart-av-opioidbehandling/kortvirkende-vs-lengevirkende-opioider?malgruppe=undefined>.
 33. Sykehusapotekene. Sterke smertestillende - opioider: Sykehusapotekene; 2019 [updated 2019.10.17. Available from: <https://sykehusapotekene.no/rad-og-veiledning/temaer/sterke-smertestillende-opioider>.
 34. Stackelberg LC. Opioidindusert endokrinopati [Prosjektoppgave]. Oslo: UiO; 2014.

35. Legemiddelverket. Vanedannende medisiner - råd om bruk og nedtrapping: helsenorge.no; 2019 [updated 2019.06.27. Available from: <https://helsenorge.no/legemidler/vanedannende-medisiner-rad-om-bruk-og-nedtrapping>.
36. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocrine reviews*. 2010;31(1):98-132.
37. Dublin S, Walker RL, Gray SL, Hubbard RA, Anderson ML, Yu O, et al. Prescription opioids and risk of dementia or cognitive decline: a prospective cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(8):1519-26.
38. Chang CM, Chen MJ, Tsai CY, Ho LH, Hsieh HL, Chau YL, et al. Medical conditions and medications as risk factors of falls in the inpatient older people: a case-control study. *International journal of geriatric psychiatry*. 2011;26(6):602-7.
39. Helsedirektoratet. Bruk av opioider ved langvarige ikke-kreftrelaterte smerter: Helsedirektoratet 2015 [updated 2015.12.14. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/vanedannende-legemidler/pasientinformasjon/bruk-av-opioider-ved-langvarige-ikke-kreftrelaterte-smerter>.
40. Interaksjoner.no. Interaksjoner for opioider [updated 2020.04. Available from: <https://interaksjoner.no/results.html?PreparatNavn=opioider%0D%0A%0D%0A%0D%0A%0D%0A%0D%0A%20%0D%0A>.
41. Serkland TT, Andreassen LM. Legemidler og førerkort 2018 2018.05.02. Available from: <https://relis.no/content/4936/Legemidler-og-forerkort>.
42. Helsedirektoratet. Førerkortveilederen: Legemidler (helsekrav til førerkort) Oslo: Helsedirektoratet; 2018 [updated 2018.05.23. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/forerkortveilederen/midler-alkohol-rusmidler-og-legemidler-som-kan-pavirke-kjoreevnen-35-37-helsekrav-til-forerkort/legemidler-helsekrav-til-forerkort>.
43. PsykNytt. Legemidler og bilkjøring [updated 2018.04.10. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/psykisk-helse/aktuelt/legemidler-og-bilkjoring>.
44. OUS. Trafikkulykker og rusmidler: Oslo Universitetssykehus [updated 2017.01.05. Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/rettsmedisinske-fag/alkohol-og-rusmidler/trafikkulykker-og-rusmidler>.
45. Bachs L, Engeland A, Mørland J, Skurtveit S. The risk of motor vehicle accidents involving drivers with prescriptions for codeine or tramadol. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2009;85(6):596-9.
46. Helsedirektoratet. Statistikk og definisjon på overdose: Helsedirektoratet; [updated 2019.03.29. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/overdose-lokalt-forebyggende-arbeid/statistikk-og-definisjon-pa-overdose>.
47. Sandøy TA, R. Bilgrei O. EMCDDA - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: FHI; [updated 2019.10.23. Available from: <https://www.fhi.no/ml/rusmidler-og-avhengighet/emcdda/>.
48. Gjersing L. Narkotikautløste dødsfall i Norge i 2018: FHI; 2018 [updated 2019.12.04. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/narkotikainorge/konsekvenser-av-narkotikabruk/narkotikautloste-dodsfall-i-norge-i-2018/>.
49. Furu K, Skovlund E. Farmakoepidemiologi kapittel 19. *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*: Gyldendal Akademisk; 2008.
50. Furu K. Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD)--new opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway. *Norsk epidemiologi*. 2008;18(2).
51. Folkehelseinstituttet. Om Reseptregisteret FHI; 2005 [updated 2019.04.08. Available from: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/reseptregisteret/om-reseptregisteret/>.
52. SSB. Befolkning Oslo: Statistisk sentralbyrå; [updated 2020.02.27. Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/folkemengde>.

53. Birke H, Ekholm O, Sjøgren P, Fredheim O, Clausen T, Skurtveit S. Tramadol use in Norway: A register-based population study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2019;28(1):54-61.
54. WHO. DDD: Definition and general considerations: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2018 [updated 2018.02.07. Available from: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/.
55. Jarlbaek L, Andersen M, Hallas J, Engholm G, Kragstrup J. Use of opioids in a Danish population-based cohort of cancer patients. *Journal of pain and symptom management*. 2005;29(4):336-43.
56. WHO. ATC/DDD Index: morfin 2019 [updated 2019.12.16. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AA01.
57. Fredheim OMS, Skurtveit S, Breivik H, Borchgrevink PC. Increasing use of opioids from 2004 to 2007—pharmacoepidemiological data from a complete national prescription database in Norway. *European Journal of Pain*. 2010;14(3):289-94.
58. Svendsen K, Borchgrevink P, Fredheim O, Hamunen K, Mellbye A, Dale O. Choosing the unit of measurement counts: the use of oral morphine equivalents in studies of opioid consumption is a useful addition to defined daily doses. *Palliative medicine*. 2011;25(7):725-32.
59. Muller AE, Clausen T, Sjøgren P, Odsbu I, Skurtveit S. Prescribed opioid analgesic use developments in three Nordic countries, 2006–2017. *Scandinavian journal of pain*. 2019;19(2):345-53.
60. Joergensen PH, Jarlbaek L. Opioid usage in Denmark, Norway and Sweden-2006-2014 and regulatory factors in the society that might influence it. *Scandinavian Journal of Pain*. 2016;12(1):121-.
61. Skurtveit S, Furu K, Rosvold EO, Straand J. Spørsmål om legemiddelbruk i de store befolkningsundersøkelsene—fra enkeltspørsmål til full oversikt. *Nor J Epidemiology*. 2003;13(1):137-46.
62. Straand J. To Prescribe Or Not to Prescribe: Drug Prescribing Studies from General Practice: the Møre & Romsdal Prescription Study (II): Norwegian Epidemiologic Association; 1999.
63. Pedersen L, Hansen AB, Svendsen K, Skurtveit S, Borchgrevink PC, Fredheim OMS. Analgetika med refusjon ved kroniske smerter. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2012;132:2489-93.
64. Myhr K. Tramadol—et problematisk legemiddel ved langtidsbruk Oslo: RELIS; 2014 [updated 2014.10.14. Available from: https://relis.no/Aktuelt/Arkiv/2014/Tramadol_et_problematisk_legemiddel_ved_langtidsbruk/.
65. Wood E, Simel DL, Klimas J. Pain Management With Opioids in 2019-2020. *JAMA*. 2019:1-3.
66. Nielsen S, Degenhardt L, Hoban B, Gisev N. A synthesis of oral morphine equivalents (OME) for opioid utilisation studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016;25(6):733-7.
67. Anderson R, Saiers JH, Abram S, Schlicht C. Accuracy in equianalgesic dosing: conversion dilemmas. *Journal of pain and symptom management*. 2001;21(5):397-406.
68. Helfo. Blå resept - Litt om blåreseptordningen Helfo2019 [updated 2019.04.24. Available from: <https://www.helfo.no/pa-vegne-av-pasienten/blaresept/bla-resept>.
69. Lovdata. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) Oslo: Lovdata; 2007 [updated 2020.04.01. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2007-06-28-814>.
70. Helsedirektoratet. Dekning av legemidler i reseptgruppe A og B Helsedirektoratet 2018 [updated 2018.08.06. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/opioider/verktoy/dekning-av-legemidler-i-reseptgruppe-a-og-b>.
71. Helfo. Individuell stønad til smertestillende legemidler ved langvarige smerter Oslo: helsenorge.no; 2017 [updated 2017.07.12s. Available from: <https://helsenorge.no/legemidler/individuell-st%C3%B8nad-til-smertestillende-legemidler-ved-langvarige-smerter>.

72. Helfo. Individuell stønad til opioider: Helfo; 2019 [updated 25.03.2019. Available from: <https://www.helfo.no/pa-vegne-av-pasienten/individuell-stonad-til-opioider/individuell-stonad-til-opioider>.
73. Helfo. Morfinekvivalenter - Omregningstabell: Helfo; 2019 [updated 2019.03.25. Available from: <http://www.helfoweb.com/morfinekvivalenter/>.
74. LMI. Høringsnotat11351292 Oslo: Legemiddelindustrien; 2017 [updated 2017.04. Available from: <https://www.lmi.no/download.php?file=/wp-content/uploads/2017/04/H%c3%b8ringsnotat11351292.pdf>.
75. Roaldset AH, Aass N. T21.2.1 Ekvipotenstabell for opioider Oslo: Forening for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2020 [updated 2020.02.12. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T21.2.1/Palliativ_behandling#p-199.
76. FPM. Opioide dose equivalence Australia: Faculty of pain medicine anza; [Available from: <http://fpm.anzca.edu.au/documents/opioid-dose-equivalence.pdf>.
77. Felleskatalgen. Nobligan, Nobligan Retard Grünenthal: Felleskatalogen AS; [updated 2014.05.14. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/nobligan-nobligan-retard-gruunenthal-562037>.
78. Westeng K. Derfor lever kvinner lenger enn menn - til tross for at de er sykere Oslo: Nettavisen; 2019 [updated 2019.10.11. Available from: <https://www.nettavisen.no/livsstil/derfor-lever-kvinner-lenger-enn-menn---til-tross-for-at-de-er-sykere/3423853733.html>.
79. Steine TR. Kvinner bruker mer legemidler enn menn Oslo: Farmatid; 2019 [updated 2019.07.01. Available from: <https://www.farmatid.no/artikler/kvinner-bruker-mest-legemidler>.
80. Persheim MS, Helland A, Spigset O, Slørdal L. Potensielt vanedannende legemidler på blåresept ved kroniske sterke smerter Tidsskr Nor Legeforen. 2013;133:150-4.
81. Romskaug R, Bakken M. G10 Eldre og legemidler Oslo: Forening for utgivelse av Norsk Legemiddelhandbok; 2020 [updated 2020.01.07. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/G10/Eldre_og_legemidler#p-59.
82. Reseptregisteret. 76 000 eldre fikk utlevert minst 15 legemidler i løpet av fjoråret Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018 [updated 2018.06.14. Available from: <https://www.fhi.no/nyheter/2018/76-000-eldre-fikk-utlevert-minst-15-legemidler/>.
83. Kvam M. Medisiner virker ulikt på kvinner og menn Oslo: Norsk Helseinformatikk AS; 2018 [updated 2018.01.23. Available from: <https://nhi.no/rettigheter-og-helsetjeneste/helsetjenesten/medisiner-virker-ulikt-pa-kvinner-og-menn/>.
84. Legemiddelverket. Nytt om legemidler- Opioider ved langvarige smerter Oslo: Stanes legemiddelverk; 2016 [updated 2016. Available from: https://tidsskriftet.no/sites/default/files/legemiddel_16-16v2.pdf.
85. Hov I, Bjartnes M, Slørdal L, Spigset O. Tas legemidler som foreskrevet? . Tidsskr Nor Legeforen 2012;132:418-22.
86. Borchgrevink PC, Fredheim O. L20.2 Ekvianalgetiske doser av opioidanalgetika og virkningstid Oslo: Forening for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2016 [updated 2016.01.05. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L20.2/Tabeller>.
87. Plesner K, Maagaard R. Rene agonister Danmark: pro.medicin.dk; [updated 2019.06.03. Available from: <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/227010?fbclid=IwAR03eK2q2xA04m0oDL7oHUCSaJoOT9ojpxKa8nYWGnLfO1c3OMXjSRbhkBw#kvianalgetiskedos1>.
88. Helfo. Blå resept, hvit resept og bidragsordningen Oslo: helsenorge.no; 2018 [updated 2018.06.25. Available from: <https://helsenorge.no/legemidler/blaresept>.
89. Legemiddelverket. Pregabalin (Lyrica) flyttes til reseptgruppe B Oslo: Statens legemiddelverk; 2018 [updated 2018.05.09. Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/pregabalin-lyrica-flyttes-til-reseptgruppe-b>.

Vedlegg

Vedlegg A: Poster fra «Vintermøte» på Beitostølen

Vedlegg B: Tabell litteratursøk av ekvivalgetiske ratioer

Vedlegg C: Syntax OMEQ-utregninger

Vedlegg A: Poster fra «Vintermøte» på Beitostølen

For høye doser av opioider ved behandling av kroniske sterke smerter?

Emilie Elise Heggen¹, Vidar Hjellvik², Solveig Sakshaug², Petter Brochgvink³, Børge Myrland Larsen⁴, Thomas Clausen³, Eva Skovlund^{1,2}, Marte Handal², Svetlana Skurtveit^{2,3}

¹ Norges teknisk-naturvitenskapelig Universitet

² Folkehelseinstituttet

³ SERAF, Universitetet i Oslo

⁴ Helseidrettskontoret

Correspondence: svetlana.skurtveit@fhi.no

Bakgrunn

I 2008 ble det gjort endringer i blåreseptordningen slik at pasienter med kroniske sterke smerter kunne få forskrevet smertestillende legemidler av spesialist gjennom blåreseptordningen (refusjonskode -71). I 2016 ble blåreseptforskriften endret slik at også fastlegene kunne initiere søknad om individuell refusjon og forskrive opioider på blåresept til pasienter med kroniske sterke smerter. Fastleger kan nå søke om individuell refusjon for opioider for behandling med opptil 100 mg orale morfinekvivalenter (OMEQ) per døgn. Leger ved tverrfaglige smerte-klinikker kan søke om å forskrive daglige mengder over dette, med et øvre tak på 300 mg OMEQ. I Reseptregisteret registreres mengde legemiddel utlevert i definerte døgndoser (DDD). Siden man ikke direkte kan sammenligne DDD mellom de ulike opioidene, må man omregne mengde utlevert i DDD til OMEQ. Omregning til OMEQ gjør det mulig å studere samlet utlevert opioidmengde. OMEQ baserer seg på kunnskap om ekvivalenstetiske doser ved ulike administrasjonsformer for de ulike opioidene.

Material og metode

Reseptregisteret, som inneholder informasjon om alle legemidler som er forskrevet og utlevert fra apotek, er datakilden. Personer i Reseptregisteret som i løpet av året fikk minst én opioidutlevering (ATC gruppe N02A) på blå resept med refusjonskode -71 er definert som opioidbrukere. Antall mg orale morfinekvivalenter (OMEQ) er beregnet ut fra antall definerte døgndoser (DDD) på ordinasjonsnivå for alle utleveringer (på varenummervå) brukerne fikk i 2018. Morfin ekvivalenstetisk ratio, som angitt i tabellen til Helfo er brukt i beregningene. Deretter ble total mengde OMEQ utlevert per år aggregert på individnivå. Deretter ble antall pasienter som fikk doser på over 300 mg OMEQ per døgn i 2018 beregnet.

Mål

Å studere a) bruk av opioider på blåresept (-71) de siste 10 år med fokus på kjønn og aldersgrupper b) andel pasienter som fikk høyere doser enn 300 mg orale morfinekvivalenter per døgn i 2018.

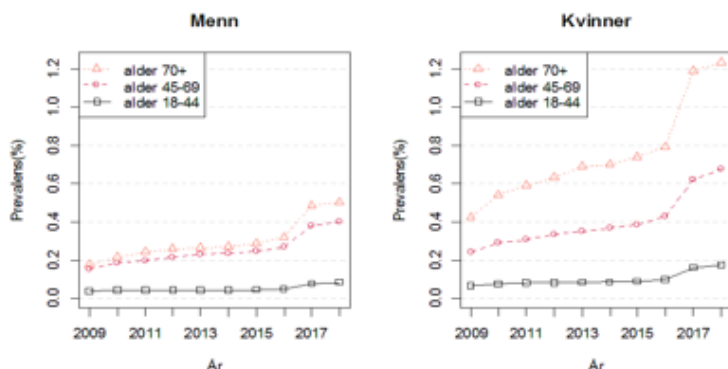


Fig. 1. Andel (%) av befolkningen som fikk minst ett opioid (ATC-kode N02A) med ICD/ICPC -71

Resultater

I 2009 fikk 5 568 pasienter opioider på -71, mens i 2018 var tilsvarende antall 17 383. Blant disse var det 11 661 kvinner (67 %) og 5 722 menn (33 %). Figur 1 viser andel av befolkningen som fikk minst ett opioid på -71. I 2009 fikk 0,15 % av befolkningen minst ett opioid på -71, mens andelen økte til 0,41 % i 2018. Det var en gradvis økning frem til 2016, men særlig i 2017 var det en markert økning i andel som fikk opioider på refusjonskode -71. Økningen i antall brukere var størst i de eldste aldersgruppene hos både kvinner og menn.

Det var 331 pasienter som fikk mer enn 300 mg orale morfinekvivalenter per døgn i 2018, dette tilsvarer at henholdsvis 2 % av opioid brukerne som fikk opioider på blåresept (-71). Blant disse var det 169 kvinner (51%) og 162 menn (49 %). Gjennomsnittlig alder var 55 år og gjennomsnittlig døgndose var på 474 mg OMEQ (median=394). Av de 331 pasientene var det 11 personer som fikk utlevert opioid på blåresept for første gang i 2018. 11 av pasientene døde i løpet av 2018 og 2019.

Konklusjon

Det har vært en økning i totalt antall pasienter som får opioider på blåresept for kroniske sterke smerter, både blant kvinner og menn, siden ordningen ble innført i 2008. 331 pasienter fikk utlevert mer enn 300 mg OMEQ per døgn i 2018. Antall pasienter er altså ikke så høyt, men dosene disse pasientene bruker kan være urovekkende. Dette er pasienter som kan ha utviklet avhengighet og som kan ha behov for behandling av spesialister i rusmedisin.

Referanser

Helfo. (2020). Individuell stønad til opioider: <https://www.helfo.no/pa-vegne-av-pasienten/individuell-stonad-til-opioider/individuell-stonad-til-opioider>

Vedlegg B: Tabell litteratursøk ekvianalgetiske ratioer

| ATC-kode | Virkestoff | Administrasjonsform | DDD (mg) | Legemiddelhandboka | Helfo | FPM ANZCA | Jarlbæk et al. | Svenssen et al. | Nielsen et al. |
|----------|--------------------------|---------------------|----------|--------------------|-------|-----------|-----------------|------------------|----------------|
| NO2A A01 | Morfin | Oral | 100 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | Parenteral | 30 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| NO2A A03 | Hydromorfon | Oral | 20 | 3,6-8 | 3,6 | 5 | | 6 | 5 |
| | | Parenteral | 4 | 15-30 | 15 | 15 | | | 17,5 |
| NO2A A05 | Oksykodon | Oral | 75 | 1,3-2 | 1,6 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| | | Parenteral | 30 | 3 | 3 | 3 | | | 3 |
| NO2A A08 | Dihydrokodein | Oral | 150 | | 0,05 | | | 0,13 | 0,1 |
| NO2A A55 | Oksykodon/nalokson | Oral | 75 | | 1,6 | | | | |
| NO2A B01 | Ketobemidon | Oral | 50 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 |
| | | Parenteral | 50 | 3 | 3 | | 3 | 3 | 3 |
| NO2A B02 | Petidin | Rektalt | 400 | 0,03-0,13 | 0,03 | | | | |
| | | Parenteral | 400 | 0,3 | 0,3 | 0,4 | 0,4 | | 0,4 |
| NO2A B03 | Fentanyl | Transdermal | 1,2 ** | | 2,2 | 3 | 167 (25µg/hr) | 100 2,7 (mcg/hr) | |
| | | Sublingval/nasal | 0,6 | 200-300 | 200 | | | 50 0,1 (mcg/day) | |
| NO2A C04 | Dekstropropoksyfen | Oral | 200 | | 0,05 | | 0,1 0,23 (0,15) | 0,15 | 0,1 |
| NO2A C54 | Dekstropropoksyfen komb. | Oral | 70 | | 0,05 | | | | |
| NO2A D01 | Pentazocine | Oral | 200 | | | | 0,17 | | 0,6 |
| | | Parenteral | 200 | | | | 0,5 | | 1,1 |
| NO2A E01 | Buprenorfin | Transdermal | 1,2 | | 2 | | | 110 | 2,2 |
| | | Sublingvaltab. | 1,2 | 33-60 | 33 | 40 | 75 | 50 | 38,8 |
| | | Parenteral | 1,2 | | | | 100 | | 75 |
| NO2A G02 | Ketobemidon/spasmolytika | Oral | 5 | | 1 | | | | |
| | | Rektal | 10 | | 0,3 | | | | |
| NO2A J06 | Kodein | Oral | 90/120 | 0,05-0,15 | 0,05 | 0,13 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| | | Rektal | 90/120 | 0,05-0,15 | 0,05 | | | | |
| NO2A J07 | Kodein/acet/salisyisyre | Oral | 30 | | | | | | |
| NO2A J13 | Tramadol/paracetamol | Oral | 150 | | 0,1 | | | | |
| NO2A X02 | Tramadol | Oral | 300 | 0,1-0,2 | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| | | Parenteral | 300 | | | | 0,3 | | |
| NO2A X06 | Tapentadol | Oral | 400 | 0,1-0,4 | 0,1 | 0,3 | | | 0,4 |

Vedlegg C: Syntax for utregninger av OMEQ

*Utregning for morfinekvivalenter for morfin (N02AA01)

```
IF (varenr=27904 or varenr=64460 or varenr=102769 or varenr=102778 or varenr=102787 or
varenr=102796 or varenr=110979 or varenr=117745 or varenr=139881 or varenr=146416 or
varenr=166423 or varenr=167008 or varenr=167019 or varenr=167030 or varenr=167041 or
varenr=167052 or varenr=182236 or varenr=206634 or varenr=206637 or varenr=222607 or
varenr=264993 or varenr=284227 or varenr=306070 or varenr=317621 or varenr=319086 or
varenr=331075 or varenr=333145 or varenr=373288 or varenr=415147 or varenr=424036 or
varenr=424549 or varenr=424614 or varenr=424804 or varenr=436910 or varenr=461400 or
varenr=461434 or varenr=478000 or varenr=478685 or varenr=478743 or varenr=478834 or
varenr=478875 or varenr=482198 or varenr=488734 or varenr=551739 or varenr=551747 or
varenr=551754 or varenr=551796 or varenr=563767 or varenr=572641 or varenr=581983 or
varenr=599903 or varenr=206058 or varenr=206636 or varenr=250456 or varenr=250480 or
varenr=298493 or varenr=398411) Morfinmg=100.
EXECUTE.
```

```
DO IF (varenr=11437 or varenr=11866 or varenr=12997 or varenr=13904 or varenr=139878 or
varenr=171174 or varenr=310889 or varenr=310907 or varenr=350958 or varenr=350982 or
varenr=360734 or varenr=14225 or varenr=449298 or varenr=329664 or varenr=344488 or
varenr=277157 or varenr=504634 or varenr=551721 or varenr=212405 or varenr=228310 or
varenr=282446 or varenr=329409 or varenr=413890 or varenr=14860 or varenr=228310).
RECODE Morfinmg (SYSMIS=30).
END IF.
EXECUTE.
```

```
COMPUTE MorfinmgTotal=Morfinmg*ordinasjonantalddd.
EXECUTE.
```

```
IF (varenr=27904 or varenr=64460 or varenr=102769 or varenr=102778 or varenr=102787 or
varenr=102796 or varenr=110979 or varenr=117745 or varenr=139881 or varenr=146416 or
varenr=166423 or varenr=167008 or varenr=167019 or varenr=167030 or varenr=167041 or
varenr=167052 or varenr=182236 or varenr=206634 or varenr=206637 or varenr=222607 or
varenr=264993 or varenr=284227 or varenr=306070 or varenr=317621 or varenr=319086 or
varenr=331075 or varenr=333145 or varenr=373288 or varenr=415147 or varenr=424036 or
varenr=424549 or varenr=424614 or varenr=424804 or varenr=436910 or varenr=461400 or
varenr=461434 or varenr=478000 or varenr=478685 or varenr=478743 or varenr=478834 or
varenr=478875 or varenr=482198 or varenr=488734 or varenr=551739 or varenr=551747 or
varenr=551754 or varenr=551796 or varenr=563767 or varenr=572641 or varenr=581983 or
varenr=599903 or varenr=206058 or varenr=206636 or varenr=250456 or varenr=250480 or
varenr=298493 or varenr=398411) MorfinRATIO=1.
EXECUTE.
```

```
DO IF (varenr=11437 or varenr=11866 or varenr=12997 or varenr=13904 or varenr=139878 or
varenr=171174 or varenr=310889 or varenr=310907 or varenr=350958 or varenr=350982 or
varenr=360734 or varenr=14225 or varenr=449298 or varenr=329664 or varenr=344488 or
varenr=277157 or varenr=504634 or varenr=551721 or varenr=212405 or varenr=228310 or
varenr=282446 or varenr=329409 or varenr=413890 or varenr=14860 or varenr=228310).
RECODE MorfinRATIO (SYSMIS=3).
END IF.
EXECUTE.
```

```
COMPUTE MorfinMorf.Ekvi=MorfinRATIO*MorfinmgTotal.
EXECUTE.
```

*Utregning av morfinekvivalenter for hydromorfon (N02AA03)

IF (varenr=20988 or varenr=20996 or varenr=21001 or varenr= 21018 or varenr=21040 or varenr=21062) Hydromorfonmg=20.
EXECUTE.

DO IF (varenr=397630 or varenr=460772 or varenr=518370 or varenr=585764 or varenr=268035 or varenr=364834 or varenr=397630 or varenr=460772 or varenr=518370 or varenr=585764).
RECODE Hydromorfonmg (SYSMIS=4).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE HydromorfonmgTotal=Hydromorfonmg*ordinasjonantalddd.
EXECUTE.

IF (varenr=20988 or varenr=20996 or varenr=21001 or varenr= 21018 or varenr=21040 or varenr=21062) HydromorfonRATIO=3.6.
EXECUTE.

DO IF (varenr=397630 or varenr=460772 or varenr=518370 or varenr=585764 or varenr=268035 or varenr=364834 or varenr=397630 or varenr=460772 or varenr=518370 or varenr=585764).
RECODE HydromorfonRATIO (SYSMIS=15).
END IF.
EXECUTE.
COMPUTE HydromorfonMorf.Ekvi=HydromorfonRATIO*HydromorfonmgTotal.
EXECUTE.

*Utregning av morfinekvivalenter for oksykodon (N02AA05)

IF (varenr=5604 or varenr=5706 or varenr=5715 or varenr=5731 or varenr=5739 or varenr=5750 or varenr=5773 or varenr=5798 or varenr=5842 or varenr=6729 or varenr=6741 or varenr=6772 or varenr=9521 or varenr=9532 or varenr=9543 or varenr=9554 or varenr=9565 or varenr=9576 or varenr=9587 or varenr=9598 or varenr=13346 or varenr=25883 or varenr=25895 or varenr=25906 or varenr=27006 or varenr=43132 or varenr=59365 or varenr=59513 or varenr=81462 or varenr=109569 or varenr=109578 or varenr=109588 or varenr=109597 or varenr=109606 or varenr=109615 or varenr=123243 or varenr=125131 or varenr=128596 or varenr=128607 or varenr=128618 or varenr=128630 or varenr=133185 or varenr=154269 or varenr=158802 or varenr=161440 or varenr=161451 or varenr=164611 or varenr=180008 or varenr=184532 or varenr=192142 or varenr=196743 or varenr=373947 or varenr=382017 or varenr=396602 or varenr=398860 or varenr=410676 or varenr=413782 or varenr=415135 or varenr=446976 or varenr=469681 or varenr=475074 or varenr=483406 or varenr=487987 or varenr=493135 or varenr=497407 or varenr=497520 or varenr=497833 or varenr=499299 or varenr=507421 or varenr=523206 or varenr=547384 or varenr=547564 or varenr=550501 or varenr=561832 or varenr=583676 or varenr=588435 or varenr=599330 or varenr=3337 or varenr=3404 or varenr=3413 or varenr=3415 or varenr=3428 or varenr=3439)
Oksykodonmg=75.
EXECUTE.

DO IF (varenr=128451 or varenr=20944 or varenr=20955 or varenr=460406).
RECODE Oksykodonmg (SYSMIS=30).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE OksykodonmgTotal=Oksykodonmg*ordinasjonantalddd.
EXECUTE.

IF (varenr=5604 or varenr=5706 or varenr=5715 or varenr=5731 or varenr=5739 or
varenr=5750 or varenr=5773 or varenr=5798 or varenr=5842 or varenr=6729 or varenr=6741 or
varenr=6772 or varenr=9521 or varenr=9532 or varenr=9543 or varenr=9554 or varenr=9565 or
varenr=9576 or varenr=9587 or varenr=9598 or varenr=13346 or varenr=25883 or
varenr=25895 or varenr=25906 or varenr=27006 or varenr=43132 or varenr=59365 or
varenr=59513 or varenr=81462 or varenr=109569 or varenr=109578 or varenr=109588 or
varenr=109597 or varenr=109606 or varenr=109615 or varenr=123243 or varenr=125131 or
varenr=128596 or varenr=128607 or varenr=128618 or varenr=128630 or varenr=133185 or
varenr=154269 or varenr=158802 or varenr=161440 or varenr=161451 or varenr=164611 or
varenr=180008 or varenr=184532 or varenr=192142 or varenr=196743 or varenr=373947 or
varenr=382017 or varenr=396602 or varenr=398860 or varenr=410676 or varenr=413782 or
varenr=415135 or varenr=446976 or varenr=469681 or varenr=475074 or varenr=483406 or
varenr=487987 or varenr=493135 or varenr=497407 or varenr=497520 or varenr=497833 or
varenr=499299 or varenr=507421 or varenr=523206 or varenr=547384 or varenr=547564 or
varenr=550501 or varenr=561832 or varenr=583676 or varenr=588435 or varenr=599330 or
varenr=3337 or varenr=3404 or varenr=3413 or varenr=3415 or varenr=3428 or varenr=3439)
OksykodonRATIO=1.6.
EXECUTE.

DO IF (varenr=128451 or varenr=20944 or varenr=20955 or varenr=460406). RECODE
OksykodonRATIO (SYSMIS=3).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE OksykodonMorf.Ekvi=OksykodonRATIO*OksykodonmgTotal.
EXECUTE.

*Utrekning for morfinekvivalenter for dihydrokodein (N02AA08)
IF (varenr=272021 or varenr=257140) Dihydrokodeinmg=150.
EXECUTE.

COMPUTE DihydrokodeinmgTotal=Dihydrokodeinmg*ordinasjonantallddd.
EXECUTE.

COMPUTE DihydrokodeinMorf.Ekvi=DihydrokodeinmgTotal*0.05.
EXECUTE.

*Utrekning for morfinekvivalenter for oksykodon/nalokson (N02AA55)
IF (varenr=29711 or varenr=29722 or varenr=29733 or varenr=29745 or varenr=60028 or
varenr=60039 or varenr=60051 or varenr=60062 or varenr=90384 or varenr=106011 or
varenr=176147 or varenr=181562 or varenr=364710 or varenr=371402 or varenr=419270 or
varenr=447087 or varenr=483144 or varenr=491516 or varenr=513428 or varenr=529318 or
varenr=267838) Oksykodon.Naloksonmg=75.
EXECUTE.

COMPUTE Oksykodon.NaloksonmgTotal=Oksykodon.Naloksonmg*ordinasjonantallddd.
EXECUTE.

COMPUTE Oksykodon.NaloksonMorf.Ekvi=Oksykodon.NaloksonmgTotal*1.6.
EXECUTE.

*Utregning av morfinekvivalenter for ketobemidon(N02AB01)

IF (varenr=19140 or varenr=350928 or varenr=496703 or varenr=496729 or varenr=496737 or varenr=267767 or varenr=496794 or varenr=496810 or varenr=573469) Ketobemidonmg=50.
EXECUTE.

COMPUTE KetobemidonmgTotal=Ketobemidonmg*ordinasjonantallddd.
EXECUTE.

IF (varenr=19140 or varenr=350928 or varenr=496703 or varenr=267767 or varenr=573469)
KetobemidonRATIO=3.
EXECUTE.

DO IF (varenr=496729 or varenr=496737 or varenr=496794 or varenr=496810).
RECODE KetobemidonRATIO (SYSMIS=1).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE KetobemidonMorf.Ekvi=KetobemidonRATIO*KetobemidonmgTotal.
EXECUTE.

*Utregning for morfinekvivalenter for petidin (N02AB02)

IF (varenr=16626 or varenr=16683 or varenr=306089 or varenr=597815 or varenr=16659 or varenr=308650 or varenr=310911 or varenr=310916 or varenr=350987) Petidinmg=400.
EXECUTE.

COMPUTE PetidinmgTotal=Petidinmg*ordinasjonantallddd.
EXECUTE.

IF (varenr=306089 or varenr=597815 or varenr=308650 or varenr=310911 or varenr=310916 or varenr=350987) PetidinRATIO=0.03.
EXECUTE.

DO IF (varenr=16626 or varenr=16683 or varenr=16659). RECODE PetidinRATIO (SYSMIS=0.3).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE PetidinMorf.Ekvi=PetidinRATIO*PetidinmgTotal.
EXECUTE.

*Utregning for morfinekvivalenter for fentanyl (N02AB03)

IF (varenr=6328 or varenr=6369 or varenr=6413 or varenr=6455 or varenr=29211 or varenr=29222 or varenr=29255 or varenr=29277 or varenr=29300 or varenr=29311 or varenr=29335 or varenr=29357 or varenr=69004 or varenr=69016 or varenr=69027 or varenr=69038 or varenr=69049 or varenr=69061 or varenr=69072 or varenr=69083 or varenr=69094 or varenr=377164 or varenr=396565 or varenr=447992 or varenr=466255 or varenr=523766 or varenr=6289 or varenr=6336 or varenr=6380 or varenr=6422 or varenr=6466 or varenr=6499 or varenr=6512 or varenr=6543 or varenr=101671 or varenr=132401 or varenr=193226 or varenr=400803 or varenr=405153 or varenr=423762 or varenr=490645 or varenr=540395 or varenr=551137 or varenr=490645) Fentanylmg=0.6.
EXECUTE.

DO IF (varenr=18995 or varenr=19094 or varenr=19108 or varenr=19167 or varenr=24056 or varenr=60114 or varenr=60123 or varenr=60132 or varenr=60141 or varenr=60150 or varenr=60159 or varenr=60168 or varenr=60177 or varenr=60187 or varenr=80314 or varenr=80323 or varenr=80332 or varenr=80342 or varenr=80351 or varenr=103806 or

varenr=114828 or varenr=137006 or varenr=466131 or varenr=479288 or varenr=559779 or varenr=22353 or varenr=22375 or varenr=22389 or varenr=22411 or varenr=451328 or varenr=451369 or varenr=451385 or varenr=451401). RECODE Fentanylmg (SYSMIS=1.2).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE FentanylmgTotal=Fentanylmg*ordinasjonantallddd.
EXECUTE.

IF (varenr=6328 or varenr=6369 or varenr=6413 or varenr=6455 or varenr=29211 or varenr=29222 or varenr=29255 or varenr=29277 or varenr=29300 or varenr=29311 or varenr=29335 or varenr=29357 or varenr=69004 or varenr=69016 or varenr=69027 or varenr=69038 or varenr=69049 or varenr=69061 or varenr=69072 or varenr=69083 or varenr=69094 or varenr=377164 or varenr=396565 or varenr=447992 or varenr=466255 or varenr=523766 or varenr=6289 or varenr=6336 or varenr=6380 or varenr=6422 or varenr=6466 or varenr=6499 or varenr=6512 or varenr=6543 or varenr=101671 or varenr=132401 or varenr=193226 or varenr=400803 or varenr=405153 or varenr=423762 or varenr=190645 or varenr=540395 or varenr=551137 or varenr=490645) FentanylRATIO=200.
EXECUTE.

DO IF (varenr=18995 or varenr=19094 or varenr=19108 or varenr=19167 or varenr=24056 or varenr=60114 or varenr=60123 or varenr=60132 or varenr=60141 or varenr=60150 or varenr=60159 or varenr=60168 or varenr=60177 or varenr=60187 or varenr=80314 or varenr=80323 or varenr=80332 or varenr=80342 or varenr=80351 or varenr=103806 or varenr=114828 or varenr=137006 or varenr=466131 or varenr=479288 or varenr=559779 or varenr=22353 or varenr=22375 or varenr=22389 or varenr=22411 or varenr=451328 or varenr=451369 or varenr=451385 or varenr=451401).
RECODE FentanylRATIO (SYSMIS=100).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE FentanylMorf.Ekvi=FentanylRATIO*FentanylmgTotal.
EXECUTE.

*Utregning for morfinekvivalenter for dekstropropoksyfen (N02AC04)
IF (varenr=268091) Dekstropropoksyfenmg=200.
EXECUTE.

IF (varenr=268091) DekstropropoksyfenmgTotal=Dekstropropoksyfenmg*ordinasjonantallddd.
EXECUTE.

IF (varenr=268091) DekstropropoksyfenMorf.Ekvi=DekstropropoksyfenmgTotal*0.05.
EXECUTE.

*Utregning av morfinekvivalenter dekstropropoksyfen kombinasjoner. (N02AC54)
IF (varenr=33035 or varenr=33472 or varenr=166314 or varenr=364839)
DekstropropoksyfenKombmg=70.
EXECUTE.

COMPUTE DekstropropoksyfenKombmgTotal=DekstropropoksyfenKombmg*ordinasjonantallddd.
EXECUTE.

COMPUTE DekstropropoksyfenKombMorf.Ekvi=DekstropropoksyfenKombmgTotal*0.05.
EXECUTE.

*Utregning av morfinekvivalenter for pentazocine (N02AD01)

IF (varenr=364589 or varenr=121640 or varenr=123893 or varenr=258303 or varenr=266248 or varenr=360673 or varenr=364585 or varenr=414185 or varenr=436352) Pentazocinemg=200.
EXECUTE.

COMPUTE PentazocinemgTotal=Pentazocinemg*ordinasjonantalddd.
EXECUTE.

IF (varenr=364589 or varenr=121640 or varenr=123893 or varenr=258303 or varenr=266248 or varenr=360673 or varenr=364585 or varenr=414185) PentazocineRATIO=0.17.
EXECUTE.

DO IF (varenr=436352).
RECODE PentazocineRATIO (SYSMIS=0.5).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE PentazocineMorf.Ekvi=PentazocinemgTotal*PentazocineRATIO.
EXECUTE.

*Utregning for morfinekvivaenter for buprenorfin (N02AE01)

IF (varenr=1628 or varenr=24765 or varenr=24773 or varenr=24784 or varenr=64022 or varenr=178332 or varenr=272126 or varenr=369940 or varenr=405324 or varenr=424959 or varenr=454391 or varenr=462728 or varenr=485473 or varenr=501930 or varenr=519752 or varenr=521634 or varenr=522039 or varenr=522441 or varenr=540540 or varenr=588471 or varenr=64022 or varenr=65022 or varenr=229744 or varenr=258299 or varenr=360680 or varenr=364590 or varenr=519752 or varenr=521634 or varenr=529248 or varenr=65466)
Buprenorfinmg=1.2.
EXECUTE.

COMPUTE BuprenorfinmgTotal=Buprenorfinmg*ordinasjonantalddd.
EXECUTE.

IF (varenr=1628 or varenr=405324 or varenr=424959 or varenr=462728 or varenr=485473 or varenr=522441 or varenr=65022 or varenr=529248 or varenr=65466) BuprenorfinRATIO=33.
EXECUTE.

DO IF (varenr=24765 or varenr=24773 or varenr=24784 or varenr=178332 or varenr=272126 or varenr=369940 or varenr=454391 or varenr=501930 or varenr=522039 or varenr=540540 or varenr=588471 or varenr=229744 or varenr=258299 or varenr=360680 or varenr=364590).
RECODE BuprenorfinRATIO (SYSMIS=110).
END IF.
EXECUTE.

DO IF (varenr=64022 or varenr=519752 or varenr=521634 or varenr=64022 or varenr=519752 or varenr=521634). RECODE BuprenorfinRATIO (SYSMIS=100).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE BuprenorfinMorf.Ekvi=BuprenorfinRATIO*BuprenorfinmgTotal.
EXECUTE.

*Utregning for morfinekvivalenter for ketobemidon/spasmolytikum (N02AG02)
IF (varenr=266452 or varenr=266445 or varenr=497099) Ketobemidon.spasmolytikummng=5.
EXECUTE.

DO IF (varenr=496935).
RECODE Ketobemidon.spasmolytikummng (SYSMIS=10).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE
Ketobemidon.spasmolytikummngTotal=Ketobemidon.spasmolytikummng*ordinasjonantallddd.
EXECUTE.

IF (varenr=266452 or varenr=266445 or varenr=497099) Ketobemidon.spasmolytikumRATIO=1.
EXECUTE.

DO IF (varenr=496935).
RECODE Ketobemidon.spasmolytikumRATIO (SYSMIS=3).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE Ketobemidon.spasmolytikumMorf.Ekvi=Ketobemidon.spasmolytikumRATIO*
Ketobemidon.spasmolytikummngTotal.
EXECUTE.

*Utregning for morfinekvivalenter for kodein/paracetamol (N02AJ06)
IF (varenr=2979 or varenr=61935 or varenr=69302 or varenr=69310 or varenr=69328 or
varenr=69344 or varenr=69351 or varenr=89019 or varenr=110699 or varenr=129722 or
varenr=139820 or varenr=146953 or varenr=146964 or varenr=146975 or varenr=376910 or
varenr=386535 or varenr=411253 or varenr=453878 or varenr=487256 or varenr=502687 or
varenr=544080 or varenr=578419) Kodeinmg=90.
EXECUTE.

DO IF (varenr=112664 or varenr=112672 or varenr=112680 or varenr=112698 or varenr=112706
or varenr=116822 or varenr=116830 or varenr=119099 or varenr=119107 or varenr=189274 or
varenr=317630 or varenr=389353 or varenr=575381 or varenr=119115 or varenr=583526).
RECODE Kodeinmg (SYSMIS=120).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE KodeinmgTotal=Kodeinmg*ordinasjonantallddd.
EXECUTE.

COMPUTE KodeinMorf.Ekvi=KodeinmgTotal*0.05.
EXECUTE.

*Utregning av morfinekvivalenter for KodeinASA (N02AJ07)
IF (varenr=281998 or varenr=364873 or varenr=266619) KodeinASAmg=30.
EXECUTE.

COMPUTE KodeinASAmgTotal=KodeinASAmg*ordinasjonantallddd.
EXECUTE.

COMPUTE KodeinASAMorf.Ekvi=KodeinASAmgTotal*0.05.
EXECUTE.

*Utgregning av morfinekvivalenter for tramadol/Paracetamol (N02AJ13)
IF (varenr=187231 or varenr=378878 or varenr=410633 or varenr=588446)
Tramadol.Paracetamolmg=150.
EXECUTE.

COMPUTE Tramadol.ParacetamolmgTotal=Tramadol.Paracetamolmg*ordinasjonantallddd.
EXECUTE.

COMPUTE Tramadol.ParacetamolMorf.ekvi=Tramadol.ParacetamolmgTotal*0.1.
EXECUTE.

*Utgregning av morfinekvivalenter for tramadol (N02AX02)
IF (varenr=1873 or varenr=2336 or varenr=2353 or varenr=2361 or varenr=2372 or
varenr=2397 or varenr=2684 or varenr=3207 or varenr=3224 or varenr=3239 or varenr=3273 or
varenr=43733 or varenr=60387 or varenr=60396 or varenr=64095 or varenr=98655 or
varenr=132710 or varenr=155391 or varenr=160019 or varenr=160030 or varenr=182376 or
varenr=207350 or varenr=251808 or varenr=258325 or varenr=259684 or varenr=268109 or
varenr=384929 or varenr=406319 or varenr=452064 or varenr=469742 or varenr=469817 or
varenr=469866 or varenr=469874 or varenr=469890 or varenr=469932 or varenr=515700 or
varenr=563850 or varenr=586035 or varenr=596844 or varenr=3181 or varenr=3263 or
varenr=5146 or varenr=5193 or varenr=6295 or varenr=6560 or varenr=139394 or
varenr=139402 or varenr=233734 or varenr=267351 or varenr=559070 or varenr=559062 or
varenr=3262) Tramadolmg=300.
EXECUTE.

COMPUTE TramadolmgTotal=Tramadolmg*ordinasjonantallddd.
EXECUTE.

IF (varenr=1873 or varenr=2336 or varenr=2353 or varenr=2361 or varenr=2372 or
varenr=2397 or varenr=2684 or varenr=3207 or varenr=3224 or varenr=3239 or varenr=3273 or
varenr=43733 or varenr=60387 or varenr=60396 or varenr=64095 or varenr=98655 or
varenr=132710 or varenr=155391 or varenr=160019 or varenr=160030 or varenr=182376 or
varenr=207350 or varenr=251808 or varenr=258325 or varenr=259684 or varenr=384929 or
varenr=406319 or varenr=452064 or varenr=469742 or varenr=469817 or varenr=469866 or
varenr=469874 or varenr=469890 or varenr=469932 or varenr=515700 or varenr=563850 or
varenr=586035 or varenr=596844 or varenr=3181 or varenr=3263 or varenr=5146 or
varenr=5193 or varenr=6295 or varenr=6560 or varenr=139394 or varenr=139402 or
varenr=233734 or varenr=559062 or varenr=559070 or varenr=3262) TramadolRATIO=0.1.
EXECUTE.

DO IF (varenr=268109 or varenr=267351).
RECODE TramadolRATIO (SYSMIS=0.3).
END IF.
EXECUTE.

COMPUTE TramadolMorf.Ekvi=TramadolRATIO*TramadolmgTotal.
EXECUTE.

*Utgregning for morfinekvivalenter for tapentadol (N02AX06)
IF (varenr=94202 or varenr=94270 or varenr=94281 or varenr=94293 or varenr=94304 or
varenr=94327 or varenr=94338 or varenr=94349 or varenr=94361 or varenr=94372 or
varenr=94384) Tapentadolmg=400.
EXECUTE.

COMPUTE Tapentadolmgtotal=Tapentadolmg*ordinasjonantallddd.

EXECUTE.

COMPUTE TapentadolMorf.Ekvi=Tapentadolmgtotal * 0.1.
EXECUTE.

*Utregning for mg OMEQ:

RECODE MorfinMorf.Ekvi HydromorfonMorf.Ekvi OksykodonMorf.Ekvi DihydrokodeinMorf.Ekvi
Oksykodon.NaloksonMorf.Ekvi KetobemidonMorf.Ekvi PetidinMorf.Ekvi FentanylMorf.Ekvi
DekstropropoksyfenMorf.Ekvi DekstropropoksyfenKombMorf.Ekvi PentazocineMorf.Ekvi
BuprenorfinMorf.Ekvi Ketobemidon.spasmolytikumMorf.Ekvi KodeinMorf.Ekvi KodeinASAMorf.Ekvi
Tramadol.ParacetamolMorf.Ekvi TramadolMorf.Ekvi TapentadolMorf.Ekvi (SYSMIS=0).
EXECUTE.

COMPUTE

OMEQ=Oksykodon.NaloksonMorf.Ekvi+FentanylMorf.Ekvi+TapentadolMorf.Ekvi+TramadolMorf.Ekvi
+Tramadol.ParacetamolMorf.Ekvi+KodeinASAMorf.Ekvi+KodeinMorf.Ekvi+
Ketobemidon.spasmolytikumMorf.Ekvi+BuprenorfinMorf.Ekvi+PentazocineMorf.Ekvi+
DekstropropoksyfenKombMorf.Ekvi+DekstropropoksyfenMorf.Ekvi+PetidinMorf.Ekvi+Ketobemidon
Morf.Ekvi+DihydrokodeinMorf.Ekvi+OksykodonMorf.Ekvi+HydromorfonMorf.Ekvi+MorfinMorf.Ekvi.
EXECUTE.

