

Hva vet vi om bruken av opioider ved ikke-malign smerte?

Resultater fra studier basert på Reseptregisteret 2004–2014

Andreas Mellbye¹, Petter C. Borchgrevink^{1,2}, Svetlana Skurtveit^{3,4} og Olav Magnus S. Fredheim^{1,5}

1. Nasjonal kompetansetjeneste for sammensatte symptomtildelser, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Det medisinske fakultet, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim
2. Avdeling for smerte og sammensatte symptomtildelser, Klinikk for anestesi og akuttmedisin, St. Olavs Hospital, Trondheim
3. Avdeling for legemiddeldepidemiologi, Folkehelseinstituttet, Oslo
4. Senter for rus- og avhengighetsforskning, Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo
5. Palliativt senter, Akershus universitetssykehus, Oslo

SAMMENDRAG

Hensikt

De siste 20 årene har det vært økende aksept for at langvarig behandling med opioider kan være aktuelt for en liten andel av pasienter med langvarige ikke-maligne smertetilstander. Hensikten med artikkelen er å oppsummere hva forskning basert på data fra Reseptregisteret har lært oss om bruken av opioider for ikke-malign smerte i Norge.

Materiale og metode

Et systematisk litteratursøk identifiserte 26 artikler som fylte inklusjonskriteriene og studerte bruken av opioider ved ikke-maligne smertetilstander.

Resultater

Mens cirka 12 % av befolkningen mottar opioider årlig, er mindre enn 1 % regelmessige brukere av opioider. Etter en gradvis økning i perioden 1999–2009 har forskrivningen av opioider stabilisert seg de siste fem årene. Mindre enn hver tredje pasient som starter med regelmessig opioidbruk fortsetter bruken over tid. Flertallet av regelmessige opioidbrukere er også regelmessige brukere av benzodiazepiner eller z-hypnotika. Det store flertallet av pasienter som mottar opioider rapporterer om sterke smerter tross behandlingen, og har en høy forekomst av somatiske og psykiatriske sykdommer og sosioøkonomiske vansker.

Konklusjon

Funnene viser at forskrivning og bruk av opioider avviker fra norske retningslinjer. Dette gjelder særlig samtidig forskrivning av flere potensielt vanedannende legemidler, videreføring av behandling til tross for liten smertelindrende effekt og bruk av flere typer eller formuleringer av opioider samtidig.

HOVEDBUDSKAP

Tolv prosent av befolkningen mottar opioider årlig, mens én prosent av befolkningen regnes for å være regelmessige brukere hvorav flertallet avslutter behandlingen innen fem år.

Et flertall av regelmessige opioidbrukere er også regelmessige brukere av benzodiazepiner eller z-hypnotika, har en høy forekomst av psykiatriske sykdommer og sosioøkonomiske vanskeligheter og har rapportert sterke smerter tross behandlingen de mottar.

Bruken av opioider avviker fra norske retningslinjer når det gjelder samtidig forskrivning av flere potensielt vanedannende legemidler, videreføring av behandling tross liten effekt og bruk av flere typer opioider samtidig.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Mens opioider er en hjørnestein i behandlingen av kreftsmerte og postoperativ smerte, har bruk ved langvarig ikke-malign smerte vært omstridt, men økende i majoriteten av industrialiserte land de siste 20 årene. Behandlingen har vært omstridt i hovedsak grunnet et svakt evidensgrunnlag for langtids effekter samt faren for utviklingen av et problematisk bruk, avhengighetssyndrom og andre alvorlige komplikasjoner (1).

Siden nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret) ble opprettet i 2004 har registeret mottatt informasjon om alle reseptutleveringer fra alle apotek i Norge. Data fra Reseptregisteret har de siste ti årene blitt brukt i en rekke artikler og rapporter som omhandler bruk av opioider i Norge og

dannet et erfaringsgrunnlag blant annet for Helsedirektoratets nye retningslinjer for forskrivning av opioider ved ikke-kreftrelaterte smertetilstander og nasjonal faglig veileder for forskrivning av vanedannende legemidler (2). Hensikten med artikkelen er å oppsummere denne forskningen. Følgende forskningsspørsmål vil bli belyst: 1) Har vi et økende bruk av opioider mot langvarig ikke-malign smerte i Norge? 2) Hva kjennetegner pasienter som bruker opioider regelmessig mot ikke-malign smerte? 3) Hva er varigheten av behandling med opioider mot ikke-malign smerte? 4) I hvilken utstrekning benyttes andre vanedannende medikamenter? 5) Hva er risikoen og hvilke risikofaktorer har vi for utvikling av et problematisk opioidbruk?

MATERIALE OG METODE

Reseptregisteret inneholder informasjon om alle reseptbelagte legemidler som er forskrevet og utlevert til hjemmeboende enkeltpersoner siden 1. januar 2004. Når det gjelder pasienter som er innlagt på sykehus eller sykehjem, samler registeret kun inn aggregerte data på institusjons- eller avdelingsnivå og ikke på individnivå. Et søk etter artikler publisert frem til og med 1. november 2014 ble gjennomført i PubMed. Ord benyttet i søkestrengen var: opioids, Norway, Norwegian Prescription Database, addictive drugs, addiction, benzodiazepines, z-hypnotics og analgesics. I tillegg ble en samlet liste med kjente artikler knyttet til bruken av vanedannende legemidler i Norge (3) gjennomgått for å sikre inklusjon av artikler i ikke-indekserte tidsskrifter (4–6). Vi inkluderte artikler basert på data fra Reseptregisteret vedørende forskrivning og bruk av opioider i behandlingen av ikke-maligne smertetilstander i Norge. Eksklusjonskriterier var artikler som omtalte

Tabell 1. Inkluderte studier i oversiktsartikkelen som omhandler bruken av opioider for ikke-malign smerte basert på data fra Reseptregisteret.

Forfattere	År	Titel	Data-materiale	Formål
Skurtveit S et al.	2008	Benzodiazepine use in all alcohol consumers predicts use of opioids in patients 20 years later—a follow-up study of 13,390 men and women aged 40-42 years.	2004–06	Studere sammenhengen mellom tidligere bruk av benzodiazepiner og senere opioidbruk blant alkoholbrukere mellom 40–42 år.
Bachs L et al.	2008	Repeated dispensing of codeine is associated with high consumption of benzodiazepines.	2006	Studere sammenhengen mellom gjentatt forskrivning av kodein og forskrevne mengder av benzodiazepiner.
Fredheim O et al.	2009	Prescription pattern of codeine for non-malignant pain. A pharmacoepidemiological study from the Norwegian Prescription Database.	2005	Studere forskrivning av kodein for ikke-malign smerte og komedisinering med benzodiazepiner og z-hypnotika.
Skurtveit S et al.	2009	Introduction of low dose transdermal buprenorphine – did it influence use of potentially addictive drugs in chronic non-malignant pain patients?	2004–06	Studere sammenhengen mellom forskrivning av buprenorfin plaster og andel opioidbrukere som komedisinerer med benzodiazepiner eller z-hypnotika.
Hartz I et al.	2009	Social inequalities in use of potentially addictive drugs in Norway – use among disability pensioners.	2004–07	Studere sosiale kjennetegn ved brukere av opioider, benzodiazepiner og z-hypnotika blant uføretrygdede.
Skurtveit S et al.	2010	Benzodiazepines Predict Use of Opioids – A Follow-Up Study of 17,074 Men and Women.	2004–07	Studere sammenhengen mellom tidligere bruk av benzodiazepiner og senere opioidbruk.
Fredheim O et al.	2010	Increasing use of opioids from 2004 to 2007 – Pharmacoepidemiological data from a complete national prescription database in Norway.	2004–07	Studere utviklingen i forskrivningen av opioider for ikke-maligne smertetilstander.
Skurtveit S et al.	2010	Nicotine dependence predicts repeated use of prescribed opioids. Prospective population-based cohort study.	2004–07	Studere sammenhengen mellom nikotinvhengighet og senere gjentatt opioidbruk.
Fredheim O et al.	2010	Prescriptions of opioids to children and adolescents; a study from a national prescription database in Norway.	2004–07	Studere forskrivning av opioider for ikke-malign smerte til barn og unge under 18 år.
Fredheim O et al.	2011	Opioid switching to methadone: a pharmacoepidemiological study from a national prescription database.	2004–09	Studere andelen som fortsetter å benytte metadon for ikke-maligne smertetilstander etter et bytte fra andre sterke opioider.
Handal M et al.	2011	Use of prescribed opioid analgesics and co-medication with benzodiazepines in women before, during, and after pregnancy: a population-based cohort study.	2004–09	Studere bruk av opioider og benzodiazepiner blant kvinner før, under og etter graviditet.
Log T et al.	2011	The association between smoking and subsequent repeated use of prescribed opioids among adolescents and young adults – a population-based cohort study.	2004–08	Studere sammenhengen mellom røyking og senere gjentatt opioidbruk for ikke-malign smerte blant barn og unge under 18 år.
Skurtveit S et al.	2011	To what extent does a cohort of new users of weak opioids develop persistent or probable problematic opioid use?	2005–08	Studere andelen av nye brukere av kodein som utvikler langvarig opioidbruk og et mulig problematisk opioidbruk.
Hartz I et al.	2011	Langtidsbruk av benzodiazepiner i kombinasjon med opioider og z-hypnotika blant uføretrygdede i Norge.	2004–07	Studere samtidig forskrivning av opioider, benzodiazepiner og z-hypnotika blant uføretrygdede mellom 25 og 61 år.
Nordbø A et al.	2012	Low-dose transdermal buprenorphine – long-term use and co-medication with other potentially addictive drugs.	2005–08	Studere andelen av nye brukere av buprenorfinplaster som utvikler et langvarig bruk og hvor mange som komedisinerer med benzodiazepiner.
Neutel CI et al.	2012	Polypharmacy of potentially addictive medication in the older persons-quantifying usage.	2008	Studere andelen av eldre mellom 70–89 år som blir forskrevet både opioider, benzodiazepiner og z-hypnotika.
Pedersen L et al.	2012	Analgetika med refusjon ved kroniske smerter.	2009–10	Studere hvor mange som fikk analgetika på blåresept, hvilke analgetika som ble forskrevet og om forskrivningen var i tråd med nasjonale retningslinjer.
Mellbye A et al.	2012	Concomitant medication among persistent opioid users with chronic non-malignant pain.	2008–10	Studere samtidig forskrivning av benzodiazepiner og z-hypnotika blant regelmessige brukere av opioider for ikke-malign smerte i 2008.
Svendsen K et al.	2012	Differential patterns of opioid use: Defining persistent opioid use in a prescription database.	2004–08	Generere tre ulike definisjoner av regelmessig bruk av opioider for ikke-malign smerte.
Stene L et al.	2012	Intimate partner violence and prescription of potentially addictive drugs: prospective cohort study of women in the Oslo Health Study.	2004–09	Studere sammenhengen mellom partnervold og senere bruk av opioider, benzodiazepiner og z-hypnotika.
Log T et al.	2013	The association between prescribed opioid use for mothers and children: a record-linkage study.	2004–09	Studere sammenhengen mellom forskrivning av opioider og sosioøkonomiske faktorer hos mødre og forskrivning av opioider til deres barn i perioden 2004–2009.
Fredheim O et al.	2013	A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for nonmalignant pain: A study from the Norwegian Prescription Database.	2004–11	Studere varighet av behandling med sterke opioider, doseendringer av opioider, benzodiazepiner og z-hypnotika over tid ved langvarig behandling.
Neutel CI et al.	2013	Multiple prescribers in older frequent opioid users – does it mean abuse?	2008	Vurdere hvorvidt antall forskrivere en pasient har benyttet kan være en indikator for misbruk av opioider.
Fredheim O et al.	2014	Chronic pain and use of opioids: a population based pharmacoepidemiological study from the Norwegian prescription database and the Nord-Trøndelag health study	2005–11	Studere hvilken andel av pasienter som rapporterer kroniske smerter som benytter opioider og hvilke faktorer som er assosiert med regelmessig opioidbruk.
Mellbye A et al.	2014	Co-morbidity in persistent opioid users with chronic non-malignant pain in Norway.	2009–11	Studere forekomsten av komorbide lidelser blant regelmessige brukere av opioider.
Svendsen K et al.	2014	Persistent opioid use and socio-economic factors: a population-based study in Norway.	2005–06	Studere sammenhengen mellom sosioøkonomiske variabler og regelmessig opioidbruk fire år senere.

Tabell 2. Ekskluderte artikler vedrørende opioidbruk i Norge basert på data fra Reseptregisteret.

Forfattere	År	Tittel
Studier som ikke skiller mellom forskrivning av opioider ved malign og ikke-malign smerte		
Engeland A et al.	2007	Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study.
Amundsen M et al.	2010	Use of psychotropic drugs and analgesics among users of antiobesity drugs – a population based study.
Winther R et al.	2011	Legemiddelshopping av vanedannende medikamenter i Norge.
Log T et al.	2011	Dispensing of prescribed analgesics in Norway among young people with foreign- or Norwegian-born parents.
Bramness J et al.	2012	Effect of withdrawal of carisoprodol on use of other prescribed drugs with abuse potential.
Bramness J et al.	2012	An increased risk of motor vehicle accidents after prescription of methadone.
Neutel CI et al.	2013	Trends in prescription of strong opioids for 41–80 year old Norwegians, 2005–2010.
Skollerud L et al.	2014	Laxative prescriptions to cancer outpatients receiving opioids: A study from the Norwegian prescription database.
Kann I et al.	2014	Prescription of addictive and non-addictive drugs to home-dwelling elderly.
Studier som omhandler pasienter som mottar substitusjonsbehandling for opioidavhengighet		
Bramness J et al.	2007	Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway.
Fredheim O et al.	2011	Prescription of analgesics to patients in opioid maintenance therapy: a pharmacoepidemiological study.
Karlstad Ø et al.	2014	Prescribing of drugs for attention-deficit hyperactivity disorder in opioid maintenance treatment patients in Norway.

bruken av opioider ved substitusjonsbehandling og artikler som ikke skilte mellom bruken av opioider mot maligne og ikke-maligne smertetilstander. I alt ble 38 aktuelle artikler identifisert (tabell 1 og 2). Etter å ha lest sammendraget ble 12 av artiklene ekskludert på bakgrunn av at de omhandlet substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet eller ikke presenterte spesifikke data for bruk av opioider ved ikke-maligne smertetilstander (tabell 2). I alt ble 26 artikler inkludert og gjennomlest i fulltekst (tabell 1) (4–30). Data fra Folkehelseinstituttets rapport «Bruk av vanedannende legemidler i Norge 2005–2013» ble også hentet inn til sammenlikning og oversikt over utviklingen (3).

Begrep og definisjoner

Svake og sterke opioider brukes til behandling av henholdsvis moderate og sterke smerter og inkluderer de svake opioidene kodein og tramadol samt de sterke naturlige eller syntetiske fremstilte opioidene; buprenorfin, fentanyl, ketobemidon, metadon, morfin, oksykodon, petidin og tapentadol (2). Et flertall av de gjennomgåtte studiene har studert forbruket av opioider samlet (sterke og svake), mens enkelte presenterer

separate data for de to gruppene, eller har konsentrert seg om bruk av et enkelt opioid eller svake og sterke opioider alene.

I de gjennomgåtte studiene har det blitt benyttet flere metoder og begrep for å identifisere og definere en langvarig smertetilstand og regelmessig og langvarig bruk av opioider. Begrepet langvarig smerte defineres i Norge vanligst som kontinuerlig eller stadig tilbakevendende smerte som har vart over et halvt år (2). I flertallet av artiklene har man tatt utgangspunkt i at det ikke finnes andre indikasjoner for langvarig bruk av opioider enn smerte når man har ekskludert kreftpasienter og pasienter som mottar substitusjonsbehandling for opioidavhengighet, og at mottakerne kan antas å ha langvarig ikke-malign smerte. To nyere studier har benyttet blåreseptordningens refusjonspunkt – 71 for kroniske, sterke smerter eller selvrapporterte data på smerteintensitet og varighet fra folkehelseundersøkelser til å definere pasienter med langvarig ikke-malign smerte (20, 25). Regelmessig bruk av opioider er i majoriteten av studiene definert ut fra at brukerne har mottatt en årlig mengde av opioider tilsvarende 100 definerte døgn-doser eller mer fordelt på flere resepter.

I de studier som har presentert data for langvarig bruk av opioider har dette blitt definert som å ha et regelmessig bruk over en periode varierende fra minimum fem måneder til mer enn to etterfølgende år fra første registrerte opioidresept i den aktuelle studieperioden. Tilsvarende definisjoner er i flere av studiene og blitt benyttet for å identifisere regelmessig og langvarig bruk av benzodiazepiner og z-hypnotika.

RESULTATER

Utvikling og forekomst av opioidbehandling i Norge

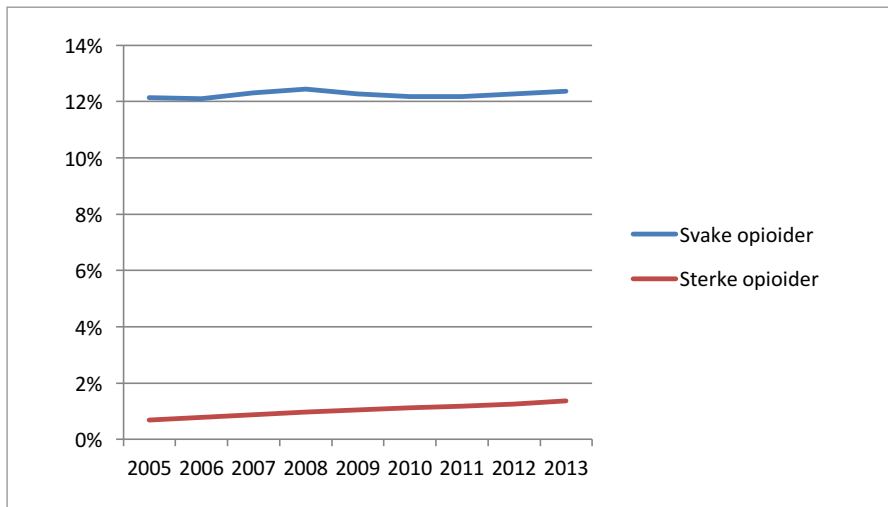
Fem av de inkluderte studiene har undersøkt forekomsten av opioidbruk ved langvarige smertetilstander i Norge i tidsperioden 2004–2011 (tabell 1). Antallet personer som årlig mottok minst en utlevering av et opioid for ikke-maligne smertetilstander i denne perioden økte fra 2004 til 2007 med åtte prosent fra omtrent 420 000 til 456 000 personer, som tilsvarer 13 % av den voksne befolkningen (figur 1) (11). Samlet sett har andelen brukere av svake opioider vært stabil i perioden 2005–2013 for alle aldersgrupper (figur 1), mens antall brukere av sterke opioider ble doblet fra 24 000 i 2005 til 54 500 brukere i 2013 (figur 1) (3). Ettårsprevalensen av opioidbruk blant barn og ungdom var i 2007, 0,8 %. De aller fleste, 95 %, av barn og ungdom som mottok opioider i 2007, mottok kun en årlig resept (15).

Vedrørende den totale bruken av opioider for ikke-maligne smertetilstander, domineres den av kortvarig bruk av kodein og tramadol, trolig for akutte smertetilstander (11). Tramadol og kodeinholdige legemidler utgjorde til sammen 73 % av det totale forskrevne volumet av opioider i 2012 (3). Blant sterke opioider domineres bruken av oksykodon, hvor antallet brukere er nær tredoblet i perioden fra 2005 til 2013 (3).

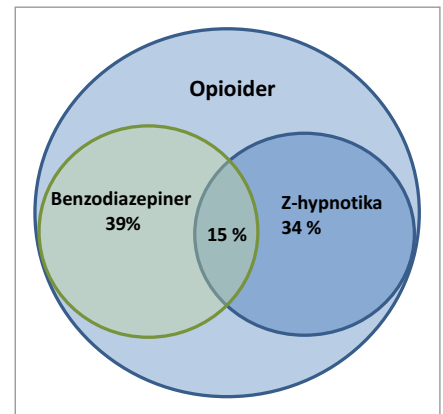
Når det gjelder regelmessig bruk av opioider, mottok i 2005 nær 1 % av befolkningen opioider i mengder som tilsvarer bruk i minst halvparten av årets dager og i mengder tilsvarende minst to tabletter Paralgin forte® per dag (27). I 2005 ble 0,16 % av befolkningen forskrevet en årlig mengde tilsvarende et regelmessig daglig bruk av åtte kodein-paracetamol-tabletter eller 50 mg morfintabletter (27).

Kjennetegn ved brukere av opioider i Norge

I fem studier har man studert kjennetegn ved regelmessige brukere av opioider i Norge (7, 8, 25, 27, 28). Man finner en overvekt av kvinner (63 %) og middelaldrende personer (gjennomsnittsalder 60



Figur 1. Utviklingen i andelen brukere av svake og sterke opioider blant den voksne norske befolkning (18 år og eldre). Data fra Reseptregisteret (3).



Figur 2. Samtidig forskrivning av opioider, benzodiazepiner og z-hypnotika blant regelmessige opioidbrukere i Norge i 2008. Regelmessige brukere av benzodiazepiner utgjorde 39 %, 34 % brukte også z-hypnotika, og 15 % brukte begge legemiddelgruppene. Andelen som kun brukte opioider utgjorde 27 % (8).

år), og 35 % av de regelmessige brukerne var i 2005 65 år eller eldre (27). En studie undersøkte komorbiditet og viste en 40 % høyere forekomst av legemiddelbehandling for tre eller flere somatiske eller psykiatriske lidelser blant regelmessige opioidbrukere sammenliknet med normalbefolkningen i 2010 (7). En studie som koblet data fra HUNT-3-undersøkelsen med Reseptregisteret for perioden 2005 til 2011, viste at tre av fire pasienter rapporterte sterke til svært sterke smerter til tross for at de mottok regelmessig behandling med opioider (25). Den samme studien viste også at regelmessige opioidbrukere som rapporterte langvarig smerte, hadde en høyere forekomst av røyking, utførte mindre fysisk aktivitet på fritiden, brukte større mengder benzodiazepiner og rapporterte høyere nivåer av angst og depresjon sammenliknet med deltakere som ikke rapporterte langvarig smerte (25). Videre viste studien at 85 % av individer med en selvrapportert langvarig smertetilstand ikke har mottatt opioider, mens 3 % benyttet opioider regelmessig (25).

En studie har fokusert på sosioøkonomiske faktorer assosiert med regelmessig opioidbruk i 2005 (28). Uførhet, arbeidsløshet, å være enslig samt det å ha et lavere inntekt og utdanningsnivå, var alle forbundet med et senere regelmessig opioidbruk. Sju studier har òg sett på enkeltfaktorer forbundet med bruk av opioider (9, 12–14, 21, 22, 28). Bruk av opioider er funnet assosiert med blant annet tidligere bruk av benzodiazepiner (9, 13), uførhet (6, 12, 28), lav sosioøkonomisk status (25, 28), daglig røyking (14) og partnervold (21). Blant yngre personer mellom 18–24 år, har man også

vist en høyere sannsynlighet for å motta fire eller flere opioidforskrivninger i perioden mellom 2004 og 2009, dersom deres mor også hadde blitt forskrevet mer enn 15 resepter i løpet av den samme perioden (22).

Varighet av opioidbehandling ved ikke-maligne smertetilstander

I fire av de inkluderte artiklene har man studert hvor lenge pasienter mottar behandling med opioider (17, 18, 23, 27). Blant nye brukere av sterke opioider i 2005 mottok 42 % en ny forskrivning innen 72 dager og ble definert som potensielle langvarige brukere (23). Kun 24 % av disse mottok opioider fem år senere. Blant nye brukere av buprenorfinplastre i perioden 2005–2008, mottok 44 % kun én forskrivning, mens 21 % fylte kriteriene for langvarig bruk (> 6 måneder) (18).

En studie av nye brukere av svake opioider i 2005 viste at andelen langvarige brukere er betydelig lavere enn for sterke opioider (17). Kun 7 % av nye brukere i 2005 tok ut en eller flere opioidresepter de etterfølgende tre årene. Blant pasienter med et etablert regelmessig bruk av opioider, uavhengig av type, er varigheten av behandlingen lengre. Svendsen og medforfattere fant at 68 % av de som var regelmessige brukere i 2005 også brukte opioider regelmessig de neste tre årene (27).

Samtidig forskrivning av andre vanedannende legemidler

Femten av artiklene har presentert data på samtidig bruk av opioider, benzodiazepiner og benzodiazepinliknende sovemedisin

(z-hypnotika) (4, 6, 8–10, 13, 16–21, 23, 25, 29). Samtidig bruk er vanlig blant regelmessige brukere av opioider (8, 18, 20, 29). Nærmere 58 % av regelmessige brukere av opioider i 2008 hadde også et regelmessig bruk av enten benzodiazepiner eller z-hypnotika, og 15 % et regelmessig bruk av alle tre legemiddelgruppene (figur 2) (8). En studie basert på data fra HUNT-3 og Reseptregisteret viste at blant pasienter med langvarig smerte og regelmessig opioidbruk i perioden 2006–2008 var det 25 % som brukte benzodiazepiner regelmessig, mens andelen bare var 2 % blant pasienter med langvarig smerte som ikke brukte opioider fast (25). Andre studier viser at forekomsten av samtidig bruk av benzodiazepiner er høyest blant pasienter som mottar høye doser av opioider (4, 10, 23, 29), bruker primært sterke opioider (17, 19, 23), er tidligere brukere av opioider eller benzodiazepiner (18, 23, 29), mottar opioider med refusjon (20) eller er uføre (12).

Risiko for utvikling av avhengighetssyndrom

To studier har vurdert i hvilken grad nye brukere av opioider utvikler et bruksmønster som kan indikere utviklingen av avhengighetssyndrom (23, 17). Av alle nye brukere av opioider i 2005 ble denne andelen vurdert til å være 0,01 % for svake opioider (17), og 3,8 % blant nye brukere av sterke opioider (23). Blant nye brukere av sterke opioider i 2005 var alder under 60 år og tidligere bruk av svake

opioider risikofaktorer for mulig utvikling av avhengighetssyndrom, mens det ikke ble funnet noen signifikant sammenheng med kjønn eller tidligere bruk av benzodiazepiner. Ingen studier presenterer prevalenstall for avhengighetssyndrom i befolkningen.

DISKUSJON

Norske studier av opioidbruk frem til 2006 har vært begrenset til salgstall eller mindre tverrsnittundersøkelser med selvrapportert medikamentbruk. De siste ti årene har det blitt publisert flere artikler basert på data fra Reseptregisteret, alene eller koblet med andre sentrale helseregistre. Vi har identifisert 26 publiserte artikler som har bidratt til en økt kunnskap om forskrivningspraksis og bruk av opioider i Norge.

Ved en gjennomgang og sammenlikning av reseptregisterstudier er det viktig å være klar over særskilte utfordringer og forskjeller knyttet til ulike legemiddelgrupper og behandlingsformer. For smertebehandling generelt og spesielt bruken av opioider, kjenner man eksempelvis ikke til om de pasienter som har fått utlevert ulike legemidler eller formuleringer bruker de disse samtidig, om de har gjennomført et bytte av behandling eller om de veksler mellom å benytte to ulike opioider. Potensforskjellene mellom de ulike opioidene gjør det òg vanskelig å studere og sammenlikne pasienters totalforbruk av opioider over en periode. Det er òg vanskelig å skulle definere hvilken type av forbruksmønster eller behandlingsvarighet som skulle tilsvare et regelmessig eller langvarig opioidbruk. I de presen-

terte studiene har det blitt benyttet flere ulike metoder for å definere disse begrepene. Studiene har òg et spenn i hvilke tidsperioder datamaterialet er hentet fra, hvor lenge pasientene er fulgt i tid og hvilke metoder som er blitt benyttet for å ekskludere pasienter som mottar opioider i ledd av kreft- eller substitusjonsbehandling. Observerte endringer eller forskjeller i forskrivning mellom de presenterte studiene kan derfor påvirkes av flere faktorer, som metodiske forskjeller eller endring av markedsførte preparater og forskrivningspraksis eller demografiske endringer over tid. Siden 2004 har det blitt arbeidet med å utvikle farmakoepidemiologiske metoder for å håndtere utfordringene knyttet til studier av opioider (27, 30). For å lette presentasjon og sammenlikning av data fremstår det derfor fornuftig at fremtidige studier av opioidbehandling i Norge i hovedregel bør basere seg på disse metodene. Ved å i en større grad kunne koble datamateriale fra Reseptregisteret med andre statistiske databaser med klinisk eller sosioøkonomisk informasjon, vil man i fremtiden sikre en mer konsistent metode for analyse og sammenlikning av data og belyse nye sider ved både brukere og bruken av opioider i Norge.

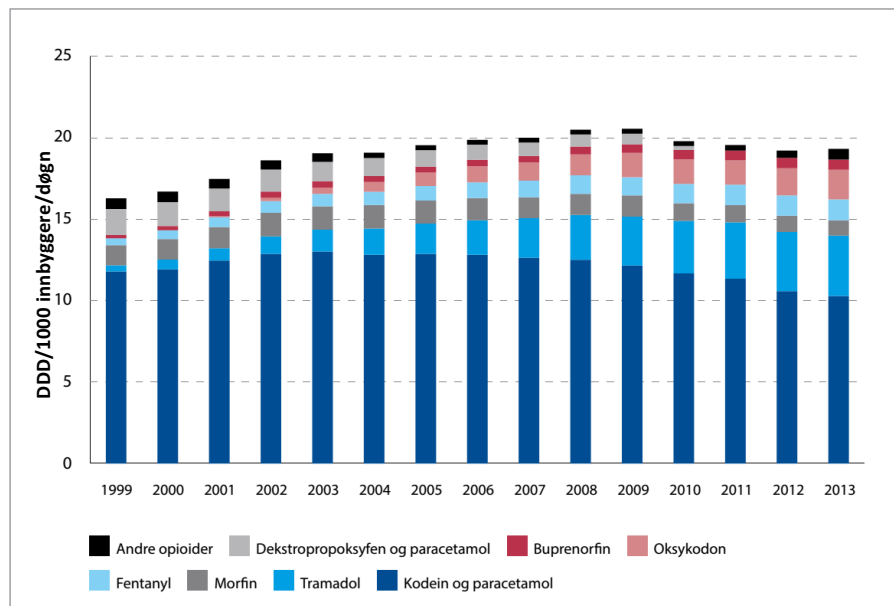
Det har vært en økende aksept for strukturert behandling med opioider av pasienter med langvarige smertetilstander i Norge, og de siste 15 årene har forskrivningen av opioider vært stigende (11). Den økende forskrivningen av opioider skyldes i stor grad bruken av sterke opioider, men ser ut til å ha stabilisert seg de siste fem

årene (3). Rundt 1 % av den voksne befolkning har et regelmessig bruk av opioider over tid. Tatt i betraktning en anslått forekomst av langvarige smertetilstander i befolkningen på nærmere 30 %, er dette en lav andel (31). Sammenlikner man forskrivningen av opioider for ikke-malign smerte i Norge med andre nasjoner, ser man relativt små forskjeller mellom Norge og de fire øvrige nordiske land (3). Spesielt regelmessig og langvarig bruk ser ut til å være betydelig lavere enn i USA, hvor nærmere 3 % av den voksne befolkningen regnes for å ha et regelmessig bruk av opioider. Andelen av brukere som utvikler et avhengighetssyndrom er òg regnet for å være betydelig høyere i USA (1, 33).

Sammenlikner man norske pasienter som benytter opioider regelmessig med den øvrige jevnaldrende befolkning, ser man at både sosioøkonomiske og helse relaterte faktorer er forbundet med et regelmessig bruk av opioider. Disse pasientene har ofte en høyere forekomst av både somatiske og spesielt psykiatriske lidelser, de har et lavere utdanning og inntektsnivå, er oftere arbeidsledige eller uføre og utfører mindre fysisk aktivitet på fritiden. Basert på de gjennomgåtte studiene er det ikke mulig å fastslå i hvilken grad eksempelvis uførepensjon predikerer vedvarende opioidbruk. Det kan likevel spekuleres i om intervensjoner rettet mot noen av de faktorene som er identifisert i studier så langt, eksempelvis fysisk aktivitet og yrkesdeltakelse, kan redusere fremtidig vedvarende opioidbruk.

Kun hver fjerde pasient som starter opp behandling med sterke opioider fortsetter denne behandlingen gjennom en femårsperiode (23). Selv for antatt langvarige smertetilstander viser dette i samsvar med kliniske studier at varigheten av opioidbehandling oftest er kort, vanligvis grunnet en relativt dårlig effekt og betydelige bivirkninger (32). Resultatene fra en koblingsstudie mellom HUNT og Reseptregisteret tyder på at mange fortsetter med opioider til tross for intense eller meget intense smerter / manglende effekt (25). Dette illustrerer at det er viktig at pasienter med behov for langvarig opioidbehandling bør tilbys behandling med et fokus utover medikamentell behandling alene, samt en tett oppfølging og evaluering av behandlingen etter oppstart.

Ved oppstart av opioidbehandling bør man avklare hva som skal være kriteriene for fast bruk, og for å minimere risikoen for utviklingen av et avhengighetssyndrom må man avslutte behandlingen dersom man ikke når disse målene. Selv om diagnosen avhengighetssyndrom må basere seg på observasjon av atferdsmønstre, kan



Figur 3. Salg av opioider i Norge 1999–2013 angitt i DDD/1000 innbyggere/døgn. Grossistdata.

reseptregisterstudier si noe om hvorvidt bruken av opioider i Norge avviker fra offisielle anbefalinger for forebygging av slik avhengighet. Av de pasientene som benytter opioider fast er det òg kun et mindretall som mottar refusjon på blå resept (20). En pasient som ikke fyller vilkårene for refusjon på blå resept bør ikke behandles fast med opioider. Den lave andelen av pasienter som mottar refusjon for langvarig opioidbruk kan derfor tyde på at en del av den regelmessige bruken av opioider faller utenfor anbefalt behandling (20). Bruksmønsteret som er observert i flere av de gjennomgatte studiene, med høy forekomst av komedisinering med andre vanedannende legemidler, høy forekomst av psykiatrisk komorbiditet, bruk av flere typer opioidtabletter samtidig og behandling som kontinueres til tross for svært begrenset smertelindring, tyder òg på at mange mottar behandling med begrenset effekt som samtidig innebærer økt risiko for å utvikle et avhengighetssyndrom. Funnene viser dessuten at forskrivning og bruk av opioider i Norge avviker fra Helsedirektoratets nye retningslinjer for forskrivning av opioider ved ikke-kreftrelaterte smertetilstander (2).

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

- Sullivan MD, Howe CQ. Opioid Therapy for Chronic Pain in the US: promises and perils. *Pain* 2013; 154: 594–100.
- Veileder: Bruk av opioider ved langvarig ikke-kreftrelaterte smerter. Helsedirektoratet. 2014.
- Bruk av vanedannende legemidler i Norge. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2014.
- Bachs LC, Bramness JG, Engeland A et al. Repeated dispensing of codeine is associated with high consumption of benzodiazepines. *Nor Epidemiol* 2008; 18: 185–90.
- Log T, Hartz I, Handal M et al. The association between smoking and subsequent repeated use of prescribed opioids among adolescents and young adults — a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 90–8.
- Hartz I, Tverdal A, Skurtveit S. Langtidsbruk av benzodiazepiner i kombinasjon med opioider og z-hypnotika blant uføretrygdede i Norge. *Norsk Farmaceutisk Tidsskrift* 2011; 4: 24–8.
- Mellbye A, Karlstad O, Skurtveit S et al. Comorbidity in persistent opioid users with chronic non-malignant pain in Norway. *Eur J Pain* 2014; 18: 1083–93.
- Mellbye A, Svendsen K, Borchgrevink PC et al. Concomitant medication among persistent opioid users with chronic non-malignant pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 1267–76.
- Skurtveit S, Furu K, Bramness JG et al. Benzodiazepine use in all alcohol consumers predicts use of opioids in patients 20 years later — a follow-up study of 13,390 men and women aged 40–42 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 926–33.
- Fredheim OMS, Skurtveit S, Moroz A et al. Prescription pattern of codeine for non-malignant pain: a pharmacoepidemiological study from

the Norwegian Prescription Database. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 3: 627–33.

- Fredheim OMS, Skurtveit S, Breivik H et al. Increasing use of opioids from 2004 to 2007 — Pharmacoepidemiological data from a complete national prescription database in Norway. *Eur J Pain* 2010; 14: 289–94.
- Hartz I, Tverdal A, Skurtveit S. Social inequalities in use of potentially addictive drugs in Norway — use among disability pensioners. *Nor Epidemiol* 2009; 19: 209–18.
- Skurtveit S, Furu K, Bramness JG et al. Benzodiazepines Predict Use of Opioids — A Follow-Up Study of 17,074 Men and Women. *Pain Med* 2010; 11: 805–14.
- Skurtveit S, Furu K, Selmer R et al. Nicotine dependence predicts repeated use of prescribed opioids. Prospective population-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2010; 20: 890–7.
- Fredheim OMS et al. Prescriptions of opioids to children and adolescents; a study from a national prescription database in Norway. *Paediatr Anaesth* 2010; 20: 537–44.
- Handal M, Engeland A, Rønning M et al. Use of prescribed opioid analgesics and co-medication with benzodiazepines in women before, during, and after pregnancy: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 953–60.
- Skurtveit S, Furu K, Borchgrevink P et al. To what extent does a cohort of new users of weak opioids develop persistent or probable problematic opioid use? *Pain* 2011; 152: 1555–61.
- Nordbø A, Skurtveit S, Borchgrevink PC et al. Low-dose transdermal buprenorphine — long-term use and co-medication with other potentially addictive drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 88–94.
- Neutel CI, Skurtveit S, Berg C et al. Polypharmacy of potentially addictive medication in the older persons — quantifying usage. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 199–206.
- Pedersen L, Hansen AB, Svendsen K et al. Analgetika med refusjon ved kroniske smerter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2012; 132: 2489–93.
- Stene LE, Dyb G, Tverdal A et al. Intimate partner violence and prescription of potentially addictive drugs: prospective cohort study of women in the Oslo Health Study. *BMJ Open* 2012; 2: e000614.
- Log T, Skurtveit S, Selmer R et al. The association between prescribed opioid use for mothers and children: a record-linkage study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 111–8.
- Fredheim OMS, Borchgrevink PC, Mahic M et al. A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for nonmalignant pain: A study from the Norwegian Prescription Database. *Pain* 2013; 154: 2487–93.
- Neutel CI, Skurtveit S, Berg C et al. Multiple prescribers in older frequent opioid users — does it mean abuse? *J Popul Ther Clin Pharmacol*; 20: 397–405.
- Fredheim OMS, Mahic M, Skurtveit S et al. 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: 1213–21.
- Fredheim OMS, Moksnes K, Borchgrevink PC et al. Opioid switching to methadone: a pharmacoepidemiological study from a national prescription database. *Palliat Med* 2011; 26: 804–12.
- Svendsen K, Skurtveit S, Romundstad P et al. Differential patterns of opioid use: Defining persistent opioid use in a prescription database. *Eur J Pain* 2012; 16: 359–69.
- Svendsen K, Fredheim OMS, Romundstad P et al. Persistent opioid use and socio-economic factors: a population-based study in Norway. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 437–45.

- Skurtveit S, Furu K, Kaasa S et al. Introduction of low dose transdermal buprenorphine — did it influence use of potentially addictive drugs in chronic non-malignant pain patients? *Eur J Pain* 2009; 13: 949–53.
- Svendsen K, Borchgrevink P, Fredheim OMS et al. 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. *Palliat Med* 2011; 25: 725–32.
- Landmark T, Romundstad P, Dale O et al. Estimating the prevalence of chronic pain: validation of recall against longitudinal reporting (the HUNT pain study). *Pain* 2012; 153: 1368–73.
- Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR et al. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 214–28.
- Fishbain DA, Cole B, Lewis J et al. What Percentage of Chronic Nonmalignant Pain Patients Exposed to Chronic Opioid Analgesic Therapy Develop Abuse/Addiction and/or Aberrant Drug-Related Behaviors? A Structured Evidence-Based Review. *Pain Med* 2008; 9: 444–59.

Manuskriptet ble mottatt 29. juli 2015 og godkjent 14. desember 2015.

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Opioid treatment for chronic non-malignant pain in Norway: Results from the Norwegian Prescription Database

Aim

To review what we know about the use of opioids for chronic non-malignant pain (CNMP) in Norway based on results from studies analyzing data from the Norwegian Prescription Database (NorPD).

Methods

A systematic review was conducted. The search identified 26 papers studying the use of opioids for CNMP based on material from the NorPD.

Results

Twelve percent of the Norwegian population receives opioids annually, with less than 1% receiving opioids regularly. After a gradual increasing use during the period of 1999–2009, the use of opioids has stabilized during the last five years. Less than 1/3 of the regular opioid users continue into long-term use and a majority of the patients report strong pain despite having a regular use of opioids. 58% of regular users of opioids also receive regular treatment with benzodiazepines or z-hypnotics.

Conclusion

The use of opioids for CNMP in Norway is not in accordance with current guidelines. This concerns in particular the concomitant use of other addictive drugs, continuation of therapy despite lack of effect and the simultaneous use of different opioids.