

Masteroppgave i Samfunnsfarmasi for graden Master i farmasi

**BRUK AV OPIOIDANALGETIKA HOS
BARN OG UNGE SOM IKKE HAR KREFT**

Reseptregisteret 2004 – 2007



**Wenche Olsen
2008**

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

Innholdsfortegnelse

Forord	5
Abstract	7
Sammendrag	9
Forkortelser og definisjoner	11
1 Innledning.....	13
1.1 Bakgrunn	13
1.2 Epidemiologiske studier på opiat bruk	14
1.3 Farmakologi	16
1.3.1 Endogene opioider.....	16
1.3.2 Virkningsmekanisme - Opioider	16
1.3.3 Opioidreseptorer.....	17
1.3.4 Opioid egenskaper	17
1.3.5 Farmakokinetikk.....	18
1.3.6 Effekt av reseptor stimulering	20
1.4 Toleranseutvikling, avhengighet og misbruk	22
1.4.1 Avhengighet	22
1.4.2 Toleranse	23
1.4.3 Misbruk	23
1.4.4 Abstinens.....	24
1.4.5 Genetisk predisposisjon eller beskyttende faktor	25
1.5 Barn / Unge og legemidler	26
1.6 Smerte.....	28
1.6.1 Smerte hos nyfødte.....	28
1.6.2 Vurdering av smerte hos barn	29
1.6.3 Klassifisering av smerter	29
1.6.4 Behandling	30
1.7 Terapi anbefalinger	31
1.7.1 Norge.....	31
1.7.2 Anbefalinger i andre land	33
1.7.3 Råd gitt ved bruk av opioider til barn	34
1.8 Ulike datakilder for farmakoepidemiologisk forskning	37
1.8.1 Norge.....	37
1.8.2 Individbaserte databaser i andre nordiske land	41
1.9 Etikk, tillatelse og personvern.....	43
1.10 Klassifisering av legemidler.....	45
1.10.1 ATC.....	45
1.10.2 Definert døgndose (DDD).....	45
2 Formål	47
3 Material og Metode	49
3.1 Datakilder	49
3.2 Utvalg	49
3.3 Studerte legemidler	52
3.4 Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner	54
3.5 Regresjonsanalyse	55
3.6 Analyseverktøy.....	55
3.7 Litteratursøk	55

4	Resultater.....	57
4.1	Prevalens opioidanalgetika (N02A) hos ikke-kreft pasienter	57
4.2	Innsidens – Opioidanalgetika N02A hos ikke-kreft pasienter	60
4.3	Forskrivningsmønster – opioidanalgetika N02A hos ikke-kreft pasienter.....	61
4.4	Forskrivers profesjon.....	63
4.5	Kombinasjon av Opioider og Benzodiazepiner/Karisoprodol	65
4.6	Langtidsbruk.....	67
4.7	Regresjonsanalyse	69
4.7.1	Risikofaktorer for fortsatt bruk av opioidanalgetika i 2006.....	69
4.7.2	Stratifisert analyse – Kjønn	70
4.7.3	Stratifisert analyse – alder	71
5	Diskusjon.....	72
5.1	Metodologiske forhold	72
5.1.1	Styrker og svakheter	72
5.2	Diskusjon av hovedfunn.....	74
5.2.1	Prevalens og innsidens	74
5.2.2	Forskriver	76
5.2.3	Kombinasjon med benzo/karisoprodol.....	76
5.2.4	Forlenget bruk	77
5.2.5	Fremtidig forskning.....	77
6	Konklusjon	78
7	Referanser.....	79
8	Appendiks.....	83

Forord

Studiet er utført i tilknytning til avdeling for legemiddelepidemiologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt og Avdeling for farmasi, Universitetet i Tromsø, i perioden oktober 2008 til mai 2009. Veiledere for oppgaven har vært Svetlana Skurtveit (seniorforsker ved Nasjonalt folkehelseinstitutt, professor II ved Institutt for farmasi Universitetet i Tromsø) og Tomas Log (stipendiat ved Universitetet i Tromsø).

Det er mange som skal ha takk for at jeg har klart å gjennomføre dette prosjektet:

Takk til Anna Moroz for lån av hovedfagsoppgave.

Takk til institutt for farmasi og Gunvor Solheims fond, Norsk farmaceutisk Selskaps Stipendfond, for økonomisk støtte. Det har gjort det mulig for meg å besøke Nasjonalt folkehelseinstitutt, der jeg fikk et lite innblikk i hverdagen til de som driver med epidemiologisk forskning ved instituttet.

En stor takk til Svetlana Skurtveit for hennes hjelp, oppmuntring og positive holdning til mitt arbeid og prosjektet. Ikke minst for veiledning med utformingen av oppgaven.

Takk til Tomas Log for kommentarer til oppgaven og for å ha utført en kjempejobb med korrekturlesing.

Takk til Olav Fredheim for innspill til mitt arbeid.

En stor takk til min kjære mamma som har gjort det økonomisk mulig for meg å fullføre dette siste studieåret og til mine herlige døtre som har sett så lite til meg dette året.

Tromsø, mai 2009

Wenche Olsen

Abstract

Background

In many countries there has been a tendency to increase the use of opioids over the last years. Until recently one did not know much about the use of opioids among persons under the age of 18. Increased use could be due to better treatment of pain among young people, or it could be caused by undesirable use. The use of opioid analgesics is normally connected to the treatment of cancer patients, but there is increasing use of opioid analgesics to non-cancer related pain.

Earlier one had to use the sales statistics from the wholesale dealer in order to describe the use of opioids in Norway. This data did not have any information at individual level. The Norwegian Prescription Database (NorPD), which was established in 2004, contains data that give an opportunity to describe the use of opioid analgesics at an individual-level.

Aim

To study the use of opioid analgesics among children and adolescents (0-17 year) with non-malignant pain in Norway in 2004-2007.

Material and methods

Data were retrieved from the Norwegian Prescription Database which contains information on all drugs prescribed (reimbursed or not) and dispensed at pharmacies to individual patients living outside institutions, i.e. ambulant care. It thereby covers the whole Norwegian population (approximately 4.7 million). The studied population is patients younger than 18 years, who were dispensed at least one opioid analgesics prescription during 2004-2007. Outcome measures were one-year periodic prevalence, incidence, amount dispensed in defined daily doses (DDD) per person per year and proportion of patients with possibly concurrent medication. Odds-ratios (OR) with belonging confidence interval (CI) were used as an effect measure in the regression analyses. SPSS 15.0 for Windows was applied for statistical analyses.

Results

One year periodic prevalence for the use of opioid analgesics among children and adolescents with non-cancer related pain, was 5,9 % in 2004 and 7,9 % in 2007. The number of new users increased from 6,2 % in 2004 to 7,4 % in 2007.

The prevalence and the incidence increase with age. It was highest for the boys among the youngest children, but after 10 years of age, there are more girls than boys that use opioids. Over 80 % of the children and adolescents receive only one prescription during a calendar year. About 90 % receive less than 20 DDD of opioid analgesics. Only 1 % get five or more prescription each year.

The adjusted regression analysis of factors associated with continued use of opioid analgesics the following years, identified three or more prescription as the strongest predictor OR = 5,8 (CI: 4,4-7,5).

Conclusions

The number of persons younger than 18 that has received at least one prescription for opioid analgesics for non-malign pain has increased during 2004-2007. Almost everyone receives only one prescription each year. The most used opioid analgesics are the weak ones, mainly codeine in combination with paracetamol, but the use of tramadol has also increased during this period.

Sammendrag

Bakgrunn

I mange land ser man økt forbruk av opioidanalgetika de siste årene. Til nå har man hatt lite kunnskap om bruksmønsteret hos pasienter under 18 år. Et økt forbruk kan skyldes at man er blitt flinkere til å behandle smerte hos barn og unge, eller det kan være snakk om et uønsket økt forbruk. Bruk av opioidanalgetika har gjerne vært forbundet med kreftbehandling, men man ser at en stadig større andel av forskrevet opioidanalgetika er til ikke-kreftrelaterte smerter.

Tidligere har man måtte bruke salgsstatistikk fra grossister når man skulle beskrive opioidbruken i Norge. Disse dataene har ikke kunne tilveiebringe informasjon på individnivå, noe som data fra reseptregisteret (NorPD), som ble opprettet i 2004, gir mulighet til.

Formål

Studerer bruk av opioidanalgetika hos personer under 18 år som ikke har kreft i Norge i perioden 2004-2007.

Materiale og Metode

Studien er basert på data fra Reseptregisteret (NorPD) som månedlig får data fra alle landets apotek på legemidler utlevert mot resept (både "hvite" og "blå"). Databasen inneholder data fra hele Norges befolkning på ca 4,7 millioner. Den studerte populasjonen var personer under 18 år som har mottatt minst en utlevering av opioidanalgetika i løpet av perioden 2004-2007. Resultatene er presentert med ettårsprevalens, insidens, mengde utlevert i definerte døgndoser (DDD) per person per år og andel pasienter med komedikasjon. I regresjonsanalysen er odds-ratio (OR) med tilhørende konfidensintervall (KI) brukt som effektmål.

Analysene ble utført ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS 15.0

Resultater

Ettårsprevalensen for bruk av opioidanalgetika blant personer under 18 med ikke-kreftrelaterte smerter har økt i perioden 2004-2007, fra 5,9 ‰ til 7,9 ‰. Antall nye brukere økte også i denne perioden, fra 6,2 ‰ i 2004 til 7,4 ‰ i 2007.

Prevalens og insidens øker med økt alder. I de laveste aldersgruppene er det en tendens til at gutter har høyere forbruk enn jenter, men fra omkring 10-års-alderen er jentenes forbruk høyere enn guttenes.

Over 80 % får kun en utlevering av opioidanalgetika i løpet av et kalenderår. Vel 90 % får utlevert under 20 DDD. Det er ca 1 % som får forskrevet 5 eller flere resepter.

Justert regresjonsanalyse for risikofaktorer for fortsatt bruk av opioidanalgetika etterfølgende år viser at det å få forskrevet 3 eller flere resepter er den sterkeste prediktoren OR = 5,8 (KI: 4,4-7,5)

Konklusjon

Det har vært en økning i antall personer under 18 år som får forskrevet opioidanalgetika til ikke-kreft relaterte smerter i perioden 2004-2007. De aller fleste får kun forskrevet en resept på opioider i løpet av et kalenderår. Det er de svake opioidene som brukes mest av den yngste delen av Norges befolkning, hovedsakelig kodein i kombinasjon med paracetamol, men bruken av tramadol har hatt en liten økning i denne perioden.

Forkortelser og definisjoner

ACTH	Hormon fra hypofysens forlapp med stimulerende effekt på binyrebarken.
ADH	Antidiuretisk hormon
Afferent	Som leder innover, spesielt brukt om nerver eller blodkar
Akson terminaler	Endepunkt på utløper som leder nerveimpulser ut fra en nervecelle
Akkumulere	Samle / hope opp
Analgesi	Opphevelse av smertefølelse
ATC	Anatomisk Terapeutisk Klassifikasjonssystem
BNF for children	British National Formulary for Children
β-LPH	β-lipotropin
Buccal	Hører til eller har med kinnet å gjøre
CNS	Sentralnervsystemet
DDD	Definert døgndose, DDD-versjon av 2007 ble bruk i denne studien
DRG	Et system som samler diagnoser i grupper for kostnads- og refusjonsberegning av pasienter, spesielt i sykehus.
Eufori	Opprømthet, løftet stemning pga. rusmiddel eller visse sykdommer
FHI	Folkehelseinstituttet
Hyperalgesi	Forhøyet følsomhet for smerte
Hypofysen	Hormonkjertel som danner et vedheng på undersiden av hjernen og som bl.a. påvirker vekts og kjønnsmodning.
Hypotalamus	Nervesentrum (under thalamus) for blant annet kroppstemperatur, søvn og væskebalanse
IASP	International Association for the Study of Pain
ICP	Internasjonal klassifisering av sykdommer versjon 10
ICPC	Internasjonal klassifisering av primærhelse koder
Indusere	Fremkalle, forårsake
KI	Konfidensintervall
Konjugere	Knytte sammen
Medulla	Marg
MDR-transportprotein	Multidrug Resistent transportprotein
N	Antall pasienter
NorPD	Norwegian Prescription Database (Reseptregisteret)

nucleus accumbens	Utgjør en del av basalgangliene og tilhører det limbiske system
NSAID	Ikke steroid antiinflammatorisk middel
Obstipasjon	Forstoppelse
OR	Odds ratio
Oralt	Hører til eller har med munnen å gjøre.
PAG	Periaqueductal grey matter – et område i hjernebroen som har forbindelse med hypothalamus
Parenteralt	Som går ved siden av mage-tarmkanalen, for eksempel når det gjelder tilførsel av legemiddel ved injeksjon eller infusjon.
Peptid	aminosyrekjede bundet sammen gjennom peptidbindinger
PDNJ	Pharmakoepidemiologic Prescription Database in Northern Jutland
Resept	Leges eller tannleges skriftlige eller telefoniske rekvisisjon av legemiddel fra apotek til bruk for bestemte personer, eller til bruk blant annet i reseptutsteders praksis, på sykehus eller sykehjem.
Serotonergt syndrom	Karakteristisk samling av symptomer (syndrom) som kan oppstå hvis man kombinerer ulike medikamenter som har det til felles at de øker mengden av signalsubstansen serotonin mellom nerveceller (synapser). Symptomene kan være muskelkramper, høyt blodtrykk, kvalme, diarre, hallusinasjoner, hodepine og feber.
Smalt terapeutisk vindu	Små endringer i dosering kan føre til overdose eller manglende effekt
striatum	Ansamling av nerveceller, basalganglier, i den nederste delen av (basalt i) hver av de to storhjernehemisfærene, har betydning for samordningen av muskelbevegelsene
Sublingual	Under tungen
substantia nigra	Den svarte substansen, en ansamling av pigmentrike nerveceller i mellomhjernen
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSB	Statistisk Sentral Byrå
TENS	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator
Transdermalt	Som kan trenge gjennom huden
TTS	Transdermalt terapeutisk system
TPF	Tiltrodd pseudonymforvalter, for Reseptregisteret; SSB
WHO	Verdens helseorganisasjon

1 Innledning

Reseptregisteret (NorPD) er en database som ble opprettet 1.januar 2004. Det inneholder informasjon om alle reseptpliktige legemidler som er blitt ekspedert på norske apotek til enkeltindivid fra denne dato. Dette er et nyttig verktøy til bruk i farmakoepidemiologisk forskning da man kan få informasjon om legemiddelbruk på individnivå, har mulighet til å følge individer over tid og kan koble det enkelte individ opp til andre databaser.

1.1 Bakgrunn

Det er gjort svært lite forskning på barn og unges bruk av legemidler^[1-3] (man er spesielt bekymret for manglende kunnskap om effekt og sikkerhet ved bruk av legemidler hos barn og unge). Det meste av legemidler som brukes på barn er opprinnelig utviklet til voksne. De forskrives ofte til barn ved at man ekstrapolerer data fra voksne, uten å ta hensyn til hvordan barn absorberer, distribuerer, metaboliserer og eliminerer legemidler. Forskrivning til barn skjer ofte på grunnlag av den enkelte leges erfaring.

Smerte er den vanligste årsaken til at pasienter oppsøker helsevesenet. Dette er ikke bare et problem blant den voksne delen av befolkningen, da studier viser at svært mange barn og unge lider av kroniske smerter^[2]. En studie gjort i Rotterdam i Nederland på barn (0-18 år) viser at så mange som 25 % lider av kroniske smerter^[1]. Jenter rapporterer gjerne mer smerte enn gutter, og de vanligste plagene er hodepine, magesmerter og muskelskjelettsmerter^[2]. Behandling av smerte hos barn har gjerne vært dårligere enn hos voksne^[4]. Denne underbehandlingen skyldes delvis gamle myter om at nyfødte har et dårlig utviklet nervesystem slik at de ikke er i stand til å føle smerte eller at de ikke husker smerter og derfor ikke opplever smerte i samme grad som voksne^[5, 6]. Andre misoppfatninger er at det ikke er trygt å gi barn opioider og at barn som får morfin oftere rammes av respirasjonsstans^[6]

I 1986 publiserte WHO omfattende retningslinjer for behandling av smerte hos kreftpasienter. Disse ble oppdatert i 1996 og etterfulgt av retningslinjer for kreftrelaterte smerter og palliativ behandling av barn i 1998^[5]. Disse retningslinjene har hatt stor betydning for smertebehandling. I de senere år har man sett behov for å oppdatere disse. Dette på grunn av nye opioider som nå er tilgjengelig, nye teknikker benyttet til smerte- og palliativ behandling, samt at man har fått mer kunnskap om optimal bruk av opioider og behandling av bivirkninger. WHO gjennomførte derfor et Delfi studie i 2007 for å få kartlagt behovet for retningslinjer for smertebehandling^[5].

Noen av det som kommer fram fra denne rapporten er at det trengs nye eller oppdaterte retningslinjer for behandling av kronisk ikke-kreft relaterte smerter, både akutte og kroniske hos barn, spesielt for nyfødte, spedbarn og små barn. Ved behandling av akutte smerter trenger man kunnskap om hvilket opioid man skal velge, hvilken administrasjons metode som er best, hvordan dosere og hvordan behandle bivirkninger.

Mange unge driver med selvmedisinering, og dette gjelder spesielt bruken av smertestillende. De har lett tilgang til smertestillende, enten fra medisinskap hjemme eller fra foreldre, og økt tilgang gir økt forbruk^[7, 8]. Det er ting som tyder på at barn og unge lærer seg et legemiddelforbruksmønster. Personer som er blitt behandlet med legemidler som barn har tendens til å bruke legemidler oftere når de blir eldre^[9]

Opioider er den legemiddelgruppen som gjerne blir benyttet ved sterke smerter. Flere rapporter og salgsstatistikker viser til en økning i bruken av opioider i flere land de siste årene [10-14]. Det er stor usikkerhet i hvorvidt dette skyldes en forbedret behandling av smerter eller om det er snakk om et uønsket forhøyet forbruk.

Hensikten med denne studien er å se på bruken av opioidanalgetika hos barn og unge (0-17 år) i Norge i perioden 2004-2007. Studien skal prøve å kartlegge bruksmønster med hensyn til kjønn, alder og type opioid.

1.2 Epidemiologiske studier på opiat bruk

I en studie gjort av Hamunen m.fl. [11] ser man at det i perioden 2002-2006 har vært en økning i det totale forbruk av opioider i alle de nordiske landene, bortsett fra i Sverige. Studien viser ikke til bruk på individnivå, og skiller dermed ikke mellom bruk til kreft og ikke-kreft pasienter.

Studien viser at økningen i Finland og Norge i hovedsak skyldes en økning i forbruk av sterke opioider, mens det i Danmark skyldes økt forbruk av svake opioider. I Sverige ser man en reduksjon i forbruk som skyldes redusert bruk av svake opioider, mens bruken av sterke opioider er stabil. Den reduserte bruken gjelder også aldersgruppen 0-14 år [15]. På Island var forbruket av sterke og svake opioider stabilt i hele femårsperioden.

I perioden 2002-2006 var Danmark det nordiske landet som hadde størst forbruk av sterke opioider, mens Finland var det landet med lavest forbruk. For de svake opioidene hadde Sverige det største forbruket og Danmark det laveste.

Siden Reseptregisteret ble opprettet i 2004 har det vært gjort noen epidemiologiske studier med denne databasen som kilde. Tverrsnittstudien til Bachs viser at det i Norge i 2006 var 386 836 personer som hadde fått forskrevet minst en resept på et kodeinpreparat. 75 % av disse fikk utlevert mindre enn 50 DDD pr år, mens 10 % fikk utlevert 120 DDD eller mer pr år. Prevalensen økte med alderen og var rundt 20 % høyere for kvinner enn for menn [16].

Moroz gjorde i 2008 en studie på bruk av opioidanalgetika i Norge ved hjelp av Reseptregisteret, der hun ikke finner noen endringer i forbruket av opioider til ikke-kreft pasienter i perioden 2004-2006 [17]. 10 % av den norske befolkning brukte opioidanalgetika i denne perioden, men over halvparten fikk kun en utlevering i løpet av et kalenderår [17].

I artikkelen til Fredheim kommer det fram at det i den voksne populasjonen i Norge var en prevalens på 10,8 % for bruk av kodeinpreparater i 2005. 99,4 % av de nye brukerne av kodein i 2005 fikk under 120 DDD og bare 0,03 % fikk utlevert mer enn 365 DDD. Artikkelen viser også at en liten gruppe pasienter er langtidsbrukere av kodeinpreparater [18].

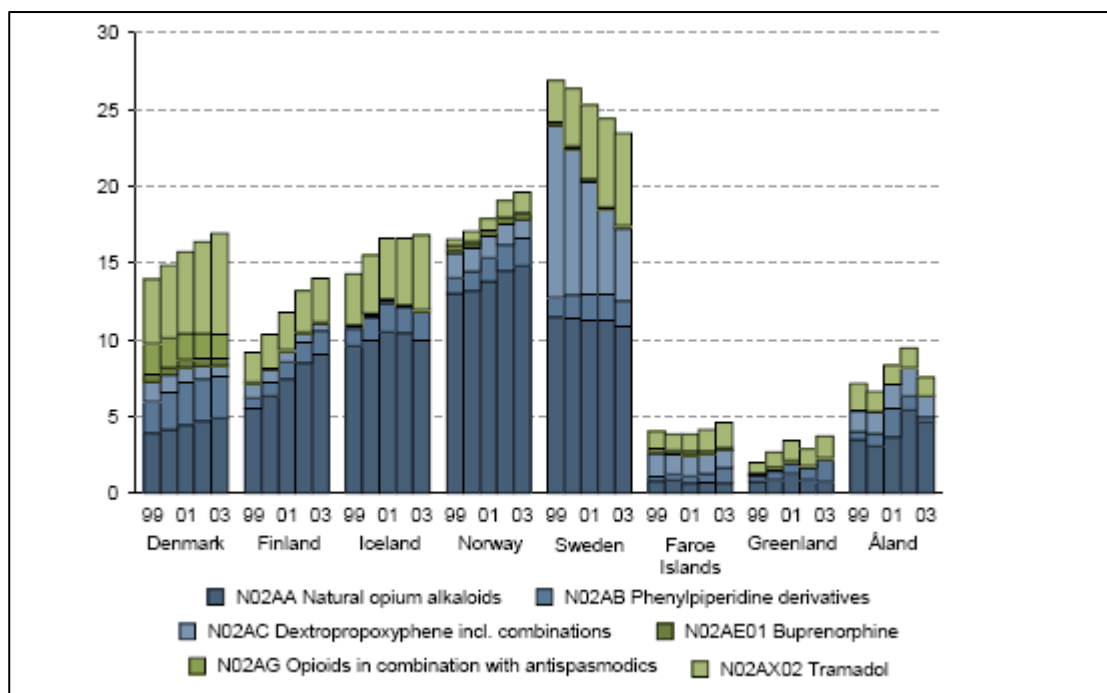
Det er noen forskjeller i hvilke opioider som er tilgjengelig i de forskjellige landene:

- Oksykodon til oralt bruk ble introdusert i Finland i 1996, Sverige i 1998, Norge i 2001 og Island i slutten av 2005. Det ble reintrodusert i Danmark i 1996^[11]
- Hydromorfon ble ikke brukt i Danmark i perioden 2002-2006. I Norge kom det på markedet i 2005 og Finland i 2006^[11]
- Ketobemidon ble ikke brukt i Finland i perioden 2002-2006^[11]
- Dekstropropoksyfen ble ikke brukt på Island i 2002-2006
- Buprenorfin var kun tilgjengelig i 2006 på Island^[11]

I alle de nordiske landene er oksykodon og transdermalt fentanyl 2-3 ganger dyrere enn morfin. Likevel ser man at forbruket av morfin reduseres, mens bruken av fentanyl og oksykodon øker^[11].

Selv om mange studier ser på bruk av opioider uten å skille mellom bruk til kreft og ikke-kreft pasienter, viser studier fra Danmark og USA at det meste av opioidbruken går til ikke-kreft pasienter^[19, 20].

Selv om studien til Hamunen m.fl viser at Sverige har hatt en reduksjon i forbruket av opioider de siste årene, viser salgstall fra perioden 1999-2003 at Sverige er det landet i Norden som fram til 2003 har størst forbruk av opioider^[21].



Figur 1: Forbruk av opioidanalgetika (N02A) DDD/1000 innbygger/dag, 1999-2003.
Kilde: NOMESKO, Medicines Consumption in the Nordic Countries 1999-2003

1.3 Farmakologi

Alle substanser som gir morfinliknende effekt ved å virke på opioidreseptorer, og som kan blokkeres med Naloxon, regnes som opioide forbindelser^[22, 23]. Betegnelsen opiat dekker substanser med molekylær likhet med morfin.^[22]

1.3.1 Endogene opioider

Kroppen produserer selv morfinlignende stoffer. Det er til nå oppdaget tre peptidgrupper av disse endogene opioidene i CNS. Ingen av disse har spesifikk binding til en type reseptor^[24].

Endorfiner – er store peptider som kløyves enzymatisk fra kjente protein hormon fra hypofysen og hypothalamus. Et eksempel er β -endorfin. β -endorfin og ACTH ser ut til å bli frigitt samtidig fra fremre hypofyse som et resultat av stress^[24].

Enkefalin – er pentapeptider. Man har funnet enkefalin i binyremargen og i aksonterminaler fra ulike deler av ryggmargen, spesielt i områder med stor konsentrasjon av opioid reseptorer. De ser ut til å være naturlige transmittorer som binder til reseptorer og hemmer overføring av smertestimuli. Met-enkefalin har man også funnet i nervefibersystemet i tarmveggen, hvor den binder til reseptorer som hemmer frigjøring av acetylkolin, noe som fører til hemming av tarmsammentrekninger^[24].

Dynorfin – er et middels langt peptid (17 aminosyrer), der de fem første aminosyrene er de samme som hos leu-enkefalin^[24]. Dynorfin frigis samtidig med antidiuretisk hormon (ADH) fra bakre hypofysen på grunn av dehydrering^[24].

1.3.2 Virkningsmekanisme - Opioider

Opioider virker analgetisk via opioidreseptorer i sentralnervesystemet. Opioidreseptorene tilhører gruppen av G-proteinbundet reseptorer. Ved binding til disse reseptorene hemmes adenylat cyclase som fører til reduksjon av intracellulært cAMP. På denne måten fører opioider til åpning av kalium (K^+) kanaler, samtidig som man hemmer åpningen av spenningsstyrte kalsium (Ca^{2+}) kanaler. Disse virkningsmekanismene fører til redusert formidling av nervesignaler (mindre K^+ i cellen gir hyperpolarisert celle) og redusert frigjøring av transmitterstoffer (mindre Ca^{2+} i cellen)^[23]. Resultatet blir at færre smertestimuli når frem til det somatosensoriske område der smerte oppleves^[22].

1.3.3 Opioidreseptorer

Det er tre hovedgrupper av opioidreseptorer; μ (mu), δ (delta) og κ (kappa). I den senere tid har man, på grunn av syntetisering av svært selektive opioidagonister og antagonister, funnet en rekke undergrupper. Det finnes for tiden syv undergrupper: μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 og δ_2 ^[24]. Stimulering av de ulike reseptorene gir ulik effekt ^[23].

μ -reseptoren antas å stå for hoveddelen av den analgetiske effekten av opioidene, samt en god del bivirkninger som respirasjonsdepresjon, eufori, sedasjon og avhengighet ^[23]. Prototypisk agonist er morfin ^[24]

δ -reseptoren er nok viktigere i det perifere, men bidrar også til analgesi ^[23]. Prototypisk agonist er enkefalin ^[24]

κ -reseptoren gir analgesi på spinalt nivå og kan framkalle sløvhet og nedstemthet. Den fører til få bivirkninger og gir ikke avhengighet ^[23]. Prototypisk agonist er ketyclazocine ^[24]

I tillegg finnes det en *σ -reseptor*, som er sete for en del psykomimetiske legemidler ^[23]. Denne regnes ikke som en opioidreseptor siden ikke-opioide legemidler binder til denne reseptoren. Nalaxon kan heller ikke blokkere effekt av binding på denne reseptoren ^[25].

1.3.4 Opioide egenskaper

Ingen av opioidene binder spesifikt til en reseptortype, men hvert opioid har større affinitet til én av reseptorene og mindre til de andre. De kan i tillegg ha ulik effekt på de forskjellige reseptorene. Noen kan virke som agonist på en type reseptor og som antagonist eller partiell agonist på en annen ^[23]. Noen opioider betegnes også som svake opioider, da de har en svakere maksimal analgetisk- og bivirkningseffekt enn de andre ^[23].

Agonister – Her finner vi de typiske morfinliknende legemidlene. De har alle høy affinitet til μ -reseptorer og generelt lavere affinitet til δ - og κ - setene.

Partielle agonister, blandede agonister/antagonister - Nalorfine er et eksempler på et opioid som har både agonistiske og antagonistiske egenskaper alt etter hvilken reseptor den bindes til. Pentazocin og Cyclazocin er antagonist på μ -reseptor, men partiell agonist på δ - og κ -reseptorene. Buprenorfin er en partiell μ -opioidagonist og muligens en svak κ -antagonist ^[26]. De fleste legemidler i denne gruppen har en tendens til å gi nedstemthet istedenfor eufori.

Antagonister – disse legemidlene blokkerer effekten av opioider. De viktigste stoffene er Naloxon og Naltrexon. Klinisk bruk av disse legemidlene er ved behandling av respirasjonsstans som skyldes morfinliknende legemidler, diagnostisk testing av opioidavhengighet og behandling av avhengige ^[27].

Tabell 1: Kategorisering av de ulike opioidene

	<i>Agonist</i>	<i>Partielle agonister, blandete agonister/antagonister</i>	<i>Antagonister</i>
Sterke	Morfin, Oksykodon, Petidin, Ketobemidon, Metadon, Hydromorfin, Alfentanil, Remifentanil, Sufentanil og Fentanyl,	Buprenorfin	Naloxon Naltrexon
Svake	Kodein, Tramadol og Dekstropoksyfen	Pentazocin	

1.3.5 Farmakokinetikk

Opioider blir generelt godt absorbert både ved oralt og parenteralt inntak. Det foregår imidlertid en signifikant first-pass metabolisme i mage-tarmkanalen og i leveren, slik at biotilgjengeligheten er betraktelig mindre ved oral administrasjon enn ved parenteral injeksjon.

Morfin trenger inn i alle vev. Hos voksne er det relativt lite som når fram til hjernen fordi N er ionisert ved normal plasma pH. Hos spedbarn er blod-hjerne barrieren mindre effektiv og morfin vil passere lettere ^[24]. Morfin diffunderer også over mageslimhinnen inn til magesekken, der syren konverterer morfinet til ionisert form, som ikke kan diffundere tilbake til blodbanen. Resultatet blir at morfin akkumulerer i magesekken ^[24].

Morfinlignende stoffer konjugeres i leveren med glukuronsyre og tømmes til tarmen via gallen ^[22]. Morfin, kodein, dekstropoksyfen og tramadol danner aktive metabolitter ^[28]. De konjugerte forbindelsene kan spaltes av bakterier, slik at morfinet på ny kan absorberes. Konjugerte forbindelser skilles ut i urinen. ^[22] Nedsatt renal utskillelse og akkumulering av morfins aktive metabolitt, morfin-6-glukuronid, kan føre til forlenget og mer uttalt effekt (og bivirkninger) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ^[28].

Store interindividuelle forskjeller i evnen til å oppta, transportere og metabolisere opioider bidrar til uttalte forskjeller i klinisk effekt ^[29]. Variasjon i genet som koder for enzymet CYP2D6 som omdanner kodein til morfin og som også metaboliserer tramadol, vil føre til at noen får økt virkning mens andre får mindre effekt ^[28, 29]. Den genetiske variasjonen kommer blant annet til uttrykk ved at indianere i Nord-Amerika har en mer utalt respirasjonshemming sammenlignet med kaukasiere, mens asiater får mindre sedasjon og respirasjonshemming enn kaukasiere ^[29]. Studier har funnet at serumkonsentrasjonen av morfin og morfinmetabolitter ikke predikerer klinisk effekt av morfinbehandlingen ^[29]. Dette kan komme av morfins evne til å interagere med μ -opioidreseptoren, nedsatt effekt av MDR-transportprotein som frakter morfin over blod-hjerne-barrieren og påvirkning fra ikke-opioide biologiske systemer ^[29].

Halveringstiden for kodein, morfin, hydromorfon, oksykodon, ketobemidon og buprenorfin er 2-4 timer (t $\frac{1}{2}$ for effekt av buprenorfin er 6-8 t), tramadol 4-6 timer, fentanyl 8-10 timer (plaster gir langsomt innsettende og langvarig effekt), dekstropoksyfen 8-18 timer, mens metadon har en halveringstid fra 15 til 60 timer ^[30].

Biotilgjengeligheten for opioidene ved peroralt inntak varierer fra ca 25 % for Morfin til ca 80 % for Metadon ^[31].

Særegne egenskaper for enkelte opioider

Fentanyl har stor lipidopløselighet og kan derfor absorberes gjennom hud. Biotilgjengeligheten ved transdermalt terapeutisk system (TTS) er ca 90 %, men det er store individuelle forskjeller ^[31].

Ved gjentatt dosering av **metadon** vil halveringstiden øke, noe som gir et jevnere legemiddelnivå i serum, noe som igjen gir langvarig og god smertelindrende effekt.

Buprenorfin og Pentazocin har smertestillende effekt hvis de gis alene, men vil kunne redusere virkningen av andre opioider hvis disse gis samtidig. Gir mindre obstiperende effekt enn andre opioider

Petidin gir ikke miosis (sammentrekning av pupille) og er derfor mye brukt av misbrukere (spesielt sykepleiere og leger), da det er mindre sjanse for å bli oppdaget ^[27]. Kan føre til serotonergt syndrom (koma, hypotensjon og feber) ved kombinasjon med monoamin oksidase hemmere (MAOI) ^[27].

Oxykodon absorberes bedre oralt enn morfin, med høyere oral biotilgjengelighet ^[27].

Kodein har en tiendedels potens av morfin og gir derfor lite problem med respirasjonsstans og er relativt lite avhengighetsskapende. Den analgetiske effekten oppnås via metabolisering av CYP2D6. Omkring 4 – 10 % av den europeiske befolkning har gener som koder inaktiv form av enzymet og har dermed ingen analgetisk effekt av kodein ^[27], i tillegg er det noen som har forhøyet metabolisme og som derfor har større risiko for å få flere bivirkninger ^[32]. Kodein har god hostedempende effekt

Virketid pr dose **dekstropoksyfen** øker dersom en benytter legemidlet fast over tid. Ved langvarig bruk vil det hope seg opp et nedbrytningsprodukt som er levertoksisk. Dekstropoksyfen har et svært smalt terapeutisk vindu og kan gi akutt hjerte- og respirasjonsstans ved doser ubetydelig over anbefalte døgndoser, spesielt når det tas sammen med alkohol og/eller karbamazepin ^[30]

Tramadol har lavere innsidens av respirasjonsdemping og forstoppelse enn andre opioider ^[32]. Tramadol er også delvis avhengig av CYP2D6 for å ha effekt og dette vil medføre en viss effektvariasjon i populasjonen ^[32]. Den har også non-opioide egenskaper i form av hemming av noradrenalin- og serotonin reopptakmekanismen ^[31]. Tramadol kan indusere og øke risikoen for kramper ved samtidig behandling med antidepressiva, psykofarmaka og andre krampeterskelsende midler ^[30]. Tramadol gir høy frekvens av kvalme ^[30].

1.3.6 Effekt av reseptor stimulering

Opioider har sin hovedeffekt som hemmer av elektrisk aktivitet i nerveceller (både spontant og framkalt) og ved frigjøring av transmittorstoffer ^[24].

Analgesi

Opioider har god effekt på de aller fleste akutte og kroniske smerter, selv om man ser bedre effekt på nociseptisk smerte enn på nevropatisk smerte ^[23].

Eufori

Opioider gir en kraftig følelse av fornøyelse og velvære. Dette er viktige elementer når man skal behandle smerte der angst og uro er en del av smertebildet. Det er forskjell på mengden eufori de ulike opioidene produserer. Man ser for eksempel lite av dette ved bruk av kodein ^[23].

Sedasjon

Mange kan oppleve å bli noe sløvet ved oppstart av opioider, dette går som regel over ved regelmessig dosering i 3-5 dager ^[26].

Respirasjonsdemping

Alle opioider nedsetter respirasjonssenterets følsomhet for karbondioksid (CO₂), som er hovedstimulatoren for respirasjon under normale forhold. Dette er den mest uønskede effekten av disse legemidlene, og forekommer ved terapeutiske doser. Det er den vanligste årsak til død ved akutt opioidforgiftning. (Smerte stimulerer respirasjonssenteret og vil derfor motvirke opioiders respirasjonshemmende effekt) ^[23, 26]. Det er nylig blitt rapportert at serotonin 5-HT_{4A}-agonister kan reversere opioid-indusert respirasjonsdemping uten å redusere den analgetiske effekten ^[24].

Hostedepende

Virkningsmekanismen på reseptor nivå er noe uklart, men man ser at økt substituering av fenolhydroksyl gruppen på morfin, øker den hostedepende effekten i forhold til den analgetiske virkningen. Kodein hemmer hosterefleksen i doser som er under analgetisk dosering og brukes derfor ofte i hostestillende legemidler ^[23].

Kvalme og oppkast

Ved første gangs bruk av opioider opplever opptil 40 % at de blir kvalme eller kaster opp ^[23]. I følge Dr. Hilden er det ikke vanlig at barn blir plaget med kvalme på grunn av opioidbruk ^[33].

Pupillekonstriksjon

Skyldes stimulering av det parasymptiske nervesystemet. Brukes ofte ved diagnostisering av opioid overdosering, da de fleste andre grunner til koma og respirasjonsdemping gir pupilledilatasjon ^[22, 23].

Nedsatt urinproduksjon

Stimulering av antidiuretisk hormon (ADH)-sekresjon, dette ser ut til å være et større problem blant barn enn voksne ^[22, 33].

Obstipasjon og munntørrehet

Opioider reduserer spyttsekresjon og muskelsammentrekninger i tarmen, noe som vil føre til forstoppelse ved lengre tids bruk. Dette kan være veldig alvorlig og plagsomt for pasienten. Det er derfor vanlig at man ved lengre tids bruk av opioider samtidig bruker et avføringsmiddel og sørger for økt fiberinnhold i kosten. Nedsatt spyttsekresjon fører også til munntørrehet som kan gi opphav til dårlig tannhelse ^[23, 26].

Hypotensjon, kløe og bronkiekonstriksjon

Opioider fører til frigjøring av histaminer fra mastceller. Denne frigjøringen av histaminer kan føre til en del lokale effekter som kløe og utslett, eller systemiske effekter som bronkiekonstriksjon og hypotensjon. Petidin gir ikke bronkiekonstriksjon. Hypotensjon og bradykardi forekommer ved høye doser av de fleste opioidene, via virkning på medulla ^[23].

Hemmet immunforsvar

Man har sett at bruk av opioider hemmer immunfunksjonen ved at den påvirker antistoffproduksjonen, noe som fører til økt fare for infeksjoner ^[23, 26].

Langvarig opioidbehandling kan også ha negativ virkning på endokrine funksjoner, blant annet med senket testosteronproduksjon og libido hos begge kjønn. Man kan også oppleve at stemningsleie kan senkes. Depresjon og nedstemthet (anhedoni) kan vedvare lenge etter seponering av opioidbehandling ^[34].

Reseptor distribusjon

Reseptorer som fører til analgesi finnes i hovedsak i det dorsale horn av ryggmargen, i PAG (periaqueductal grey matter), og i talamus. De som har effekt på respirasjon, hoste, oppkast og pupilleutvidelse er konsentrert i fremre hjernestamme. De som påvirker neuroendokrin sekresjon er i hovedsak i hypotalamus, mens de som påvirker humør og oppførsel befinner seg i den limbiske struktur ^[24].

I hjernen har man funnet høyest konsentrasjon av enkefalin i striatum og nucleus acumbens; β -endorfin i hypotalamus, hypofysen og PAG, og dynorfini i fremre hypotalamus og substantia nigra. Man finner mindre konsentrasjoner av alle disse tre i andre strukturer ^[24].

Graviditet og Amming

Det bør utvises betydelig tilbakeholdenhet ved bruk av opioider under svangerskap, særlig i siste del, pga tilvenningsfare hos fosteret. Nyfødte har umoden lever, og dermed redusert evne til å konjugere morfinliknende stoffer ^[22].

1.4 Toleranseutvikling, avhengighet og misbruk

Legemidler med ruspotensiale, for eksempel beroligende midler, sovemidler og smertestillende midler kan føre til avhengighet.

1.4.1 Avhengighet

I hjernen skapes det en belønningsreaksjon når man opplever noe godt – på engelsk: ”liking”. Enkelte slike opplevelser kan tillegges en særskilt betydning, og det oppstår et ønske om å gjenta handlingen - på engelsk ”wanting”^[35].

De to fenomenene ”liking” og ”wanting” foregår samtidig, men uavhengig av hverandre. Dersom et rusmiddel inntas gjentatte ganger, kan de biologiske prosessene som gir ”wanting” og ”liking” utvikle seg motsatt av hverandre. Trangen til å bruke rusmiddelet (”wanting”) blir sterkere, mens den positive rusopplevelsen (”liking”) stadig svekkes^[35], dette er begynnelsen til avhengighet.

Fysisk anhengighet

Fysisk avhengighet er forekomst av abstinens ved doseminskning, utsettelse eller tilførsel av antagonist^[28].

Psykisk avhengighet

Psykisk avhengighet innebærer en oppførsel- og tankeforstyrrelse med kontrollforløst, fornektende og at individets aktivitet i hovedsak dreier seg om å skaffe seg tilgang på mer legemiddel^[28].

Avhengighet i henhold til DSM IV^[30]

Tre eller flere kriterier skal være oppfylt i samme 12-månedersperiode:

1. Toleranse: Behov for en større dose for å oppnå samme effekt eller betydelig redusert effekt ved tilførsel av samme dose.
2. Abstinens: Symptomer ved redusert eller avbrutt tilførsel.
3. «Kontrolltap»: Inntak av større mengde eller over lengre tid enn det som var avtalt.
4. Varig ønske om eller mislykkede forsøk på å redusere eller kontrollere inntak.
5. «Drug-seeking behaviour»: En stor del av livet brukes til å anskaffe, konsumere og komme seg etter bruk av medikament/drogen.
6. Viktige sosiale aktiviteter (sosialt, yrkesmessig, fritidsinteresser) oppgis eller reduseres på grunn av bruk av medikament/drog.
7. Fortsatt misbruk tross kunnskap om at den har forårsaket eller forverret fysiske eller psykiske plager av varig eller tilbakevendende natur^[30] Jo større mengde som benyttes og jo oftere rusmiddelet inntas, desto sterkere blir motivasjonen til å fortsette. Dette er viktigere for noen rusmidler enn for andre.

Årsaken til at "liking" svekkes, er at hjernecellene tilpasser seg. Den samme mengden rusmiddel gir ikke like sterk rus etter noen gangers bruk som i starten. Jo mer og oftere man bruker et rusgivende middel, jo mindre glede får man etter en tid av den samme stoffdosen. Svekket "liking" - svekket positiv rusopplevelse – kalles også toleranseutvikling.

1.4.2 Toleranse

Toleranse innebærer doseøkning over tid for å vedlikeholde effekt ^[28].

Mange legemidler gir opphav til fenomenet økt toleranse når de blir bruk regelmessig eller over lang tid. Dette skyldes blant annet at det ved gjentatt dosering blir dannet flere enzymer som bryter ned legemidlet, slik at det trenges større dose eller hurtigere administrering for at pasienten skal få tilfredsstillende effekt ^[27].

Kryss toleranse

Hvis to legemidler gir hovedsakelig lik farmakologisk effekt via de samme mekanismene, kan man forvente at endringer som oppstod fra bruk av det ene legemiddelet også vil gi den samme toleranse hos det andre. Denne overføringen av toleranse ses når man bytter mellom opioider og fra alkohol og barbiturater til andre hypnotika og anxiolytika ^[27].

Iatrogen påført feilbruk

Hvis en pasient med vedvarende smerter får hurtigvirkende opioidanalgetika med kortvarig og raskt avtagende virkning, vil pasienten oppleve kortvarig smertelindring. Han vil deretter oppleve plagsomme smerter og ubehag (smertegjennombrudd på grunn av akutt abstinens). Dette er iatrogen påført feil bruk av analgetika beregnet på akutte smerter av kort varighet.

Pasientene vil snart ønske større og hyppigere doser. Dette blir ofte misoppfattet som begynnende "addiction", men er iatrogen påført feilbruk ^[34].

Toleranse og psykisk avhengighet er ikke det samme som misbruk ^[24].

1.4.3 Misbruk

En av flere definisjoner lyder som følger:

Misbruker refererer til bruker, vanligvis ved selvadministrering, av legemiddel på en måte som avviker fra det anerkjente medisinske eller sosiale mønster i en gitt kultur.

Termen overbringer oppfatningen av sosial uvilje, og er ikke nødvendigvis beskrivende for hvilken som helst form for legemiddelbruk eller dets potensielle negative konsekvenser ^[27].

Misbruk i henhold til DSM IV^[30]

Ett eller flere av kriteriene nedenfor skal være oppfylt, gjentatt eller varig, i en og samme 12-månedersperiode:

1. Gjentatt bruk av medikament/drog som fører til at individet mislykkes med å oppfylle sine forpliktelser på skole, i arbeid eller hjemme (for eksempel trett og ukonsentrert på arbeid, dårlige prestasjoner, høyt fravær).
2. Gjentatt bruk av medikament/drog i situasjoner som medfører risiko for fysisk skade (bilkjøring, arbeid med maskin)
3. Gjentatte kontakter med rettssystemet
4. Fortsatt bruk tross pågående eller tilbakevendende problemer

Et annet begrep som brukes om misbrukere av sterke smertestillende er ”problematisk opioidbruker”. Kriterier for å få denne betegnelsen er:

1. Pasienten er svært fokusert på å diskutere opioider i sin kontakt med legen. Dette opptar en uforholdsmessig stor del av tiden under legebesøk ^[34]
2. Pasienten vil gjentatte ganger ha fornyet resept på opioider før avtalt tid eller eskalerer dosen uten at det er holdepunkter for at smertetilstanden forverres ^[34].
3. Et mønster oppstår med reseptproblemer ^[34].
4. Pasienten har andre kilder for opioide analgetika, fra andre forskrivere, akuttmottak, illegale kilder (”kjøper på gata”), forfalsker resepter ved fargekopiering eller lignende ^[34]

Misbrukspotensial

Begrepet brukes for å beskrive graden av risiko for at et legemiddel skal brukes til ikke-medisinsk formål ^[27].

1.4.4 Abstinens

Opioidabstinens karakteriseres av symptomer som er motsatt av de akutte agonisteffektene. Morfin virker for eksempel ved å dempe tarmbevegelsene og trekke sammen pupillene, abstinenssymptomene er derfor hypermotilitet av tarm, kramper og diaré, samt pupilleutvidelse ^[27]. Det er en vanlig missoppfatning at et legemiddel ikke gir fysisk avhengighet hvis den ikke gir typiske morfinabstinensreaksjoner ^[27].

Legemidler med kort halveringstid gir raskere og mer uttalte abstinenssymptomer med kortere varighet sammenlignet med opioider med lengre halveringstid. Graden av abstinenssymptomer er ikke direkte relatert til dosen ^[30].

Depresjon, mangel på initiativ, apati og stressintoleranse utgjør symptomer på abstinens som kan opptre opptil syv måneder etter seponering av opioider ^[30].

Tabell 2. Intensitet av akutte (0–24 timer) og tidlige (1–21 dager) abstinenssymptomer
(etter Himmelsbach, 1941)^[30]

Lett abstinens om bare disse symptomene finnes	Moderat om disse symptomene finnes i tillegg	Betydelig om disse symptomene finnes i tillegg	Alvorlig hvis disse symptomene finnes i tillegg
Gjesping	Appetittmangel	Dype åndedrag	Oppkast, kvalme
Tåreflyt	Utvidede pupiller	Feber	Diaré
Rennende nese	Gåsehud	Rastløshet	Vekttap
Nysing	Irritabilitet	Søvnløshet	Buk smerter
Svetteing		For høyt blodtrykk	
		Økt puls	
		Skjelett smerter	

Administrasjonsvei vil ha en avgjørende effekt på legemidlets evne til å fremkalle avhengighet. Intravenøs inntak gir mye raskere avhengighet enn oralt inntak ^[27].

Personer som tidligere har opplevd legemiddeltoleranse, men som har vendt tilbake til normal sensitivitet etter et opphold i legemiddelbruken, vil utvikle toleranse og fysisk avhengighet mye raskere ved oppstart av legemidlet igjen enn han/hun gjorde første gang ^[27].

1.4.5 Genetisk predisposisjon eller beskyttende faktor

Genetiske faktorer kan påvirke måten man reagerer på inntak av legemidler. Det kan være forskjell i følsomheten for effekt og/eller bivirkninger.

Man vet at barn av alkoholikere har 3-4 ganger større risiko for selv å bli alkoholikere, selv om de ikke har vokst opp hos sine biologiske foreldre. Det de har arvet er ikke behovet for alkohol, men enten en større sensitivitet for den forsterkede effekten eller større motstand mot dens ubehagelige virkning, eller begge deler ^[27].

Selv om en person har arvet slike genetiske faktorer gjør det ham ikke automatisk til legemiddelmisbruker. Miljømessige faktorer har en essensiell rolle, men de genetiske faktorene påvirker graden av disposisjon for dem ^[27].

1.5 Barn / Unge og legemidler

Barn er ikke voksne i miniatyr, men har spesielle fysiologiske og biokjemiske egenskaper. I tillegg er barn i stadig vekst og utvikling. Dette vil blant annet medføre at opptak, omsetting, effekt, utskillingshastighet og eventuelle bivirkninger av legemidler kan være svært forskjellig fra voksne. Den kan også være ulik for barn i samme alder alt etter hvor raskt de utvikler seg. De største forskjellene mellom voksne og barn ser vi hos de nyfødte og spesielt hos de premature ^[36].

- *Absorpsjon:* Hos premature er huden tynn og har godt blodsirkulasjon. Legemidler applisert via kremer eller salver kan få uønsket systemisk effekt (glukokortikoider, antibakterielle midler) ^[36]. Absorpsjon ved oral administrasjon påvirkes av at spedbarn har mindre surt miljø i magesekken ^[37] (magesyre sekresjonen er ikke fullt utviklet før fylte 2 år).

Hos små barn (< 2 år) kan legemidler som gis i form av nesedråper også ha systemiske effekter, f.eks. adrenerge nesedråper ^[36]

- *Distribusjon:* Premature barn har lav konsentrasjon av plasmaproteiner, og proteinenes medikamentbindende evne er dårligere enn hos voksne ^[36].

Premature barn har høy total kroppsvæske og lite fett. Dette endres gjennom barnealderen helt opp til puberteten. Av denne grunn kan vannløselige legemidler ha et høyere distribusjonsvolum hos premature og nyfødte enn hos eldre barn og voksne. Likevel vil dosen utregnet per kg som regel være lavere hos premature, på grunn av en dårligere eliminering ^[36]

Hjernen og hjerneblodstrømmen er forholdsvis mye større hos barn. Blod – hjernebarrieren er mindre funksjonell, særlig hos de yngste barna ^[37]

- *Hepatisk metabolisme og eliminering.* Medikamentell omdannelse (som konjugering og reduksjon) i lever skjer langsommere hos premature og nyfødte barn på grunn av enzymatisk umodenhet. Leverens biotransformasjonskapasitet øker imidlertid raskt etter fødsel, og dosene for legemidler med hovedsakelig hepatisk eliminering må økes relativt raskt etter 3-4 ukers alder ^[36]. Barn i alderen to til seks år har derimot større clearance i forhold til vekt enn voksne for mange legemidler. Den økte legemiddelmetabolismen via cytokrom P-450 skyldes at de har en større lever pr kg kroppsmasse enn voksne. For eksempel, der man hos en voksen benytter en langsom frigjøring av oral morfin formulering to ganger daglig, vil man hos et barn trenge tre doser daglig ^[4].
- *Paradokse reaksjoner:* Sedativa som diazepam, midazolam og fenobarbital kan gi uro og hyperaktivitet. Sentralstimulerende legemidler som amfetamin (ritalin) kan redusere hyperaktivitet ^[36]
- *Økt effekt:* Opioider kan gi respirasjonsdepresjon selv i moderate doser ^[36]

Forskjellen i farmakodynamikk mellom barn og voksne kan ofte forklares med enten lavere affinitet til reseptorene eller færre reseptorer.

Disse faktorene gjør det vanskelig å inkludere barn i kliniske studier. I tillegg har man ment at det å utsette både friske og syke barn for plagsomme undersøkelser, som for eksempel blodprøvetaking og ukjente bivirkninger, ikke er ønskelig. Dette har ført til at man mangler grunnleggende kunnskap om hvordan diverse legemidler virker på barn. Resultatet blir at de fleste legemidler som gis til barn i dag ikke er godkjent til bruk på barn eller at de blir brukt på andre indikasjoner eller i andre formuleringer enn det de egentlig er godkjent for^[38]. Flere europeiske studier har vist at nesten 90 % av medikamentene som brukes ved behandling av nyfødte og barn i intensivavdelinger, cirka 45 % av medikamentene som brukes til andre barn innlagt i sykehus og nesten 30 % av medikamentene som brukes til barn i allmennpraksis mangler en god nok dokumentasjon med hensyn til effektivitet og sikkerhet ved bruk hos disse gruppene^[38].

Gjennom studier gjort av de amerikanske legemiddelmyndighetene ble det avdekket flere viktige forhold. For eksempel at medikamenter med god effekt på behandling av voksne, ikke har effekt på barn og at barn på grunn av ulik metabolisme trenger vesentlig høyere eller lavere doser enn voksne. Mange medikamenter kan gi oftere og/eller andre bivirkninger hos barn enn hos voksne^[38].

Denne problematikken har gjort at legemiddelmyndighetene i Norge og ellers i Europa ønsker mer fokus på legemiddelbruk hos barn. EU-kommisjonen gjennom EMEA (den Europeiske legemiddelmyndigheten) har derfor lagt frem et utkast til lovverk for legemidler til barn. Et endret regelverk vil blant annet innebære større krav til kliniske undersøkelser før godkjenning for bruk hos barn^[30].

De fleste legemidler er i hovedsak pakket for bruk til voksne, og dose kalkuleringer eller seriefortynninger kan føre til medisineringsfeil^[4].

1.6 Smerte

International Association for the Study of Pain (IASP) definerer smerte som en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som følge av faktisk eller potensiell vevsødeleggelse^[39]. Smerteopplevelsen er alltid subjektiv. Opplevelse og tolking av smerte er i stor grad betinget av tidligere erfaringer og den psykiske tilstanden en er i når smerten oppleves^[22]. Smertens intensitet står ikke i direkte forhold til patologien som ligger bak. Smerte er den vanligste årsaken til at pasienter oppsøker helsevesenet^[37].

Smerter er ikke dødelige i seg selv, men kan være symptom på alvorlig sykdom. Smerter kan i tillegg medføre dårligere livskvalitet og invalidisering^[37].

Tradisjonelt er smerter hos barn undervurdert og underbehandlet. Dette skyldes blant annet at:

- man trodde at (nyfødte) barn ikke kjente somatisk smerte
- små barn har vanskelig for å gi uttrykk for sin smerte gjennom ord
- man har manglet kunnskap om legemidlers effekt, dosering og bivirkningsprofil hos barn.

Man har også fryktet at bruk av opioider i barneårene skulle disponere for avhengighet senere, men dette har man ikke kunne påvise^[37].

Smerteterskelen senkes ved uro og angst^[37]. Det er derfor viktig at spesielt barn opplever trygghet og kontroll under smertefulle prosedyrer.

Langvarig smertestimuli kan føre til funksjonelle forandringer i CNS. Spinale nevroner øker sin respons på afferente smertestimuli, både i styrke og tid. Samtidig vil flere spinale segmenter involveres enn de som normalt korresponderer med det smertegivende fokus. Dette vil for pasienten bety økt smerteintensitet og utvidelse av det smertefulle område^[40], samt at man kan oppleve smerter selv etter at smertestimuli er opphørt. Dette tilsier derfor at smerte bør behandles tidlig og på riktig måte^[22, 40].

1.6.1 Smerte hos nyfødte

Smerte hos nyfødte barn forblir ofte udiagnostisert og underbehandlet. I dag vet vi at nyfødte barn opplever og reagerer på smertefulle behandlinger. Adekvat smertebehandling skal derfor inngå som rutine i den daglige medisinske omsorgen^[41].

En prosedyre eller tilstand, som man anser vil føre til smerte hos eldre barn og voksne skal også antas å føre til smerte hos nyfødte barn og behandles deretter.

Det nyfødte barnets nervesystem har sannsynligvis en økt følsomhet for smertestimuli jamført med voksne og eldre barns nervesystem. Foruten umiddelbare følger, kan tidlig opplevd smerte medføre negative konsekvenser senere i livet. Aktuell forskning viser at god smertebehandling i nyfødthetsperioden kan bidra til færre kliniske komplikasjoner og redusert mortalitet^[41].

1.6.2 Vurdering av smerte hos barn

For å anslå smerteopplevelsen hos små barn som ikke har språk eller har vanskelig for å definere graden av smerte benyttes det ulike skåringssystemer. Barn fra 6 år kan angi smerter på en VAS-skala (Visual Analog Scale), en skala fra 1 -10 der 10 er den verst tenkelige smerte. Barn ned til 4 år kan benytte en Faces Pain Scale, der man har bilder av ansiktsuttrykk som tilsvarer smertegrad. Mindre barn og nyfødte vurderes ut fra stressreaksjoner som følge av smerte.

1.6.3 Klassifisering av smerter

For å kunne behandle smerte på en best mulig måte er det viktig å vite hvilken type smerte det er snakk om. Det er vanlig å dele smerte inn i følgende kategorier:

Nociceptiv smerte

Denne type smerte skyldes truende eller reell vevs ødeleggelse som aktiverer smertereseptorene i nervesystemet. Stimuli som gir smerte ledes i tynne myeliniserte nerver (A δ -fibre) og i tynne umyeliniserte nerver (C-fibre). Forsøk på mennesker har vist at aktivitet i A δ -fibrene gir en følelse av skarp, vel-lokalisert smerte, mens aktivitet i C-fibre gir en ”dull” brennende smerte ^[22, 23].

Nevropatisk smerte

Dette er smerte som skyldes skade i det sentrale eller perifere vervesystemet. Nevrogene smerter er vanskelige å behandle medikamentelt.

Psykogen smerte

Beskrives som smerte som oppstår eller består på grunnlag av psykisk lidelse, uten kjente fysiske stimuli. Diagnosen krever fravær av organisk grunnlag for smerte.

Idiopatisk smerte

Smerter av ukjent årsak. Til disse regnes fibromyalgi.

I tillegg kan smerten forekomme enten akutt eller kronisk.

Akutt- oppfattes som et faresignal om at noe er galt. Ledsages ofte av angst og autonome reaksjoner som hurtig puls, blodtrykksforandringer, kaldsvetting og dilaterte pupiller ^[22].

Kronisk- stadig og vedvarende smerter. Gir oftere depresjon enn angst, og fører gjerne til inaktivitet og isolasjon. Kroniske smerter reduserer helsen ^[22].

1.6.4 Behandling

Målet med smertebehandling er å lindre smerten og bedre pasientens livskvalitet ^[37].

I retningslinjene til WHO om behandling av smerte hos barn med kreft blir det anbefalt at man i alle tilfeller benytter en kombinasjon av fysiologisk og farmakologiske tiltak ^[42].

Fysiologiske tiltak kan innebære distraksjon, leketerapi, hypnose eller biofeedback (teknikk der en ved hjelp av apparater kan følge med på (se eller høre) hvordan ens egne kroppsfunksjoner arter seg). Disse teknikkene kan også benyttes til annen smertebehandling ^[32].

- Ikke medikamentelle tiltak
 - Fysioterapi, spesielt funksjonstrening (lære bevegelsesteknikker), fysisk aktivitet, psykomotorisk fysioterapi og treningslære/kunnskap
 - Stimuleringsteknikker, som triggerpunktbehandling, TENS og akupunktur
 - Avspenning
 - Mestringsgruppe
 - Psykiatrisk behandling

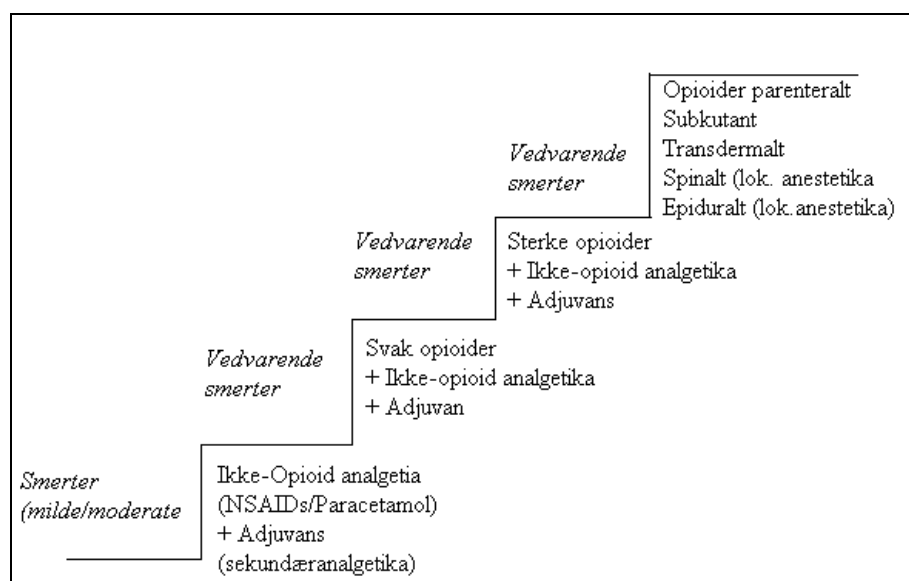
- Medikamenter
 - Ikke-opioide analgetika (paracetamol og NSAIDs)
 - Opioidanalgetika (svake og/eller sterke)
 - Antidepressiva
 - Antipsykotika
 - Antiepileptika
 - Anxiolytika

1.7 Terapianbefalinger

1.7.1 Norge

I 2002 kom statens legemiddelverk med terapianbefaling for bruk av opioider ved behandling av langvarige, non-maligne smertetilstander^[30]. I denne terapianbefalingen sies det ingen ting om bruk av opioider til barn. I 2008 ble denne terapianbefalingen oppgradert, men heller ikke da ble det nevnt noe om bruk av opioider til barn^[34].

De generelle rådene ved opioidbehandling til pasienter som ikke har kreft, går ut på at bruken bør være restriktivt og kun benyttes etter nøye avveining mellom effekt på smertene, pasientens livskvalitet og bivirkningene. Behandlingen må vurderes fortløpende. Det kreves spesiell årvåkenhet for at det ikke skal utvikles problematisk opioidbruk, og det som internasjonalt betegnes som *addiction* (alvorlig problematisk opioidbruk eller addiksjon). Det er også viktig at behandlende lege unngår å gjøre feil som kan betegnes som *iatrogen påført feilbruk*^[34]. Det er internasjonal enighet om at behandlingsmålet ikke kun er smertelindring, men også forbedret funksjonsevne og livskvalitet^[31].



Figur 2: WHO's smertetrapp

WHO's smertetrapp er laget med tanke på behandling av kreftpasienter, men den har ofte vært benyttet som retningsgivende for annen smertebehandling. I følge smertetrappen (se figur 2) skal opioider ikke benyttes før man har vedvarende smerter. Det stilles nå spørsmålsteget ved hvorvidt man skal benytte denne 3-stegs analgetiske trappen sammenlignet med en 2-stegs trapp for å kunne oppnå rask, effektiv og sikker behandling av smerte hos barn^[43]. Dette er noe WHO skal se nærmere på i forbindelse med utviklingen av nye retningslinjer for behandling av smerte hos barn^[43]. De fleste som skal behandle barn med smerte må derfor benytte seg av de generelle retningslinjene som finnes for opioidbehandling.

Før oppstart med opioidbehandling bør man ha vurdert følgende:

- ✓ Pasientens smertetilstand og livssituasjon skal være nøye kartlagt ^[34]
- ✓ Pasienten har betydelig smerterelatert reduksjon i funksjon, aktivitet og livskvalitet ^[34, 37]
- ✓ Smerten skal være opioidfølsom, det vil si at opioider skal gi smertelindring uten vesentlige bivirkninger ^[37]
- ✓ Alle andre behandlingsalternativer er forsøkt (både medikamentelle og ikke-medikamentelle) ^[34, 37]
- ✓ Sterke opioider er den eneste tilgjengelige, effektive behandlingen ^[37]
- ✓ Pasienten må informeres nøye, både muntlig og skriftlig, om virkning og risiko ved langvarig behandling med et sterktvirkende opioid ^[34, 37]
- ✓ Risiko for misbruk skal være vurdert som liten ^[37]
- ✓ Yngre pasienter har noe større risiko for feilbruk og må vurderes ekstra grundig ^[34]

Generelle råd ved langvarig opioidbehandling for smerter

- Ved daglig bruk av opioider vil det kunne utvikles fysisk, tilvenning etter to til fire uker. Abstinensubehag og sterkere smerter oppstår ved brå slutt eller rask nedtrapping av dosen ^[34].
- Ved døgkontinuerlige doser må det forventes samme typer bivirkninger og risiko for problematisk opioidbruk og toleranseutvikling av de svake som av de sterke opioidene ^[34].
- Det er trolig minst risiko for problematisk opioidbruk og iatrogen påført feilbruk når daglig totaldose er lavest mulig og når pasienten får en langsomt innsettende, jevn, langvarig og gradvis avtagende opioidvirkning ^[34].

Egnet opioidregime for langtidsvirkende, sterke opioider

- Pasienter som bruker depottabletter eller plaster, må ikke bruke hurtig- og kortvirkende opioider i tillegg. Dette gjelder ikke ved kreftrelatert smerte, der hurtigvirkende opioider anbefales som et supplement ved gjennombruddssmerter ^[34].
- Pasienter som tross full dekning med adekvat langtidsvirkende opioid har intense smertetopper, bør fortrinnsvis suppleres med ikke-opioide analgetika eller ikke-medikamentelle tiltak. Ved spesielt vanskelige tilfeller bør slike pasienter henvises til en tverrfaglig smerteklinikk ^[34].
- Mindre smertelindring kan skyldes utvikling av toleranse, men det kan også skyldes opioidindusert hyperalgesi. Ved opioidindusert hyperalgesi må opioid seponeres ^[34].
- Rask seponering etter mer enn en ukes bruk kan føre til abstinens, etter enda kortere tid hos barn ^[37].

Om annen opioidbehandling

- Petidin og ketobemidon anbefales ikke på grunn av kort virketid og høy risiko for problematisk feilbruk ^[34].
- Injeksjoner av opioide analgetika må ikke brukes som langtidsbehandling på grunn av stor fare for problematisk opioidbruk, feilbruk og risiko for andre komplikasjoner ^[34].
- Hydromorfon depotkapsler og metadon er alternativer som smerteklinikkspesialister kan velge i spesielle tilfeller ^[34].
- Ved hodepine bør man være tilbakeholdende med bruk av svake opioider da det er stor fare for å få legemiddelutløst hodepine, som kommer allerede ved moderat forbruk ^[37].

1.7.2 Anbefalinger i andre land

Danmark

Generelle anbefalende retningslinjer for opioidbehandling av langvarige/kroniske non-cancer smertepasienter:

- Smertetilstanden har moderat til alvorlig intensitet og inneholder et vesentlig biologisk element av opioidfølsomhet ^[31].
- Ingen andre relevante behandlinger er effektive ^[31].
- Vær oppmerksom på kontraindikasjoner ^[31].
- Anvend kun ett langtidsvirkende opioid i en profylaktisk behandling, som dekker hele døgnet ^[31].
- Anvend identiske doser og intervaller ^[31].
- Start med lave doser og titrer gradvis til den dose som gir beste smertelindring med færres bivirkninger. Total smertefrihet vil kun ytterst sjelden oppnås ^[31].
- Hvis en adekvat doseøkning ikke gir en bedre smertelindring, skal dosen reduseres til tidligere nivå ^[31].
- Ved mangelfull/ikke tilstrekkelig effekt eller vesentlige bivirkninger, skal indikasjonen gjenoverveies eventuelt forsøk å bytte til annet opioid ^[31].
- Kun én lege er behandlings- og ordinasjonsansvarlig ^[31].

Sverige

Läkemedelsverkets anbefaling ved bruk av opioider til behandling av langvarig ikke-kreftrelaterte smerter (2002) ^[44]:

- Anvendelsen av sterke opioider til langvarig behandling av ikke-kreftrelaterte smerter bør fortsatt betraktes som en unntaksbehandling.
- Smertediagnose og smertemekanisme skal være avgjort innen en eventuell behandling begynner ^[44].
- Smerten må være opioidfølsom ^[44].
- Behandlingen bør helst omfatte orale formuleringer ^[44].
- Andre behandlingsalternativer gir ikke tilfredstillende smertelindring ^[44].
- Risikoen for avhengighet må vurderes hos den enkelte pasient før oppstart ^[44].
- Symptomer på avhengighet bør følges fortløpende under behandlingen ^[44].
- Hvis det skulle oppstå opioidavhengighet skal adekvat behandling begynnes og følges ^[44].
- Hver lege som starter en opioidbehandling må påse at det finnes en behandlingsplan og at denne følges ^[44].
- Pasienten må informeres både muntlig og skriftlig om risikoene ved langvarig opioidbehandling. Det kan opprettes en kontrakt med definerte mål ^[44].
- Legen som begynner behandling har behandlingsansvaret helt til dette blir overgitt til en kollega ^[44].

Opioids in the Management of Chronic Non-Cancer Pain: an Update of American Society of the Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines ^[45].

Ved forskriving av opioider bør man:

- Foreta omfattende vurdering av pasienten (obligatorisk fysikalsk og valgfritt psykologisk) ^[45].
- Regelmessig dokumentasjon av behandling for å kunne avgjøre effekt ^[45].
- Gjenkjenne og behandle uønskede bivirkninger ^[45].
- Være våken for oppførsel som kan tyde på misbruk ^[45].

1.7.3 Råd gitt ved bruk av opioider til barn

Siden smerteoppfatningen påvirkes av situasjon og følelsesmessige faktorer, er det viktig å administrere opioider på en måte som er så komfortabel som mulig for barnet. Det anbefales derfor at man så langt det er mulig unngår å injisere opioider til barn ^[46].

I følge BNF for children kan regelmessig bruk av et potent opioid være riktig behandling i enkelte tilfeller av kronisk ikke-kreftrelaterte smerter. Behandlingen bør da være fulgt av en spesialist og barnet bør kontrolleres regelmessig ^[47].

Man bør være forsiktig med å bruke opioider til barn med svekket respirasjons funksjon og astma (unngå under et akutt anfall), hypertensjon, sjokk, betennelsesaktive tarmsykdommer, sykdommer i galle systemet og krampeanfoll ^[47].

Opioider bør ikke brukes på barn med akutt respirasjonsdepresjon og når det er en risiko for tarmslyng (Paralytic ileus). De bør heller ikke brukes ved tilstander som er forbundet med økt interkranieitt trykk, og ved hodeskader. Bevisstløse barn skal heller ikke behandles med opioider ^[47].

Psykologisk avhengighet forekommer sjelden hos barn som blir behandlet med opioider til smertelindring, men det kan utvikles toleranse ved langtids behandling. Ved avslutning av behandling bør man derfor redusere dosen gradvis for å unngå abstinens ^[47].

Kodein har ofte blitt anbefalt som analgetika for svake til moderate smerter hos barn. Aktiviteten til Cytokrom P450 enzymet er veldig lavt ved fødselen og øker med alderen. I de aller yngste er aktiviteten mindre enn 1 % av det den er hos voksne, og hos barn under fem år er den fortsatt under 25 % ^[48, 49]. I følge Anderson B.J. med medarbeider gjelder dette 47 % av alle barn under 12 år. På grunn av denne store variasjonen i det enkelte individs metabolisme av kodein, noe som gjør det vanskelig å forutse effekten av bruken, er kodein ikke anbefalt brukt rutinemessig på barn ^[48, 50]. Også tramadol er delvis avhengig av CYP2D6 for analgetisk virkning, og bruken vil derfor innebære samme usikkerhet med hensyn på effekt ^[32]. På grunn av usikkerhetsmomentene forbundet med de svake opioidene kan det kanskje være mer riktig å benytte nøye titrerte, lave doser av morfin til barn, da disse vil være mer forutsigbare ^[32].

En av grunnene til at kodein har beholdt sin popularitet er at den angivelig gir mindre bivirkninger enn tilsvarende opioider. Mange kvier seg for å bruke morfin som et alternativ, da de er redd for bivirkningene ^[49]. Det er imidlertid lite som taler for at bivirkningene forbundet med bruk av kodein er færre og mindre alvorlig enn for andre opioider brukt ved ekvi-analgetiske doser ^[49]. I en sammenligning av enkeltdose kodein, morfin og placebo på voksne så man at en viss grad av bivirkningene var direkte relatert til plasmanivået av morfin, mens en økt dose av kodein i seg selv førte til flere bivirkninger ^[49]. Dette innebærer at personer som metaboliserer kodein dårlig vil ha liten analgetisk effekt, men likevel være plaget av bivirkninger. De som metaboliserer kodein raskt vil kunne utvikle økt avhengighet til morfin eller bivirkninger av kodein, og vil i tillegg trenge lavere dose for å oppnå analgetisk effekt ^[49].

Den nye administrasjonsformen for opioider er plaster, både buprenorfin og fentanyl kommer nå som plaster. I Canada er det rapportert to tilfeller der ungdommer har dødd av Duragesic (Fentanyl) som er foreskrevet ”off label” på grunn av respirasjonsdepresjon. I Canada anbefales det å ikke bruke Duragesic til personer under 18 år ^[51]. Plastrene virker ved at virkestoffet akkumulerer i det øverste hudlaget, diffunderer gjennom dermis og er dermed tilgjengelig for opptak i den systemiske sirkulasjonen. På grunn av akkumuleringen i det øvre hudlaget kan legemidlet fortsatt absorberes til den systemiske sirkulasjonen lenge etter at plasteret er fjernet, og det er derfor ikke egnet til bruk ved akutt smertelindring.

Per 2007 blir ikke tramadol brukt til barn under 12 år i Storbritannia på grunn av manglende informasjon om kinetikk hos barn ^[32].

Ved bruk av opioider til nyfødte anbefales det at:

- Man innom en avdeling bruker kun et fåtall typer opioider, slik at personalet blir fortrolig med preparatets farmakokinetiske og farmakodynamiske profil ^[41].
- Man ved ordinasjon av opioider tar hensyn til om barnet puster spontant, alternativt er intubert, eller om det er kraftig prematur ^[41].
- Barnet overvåkes nøye, da nyfødte er spesielt følsomme for respirasjonsdepresjon ved behandling med opioider ^[41].
- Hos nyfødte bør vekt-skala raten for opioid infusjon være lavere, og repetisjon av vekt-skalert periodiske doser bør være lavere og/eller mindre hyppig, enn hos småbarn og barn ^[4].

Tabell 3: Anbefalte doseringer av opioider til barn

Opioid	Administrasjonsform	Alder	Dosering
Morfin	Oral	Spedbarn og barn	0,3 mg*kg ⁻¹ hver 6.t ^[46] 0,2 mg*kg ⁻¹ hver 4.t ^[46]
	Oral (umiddelbar frigjørelse)	< 50 kg (> 6 mnd)	0,3 mg/kg hver 3-4 t ^[4]
	Oral (umiddelbar frigjørelse)	≥ 50 kg	15-20 mg hver 3-4 t ^[4]
	Oral (langsom frigjørelse)	20 – 35 kg	10 -15 mg hver 8-12 t ^[4]
	Oral (langsom frigjørelse)	35 - 50 kg	15 -30 mg hver 8-12 t ^[4]
	Oral (langsom frigjørelse)	> 50 kg	30 - 45 mg hver 8-12 t ^[4]
	Oral (støtdose)	<1 år	0,08 mg/kg 4–6 t ^[32]
	Oral (støtdose)	>1 år	0.2–0.5 mg/kg 4 t ^[32]
	Rektal	Spedbarn og barn	0,3 mg*kg ⁻¹ hver 6.t ^[46] 0,2 mg*kg ⁻¹ hver 4.t ^[46]
	IV bolus	Spedbarn og barn	80 µg*kg ⁻¹ hver 4.t ^[46] 40 µg*kg ⁻¹ hver 2.t ^[46]
	Singeldose	Barn	0,05-0,15 mg/kg ^[52]
	Kontinuerlig infusjon	Barn	10-40 µg/kg/h ^[52]
	Hydromorfon	Singeldose Intravenøst	Premature og nyfødte
Singeldose peroralt eller rektalt		Premature og nyfødte	0,15-0,3 mg/ kg ^[41]
Kontinuerlig infusjon		Premature og nyfødte	10-30 µg/kg/h ^[41]
Kodein	Singeldose	Barn	0,01-0,03 mg/kg ^[52]
	Oral	Barn	0,5 – 1 mg/kg hver 4-6 t ^[48]
	Oral	< 50 kg (> 6 mnd)	0,5 – 1,0 mg/kg hver 3-4 t ^[4]
	Oral	> 50 kg	30-60 mg hver 3-4 t ^[4]
Oksykodon	Oral (støtdose)	Barn	0,5–1 mg/kg 4–6 t ^[32]
	Oral	< 50 kg (> 6 mnd)	0.1 – 0,2 mg/kg hver 3-4 t ^[4]
	Oral	> 50 kg	5-10 mg hver 3-4 t ^[4]
Petidin	Oral	< 50 kg (>6 mnd)	2 – 3 mg/kg hver 3-4 t ^[4]
	Oral	> 50 kg	100 – 150 mg hver 3-4 t ^[4]
	Kontinuerlig infusjon	Barn	0,5-1,0 mg/kg ^[52]
Tramadol	Oral (støtdose)	Barn over 12 år	50–100 mg hver 6 t ^[32]
	Singeldose	Barn	0,05-0,15 mg/kg ^[52]
Ketobemidon	Kontinuerlig infusjon	Barn	10-40 µg/kg/h ^[52]
	Singeldose	Barn	0,5-1,0 µg/kg ^[52]
Fentanyl	Singeldose	Barn	0,5-1,0 µg/kg ^[52]

* svært premature barn bør ha lavere dose enn fullbårne barn.

**Ved tidlig planlagt ekstubering, bør man heller velge et korttidsvirkende anestetika/hypnotika før intubasjonen, morfin må reverseres.

1.8 Ulike datakilder for farmakoepidemiologisk forskning

1.8.1 Norge

1.8.1.1 Grossistbasert legemiddelstatistikk

I Norge har man helt siden 1977 publisert informasjon om totalt legemiddelsalg til apotek og sykehus/sykehjem basert på data fra grossister ^[53]. Grossistbasert legemiddelstatistikk omfatter alt salg av legemidler til apotek, sykehus/sykehjem, dagligvarebutikker og andre som omsetter legemidler. Statistikken inkluderer både reseptfrie og reseptbelagte legemidler til mennesker og dyr. Formålet er å gi en oversikt over den totale legemiddelomsetningen i landet ^[54]. I følge forskrift om grossistvirksomhet skal alt salg av legemidler rapporteres til Nasjonalt Folkehelseinstitutt ^[55]. Statistikken inneholder informasjon om:

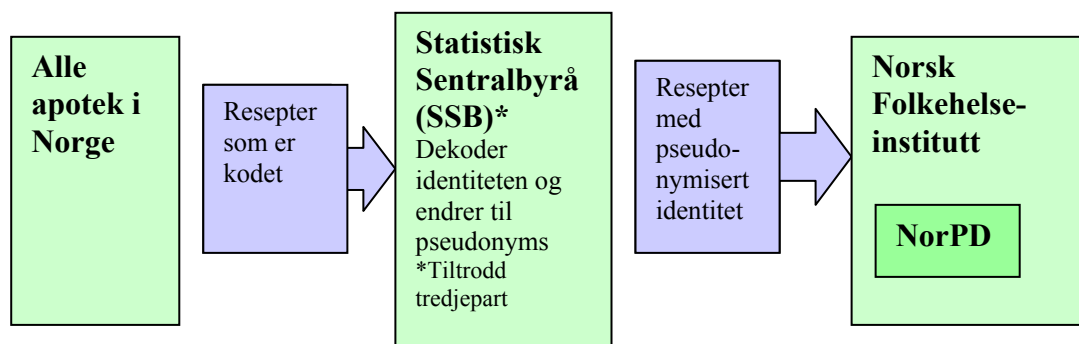
- Legemiddel: varenummer, antall pakninger, pris til grossist (GIP), pris fra grossist (AIP)
- Kundennummer: grossistenes interne kundennummer, kundenavn og kommune.
Dagligvaregrossister rapporterer kun på kommunenivå.
- Apotek: konsesjonsnummer, kommune
- Grossist: konsesjonsnummer

Ut fra denne statistikken kan man få en oversikt over det totale salg av legemidler i landet, man får aggregert informasjon om legemiddelsalg i kroner og definerte døgndoser.

Denne informasjonen er nyttig, men har sine begrensninger da den ikke sier noe om legemiddelbruk på individnivå. Vi får for eksempel ingen informasjon om brukerens alder, kjønn eller hvor lenge legemidlet brukes. Uten denne informasjonen kan man ikke vurdere utviklingen i legemiddelforbruket eller hvilke konsekvenser legemiddelbruken har for folkehelsen ^[56].

1.8.1.2 Reseptregisteret

I 2000 startet Helse- og sosialdepartementet et prosjekt for å etablere et nasjonalt register basert på elektronisk innsamling av resepter fra alle norske apotek ^[57]. 1. mars 2001 trådte den nye apotekloven i kraft, og ifølge den ble apotek forpliktet til å videregående reseptdata til en ny nasjonal legemiddeldatabase. Oppgaven med å bygge opp Reseptregisteret som det første pseudonyme helseregister i Norge, ble gitt til Folkehelseinstituttet (FHI). Fra 1. januar 2004 har Folkehelseinstituttet mottatt månedlig informasjon om reseptutleveringer fra alle apotek i Norge. Reseptregisteret inneholder dermed en komplett oversikt over alle resepter, både refunderte og ikke-refunderte, som er blitt ekspedert i norske apotek fra og med 2004. Også legemidler til dyr og leveranser til sykehus/sykehjem inngår. Leveranser til institusjoner vil ikke bli registrert på individnivå ^[58, 59]. I løpet av perioden 2004-2007 har over 4.2 millioner individer fått utlevert minst et reseptbelagt legemiddel ^[59].



Figur 3: Dataflyt til den norske reseptdatabasen

Som illustrert i figur 3 blir registreringer av utleverte legemidler fra apotek elektronisk og automatisk overført til statistisk sentralbyrå (SSB) før de kommer til FHI og inkluderes i Reseptregisteret. SSB har tilgang til pasientens personnummer og forskrivers helsepersonnummer, og erstatter begge med et pseudonym. SSB kan ikke lese noen annen informasjon fra reseptene, fordi denne informasjonen er kryptert før SSB mottar dataene. Når FHI mottar reseptene kan de igjen dekryptere helseopplysningene som fremgår av reseptene [53]. På grunn av at hver pasient får sitt eget pseudonymnummer kan man følge legemiddelforbruket til pasienter over tid.

I oktober 2003 ble en ny detaljert forskrift for Reseptregisteret vedtatt av Kongen i Statsråd [60]. Forskriften gir bestemmelser for innsamling, lagring, behandling og utlevering av opplysninger i registeret.

Ifølge forskriftens § 1-3 er formålet med Reseptregisteret å samle inn og behandle data om legemiddelbruk hos mennesker og dyr for å:

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

Reseptregisteret inneholder informasjon om:

- Pasient - Personidentifikasjon (kryptert), fødselsmåned/år, døds måned/år, kjønn, bosted (kommune og fylke)
- Forskriver - Personidentifikasjon (kryptert), fødselsår, kjønn, yrke, spesialitet
- Legemiddel – Nordisk varenummer (merkenavn, styrke, legemiddelform, pakningsstørrelse), antall pakninger, ATC-kode, antall definerte døgndoser (DDD), reseptkategori, kode for refusjon (fra mars 2008: ICD-10 og ICPC koder), bruksområde og forskrevet dose (fritekst), utleveringsdato, pris (apotekets utsalgspris)
- Apotek – Apoteknavn, konsesjonsnummer, kommune og fylke

Fra og med mars 2008 har refusjonsberettigede resepter gått fra å bruke sykdomspunkter som refusjonspunkt til refusjonskoder. De nye refusjonskodene er basert på ICPC-2 og ICD-10, som er velkjente diagnosekodeverk for legene^[61]. Disse kodene er mer spesifikke enn de tidligere sykdomspunktene. De vil gjøre det lettere å avgjøre hvorvidt man er berettiget til refusjon eller ikke, og kan i tillegg gi brukere av Reseptregisteret mer utfyllig informasjon om hvilke sykdommer legemidlene blir brukt til.

Reseptregisteret har et eget nettsted (reseptregisteret.no) med et utvalg av opplysninger om bruk av legemidler utlevert på resept i Norge. Her kan allmennheten hente ut informasjon om antall brukere av et bestemt legemiddel eller en legemiddelgruppe^[58]. Følgende data om legemiddelbruk kan hentes ut:

- Antall brukere, eventuelt fordelt på kjønn, alder, fylke eller helseregion
- Antall brukere per 1 000 innbyggere (prevalens per 1 000)
- Befolkningsgrunnlag, eventuelt fordelt på kjønn, alder, fylke eller helseregion
- Omsetning i kroner
- Omsetning i doser (DDD - definerte døgndoser)

Mer detaljerte opplysninger fra Reseptregistret kan utleveres etter begrunnet søknad til formål som er angitt i § 1-3. Den databehandlingsansvarlige kan sette vilkår for utleveringen. Opplysningene skal behandles i samsvar med personopplussningsloven, jf. Helseregisterloven § 14. Resultat fra behandling av opplysninger fra reseptregistret må ikke offentliggjøres på en slik måte at enkeltpersoner eller apotek kan gjenkjennes^[60].

Opplysninger fra Reseptregisteret kan kobles med opplysninger fra Dødsårsaksregisteret, Medisinsk fødselsregister, Kreftregisteret, Meldingssystemet for smittsomme sykdommer, Det sentrale tuberkuloseregisteret og System for vaksinasjonskontroll. Koblingen må gjøres slik at enkeltpersoner ikke kan gjenkjennes ved hjelp av de koblede^[60].

Fordeler med å benytte reseptregisteret til forskning:

- Da denne databasen inneholder data fra alle resepter som er ekspedert i norske apotek, med informasjon om alder og kjønn på mottaker, kan man få en oversikt over bruksmønster av ulike legemidler i ulike aldersgrupper, deriblant bruk av legemiddelgruppen analgetika hos barn og unge.
- På grunn av pseudonymkodingen kan man følge legemiddelforbruket til pasienter over tid^[56].
- Data er populasjonsbasert (dekker hele befolkningen), noe som gir mulighet for også å studere sjeldne eksponeringer og utfall^[56].
- Data samles inn prospektivt, og dermed kan ulike skjevheter unngås, for eksempel recall bias, non-respons^[56].
- Data samles inn månedlig, dvs. at de er raskt tilgjengelig for analyser^[56].

Ulemper med reseptregistret er at det ikke inneholder informasjon om reseptfrie legemidler kjøpt på apotek eller i butikk til bruk på individnivå. I dette studiet kunne det for eksempel ha vært interessant å vite om de som får forskrevet opioider tidligere har brukt ikke-reseptpliktig analgetika. Man vet heller ikke hvorvidt legemidlet som er hentet ut faktisk har blitt brukt, og om brukeren er pasienten (smertestillende tabletter blir ofte brukt av andre familiemedlemmer eller venner) eller hvorvidt det er brukt i samsvar med ordinasjonen. For å innhente slik informasjon har man ofte benyttet seg av spørreskjemaer, da gjerne via helseundersøkelser.

1.8.1.3 Helseundersøkelser

Formålet med helseundersøkelser er å få ny kunnskap om sykdommer og deres utbredelse blant ungdom og voksne, skaffe oversikt over helseutvikling lokalt, regionalt og nasjonalt, skaffe bedre plangrunnlag for helsetjenesten, redusere risiko for sykdom og oppdage sykdom i tidlig stadium ^[62].

Det har siden begynnelsen av 1970 tallet blitt utført helseundersøkelser her i landet, men de har gjerne fokusert på den voksne delen av befolkningen. I den senere tid har man også begynt å inkludere ungdommer i helseundersøkelsene. I 2000-2001 ble 15-16-åringene fra Oslo- og Hedmark inkludert i helseundersøkelsen HUBRO i Oslo ^[63]. Ungdom fra fire andre fylker - Oppland, Nordland, Troms og Finnmark - deltok i årene 2002, 2003 og 2004 i ungdomsundersøkelser. De fleste 15-16-åringene som deltok i ungdomsundersøkelsene i 2000-2001 i Oslo og Hedmark, deltok i en ny helseundersøkelse som 18-19-åringene

I ungdomsundersøkelsene fikk ungdommene et spørreskjema med spørsmål om ulike temaer som for eksempel sykdom og helse, kosthold, idrett, nærmiljø, og hvordan de har det. Det var også konkrete spørsmål om smerte og bruk av smertestillende legemidler. Et hovedskjema var likt for alle fylkene, i tillegg var det ett tilleggsskjema som varierte noe fra fylke til fylke ^[64]. I de fylkene hvor undersøkelsen ble gjennomført i samarbeid med skolen, ble ungdommene bedt om å fylle ut spørreskjemaer i en dobbelt skoletime. Blodprøver og andre biologiske prøver inngikk ikke i undersøkelsene. Data for høyde og vekt er selvrapporert

Ungdommene bestemte selv om de ønsket å delta. Ungdommene fikk på forhånd tilsendt en informasjonsbrosjyre, og skrev under en samtykkeerklæring før utfylling av spørreskjemaene på skolen. Foreldrene ble også informert. De fleste stedene var det helsesøster som sto for selve gjennomføringen av undersøkelsen.

1.8.1.4 Eksempler på ungdomsundersøkelser

2000-2001 UNG-HUBRO: Ungdomsundersøkelsene i Oslo kalles UNG-HUBRO fordi den ble gjennomført samtidig med en stor helseundersøkelse blant voksne - HUBRO i 2000-2001. Totalt deltok 7343 ungdommer som gikk i 10. klasse i grunnskolen, 88 prosent av de aktuelle ungdommene var med.

Hedmark, Oppland - 2001 og 2002: Undersøkelsen ble gjennomført våren 2001 i Hedmark og våren 2002 i Oppland. Svarprosenten ble 88 i Hedmark og 90 i Oppland.

Nordland – 2004: Undersøkelsen ble gjennomført våren 2004. I Nordland var ungdomsundersøkelsen et samarbeid mellom Folkehelseinstituttet og Institutt for samfunnsmedisin ved Universitetet i Tromsø. Svarprosenten ble 88 i Nordland og representerte den høyeste blant de tre nordligste fylkene. Med den relativt høye deltakelsen vil undersøkelsen gi et rimelig godt bilde av ungdommenes helse og leveforhold i 2004 i Nordland.

Troms og Finnmark - 2002 og 2003: I Troms og Finnmark ble undersøkelsen gjennomført våren 2003 i samarbeid mellom Folkehelseinstituttet og Senter for samisk helseforskning, Universitetet i Tromsø. I Tromsø ble undersøkelsen gjennomført i 2002. Svarprosenten ble 81 i Troms og 71 i Finnmark, som er noe lavere enn de andre fylkene som har hatt ungdomsundersøkelser. Deltakelsen vurderes likevel som relativt høy, og resultatene vil gi et rimelig godt bilde av ungdommenes helse og leveforhold i år 2002-2003 i Troms og Finnmark

Alle 15-16-åringene som deltok i helseundersøkelsene i Oslo og Hedmark i 2000-2001, ble i 2004 fulgt opp med en ny spørreundersøkelse. Denne kalles **Ungdom 2004**. I tillegg deltok en gruppe nye 18-19-åringer. Til sammen omfattet Ungdom 2004 omlag 4700 unge, herav har 4000 deltatt to ganger. 2004-undersøkelsen ble gjennomført i Oslo og Hedmark våren 2004.

Undersøkelsen besto av et invitasjonsbrev for de som fikk invitasjon per post og en informasjonsbrosjyre. Alle deltakerne fylte ut et fire sideres spørreskjema og en samtykkeerklæring. Informasjonsmateriellet for Oslo og Hedmark var tilnærmet likt. I tillegg besto studien av en børsteprøve fra slimhinnen i munnen, som benyttes for å studere arvematerialet. Ungdom 2004 er et samarbeid mellom Nasjonalt folkehelseinstitutt og Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin ved Universitetet i Oslo.

Ved hjelp av slike spørreundersøkelser kan man få en viss indikasjon på blant annet bruken av reseptfrie legemidler, men man må huske at disse tallene vil være beheftet med en god del informasjons- og seleksjonsbias på grunn av måten dataene er samlet.

1.8.2 Individbaserte databaser i andre nordiske land

Finland

I Finland har man, som i Norge, tre ulike kilder til informasjon om legemiddelbruk ^[65]:

- Helseundersøkelser- I Finland har man utført nasjonale helseundersøkelser siden 1964. Senere studier har blitt utført i 1976, 1987 og 1995/96. Bruken av legemidler har blitt undersøkt i alle studiene.
- Salgsstatistikk. Finsk legemiddelstatistikk ble første gang publisert i 1988, som inneholdt data over legemiddelsalg for 1987. Siden har det kommet årlige rapporter. Statistikken består av ATC/DDD basert salgsstatistikk og administrativ informasjon om farmasøytisk omsorg, i tillegg til figurer over legemiddelutgifter hentet fra det nasjonale refusjonssystemet.
- Nasjonalt reseptregister- Månedlig innsamling av informasjon fra alle apotek. Registeret inneholder kun informasjon om refunderte resepter. I 2006 ble det en endring i refusjonssystemet i Finland, slik at flere legemiddelgrupper og flere personer når er registrert i registeret ^[66]. Databasen inneholder all informasjon som framkommer av resepten; pasienten, legemidlet, legen, kostnader og refusjon.

I tillegg har Finland et personidentifiserbart pasientregister som drives av STAKES (Forsknings och utveklingscentralen för social och helsovården). Registeret inneholder opplysning om identitet, bosted, behandlingssted, diagnoser og kirurgiske prosedyrer. Registeret brukes til DRG og vanlig statistikk ^[67].

Sverige

Siden 1999 har man i Sverige hatt et register der man foretar månedlige registreringer på salg av legemidler, næringsmidler og forbruksartikler i apotek. I registeret finner man informasjon om legemidler (ATC-kode, navn, styrke og forpakning), pasienten (kjønn, alder og bosted, samt personnummer fra og med juli 2005), og forskriver (yrke, spesialisering, man kan ikke identifisere forskriver eller arbeidsplass) ^[68, 69].

Før 2005 manglet registeret personnummer, noe som førte til at informasjon fra legemiddelregisteret ikke kunne kobles med andre individbaserte register som pasientregisteret, kreftregisteret og fødselsregister til bruk i epidemiologisk forskning. Man kunne heller ikke se hvor mange individer som ble behandlet med et legemiddel. Som en konsekvens av det kunne salget av et bestemt legemiddel øke uten at man kunne si noe om det var flere individ som ble behandlet, eller om det var samme antall pasienter som ble behandlet med større mengde legemiddel ^[68].

I Sverige har man også et pasientregister. Dette ble etablert på forsøksbasis for en del av landet i 1964, og ble etter hvert utvidet til å dekke 85 % av alle innleggelser i 1983. Fra og med 1994 har dette vært et personidentifisert register. For de siste årene omfatter registeret cirka 1,5-1,7 millioner innleggelser hvert år. Registeret inneholder informasjon om sykehusforbruk, og de mest sentrale variablene er diagnoser, operasjoner, ytre årsak til skade, kjønn, alder, bosted, sykehus, medisinsk spesialitet og inn- og utskrivningsmåte ^[67]. Registeret brukes til å publisere årlig statistikk over behandlingsaktivitet i svenske sykehus. Det brukes også som endepunksregister for kliniske studier knyttet til andre helseregistre ^[67].

Danmark

I Danmark har man flere ulike databaser

- Dansk Landspatientregister (LPR): Inneholder alle data om innlagte, ambulante og skadestuepasienter på individnivå. Det inneholder også personnummer som blir kryptert. LPR inneholder opplysning om sykehus og avdeling, innleggelses- og utskrivningsdato, diagnoser, operasjoner og bostedskommune. For somatisk innleggelse går data tilbake til 1977. Skadestue og polikliniske kontakter er registrert siden 1995. Fra 1997 er psykiatriske sykehusopphold også en del av registeret, men data fra psykiatriske avdelinger holdes atskilt fra somatiske avdelinger ^[67]. LPR dekker hele den danske populasjonen på ca 5,2 millioner ^[70].
- ODENSE Uni.Pharm.ep.data (OPED): Reseptdatabase på refunderte resepter på Funen, som dekker ca 0,5 millioner. OPED ble opprettet i 1990 og inneholder informasjon om når legemiddel er hentet ut, apotek, forskriver og informasjon om legemiddelet (handelsnavn, mengde og styrke). OPED forteller ikke noe om daglig dose eller indikasjon. Den dekker ikke hvite resepter og reseptfrie legemidler ^[70].
- Pharm.ep.reseptdatabase på nord Jutland (PDNJ): Reseptdatabase på refunderte resepter fra nord Jutland (omfatter cirka 0,5 millioner dansker). Lik OPED, også opprettet i 1990 ^[70].
- Nasjonalt reseptregister (NPD): Personidentifiserbar data på alle resepter. Omfatter hele den danske populasjonen (5,2 millioner). NPD ble opprettet i 1994. I databasen er personnummer kryptert og data blir samkjørt med forskrivningsdata fra sykehus ^[70].

1.9 Etikk, tillatelse og personvern

Ved forskning innen medisin og helsefag må man forholde seg til en rekke lover og normer. De to viktigste er *personopplysningsloven* og *helseregisterloven*.

Personopplysningsloven er en generell lov om behandling av personopplysninger som skjer helt eller delvis med elektroniske hjelpemidler eller som skal inngå i et manuelt personregister. Formålet med personopplysningsloven er å beskytte den enkelte mot at personvernet blir krenket gjennom behandling av personopplysninger ^[71].

Helseregisterloven er en spesiallov for behandling av helseopplysninger i helseforvaltningen og helsetjenesten ^[56]. Med person-/helseopplysninger menes opplysninger eller vurderinger som direkte eller indirekte kan knyttes til enkeltpersoner, og med behandling av slike opplysninger menes bruk, for eksempel innsamling, registrering, sammenstilling, lagring og utlevering ^[56]. I følge helseregisterloven kan barn mellom 12 og 16 år selv treffe beslutning om samtykke, dersom pasienten av grunner som bør respekteres, ikke ønsker at opplysningene gjøres kjent for foreldrene eller andre med foreldreansvar.

Formålet med helseregisterloven er å bidra til å gi helsetjenesten og helseforvaltningen informasjon og kunnskap om befolkningens helseforhold. Den gir også informasjon om årsaker til nedsatt helse og utvikling av sykdom for administrasjon, kvalitetssikring, planlegging og styring gjennom forskning og statistikk. Dette gjøres uten å krenke personvernet, slik at helsehjelp kan gis på en forsvarlig og effektiv måte ^[72].

Mange vil påstå at muligheten til å drive forskning begrenses av regler som skal verne om personvernet. Helseregisterloven legger opp til at hensynet til personvernet skal veie tyngst dersom det blir konflikt mellom den registrerte og forskningens interesser. Personvernet kan slik sett innebære reelle begrensninger i forskernes frihet ^[73].

Alle forskningsprosjekter som behandler person-/helseopplysninger (også aidentifiserte opplysninger) er underlagt meldeplikt eller konsesjonsplikt. Behandling av personopplysninger (opplysninger og vurderinger som direkte eller indirekte kan knyttes til en enkeltperson) er meldepliktig, mens behandling av sensitive personopplysninger (opplysninger om helseforhold, rasemessig eller etnisk bakgrunn, politisk, filosofisk eller religiøs oppfatning, at en person har vært mistenkt, siktet, tiltalt eller dømt for en straffbar handling, seksuelle forhold og medlemskap i fagforeninger) er konsesjonspliktig ^[56].

Datatilsynet har delegert deler av sitt ansvar knyttet til forhåndsklarering av forskningsprosjekter til personvernombudet. En institusjon kan utnevne et personvernombud, noe som innebærer at meldeplikt til Datatilsynet erstattes av meldeplikt til personvernombudet. Alle universitetene og høyskolene og de fleste helseforetakene har oppnevnt *Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS* (NSD) som sitt personvernombud for forskning ^[56].

Personvernombudet skal:

- Tilrå eller frarå gjennomføringen av forsknings- og studentprosjekt i forhold til bestemmelsene i personopplysningsloven og helseregisterloven med tilhørende forskrifter
- Gi informasjon og veiledning om forskning og personvern
- Bistå den registrerte med å ivareta sine rettigheter
- Føre en systematisk og offentlig oversikt over alle behandlinger.

(Kilde: www.nsd.uib.no)

Virksomheter som ikke har personvernombud, forholder seg direkte til Datatilsynet.

Nasjonalt folkehelseinstitutt har utarbeidet retningslinjer for utlevering av data fra sentrale helseregistre. Enhver vurdering av bruk og utlevering av data fra registrene gjøres i henhold til formålsbestemmelsene, og kriteriene for utlevering i de enkelte forskriftene^[56].

Et datasett som er definert som anonymt for mottaker, vil ikke trenge konsesjon fra Datatilsynet, og det oppstår ingen konflikt med taushetsplikten. Folkehelseinstituttet eller tilsvarende institusjon kan utlevere materialet selv om det er identifiserbart for institusjonen^[56].

Forskere må sende *melding* til Datatilsynet når vedkommende skal ha tilgang til data fra:

- Ett eller flere sentrale helseregistre i avidentifisert form^[56].

Forskere må ha *konsesjon* fra Datatilsynet når vedkommende skal ha tilgang til data fra:

- Ett eller flere sentrale helseregistre i personidentifisert form eller sammenstilt med andre datakilder^[56].

Reseptregisteret er det første sentrale helseregister som er opprettet med pseudonyme helseopplysninger (avidentifisert data). I dette registeret er opplysninger om identitet (navn, fødselsnummer og lignende) kryptert eller skjult, men likevel individualisert slik at det lar seg gjøre å følge hver person gjennom helsesystemet uten at identiteten røpes^[73].

Utlevering av avidentifiserte data til forskere anses ikke å være i strid med helsepersonellovens eller forvaltningslovens bestemmelser om taushetsplikt^[73].

Folkehelseinstituttet kan bestemme at det skal utleveres avidentifiserte opplysninger dersom bruken av opplysningene ligger innenfor registerets formål og er ubetenkelig ut fra etiske hensyn^[74]. Alle opplysninger som utleveres etter søknad i samsvar med registerets formål, skal slettes straks prosjektet er avsluttet^[60].

1.10 Klassifisering av legemidler

I 1969 så man nødvendigheten av et internasjonalt anerkjent klassifiseringssystem til bruk i studier av legemiddelbruk. Ved å modifisere det eksisterende klassifiseringssystemet til ”the European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA), klarte norske forskere å utvikle et system som er blitt kjent som Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (ATC) Klassifikasjon.

For å kunne måle legemiddelbruk er det viktig å ha både et klassifikasjonssystem og et målesystem. The Nordic Council on Medicines (NLN) etablerte I 1975 et samarbeid med norske forskere for å videreutvikle ATC/DDD systemet. I 1981 anbefalte WHO's regionale kontor for Europa at ATC/DDD systemet ble brukt i internasjonale legemiddelstudier. ATC-koder er anvendt siden 1988 i Sverige ^[68].

ATC/DDD-systemet vedlikeholdes av WHO collaboratin centre for drug statistics methodology, som kommer med årlige oppdateringer ^[75].

1.10.1 ATC

Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (ATC) Klassifikasjon.

Alle legemidler i Norge er klassifisert etter ATC systemet. ATC systemet inndeler legemidlene i grupper på 5 nivå etter hvilket organ de virker på og den virksomme substansen.

- 1. nivå– legemidlene fordelt på 14 anatomiske hovedgrupper, benevnes med ulike bokstaver (eks. C = hjerte og kretsløp)
- 2. nivå – terapeutisk eller farmakologisk undergruppe
- 3. og 4. nivå – terapeutiske, farmakologiske eller kjemisk undergrupper
- 5. nivå – representerer den kjemiske substans

Ved hjelp av dette klassifikasjonssystemet kan man lage statistikker over legemiddelforbruk gruppert på 5 ulike nivåer og finne frem til hvilken terapeutisk og/eller kjemisk gruppe et virkestoff tilhører. Ved hjelp av ATC-koden kan man også få en oversikt over hvilke legemidler som har samme eller nær beslektede virkninger ^[76]. ATC-koden for hvert enkelt preparat er angitt i apotekenes vareregister, og i preparatomtalene (SPC) som er publisert i felleskatalogen.

1.10.2 Definert døgndose (DDD)

Prisendring over tid, mellom alternative preparater og mellom land, gjør at statistikker angitt i verdi (kroner) er til liten faglig nytte. Mengdeangivelser kan gi et bedre grunnlag for faglige vurderinger. Disse vil være uavhengig av prisendringer og endringer i valutakursen. Ved å benytte definerte døgndoser (DDD) som måleenhet, får man bedre mulighet for sammenligninger mellom alternative legemidler uavhengig av prisdifferanser. Vurdering av legemiddelforbruket gjennom lengre tidsperioder, nasjonalt og internasjonalt, blir enklere og bedre ved bruk av definerte døgndoser. *Måleenheten er definert som den antatt gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne* ^[54].

Tabell 4: Oversikt over DDD for de enkelte opioiderKilde: WHO collaborating centre for drug statistics methodology (<http://www.whooc.no/atcddd/>) 19.03.09

ATC-kode og virkestoff	DDD	Unit	Adm.route
N02AA05 oxycodone	75	mg	Oral
N02AA05 oxycodone	30	mg	Peroral
N02AA01 morphine	0.1	g	Oral
N02AA01 morphine	30	mg	Peroral
N02AA01 morphine	30	mg	Rektal
N02AA03 hydromorphone	20	mg	Oral
N02AA03 hydromorphone	4	mg	Peroral
N02AA03 hydromorphone	4	mg	Rektal
N02AB01 ketobemidone	50	mg	Oral
N02AB01 ketobemidone	50	mg	Peroral
N02AB02 pethidine	0.4	g	Oral
N02AB02 pethidine	0.4	g	Peroral
N02AB02 pethidine	0.4	g	Rektal
N02AB03 fentanyl	1.2	mg	Transdermal
N02AB03 fentanyl	0.6	mg	Sublingual/buccal
N02AC04 dextropropoxyphene	0.2	g	Oral
N02AC04 dextropropoxyphene	0.3	g	Oral
N02AD01 pentazocine	0.2	g	Oral
N02AD01 pentazocine	0.2	g	Peroral
N02AD02 phenazocine	3	mg	Peroral
N02AE01 buprenorphine	1.2	mg	Peroral
N02AE01 buprenorphine	1.2	mg	Sublingual/buccal
N02AE01 buprenorphine	1.2	mg	Transdermal
N02AX02 tramadol	0.3	g	Oral
N02AX02 tramadol	0.3	g	Peroral
N02AX02 tramadol	0.3	g	Rektal

Tabell 5: DDD for andre vanedannende legemidler som er inkludert i studietKilde: : WHO collaborating centre for drug statistics methodology (<http://www.whooc.no/atcddd/>) 19.03.09

ATC kode og virkestoff	DDD	Enhet	Adm. vei
N05BA01 diazepam	10	mg	Oral
N05BA01 diazepam	10	mg	Peroral
N05BA01 diazepam	10	mg	Rektal
N05BA04 oxazepam	50	mg	Oral
N05BA12 alprazolam	1	mg	Oral
N05CD02 nitrazepam	5	mg	Oral
N05CD03 flunitrazepam	1	mg	Oral
N05CD03 flunitrazepam	1	mg	Peroral
N05CD08 midazolam	15	mg	Oral
N05CD08 midazolam	15	mg	Peroral
M03BA02 carisoprodol	1.4	g	Oral

2 Formål

Formålet er å studere bruken av opioider hos barn og unge som ikke har kreft i perioden 2004-2007.

Studien inngår som et delprosjekt under hovedprosjektet ”Bruk av opioider hos pasienter/personer som ikke har kreft: Epidemiologisk studie fra Reseptregisteret 2004 og 2005”. (prosjektleder Petter C. Borchgrevink – NTNU)

Delmål i studien er å:

- ✚ Undersøke utviklingen i forbruket av opioider i perioden 2004-2007 i form av 1-årsprevalens og innsidens med hensyn på
 - kjønn og alder
 - Sterke og svake opioider

- ✚ Se på omfanget av langvarig bruk av alle typer opioider til de som ikke har kreft

- ✚ Undersøke hvor mange av pasientene som bruker benzodiazepiner/karisoprodol i tillegg til opioider

- ✚ Studere hvilke typer leger/spesialister som skriver ut opioider til barn/ungdommer som ikke har kreft

3 Material og Metode

3.1 Datakilder

Data er hentet fra reseptregisteret (NorPD) for 2004 - 2007. Data er utlevert fra Avdeling for legemiddelepidemiologi ved Divisjon for epidemiologi, Nasjonalt Folkehelseinstitutt.

Variabler som er brukt i denne oppgaven er:

- Pasientens løpenummer (navn og fødselsnummer er kodet)
- Pasientens fødselsår
- Pasientens kjønn
- Pasient fiktiv/ikke fiktiv
- Forskrivers løpenummer
- Forskriver fiktiv/ikke fiktiv
- Utleveringsdato
- ATC-kode
- Refusjonspunkt
- Antall DDD

3.2 Utvalg

Studiet tar for seg barn og unge i alderen 0 til og med 17 år. Utvalget består derfor av alle utleveringer av opioidanalgetika til personer under 18 år med ATC-kode N02A (opioider) i perioden 2004-2007. Det totale antall utleveringer av opioider til denne gruppen fra alle norske apotek i perioden var 44 182.

En del resepter er skrevet ut uten personnummer, og disse blir registrert som fiktive pasienter i reseptregisteret. Alle fiktive pasienter er ekskludert. Andelen utleveringer til fiktive personer lå gjennomsnittelig på 11,3 % pr år og varierte fra 14,7 % i 2004 til 9,1 % i 2007.

Andelen fiktive pasienter er høyere for barn og unge enn for voksne. Dette kan skyldes at nyfødt ikke har fått tildelt personnummer ved gitt tidspunkt og at foreldre ikke husker deres barns personnummer når de er hos lege. Pasientens personnummer blir dermed ikke registrert i legenes journal, og dette forekommer kanskje særlig hos legevakten. Det var gjennomsnittelig 11,3 % resepter som ble ekskludert pr år på grunn av manglende personnummer. Tallene varierte fra 14,7 % i 2004 til 9,1 % i 2007.

Folketrygden dekker utgifter til bruk av opioider til palliativ behandling i livets slutfase. Resepten må da påføres refusjonskode ”§ 5.22 / 9.9” (etter 3.mars 2008: ICD/ICPC -90) Kreftpasienter ble identifisert og ekskludert på grunnlag av refusjonspunkt 9. Noen pasienter kan ha fått forskrevet opioider på grunn av smerter som skyldes for eksempel strålebehandling etter at de har blitt erklært friske. Personer som tidligere har fått opioidanalgetika på punkt 9, men ikke får refundert behandling på samme punkt i ettertid, er blitt ekskludert (tabell 6).

I 2004 var det 6421 som fikk forskrevet opioidanalgetika, av disse ble 35 ekskludert p.g.a. refusjonspunkt 9. Tilsvarende tall for 2005, 2006 og 2007 er 7181 - 40, 7953 - 33 og 8643 - 36.

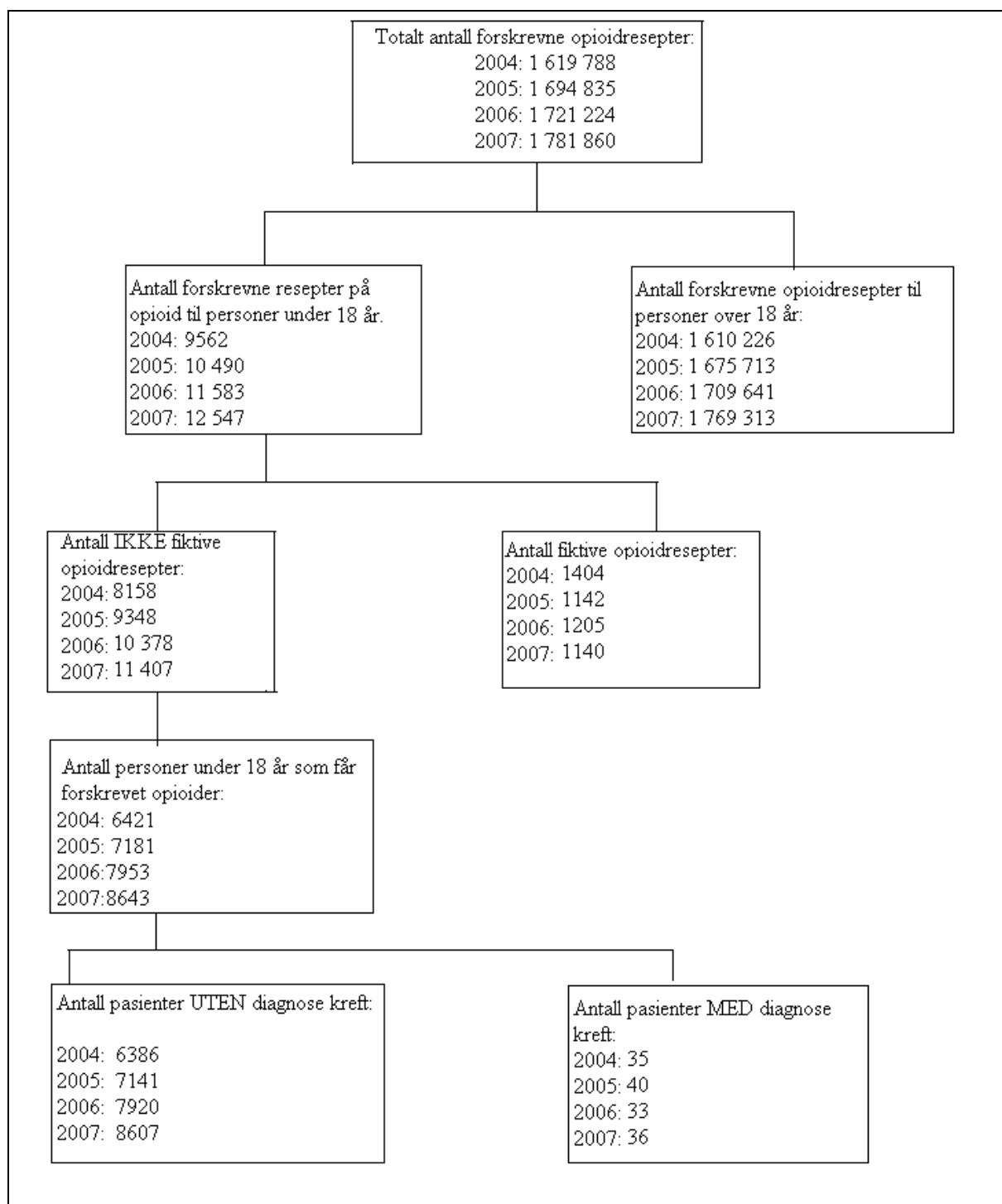
Tabell 6: Kreftstatus for personer som henter ut opioidanalgetika i årene 2004-2007.

Kreftstatus	2004 (%)	2005 (%)	2006 (%)	2007 (%)
0 (Ikke Kreft)	6386	7141	7920	8607
1 (Har hatt kreft tidligere)	0	2	5	4
2 (Diagnose kreft)	35	38	28	32

I denne studien er opioidet Piritramid (N02AC03) ikke tatt med da det er et uregistrert preparat som det kun har vært to utleveringer av i 2004.

Data fra reseptregisteret gir informasjon om legemidler utlevert fra apotek til enkeltindivid på grunnlag av resept. Den inneholder derfor ikke informasjon om legemidler på individnivå som er brukt på sykehus og pleiehjem, opioid preparater som er solgt til legekantor eller rekvirert til skip. Utleveringer til disse utgjorde gjennomsnittelig 12,8 % av totalt antall DDD opioidanalgetika N02A per år.

Utlevering av opioidanalgetika til dyr er ikke tatt med i studien. I perioden 2004-2007 er det gjennomsnittelig utlevert 0,02 % av total antall DDD opioidanalgetika (N02A) per år til dyr.



Figur 4: Oversikt over utvalgsprosedyren

3.3 Studerte legemidler

Opioidanalgetika

Tabell 7: Svake og sterke opioider som er inkludert i studiet.

Kilde: <http://www.felleskatalogen.no> (per 17.3.2009)

Gruppe	ATC-nr	Substans	Handelsnavn og administreringsform*
Sterke Opioider			
N02A A01		Morfin	Dolcontin ® depotgran. til mikst., depottabl. Morfin ® inj., tabl. Morfin Epidural ® inj. Morfin NAF Apotek mikst. Morfin NAF u/konserv. Apotek inj.
N02A A03		Hydromorfon	Palladon ® depotkaps., kaps.
N02A A05		Oksykodon	Oxycodone ® depottabl. OxyContin ® depottabl. OxyNorm ® inf./inj., kaps., mikst.
N02A B01		Ketobemidon	Ketorax ® inj., tabl.
N02A B02		Petidin	Petidin ® inj., supp. Petidin NAF Apotek supp.
N02A B03		Fentanyl	Actiq ® sugetabl. med applikator Durogesic ® depotplaster Fentanyl ® A-prep, depotplaster Matrifen ® depotplaster
N02A E01		Buprenorfin	Norspan ® depotplaster Temgesic ® inj., resoribl.
N02A G01		Morfin og spasmolytika	Morfin-Skopolamin ® inj. (+ skopolamin)
N02A G02		Ketobemidon og spasmolytika	Ketogan ® supp. (+ dimetylamino-difenylbutenklorid)
Svake Opioider			
N02A A08		Dihydrokodein	DHC Continus® Uregistrert
N02A A59		Kodein, kombinasjoner ekskl. psykoleptika	Paralgin forte ® supp., tabl. (+ paracetamol) Paralgin major ® supp. (+ paracetamol) Paralgin minor ® supp. (+ paracetamol) Pinex Forte ® brusetablet, supp, tabl.(+ paracet.) Pinex Major ® supp. (+ paracetamol)
N02A C03		Piritromid	Uregistrert
N02A C54		Dekstropropoksyfen, kombinasjoner ekskl. psykoleptika	Aporex ® tabl. (+ paracetamol)
N02A D01		<i>Pentazocin</i>	<i>Fortralin</i> ® inj., supp., tabl. Avregistrert 2005
N02A X02		Tramadol	Nobligan ® kaps. Nobligan Retard ® depottabl. Tramadol ® kaps. Tramagetic OD ® depottabl. Tramagetic Retard ® depottabl.

*Legemidler med generell markedsføringstillatelse i Norge

Benzodiazepinderivater og perifert virkende muskelrelakserende middel

Tabell 8: Andre vanedannende legemidler som er inkludert i studiet.

Kilde: <http://www.felleskatalogen.no> (per 17.3.2009)

ATC nr	Substans	Handelsnavn og administreringsform*
N05BA01	Diazepam	Stesolid ® inj., rektalvæske, supp., tabl. Stesolid prefill ® rektalvæske Valium ® tabl. Vival ®tabl.
N05B A04	Oksazepam	Alopam ® tabl. Sobril ® tabl.
N05B A12	Alprazolam	Xanor ® tabl. Xanor Depot ® depottabl.
N05C D02	Nitrazepam	Apodorm ® tabl. Mogadon ® tabl.
N05C D03	Flunitrazepam	Flunipam ® tabl.
N05C D08	Midazolam	Dormicum ® inj. Midazolam ® inj. Midazolam inj.* Midazolam inj.*
M03BA02	Karisoprodol	Somadril ® tabletter Avregistrert 2008

*Legemidler med generell markedsføringstillatelse i Norge

3.4 Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner

Prevalens:

Ettårsperiodeprevalens av opioidbrukere av svake og sterke opioider fordelt på kjønn og alder i 2004 - 2007

I resultatene angis årsprevalens med antall brukere pr 1000 innbygger eller i promille. Årsprevalens beregnes på følgende måte: Antall brukere for hvert alderstrinn som har fått minst en utlevering på opioidanalgetika i det gitte året, dividert på befolkningstallet per 1.januar det året for hvert alderstrinn. Befolkningsantallet er hentet fra hjemmesiden til statistisk sentralbyrå (SSB)^[77].

Innsidens:

Inside opoidbrukere av svake og sterke opioider fordelt på kjønn og alder i 2005-2007. I resultatene angis insidensen med antall brukere pr 1000 innbygger under 18 år eller som promille. Insidensen er beregnet på følgende måte: Antall nye brukere som har fått minst en utlevering av opioidanalgetika ved gitt tid (2005, 2006 eller 2007) dividert på befolkning under risiko, det vil si befolkningsantallet under 18 år for hvert alderstrinn. Befolkningsantallet er hentet fra hjemmesiden til statistisk sentralbyrå (SSB)^[77]

Utvaskingsperiode:

Utvaskingsperioden er satt til et år (forrige kalenderår). Det vil si at man regnes som ny bruker hvis man for eksempel får utlevert opioidanalgetika i 2006, men ikke har fått noen utleveringer i 2005.

Langtidsbruk:

Personer som har fått utlevert opioidanalgetika en eller flere ganger i 2005 og som også får utlevert minst en resept i 2006 og i 2007.

Komedikasjon:

I følge en artikkel skrevet av Tobi finnes det tre måter å definere komedikasjon på. Vi har valgt å bruke definisjonen "possibly concurrent" (mulig overlapping), som innebærer at to forskjellige legemidler blir tilgjengelig for pasienten i løpet av en definert tidsperiode^[78].

I denne studien blir begrepet "samtidig bruk", brukt om pasienter som får utlevert både opioidanalgetika og benzodiazepin/karisoprodol i løpet av 2005. Tidsvinduet er dermed satt til et kalenderår.

Bruk av benzodiazepiner/karisoprodol blant brukere av opioidanalgetika:

Personer som har fått utlevert minst en resept på opioidanalgetika og som også får minst en resept på benzodiazepin og/eller karisoprodol i løpet av samme kalenderår.

DDD

I denne oppgaven har ATC/DDD versjon fra 2007 vært brukt

3.5 Regresjonsanalyse

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

Følgende regresjonsanalyser ble utført:

Risikofaktorer for videre bruk av opioider i 2006 blant brukere av opioider i 2005

I alle analysene ble følgende variabler undersøkt:

- Kjønn
 - o Gutter brukt som referanse (OR = 1,0)
- Alder/ Aldersgrupper
 - o 7 - 12 år brukt som referanse (OR = 1,0)
 - o 0 - 2 år
 - o 3 - 6 år
 - o 13 -17 år
- Antall forskrivninger i 2005
 - o 1 resept brukt som referanse (OR = 1,0)
 - o 2 resepter
 - o 3 eller flere resepter
- Utlevering av Benzodiazepin eller Karisoprodol i 2005
 - o Ingen bruk er satt som referanse (OR = 1,0)
 - o Bruk
- Utlevering av sterk, svak eller sterk og svak opioidanalgetika i 2005
 - o Svak brukt som referanse (OR = 1,0)
 - o Sterk
 - o Kombinasjon av sterke og svake opioider

I analysen ble det også utført stratifisering på kjønn og alder.

3.6 Analyseverktøy

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

3.7 Litteratursøk

Det er gjort søk på internett etter relevante artikler via ulike websider (Pub Med, Cochrane og Google). Det er søkt på ord som children preschool, children (child), adolescence, opioid, analgesics, practice guidelines, non-malign og pain.

4 Resultater

4.1 Prevalens opioidanalgetika (N02A) hos ikke-kreft pasienter

I 2004 var det 6386 personer (3279 jenter og 3107 gutter) under 18 år som hentet ut minst en resept på opioidanalgetika i Norge. Tilsvarende tall for 2005, 2006 og 2007 er; 7141 (3672 jenter og 3469 gutter), 7920 (4119 jenter og 3801 gutter) og 8607 (4504 jenter og 4103 gutter) (tabell 9).

Totalprevalensen har økt noe de siste årene fra 5,9 pr 1000 innbygger under 18 år i 2004, til 7,9 pr 1000 innbygger under 18 år i 2007.

Av tabell 9 ser man at det i hovedsak er svake opioidanalgetika som benyttes av pasienter under 18 år. De som får sterke opioider er i de fleste tilfeller over 14 år. Økningen i prevalens skyldes en økning i bruk av svake opioider. Det har vært en svak økning i prevalensen for sterke opioider.

Tabell 9: Ettårsprevalens på brukere per 1000 innbygger under 18 år som har hentet ut minst en resept på svake og/eller sterke i 2004- 2007. Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	2004	2005	2006	2007
N*	6386	7141	7920	8607
Prevalens**	5,9	6,6	7,3	7,9
- sterke opioider**	0,02	0,03	0,03	0,04
- svake opioider**	5,9	6,6	7,2	7,8
- sterk + svake***	0,01	0,02	0,01	0,02

* N = antall brukere av opioider under 18 år

**brukere per 1000 innbygger under 18 år

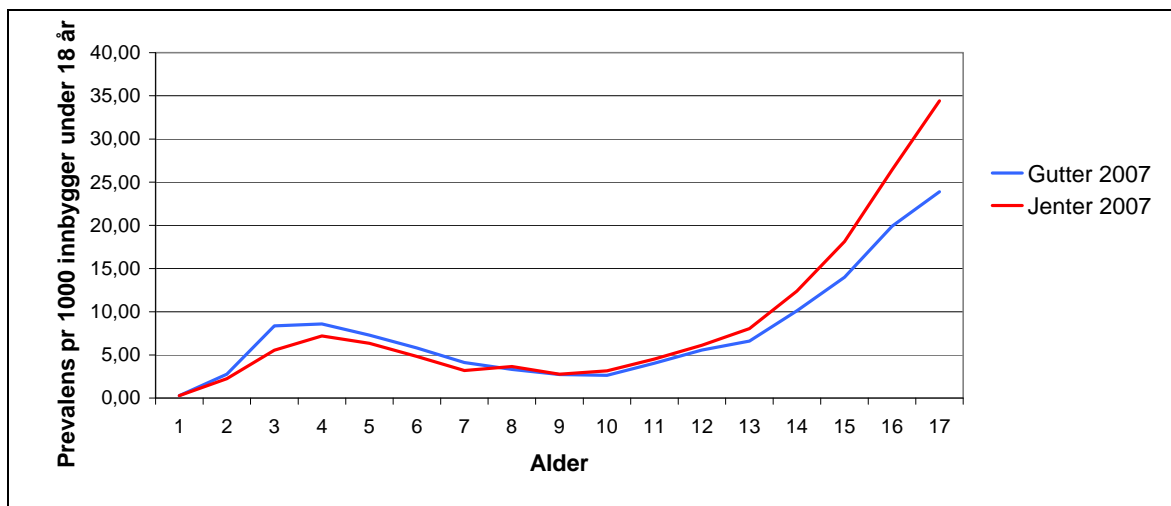
*** brukere per 1000 innbygger under 18 år som får forskrevet både sterkt og svakt opioid i løpet av et kalenderår

Det er ikke stor forskjell i prevalensen mellom jenter og gutters bruk av opioider. Prevalensen for svake opioider er noe høyere hos jentene enn guttene (tabell 10)

Tabell 10: Ettårsprevalens på brukere per 1000 innbygger under 18 år som har hentet ut minst en resept på svake og/eller i 2004- 2007 fordelt på kjønn. Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

År	Sterke opioider		Svake opioider		Kombinasjon av svake og sterke opioider	
	Gutter	Jenter	Gutter	Jenter	Gutter	Jenter
2004	0,01	0,02	5,6	6,2	0,00	0,01
2005	0,03	0,03	6,2	6,9	0,02	0,02
2006	0,04	0,02	6,8	7,7	0,02	0,01
2007	0,03	0,04	7,3	8,4	0,02	0,02

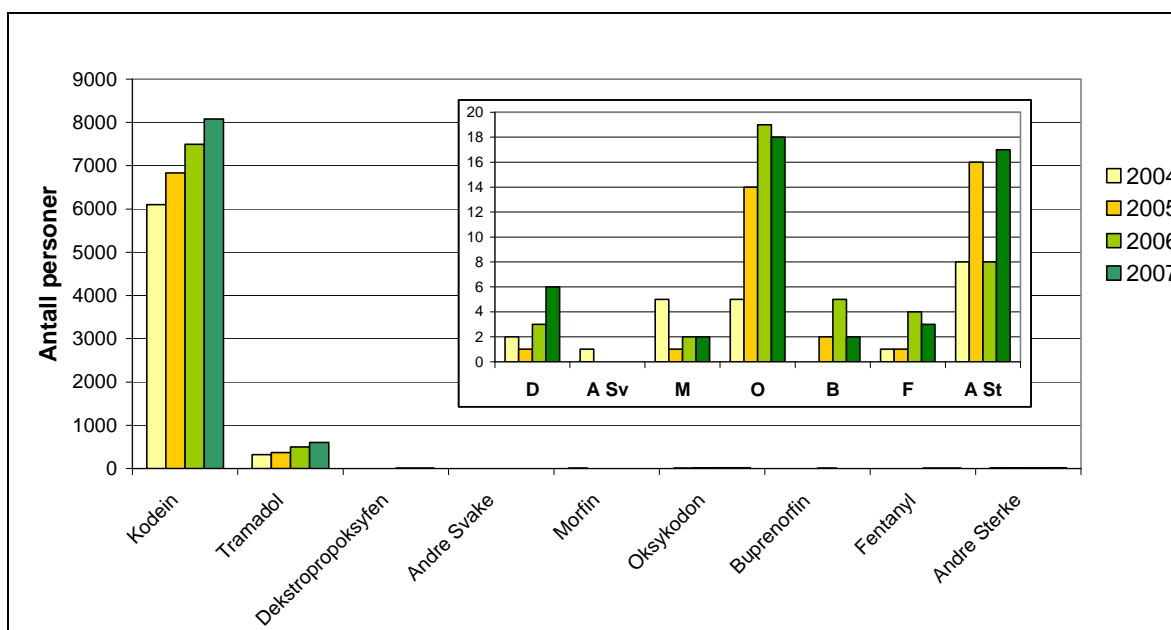
I de første leveårene er prevalensen for gutter noe større enn jenter, men i det de begynner å nærme seg 10 års alderen blir prevalensen hos jenter større enn hos gutter, og dette skillet øker med alderen. Denne tendensen går igjen i alle de fire studerte årene, med den forskjellen at alderen for når jentenes forbruk blir høyere enn guttenes går ned for hvert år, fra 11 år i 2004 til 8 år i 2007 (Figur 5).



Figur 5: Ettårsprevalens for brukere (per 1000 innbygger) under 18 år som har hentet ut minst en resept på opioidanalgetika i 2007, fordelt på kjønn og alder.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

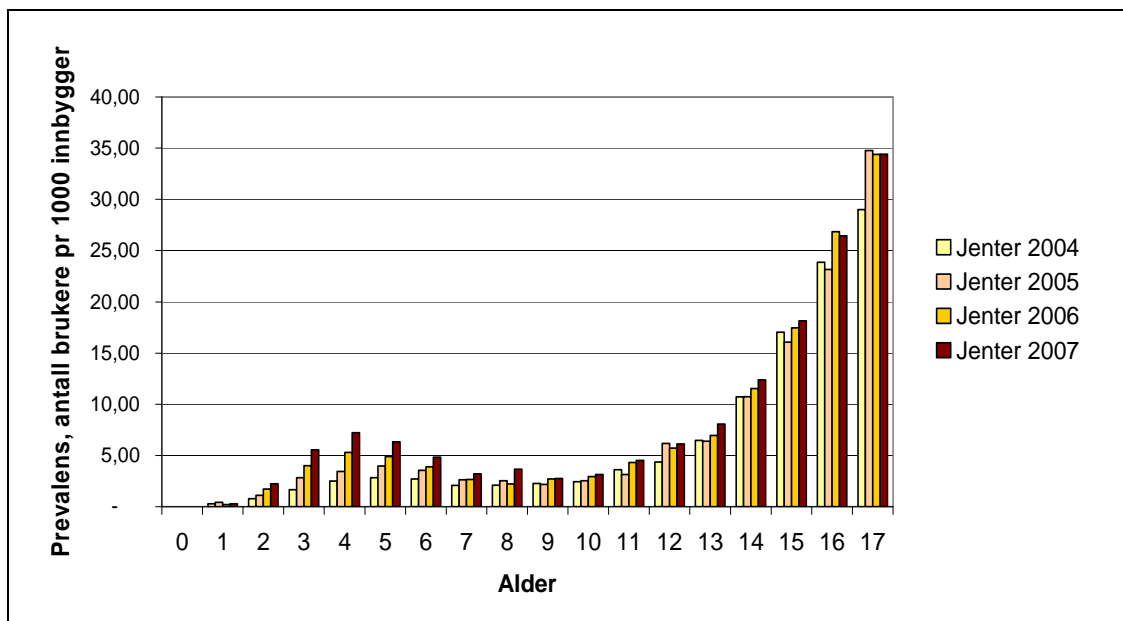
Det opioidet som brukes mest av barn og unge er kodein. Det har også vært en liten økning i bruken av Tramadol de siste årene. Av de sterke opioidene er det oksykodon som er mest brukt (figur 6)



Figur 6: Type opioidanalgetika brukt i 2004-2007 av personer under 18 år.

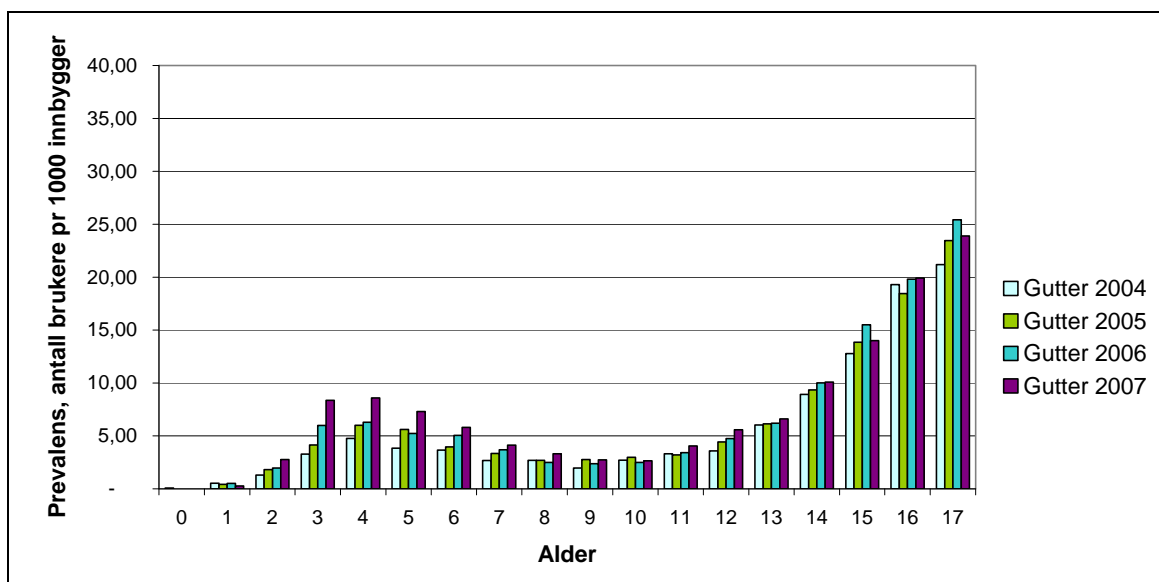
Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Fra 2 års alderen øker prevalensen fram til 4-5 års alderen, for deretter å synke noe fram til cirka 8 års alderen. I alderen 8-10 år er prevalensen gangse stabil, før den igjen øker fra og med 11-12 års alder. Fra tenårene øker prevalensen med alderen, og spesielt i slutten av tenårene ser man en kraftig økning i antall brukere av opioider (figur 7 og 8).



Figur 7: Ettårsprevalens for jenter, (per 1000 innbygger) under 18 år som har hentet ut minst en resept på opioidanalgetika N02A i perioden 2004-2007.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt



Figur 8: Ettårsprevalens for gutter, (per 1000 innbygger) under 18 år som har hentet ut minst en resept på opioidanalgetika N02A i perioden 2004-2007.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

4.2 Innsidens – Opioidanalgetika N02A hos ikke-kreft pasienter

Insidens verdiene er nesten like høye som prevalens verdiene. De aller fleste nye brukere får forskrevet et svakt opioid. Det er en noe høyere insidens av jenter som bruker svake opioider enn gutter.

Det er veldig få insidente brukere av sterke opioider. Det er ingen insidente brukere av sterke opioider under 5 år og de fleste brukerne er over 15 år.

Tabell 11: Innsidens per 1000 innbygger under 18 år som har hentet ut minst en resept på sterkt eller svakt opioid i perioden 2005-2007, fordelt på kjønn. Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

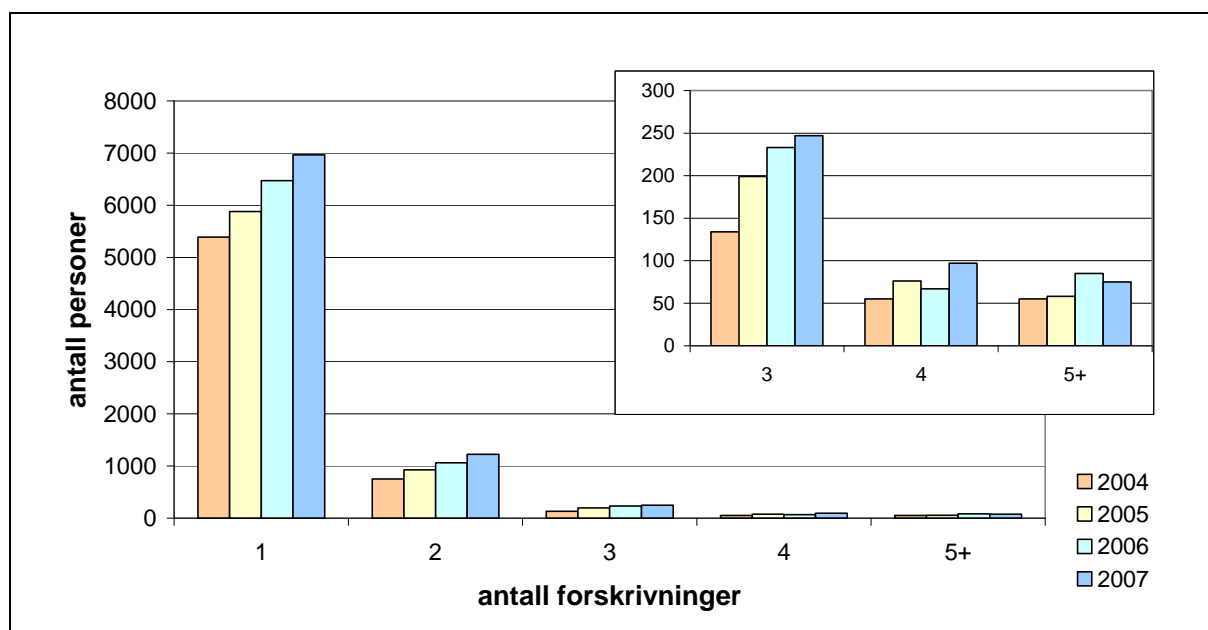
	2005			2006			2007		
	Totalt	Gutt	Jente	Totalt	Gutt	Jente	Totalt	Gutt	Jente
N*	6747	3319	3428	7470	3626	3844	8106	3913	4193
Insidens**	6,2	6,0	6,5	6,8	6,5	7,2	7,4	7,0	7,9
- Sterke opioider**	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02
- Svake opioider**	6,2	5,9	6,5	6,8	6,4	7,2	7,4	6,9	7,8

* Antall nye brukere av opioidanalgetika under 18 år

**insidente brukere per 1000 innbygger under 18 år

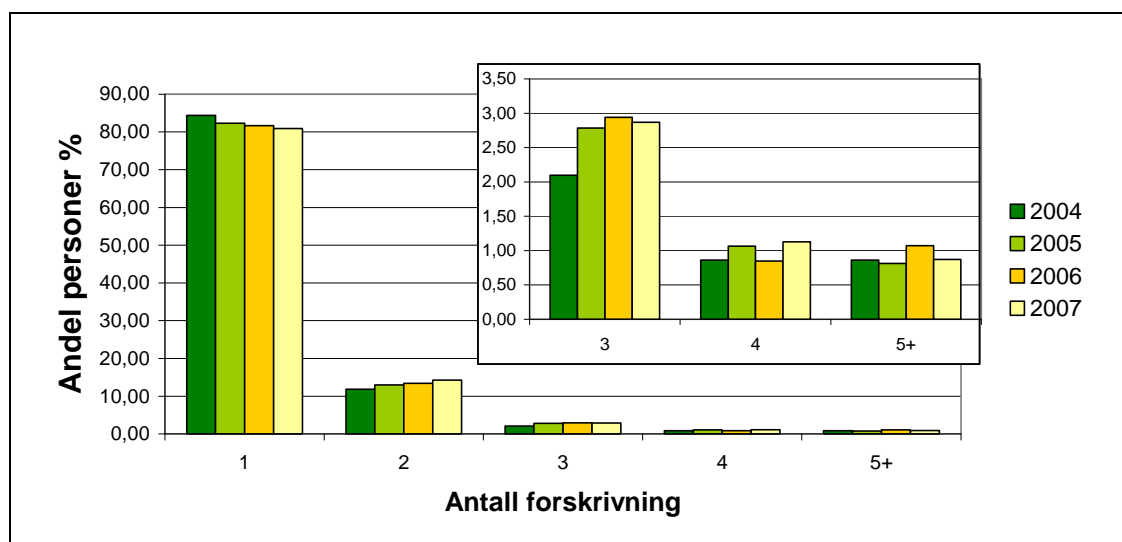
4.3 Forskrivningsmønster – opioidanalgetika N02A hos ikke-kreft pasienter

De aller fleste under 18 år som får forskrevet opioidanalgetika mottar kun én resept i året (figur 9). Andelen under 18 år som får forskrevet 5 eller flere resepter ligger på cirka 1 %.



Figur 9: Antall forskrivninger til personer under 18 år i 2004-2007.

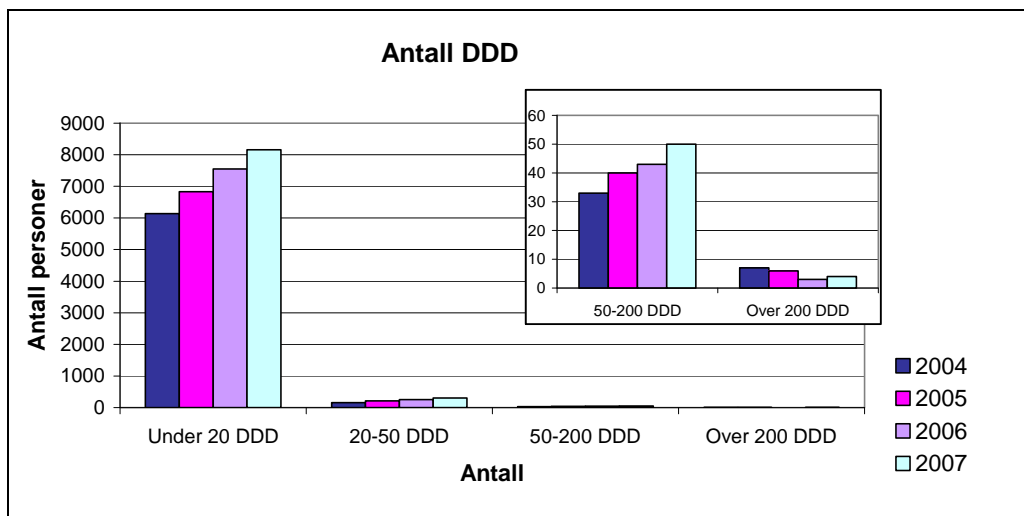
Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt



Figur 10: Antall forskrivninger til personer i prosent i 2004-2007.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Det har vært en økning i antall personer som får forskrevet opioidanalgetika i løpet av perioden 2004-2007 (figur 9). Det er en svak endring i fordelingen av antall resepter som forskrives. Det har prosentvis vært en liten nedgang i antallet som bare mottar 1 resept i løpet av de siste årene, og en liten økning i antallet som mottar 2 resepter (figur 10).

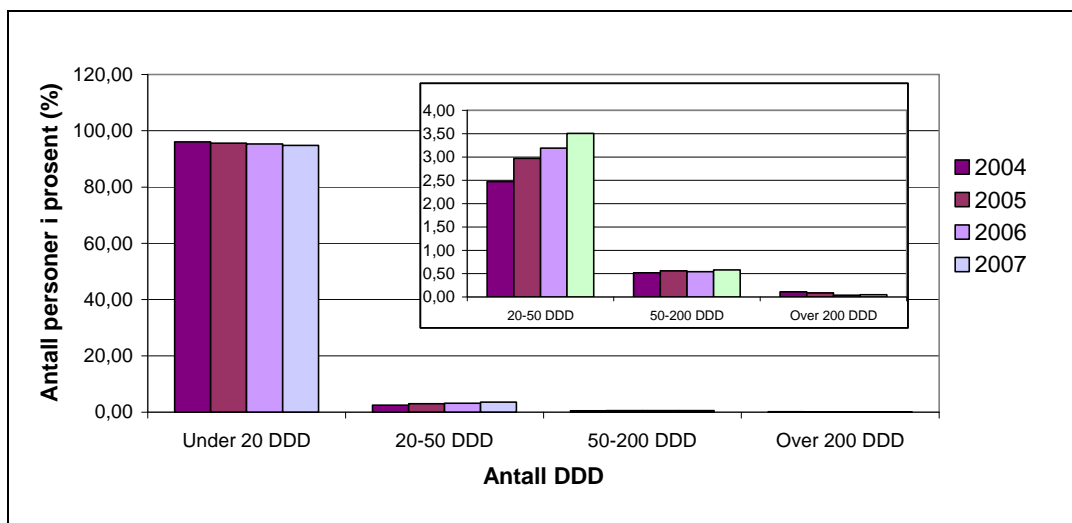


Figur 11: Antall personer under 18 år som får forskrevet under 20 DDD, fra 20 til 50 DDD, fra 50 til 200 DDD og over 200 DDD i årene 2004-2007

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Over 90 % av barn og unge som får forskrevet opioidanalgetika får utlevert under 20 DDD (figur 12).

Av de 33 personene som fikk utlevert over 50 DDD i 2004 (figur 11) var det 18 som fortsatt fikk utlevert minst en resept på opioidanalgetika i 2005 og 2007 og 7 personer som fikk utlevert opioid i alle de tre etterfølgende årene. I 2005 var det 46 som fikk mer enn 50 DDD, 29 av disse fikk også utlevert minst en resept på opioid i 2006 og i 2007.



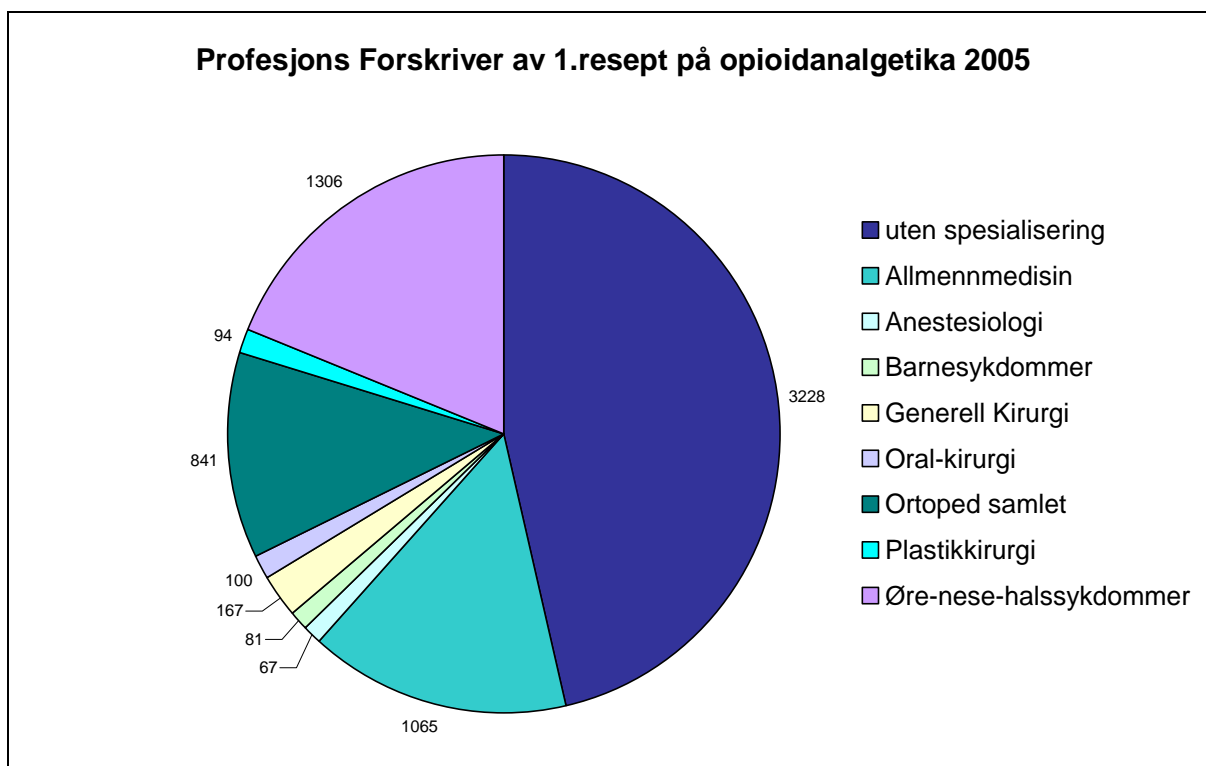
Figur 12: Antall personer under 18 år i prosent som får forskrevet under 20 DDD, fra 20 til 50 DDD, fra 50 til 200 DDD og over 200 DDD i årene 2004-2007

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

De resterende analysene er gjort på data fra 2005.

4.4 Forskrivers profesjon

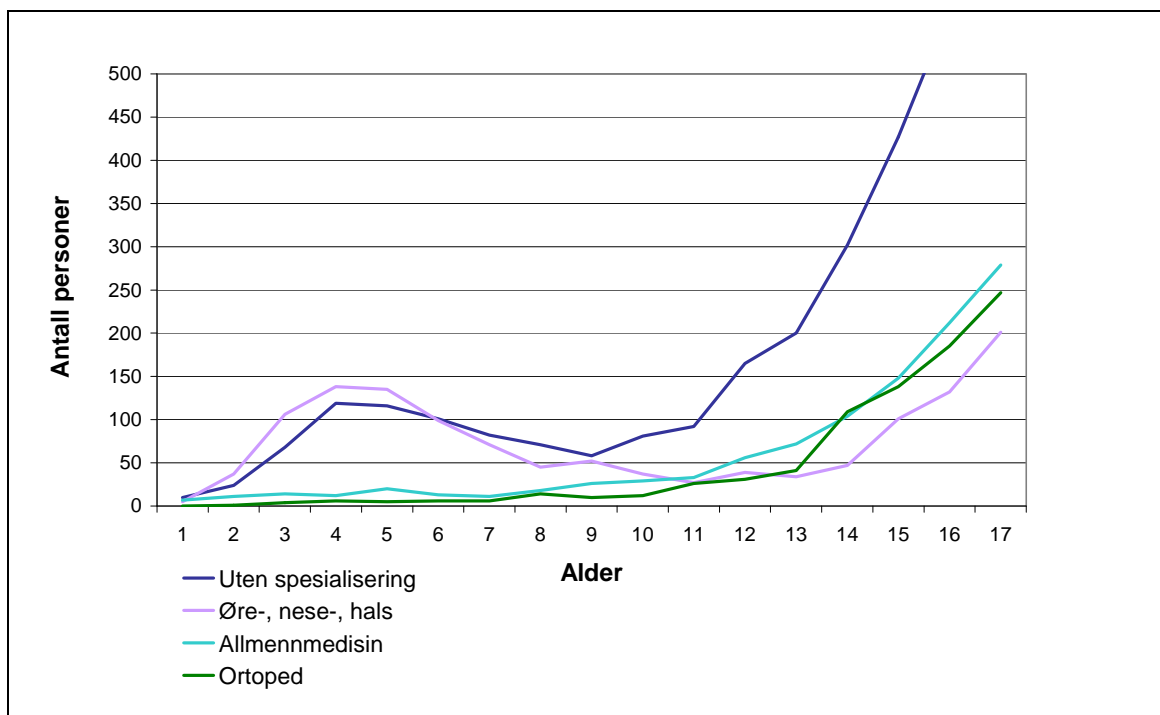
Siden de fleste barn og unge kun får forskrevet én resept på opioidanalgetika i løpet av et år, er data fra første forskrivning av opioidanalgetika i 2005 brukt til å danne et bilde av hvilke leger som forskriver opioider til barn. Av figur 13 ser man at det er i hovedsak er leger uten spesialisering, leger med spesialisering innenfor allmenmedisin, leger som driver med ortopedisk kirurgi og øre, -nese, -halsspesialister som forskriver opioider til barn og unge.



Figur 13: Oversikt over hvilke leger som forskriver opioider til pasienter under 18 år i 2005 (det er ikke tatt med profesjoner som har forskrevet resepter til mindre enn 50 personer under 18 år i løpet av 2005).

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Analyse av de fire gruppene som forskriver flest resepter på opioidanalgetika til personer under 18 år i 2005, viser at resepter forskrevet av leger uten spesialisering og leger med spesialisering innenfor øre- nese- hals, har en stigningen av opioidbruk ved 3-5 års alderen. (figur 14)



Figur 14: Antall personer under 18 år som mottar 1.resept på opioidanalgetika fra leger uten spesialisering, fra lege med spesialisering innenfor allmennmedisin, fra lege som er utdannet innen ortopedisk kirurgi og fra øre- nese- halsspesialist i 2005.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

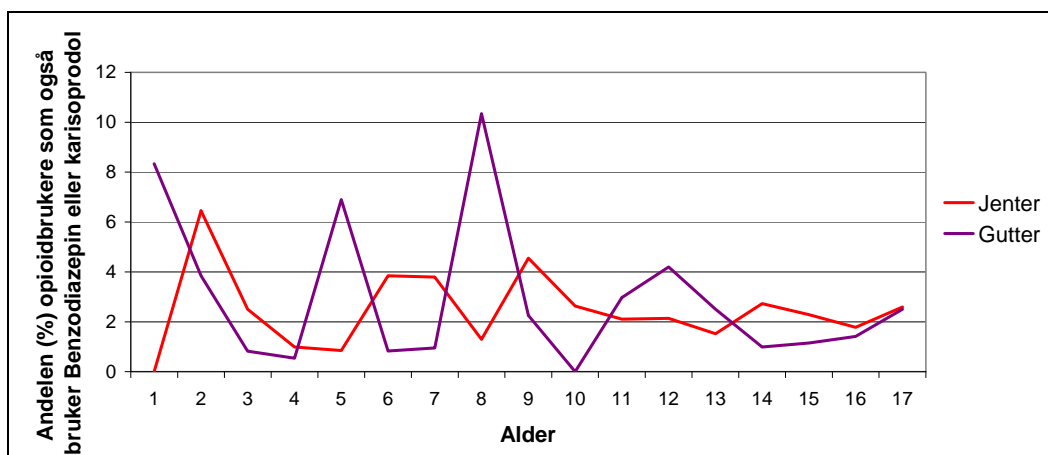
4.5 Kombinasjon av Opioider og Benzodiazepiner/Karisoprodol

2,3 % (162 personer) av opioidbrukerne under 18 år i 2005 får forskrevet minst en resept på opioidanalgetika og minst en resept på benzodiazepiner eller karisoprodol (figur 15 og 16). Av disse er det kun 33 % som er under 14 år. Alle brukerne av karisoprodol er over 12 år.

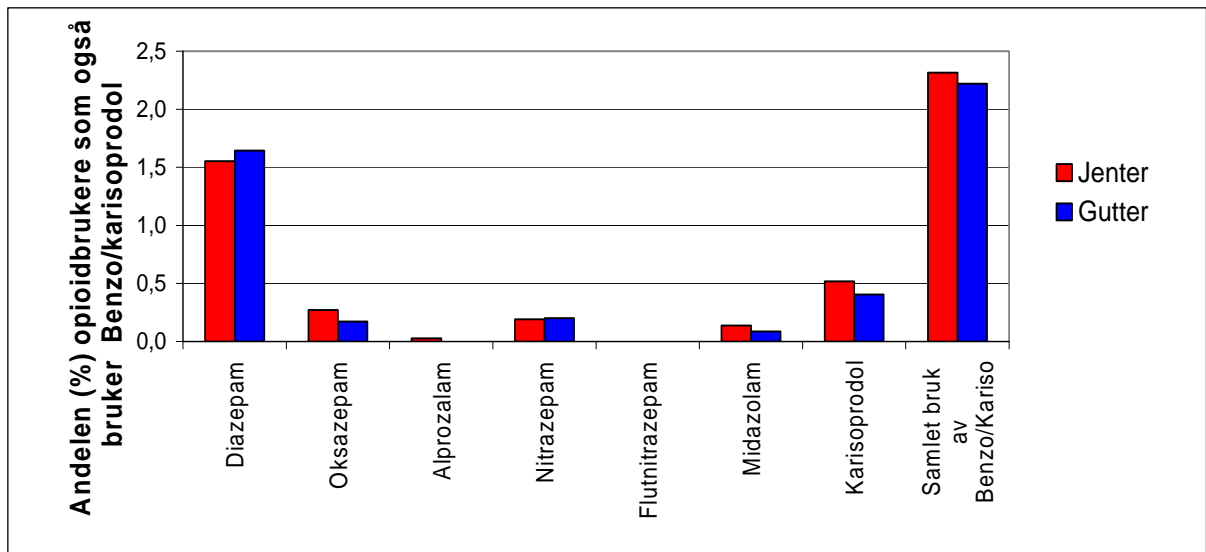
Av de 186 reseptene på enten et benzodiazepin eller karisoprodol forskrevet til personer som også har fått utlevert opioidanalgetika i 2005, er 180 til personer som har fått forskrevet et svakt opioid. De resterende 6 er til personer som har fått forskrevet både sterkt og svakt opioid. 87,7 % av de som får forskrevet både opioid og benzodiazepin og/eller karisoprodol i 2005 får utlevert mindre enn 20 DDD opioidanalgetika.

Det beroligende midlet som er mest brukt er Diazepam (61,3 % av alle reseptene på benzodiazepin eller karisoprodol). Det er ingen under 18 år som har fått flunitrazepam i 2005 (figur 16). Det er litt flere jenter enn gutter (52,5 % jenter) som får forskrevet enten benzodiazepin eller karisoprodol (figur 16).

Av de 133 personene som mottok resept på både opioidanalgetika og benzodiazepin i 2005, er det 17 personer som får forskrevet minst en resept på opioider i 2006, og 9 som får forskrevet opioider i både 2006 og i 2007. For de 33 brukerne av opioidanalgetika og karisoprodol i 2005 er det 12 som får utlevert minst en resept på opioider 2006 og 10 som får utlevert opioider i både 2006 og i 2007. 4 personer får forskrevet både karisoprodol og diazepam i 2005, alle er jenter over 14 år, 3 av disse får utlevert opioider i 2006 og i 2007.



Figur 15: Andelen i prosent som får forskrevet minst en resept på opioidanalgetika og benzodiazepam eller karisoprodol i 2005, fordelt på kjønn. Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt



Figur 16: Andelen personer som får forskrevet opioidanalgetika og de ulike benzodiazepinene / karisoprodol i 2005, fordelt på kjønn.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

4.6 Langtidsbruk

Ved studie av langtidsbruk er det tatt utgangspunkt i personer som får minst en forskrivning på opioidanalgetika i 2005 og som også får forskrevet minst en resept på opioidanalgetika i 2006 og i 2007.

Det er 9,2 % (659 personer) av de som får utlevert analgetikaopioid i 2005 som også får minst en utlevering i 2006. 3,2 % (209 personer) av disse får også forskrevet opioidanalgetika i 2007 (tabell 12 og 13). De som bruker opioidanalgetika over tid er generelt over 14 år når de begynner å bruke og det er flere jenter enn gutter som er langtidsbruker av opioider (figur 17 og 18). Ingen barn under 5 år som fikk forskrevet opioider i 2005 fikk utlevert opioid i både 2006 og 2007 (figur 18).

Av de som får forskrevet opioidanalgetika i 2005 og som også får forskrevet i 2006, samt de som fortsatt får forskrevet i 2007, viser det seg at de aller fleste bruker svake opioider. Det er kun fra og med 15 års alderen at man registrerer at det forekommer enkelte som enten får forskrevet sterke opioider eller at de får en kombinasjon av sterke og svake opioider.

Tabell 12: Antall personer som får forskrevet 1, 2, 3, 4 eller 5 eller flere resepter på opioidanalgetika i 2005, og som også får forskrevet minst en resept i 2006, fordelt på kjønn.

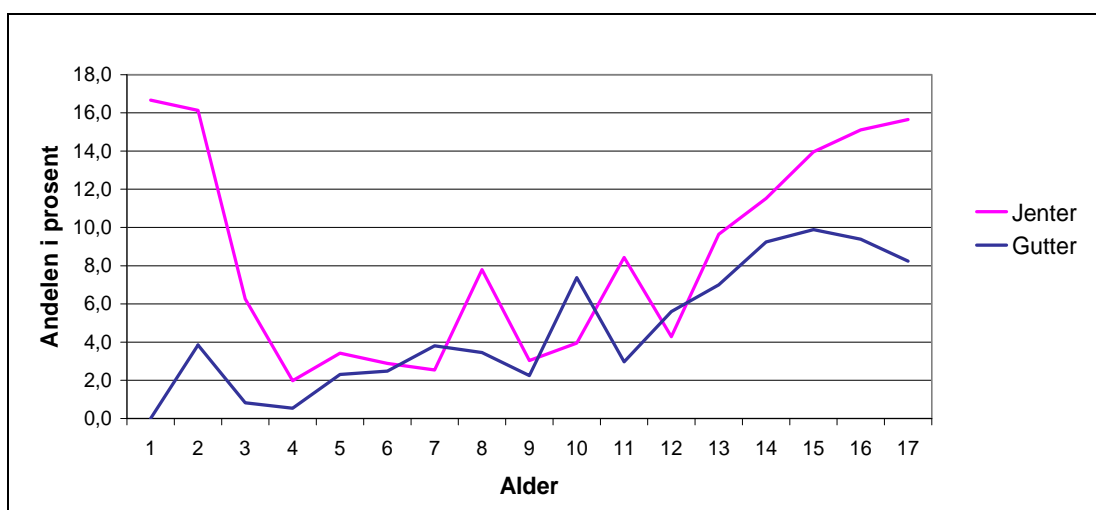
Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	Totalt	Gutter	Jenter
Antall resepter	Antall personer	Antall gutter	Antall jenter
1	441	172	269
2	120	34	86
3	40	8	32
4	13	3	10
5+	45	15	30
Totalt	659	232	427

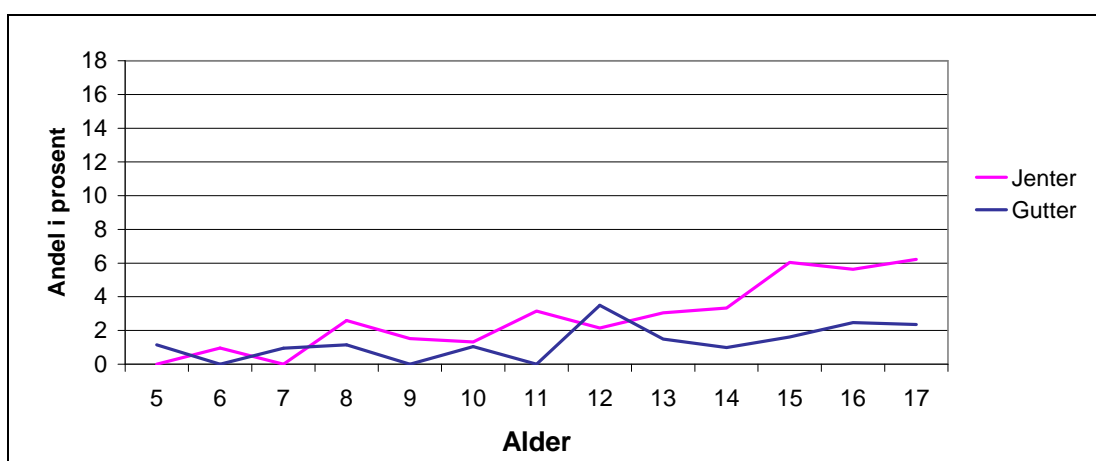
Tabell 13: Antall personer som får forskrevet 1, 2, 3, 4 eller 5 eller flere resepter på opioidanalgetika i 2005, og som også får forskrevet minst en resept i 2006 og i 2007.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

	Totalt			
	Bruk 2005		Bruk 2006	Bruk 2007
	Antall		Antall	Antall
1 resept	98		96	101
2 resepter	42		38	43
3 resepter	24		27	16
4 resepter	12		11	8
5+ resepter	33		37	41
Totalt	209		209	209



Figur 17: Andelen av brukere i 2005 som også får forskrevet opioidanalgetika i 2006, fordelt på kjønn. Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt



Figur 18: Andelen av brukere i 2005 som også får forskrevet opioidanalgetika i 2006, og i 2007, fordelt på kjønn. Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

4.7 Regresjonsanalyse

4.7.1 Risikofaktorer for fortsatt bruk av opioidanalgetika i 2006

Tabell 13 viser ujustert og justert odds-ratio for fortsatt bruk av opioidanalgetika i 2006 i forhold til ulike prediktorer målt ved baseline (2005).

Prediktorene kjønn, alder og antall forskrivninger, er alle risikofaktorer for fortsatt bruk av opioider.

Ujustert odds-ratio var 9,0, for personer som bruker kombinasjon av sterke og svake opioider i 2005. Etter justering for andre prediktorer ble odds-ratio redusert til 1,9 og var ikke lenger signifikant.

Bruk av benzodiazepiner eller karisoprodol sammen med opioider har en ujustert odds-ratio på 1,9. Ved justering reduseres den til 1,6 og er ikke lenger signifikant.

For de andre prediktorene, Kjønn, alder, antall forskrivninger og bruk av sterke opioider, førte justeringen til lite endring i odds-ratio og signifikans.

Tabell 13: Risiko for fortsatt bruk i 2006 (OR, 95 % KI) med hensyn til ulike variabler beregnet ved logistisk regresjon.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Prediktorer	Fortsatt bruk i 2006 antall (andel %)	OR (95 % KI)	
		Ujustert	Justert
Kjønn			
Menn	232 (6,7)	1	1
Kvinner	427 (11,6)	1,8 (1,6-2,2)	1,6 (1,4-1,9)
Alder			
7-12 år	56 (4,7)	1	1
0-2 år	9 (8,4)	1,9 (0,9-3,9)	1,8 (0,9-3,9)
3-6 år	23 (2,3)	0,5 (0,3-0,8)	0,5 (0,3-0,8)
13-17 år	571 (11,8)	2,7 (2,0-3,6)	2,6 (1,9-3,4)
Antall Forskrivninger			
1 resept	439 (7,5)	1	1
2 resepter	107 (11,5)	1,6 (1,3-2,0)	1,5 (1,2-1,9)
3+ resepter	113 (33,9)	6,4 (5,0-8,2)	5,8 (4,4-7,5)
Sterk/Svak/kombinasjon			
Svak - referanse	647 (9,1)	1	1
Sterk	3 (23,1)	3,0 (0,8-10,9)	2,4 (0,6-9,5)
Kombinasjon	9 (47,4)	9,0 (3,6-22,2)	1,9 (0,7-5,1)
Benzo/Karisoprodol			
Ingen bruk	633 (9,1)	1	1
Bruk	26 (16,1)	1,9 (1,3-2,9)	1,6 (1,0-2,5)

4.7.2 Stratifisert analyse – Kjønn

Tabell 14 viser stratifisert analyse for fortsatt bruk av opioidanalgetika i 2006, stratifisert på kjønn.

Ved stratifisering på kjønn er fortsatt alder og antall forskrivninger signifikante risikofaktorer.

Prediktoren sterk/svak/kombinasjon viser en signifikant økt risiko for gutter, men antallet brukere i denne gruppen er lavt, slik at resultatet er usikkert.

Prediktoren tilleggsbruk av benzodiazepin eller karisoprodol gir signifikant risiko for jenter.

Tabell 14: Logistisk regresjonsanalyse stratifisert på kjønn. Risiko for fortsatt bruk av opioider i 2006 (OR, 95 % KI) med hensyn til ulike variabler.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Stratifisering kjønn	Gutter		Jenter	
	Fortsatt bruk antall (andel %)	OR (95 % KI)	Fortsatt bruk antall (andel %)	OR (95 % KI)
		Justert		Justert
Alder				
7-12 år	27 (4,4)	1	29 (5)	1
0-2 år	2 (3,1)	0,6 (0,1-2,5)	7 (16,3)	4,0 (1,6-9,8)
3-6 år	9 (1,5)	0,3 (0,2-0,7)	14 (3,5)	0,7 (0,3-1,3)
13-17 år	194 (8,9)	2,1 (1,4-3,2)	377 (14,2)	3,0 (2,0-4,4)
Antall Forskrivninger				
1 resept	169 (5,8)	1	270 (9,1)	1
2 resepter	26 (6,3)	1,1 (0,7-1,7)	81 (15,7)	1,8 (1,4-2,4)
3+ resepter	37 (27,2)	5,9 (3,8-9,1)	76 (38,6)	6,0 (4,3-8,3)
Sterk/Svak/komb				
Svak	226 (6,6)	1	421 (11,5)	1
Sterk	1 (11,1)	1,2 (0,1-10,3)	2 (50)	5,9 (0,7-52,9)
Kombinasjon	5 (55,6)	5,5 (1,3-24,0)	4 (40)	0,8 (0,2-3,1)
Benzo/Karisoprodol				
Ingen bruk	224 (6,6)	1	409 (11,4)	1
Bruk	19 (16,4)	1,2 (0,5-2,7)	16 (23,5)	1,8 (1,03 -3,2)

4.7.3 Stratifisert analyse – alder

Tabell 15 viser stratifisert analyse for fortsatt bruk av opioidanalgetika i 2006, stratifisert på aldersgrupper.

Ved stratifisering på alder er det fortsatt antall forskrivninger en signifikant risikofaktor.

Jenter 0-2 år gir en signifikant høy risiko, men her er det snakk om få brukere slik at det blir et usikkert resultat.

Tabell 15: Logistisk regresjonsanalyse stratifisert på aldersgrupper. Risiko for fortsatt bruk av opioider i 2006 (OR, 95 % KI) med hensyn til ulike variabler.

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Stratifisering - Alder	0-2 år	3-6 år	7-12 år	13-17 år
	OR (95 % KI)	OR (95 % KI)	OR (95 % KI)	OR (95 % KI)
	Justert	Justert	Justert	Justert
Kjønn				
Menn	1	1	1	1
Kvinner	8,5 (1,4-52,7)	2,4 (1,0-5,7)	1,1 (0,7-2,0)	1,6 (1,4-2,0)
Antall Forskr.				
1 resept	1	1	1	1
2 resepter	*	1,3 (0,4-4,7)	2,4 (1,1-5,3)	1,5 (1,2-1,9)
3+ resepter	4,4 (0,3-57,9)	13,3 (4,9-36,3)	14,9 (7,2-30,9)	4,8 (3,6-6,5)
Sterk/Svak/komb				
Svak	1	1	1	1
Sterk	-	*	*	2,6 (0,6-10,6)
Kombinasjon	-	-	-	2,1 (0,8-5,7)
Benzo/Karisoprodol				
Ingen bruk	1	1	1	1
Bruk	7,2 (0,5-113,5)	3,7 (0,7-19,3)	0,5 (0,1-2,0)	1,6 (1,0-2,7)

- ikke oppgitt verdi

*lite antall

5 Diskusjon

I løpet av perioden 2004-2007 har det vært en økning i antall personer under 18 år som får forskrevet opioidanalgetika til ikke-kreft relatert smerte. Over 80 % får kun en utlevering i løpet av et kalenderår og vel 90 % får utlevert under 20 DDD. Det blir i de fleste tilfeller forskrevet svakt opioid av typen kodein i kombinasjon med paracetamol.

5.1 Metodologiske forhold

I denne studien er det benyttet data fra Reseptregisteret. Dette er et register som inneholder informasjon om alle legemidler utlevert mot resept fra norske apotek. Dette inkluderer alt av forskrivning til enkeltindivid (både refunderte og ikke-refundert, samt reseptfrie legemidler som blir utlevert mot resept), forskrivning til dyr og legemidler ekspedert til sykehus eller institusjoner.

5.1.1 Styrker og svakheter

En stor fordel med å bruke Reseptregisteret til epidemiologiske studier er at det dekker hele den norske befolkningen. Informasjonen er på individnivå og hvert individ kan følges opp over tid, samt at man kan koble informasjonen med andre helseregistre.

Når man benytter data fra Reseptregisteret unngår man seleksjons-, informasjons- og recall bias. Dette fordi man henter data fra hele populasjonen og ikke en utvalgt gruppe pasienter, og fordi vi har informasjon om hva som faktisk er blitt utlevert til pasienten og ikke det han eller hun husker. Fra andre spørreundersøkelser gjort i skolesammenheng vet man at barn ofte ikke forstår spørsmålene og ofte har vanskelig for å huske detaljer om en hendelse. Det å skulle få barn til å huske hvilke medisiner de har benyttet i en eventuell spørreundersøkelse, ville derfor mest sannsynlig medføre mye informasjons og recall bias.

Å gjennomføre studier ved hjelp av Reseptregisteret koster lite og er enkelt å utføre.

Siden Reseptregisteret først ble opprettet i 2004 er det nytte til langtidsoppfølging ennå begrenset, men dette vil endres etter som tiden går. Det kan heller ikke benyttes til retrospektive studier som går lenger tilbake enn 2004.

Siden Reseptregisteret inneholder informasjon om legemidler utlevert mot resept fra apotek, vil man ikke få data på individnivå for personer som befinner seg på sykehus eller institusjoner. Mange barn og eldre blir gjerne behandlet på sykehus, og man får dermed ikke et nøyaktig bilde av legemiddelbruken blant disse gruppene. Spesielt små barn blir gjerne behandlet med opioider under overvåkning fra lege på sykehus, og det er derfor grunn til å tro at prevalensen for de yngste aldersgruppen ville vært høyere om bruken på sykehus ble registrert.

For å kunne benytte data fra Reseptregisteret til å følge en pasients legemiddelbruk gjennom tid og kunne koble data mot andre helseregistre, kreves det at pasient blir registrert med fullt personnummer, slik at det blir gitt samme pseudonymnummer for hver utlevering. Uten personnummer vil det bli gitt ett nytt pseudonym for hver utlevering og pasienten blir dermed umulig å følge opp. I oktober 2003 ble det innført krav om at pasientens fødselsnummer skal påføres resepten (*Endring i forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek 01.10.03*)^[79]. Da reseptregisteret ble opprettet i 2004 var dette kravet enda nytt, og det var en tendens til at man ekspederte resepter uten at personnummeret ble registrert. Dette skjedde og skjer oftere med resepter forskrevet til barn enn til voksne. Spesielt i aldersgruppen 0-2 år er det en tendens til at resepter ekspederes uten at personnummer registreres. Manglende personnummer har ført til at gjennomsnittlig 11,3 % av resepter utlevert til personer under 18 år har blitt ekskludert i denne studien. Hvis en stor andel av disse tilhører personer i aldersgruppen 0-2 år vil det innebære at opioidbruken i denne aldersgruppen er underestimert. Dette innebærer også at prevalenstillene som er oppgitt i denne studien kanskje ikke stemmer helt overens med det faktiske forbruket.

Selv om man får mye informasjon fra reseptene er det et problem at de fleste ikke er påført diagnose. Man vet dermed ikke noe om hvilke lidelser som legemidlene blir bruk for. Ofte benyttes refusjonskoder til å diagnostisere pasientene, og i denne studien er pasienter med refusjonskode 9 brukt som grunnlag for å ekskludere kreftpasienter. Refusjonskodene har tidligere vært veldig generelle, slik at man ikke har kunne stille en nøyaktig diagnose på grunnlag av dem. Fra og med 3. mars 2008 ble det innført nye refusjonskoder (100 % gjennomføring f.o.m. 03.03.09) som er mer spesifikke. Fra alle refunderte resepter vil man dermed kunne få relativt gode diagnoser. De fleste resepter på opioidanalgetika til ikke-kreft relaterte lidelser blir ikke refundert, og det er da ikke mulig å si hvilke smerter opioidanalgetika brukes for.

Reseptregisteret består av data fra ekspederte resepter og man får derfor ikke informasjon om salg av reseptfrie legemidler på individnivå. Slik informasjon kan man kun få ved å gjennomføre helseundersøkelser. Man kan også få et overblikk over populasjonens forbruk ved å studere salgsstatistikk. I denne studien er alle studerte legemidler reseptbelagte og alle utleveringer blir dermed registrert.

I denne studien er det en del ungdommer. Det kunne vært interessant å vite noe om deres livsstil (røykevaner, alkoholinntak og aktivitetsnivå), men slik informasjon er ikke tilgjengelig fra Reseptregisteret. For å få denne informasjonen må man koble data fra reseptregistret med de ulike helseundersøkelsene der ungdommer har vært inkludert.

Fra Reseptregisteret ser vi hva pasienten har fått utlevert, men vi vet ikke når pasienten har tatt legemidlet, om de er blitt brukt i samsvar med dosering, eller om han/hun i det hele tatt har brukt dem. Smertestillende tabletter er noe de fleste bruker fra tid til annen. Hvis dette skulle befinne seg i huset ville nok mange føle seg trygge på å bruke dem uten først å kontakte lege. Det kan derfor være at det er forskrevet opioidanalgetika til et barn på grunn av en skade, men at barnet ikke har hatt behov for alle tablettene og at resten er benyttet av andre familiemedlemmer.

5.2 Diskusjon av hovedfunn

5.2.1 Prevalens og insidens

Ettårsprevalens for bruk av opioidanalgetika hos ikke-kreft pasienter viser en svak økning i antall prevalente brukere, fra 5,9 pr 1000 innbygger under 18 år i 2004, til 7,9 i 2007. Noe av denne økningen kan skyldes at det er blitt færre fiktive pasienter.

Insidensen ble beregnet for årene 2005-2007, med et års utvaskingsperiode. Siden reseptregisteret ikke går lenger tilbake enn 1.1.04 kan man ikke beregne insidensen for 2004. Insidensen var 6,2 pr 1000 innbygger under 18 år i 2005, 6,9 i 2006 og 7,4 i 2007.

Selv om det har vært en liten økning i antallet som får forskrevet minst en resept på opioidanalgetika årlig, gjelder dette fortsatt under 8 % av befolkningen under 18 år. Forbruket i denne aldersgruppen må derfor kunne sies å være lavt. Insidensen var nesten like høy som prevalensen, noe som viser at de fleste av brukerne kun benytter opioider i kortere perioder. Over 80 % får forskrevet kun en resept årlig, og bare 1 % av brukerne har fått 5 eller flere utleveringer. Det er derfor snakk om svært få personer som har et høyt forbruk av opioider. Opioider benyttes i de fleste tilfeller til akutt smertelindring.

Insidensen og prevalensen øker med økt alder. Morozs studie på opioidbruk for ikke-kreftrelaterte smerter på hele den norske befolkningen, viser at insidensen og prevalensen øker med alderen og er høyest i aldersgruppen 80-89 år^[17]. Økningen i bruk er spesielt merkbar fra og med 14 års alderen. Økt forbruk i tenårene kan skyldes plager som hodepine og magesmerter i forbindelse med menstruasjon hos jenter. I en norsk studie basert på helseundersøkelser gjort i Oslo, Oppland, Hedemark og Tromsø blant 15-16 åringer i perioden 2000-02 oppgir jenter at de bruker reseptfrie smertestillende på grunn av menstruasjonssmerter og hodepine, mens gutter bruker det til å behandle ”tømmermenn/bakrus”^[80]. I studien til Hansen med medarbeidere var det mange unge som rapporterte at de hadde brukt legemidler på grunn av hodepine og magesmerter^[81].

I de første leveårene er det en større andel gutter som får opioider enn jenter, men i det de begynner å nærme seg 10 års alderen blir andelen jenter større enn gutter og dette skillet øker med alderen. Dette er i samsvar med studie til Sturkenboom og medarbeidere, som har sett på bruken av legemidler til barn i tre europeiske land (Storbritannia, Nederland og Italia). I følge denne studien er det liten forskjell i legemiddelbruken mellom gutter og jenter i de yngste aldersgruppene, men for enkelte legemidler var forskrivningen høyere hos guttene enn jentene. Denne tendensen reverserte i det de når tenårene, da prevalensen for nesten alle legemidler var høyere hos jenter enn gutter. Dette er funn som går igjen i andre studier, deriblant studien til Moroz^[16-18, 81].

I 2004 var prevalensen for svake opioider 5,9 ‰ mot 0,02 ‰ for sterke opioider. En andel på 0,9 ‰ av opioidbrukerne, bruker både sterke og svake opioider. Prevalensen for bruk av sterke opioider endrer seg lite i løpet av perioden 2004-2007, mens prevalensen for bruk av svake øker noe hvert år. I 2007 var den på 7,8 ‰. Andelen opioidbrukere som bruker både sterke og svake opioider økte i 2005 til 2,6 ‰, men har siden gått noe ned igjen, og i 2007 var den på 2,3 ‰.

Insidensen blant brukere av svake opioider i 2005 var 6,2 ‰ mot 0,01 ‰ for de sterke. Insidensen for de sterke opioidene endres lite i perioden 2005-2007, mens insidensen for de svake øker og var i 2007 på 7,4 ‰. Disse tallene viser at så godt som all opioidanalgetika som benyttes av personer under 18 år i Norge er av typen svake opioider.

Av de svake opioidene er det i hovedsak kodein i kombinasjon med paracetamol som brukes, og dette gjelder også for resten av befolkningen i Norge noe studien til Moroz viser ^[17].

I følge resultatene i denne studien har bruken av tramadol økt noe de siste årene. I følge statistikk på Reseptregisteret.no ^[82] er det spesielt i helseregion Nord-Norge at bruken har økt mye de siste årene.

Smertestillende legemidler (inkl reseptfrie) er blant de mest brukte legemidlene i Norge ^[80]. I studien til Sturkenboom og medarbeidere fant de at analgetika (N02) var ett av de 10 mest brukte legemidlene hos personer under 18 år. Siden Reseptregisteret ikke inneholder informasjon om reseptfrie legemidler, kan man ikke se på en eventuell utvikling fra høyt forbruk av reseptfrie analgetika til bruk av opioider. Slik informasjon kan man kun få ved å koble Reseptregisteret med for eksempel en av ungdomsundersøkelsene. Et slikt studie vil være heftet med stor recall-bias, men kunne gi en indikasjon på et bruksmønster.

Morfin anses som gullstandarden ved behandling av moderate til alvorlige smerter. Det er et opioid som anses trygt å bruke på barn og unge, det har dermed vært førstevalget ved bruk av sterke opioider. Resultatene i denne studien viser derimot en utvikling der bruken av andre sterke opioider øker. Dette gjelder spesielt for oksykodon, mens bruken av morfin er ganske stabil. Dette er en trend som i følge studie til Hamunen med flere ser ut til å gjelde alle de nordiske landene ^[11].

Den økte bruken av oksykodon kan skyldes at den har noe mindre bivirkninger enn morfin. Pasientene opplever for eksempel ikke hallusinasjoner og mange opplever mindre kvalme med oksykodon enn morfin ^[83].

En Cochrane undersøkelse gjort i 2007 konkluderer med at oralt morfin er like effektivt som andre opioider ^[83]. Det burde derfor ikke være noen automatikk i at man velger bort morfin som førstevalg av opioider til bruk ved moderat til sterke smerter. I tillegg er kostnadene med morfin lavere enn ved bruk av andre sterke opioider.

I Spania har man også registrerer at, selv om morfin er førstevalget blant sterke opioider, er det fentanyl som blir mest brukt ^[12]. Denne utviklingen ser ut til å skyldes markedsføringen fra produsentene.

5.2.2 Forskriver

Resultatene i denne studien viser at de alle fleste barn og unge kun får forskrevet en resept i løpet av et kalenderår. Identiteten til forskriver (legens spesialisering) av første resept på opioidanalgetika er derfor benyttet til å danne et bilde av hvilke leger som forskriver opioider til personer under 18 år.

Analysen ble gjort på år 2005, men det hadde også vært interessant å se om man fikk de samme tallene hvis analysen hadde vært gjort for 2007. Dette ble ikke gjort da data for 2007 på forskriver ikke var tilgjengelig. Resultatet fra analysen viste at det var fire legegrupper som stod for hovedvekten av 1. gangsforordningen av opioidanalgetika i 2005. Disse var leger med spesialisering innenfor allmenntidisin, leger med spesialisering innen ortopedisk kirurgi, øre, -nese, -halsspesialister og leger som ikke står oppført med noen spesialisering. Noen av legene hadde flere spesialistfelt, og disse ble tildelt gruppe etter den spesialiseringen som stod først oppført. Dette gjør at man får noe usikkerhet i nøyaktigheten av størrelsen på de ulike gruppene

Våre data viser en økning i bruk av opioider ved 3-års alderen, som igjen går ned ved 6-års alderen. Dette gjelder for begge kjønn. Legene uten spesialisering og leger med spesialisering innenfor øre, -nese, -hals, hadde en økning i forordning til barn i 3-5 års alderen. Man antar derfor at den økte bruken i denne aldersperioden mest sannsynlig skyldes smertelindring i forbindelse med fjerning av mandler. Det stemmer overens med at disse pasientene kun får forskrevet en resept og ikke får forskrevet opioidanalgetika de etterfølgende årene.

5.2.3 Kombinasjon med benzo/karisoprodol

2,3 % av barn og unge som fikk forskrevet opioidanalgetika i 2005 fikk også foreskrevet minst en resept på benzodiazepiner og/eller karisoprodol. 2/3 av dem er over 13 år.

Det er ingen som brukte bare sterke opioider som fikk utlevert benzodiazepiner og/eller karisoprodol. 96,8 % av alle reseptene på benzodiazepiner og/eller karisoprodol forskrevet til barn og unge som også har fått forskrevet opioid, er til personer som bruker svake opioider.

I artiklene til Bachs og Fredheim er det å få forskrevet store doser kodein sterk assosiert med et høyt forbruk av benzodiazepiner og/eller karisoprodol ^[16, 18]. I 2005 var det kun 10 personer under 18 år som fikk utlevert over 50 DDD opioidanalgetika som også brukte benzodiazepin og/eller karisoprodol, og av disse var det kun 5 som fikk utlevert mer enn 100 DDD benzodiazepin og/eller karisoprodol. En person på 6 år skiller seg ut her med en utlevering på over 250 DDD opioidanalgetika i hvert av de studerte årene (2004-2007), og som også får over 1100 DDD benzodiazepiner i 2005.

Det mest brukte beroligende legemidlet til personer under 18 år i 2005 var diazepam. Det var ingen under 18 år som fikk forskrevet flunitrazepam dette året. Diazepam benyttes ofte til personer med krampaktige epilepsianfall. Under et slikt anfall kan det godt være at et barn pådrar seg skader, og dette kan derfor være en grunn til å kombinere diazepam og opioider. Det var ingen kjønnsmessig forskjell i antall brukere av diazepam, men noen flere jenter enn gutter brukte oksazepam og karisoprodol.

5.2.4 Forlenget bruk

Det ble utført en regresjonsanalyse for å se på risikofaktorer for fortsatt bruk av opioider i etterfølgende år. Dette ble gjort for brukere av opioider i 2005 som også får forskrevet minst en resept på opioidanalgetika i 2006.

Risikofaktorer for forlenget bruk var kjønn, alder og antall forskrivninger. Den største prediktoren var antall forskrivninger (jo flere resepter, desto høyere risiko). Dette kan være fordi man har fått opioidanalgetika for kroniske smerter som følgelig kan vare over flere år.

Prediktorene alder og kjønn viser også at høyere alder og det å være jente øker risikoen for gjentatt bruk av opioider. Dette kan være fordi mange av jentene som kommer i puberteten blir plaget med regelmessige kraftige smerter.

Etter stratifisering på kjønn og alder ser man at prediktoren kombinasjon av sterk og svakt opioid gir en økt risiko for gutter, men da det er svært få gutter i denne gruppen, er det stor usikkerhet i hvorvidt dette resultatet faktisk er reelt. Prediktoren bruk av benzodiazepin og/eller karisoprodol sammen med opioider gir en signifikant risiko for jenter. Stratifiseringen på alder viser at det å få forskrevet opioidanalgetika når man er 2 år eller yngre er en kraftig risikofaktor for fortsatt bruk i 2006, men også her er det snakk om svært få brukere, noe som gjør resultatet usikkert. Det å få forskrevet mer enn 2 resepter er også en høy risikofaktor i så godt som alle aldersgrupper. Det er kun for de som er 2 år eller yngre at risikoen ikke er signifikant, men det er igjen veldig få opioidbrukere i denne aldersgruppen.

5.2.5 Fremtidig forskning

Siden opioidanalgetika kun blir dekket av folketrygden ved behandling i livets slutfase, kan man ikke bruke refusjonskoder til å stille diagnose på pasienter som får utlevert opioider. For å skaffe slik informasjon kunne man ha studert om pasientene får forskrevet andre refunderte legemidler, og ut i fra dette danne seg et sykdomsbilde.

Det kunne vært interessant å gjøre en oppfølgingsstudie om 10-15 år på personer som har fått forskrevet opioider som barn. Dette for å se hvordan deres bruksmønster på opioider er i voksen alder, og om det skiller seg ut fra de som ikke har fått forskrevet opioider som barn.

Det er også mulighet for å koble data fra Reseptregisteret opp mot andre helseregistre, for eksempel Medisinsk fødselsregister og Statistisk Sentralbyrå. Ved å koble seg opp mot Medisinsk fødselsregister kan man studere om hendelser under svangerskap og/eller fødsel, samt mors røyke- og alkoholvaner (der det er oppgitt), har betydning for senere bruk av opioidanalgetika. En kobling med Statistisk Sentralbyrå kan fortelle om den sosialøkonomiske status til foreldre har noe å si for bruksmønstret av opioider. Man kan også se hvorvidt andre søsken også er brukere av opioider.

6 Konklusjon

Ved hjelp av Reseptregisteret kan man se på spesifikke gruppers bruk av legemidler i Norge. Man kan velge å studere spesifikke aldersgrupper, enten som et hele eller kjønnsfordelt, eller man kan velge å studere legemiddelbruk i de ulike regioner. Ved at man kan velge ut selektive grupper av populasjonen, kan man se hvordan deres legemiddelbruk samsvarer med den øvrige befolkningen og eventuelle retningslinjer.

Forbruket av opioidanalgetika til ikke-kreft personer under 18 år har økt siden 2004. Det er gjennomsnittlig bare 0,5 % av alle som får utlevert opioidanalgetika som har kreft. De aller fleste (cirka 80 %) får kun forskrevet 1 resept på opioidanalgetika i løpet av et kalenderår og over 90 % av brukerne er insidente brukere. Opioider til barn og unge blir dermed i hovedsak brukt til akutte ikke-kreftrelaterte smerter.

Av opioidanalgetika er det i hovedsak de svake typene som forskrives til personer under 18 år. Det opioidet som brukes mest i Norge av barn og unge er kodein i kombinasjon med paracetamol.

I de laveste alderstrinnene er det flere gutter enn jenter som bruker opioider, men fra 10-årsalderen er det jentene som har høyest forbruk. Forbruket øker med alderen for begge kjønn.

Risikofaktorer for gjentatt bruk etterfølgende år er kjønn, alder og flere forskrivninger, hvor flere forskrivninger er den viktigste prediktoren.

7 Referanser

1. Perquin, c., et al., *Chronic Pain Among Children and Adolescents: Physician Consultation and Medication Use*. 2000(Volume 16(3), september 2000, pp 229-235).
2. Malleson, P., *Managing chronic pain in children and adolescents* BMJ, 2003. **326**: p. 1408-1409.
3. Sturkenboom, M.C.J.M., et al., *Drug use in children: cohort study in three European countries*. BMJ, 2008.
4. Berde, C.B. and N.F. Sethna, *analgesics for the treatment of pain in children*. The New England Journal of Medicine, 2002. **347**: p. 1094-1103.
5. Kumar, N., *WHO Normative Guidelines om Pain Management. Report of a Dephi study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO*. 2007: Geneva.
6. Kart, T., L.L. Christrup, and M. Rasmussen, *Recommended use of morphine in nonates, infants and children based n å literature review: Part 1- Pharmacokinetics*. Padiatric Anaesthesia, 1997. **7**: p. 5-11.
7. Holstein, B.E., et al., *Young adolescents' use of medicine for headache: Sources of supply, availability and accessibility at homey*. pharmacoepidemiology and drug safety, 2008. **17**: p. 406-410.
8. Pedersen, W. and N.J. Lavik, *Adolescents and benzodiazepines: prescribed use, self-medication and intoxication*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1991. **84**(1): p. 94-98.
9. Blanz, B., G. Esser, and M. Schmidt, *Arzneimittelkonsum bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. Pädiatr Prax, 1992. **44**: p. 151-158.
10. *Finnish statistics on medicines*. [Tilgjengelig på: http://www.nam.fi/medicines/drug_consumption/finnish_statistics_on_medicines] 2007.
11. Hamunen, K., P. Paakkari, and E. Kalso, *Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002–2006*. European Journal of Pain 2008.
12. Pozo, J.G.d., et al., *Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain*. Eur J Clin Pharmacol 2008. **64**: p. 411-415.
13. legemiddelstyrelsen, *Forbruget af stærke smertestillende lægemidler (opioider) i den primære sæktor*. 2004.
14. sundhedssektor, P., *Salg af lægemidler i de enkelte ATC-grupper i den primære sundhedssektor, 2003-2007*.
15. Socialstyrelsen. *Läkemedel - statistik per län*. [Tilgjengelig på: http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik_amne/lakemedel/Lakemedel+-+statistik+per+län.htm] 28. september 2008.
16. Bachs, L.C., et al., *Repeated dispensing of codeine is associated with high consumption of benzodiazepines*. Norsk Epidemiologi 2008. **18**(2): p. 185-190.
17. Moroz, A., *Bruk av opioidanalgetika hos personer som ikke har kreft : prospektiv studie på data fra Reseptregisteret 2004-2006* 2008, Tromsø: Universitetet i Tromsø.
18. Fredheim, O.M.S., et al., *Prescription pattern of codeine for non-malignant pain: a pharmacoepidemiological study from the Norwegian Prescription Database*. Acta Anaesthesiol Scand 2009. **53**: p. 627-633.
19. Jarlbaek, L., et al., *Cancer Patients' Share in a Population's Use of Opioids. A Linkage Study Between a Prescription Database and The Danish Cancer Registry*. Journal of Pain and Symptom Management 2004. **27**.
20. Hudson, T.J., et al., *Epidemiology of Regular Prescribed Opioid Use: Results from a National, Population-Based Survey*. Journal of Pain and Symptom Management 2008. **36**.

21. NOMESCO, *Medicines Consumption in the Nordic Countries 1999-2003*. 2004.
22. Simonsen, T., J. Aarbakke, and R. Lysaa, *Illustrert farmakologi*. 2. ed. 2004: Fagbokforlaget.
23. Rang, H.P., et al., *Pharmacology*. 5th ed. 2003: Churchill livingstone.
24. Kalant, H., D.M. Grant, and J. Mitchell, *Medical Pharmacology*. 7th ed. 2007, toronto: Elsevier. 1022.
25. Myced, M.J., R.A. Harvey, and P.C. Champe, *pharmacology*, ed. R.A. Harvey and P.C. Champe. 2000: Lippincott Wiliams & Wilkins.
26. Spigset, O., et al., *Norsk legemiddelhåndbok*, A. Vilberg, Editor. 2008.
27. Kalant, H., D.M. Grant, and J. Mitchell, *Principles of medical pharmacology*. 2007, Toronto: Saunders Elsevier. XVII, 1022 s.
28. legemiddelverk, S. (2002) *Bruk av opioider ved behandling av langvarige non-maligne smertetilstander*.
29. Klepstad, P., et al., *Genetisk variasjon- viktig for klinisk virkning av opioider?* Tidsskrift for Den norske legeforening, 2005. **19**(125): p. 2655-8.
30. legemiddelverket. *Terapianbefaling : bruk av opioider ved behandling av langvarige, non-maligne smertetilstander elektronisk ressurs*. 2002.
31. Eriksen, J., *Opioidbehandling af langvarig/kroniske non-cancer smertetilstande*. Rationel Farmakoterapi, 2005. **5**.
32. Harrop, J.E., *Management of pain in childhood*. Archives of Disease in Childhood - Education and Practice, 2007. **92**: p. 101-108.
33. WHO. *The challenge of caring for children with pain from a terminal illness*. [Tilgjengelig på: <https://whocancerpain.bcg.wisc.edu/?q=node/81>] 2006.
34. Berge, M., L. Gramstad, and K.G. Helgesen. *Bruk av opioider ved behandling av langvarige, non-maligne smertetilstander - en oppdatering*. [Tilgjengelig på: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_69107.aspx] 2008 28.03.2008.
35. Folkehelseinstituttet. *Avhengighet - Faktaark*. [Tilgjengelig på: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5799&MainArea_5661=5799:0:15,3068:1:0:0:::0:0&MainLeft_5799=5544:67552::1:5800:4:::0:0] 2008 19.06.2008.
36. Brunvand, L., *Barn og legemidler*. Norsk legemiddelhandbok. 2007.
37. Bell, R.F., et al., *Retningslinjer for smertebehandling i Norge*. Norske legeforenings sentralstyre, 2003.
38. Bratlid, D., *Får barn riktige legemidler?* Tidsskrift for Den norske legeforening, 2005.
39. *International Association for the Study of Pain*. [Tilgjengelig på: <http://www.iasp-pain.org/am/template.cfm?section=home>] 2008.
40. Bjørge, S., et al. *Smertebehandling hos pasienter som har kreft*. [Tilgjengelig på: <http://www.med.uio.no/rh/farmakoterapi/cytostatika/kap9.html>] 1999.
41. Gradin, M., et al., *Nationella riktlinjer för prevention och behandling av smärta i nyföddhetsperioden*.
42. Organization, W.H., *Cancer pain relief and palliative care in children*. 1998, Geneva: WHO.
43. WHO, *Scoping document for WHO treatment guidelines on chronic pain in children*. 2008.
44. Läkemedelsverket, *Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta – Rekommendationer*. 2002. **1**.
45. Trescot, A.M., et al., *Opioids in the Management of Chronic Non-Cancer pain: An Update of American Society of the Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines*. Pain physician 2008: Opioids Special Issue, 2008. **11**: p. 5-62.

46. Kart, T., L. L.Christrup, and M. Rasmussen, *Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 2- Clinical use.* Padiatric Anaesthesia, 1997. 7: p. 93-101.
47. BNF. *Opioid analgesics.* [Tilgjengelig på: http://www.medicinescomplete.com/mc/bnfc/current/3491.htm?q=%22opioid%22#_hit] 2008.
48. Beggs, S., *Paediatric analgesia.* Australian Prescriber, 2008. 31(3): p. 63-65.
49. Williams, D.G., D.J. Hatch, and R.F. Howard, *Codeine Phosphate in paediatric medicine.* Brithish journal of Anaesthesia, 2001. 86(3): p. 413-21.
50. Anderson, B.J. and G.M. Palmer, *Recent developments in the pharmaological management of pain in children.* current opinion in anaesthesiology, 2006. 19: p. 285-292.
51. Raymond, B. and I. Morawiecka, *Transdermal fentanyl (Duragesic): respiratory arrest in adolescents.* Canadian Adverse Reaction Newsletter, 2004. 14(4).
52. SFAI. *Riktlinjer 2005 med oppdateringar: Smärtbehandling av barn.* [Tilgjengelig på: <http://www.sfai.se/taggar/riktlinjer/riktlinjer-2005-s1-10>] 2005.
53. Berg, C.L., et al., *Reseptregisteret 2004-2007*, ed. M. Rønning. 2008: Nasjonalt folkehelseinstitutt.
54. Folkehelseinstituttet. *Grossistbasert legemiddelstatistikk.* [Tilgjengelig på: <http://www.legemiddelforbruk.no/>] 2008.
55. omsorgsdepartementet, H.-o., *Forskrift om grossistvirksomhet med legemidler.* 1993.
56. Laake, P., et al., *Epidemilologiske og kliniske forskningsmetoder.* 2007: Gyldendal. 169-182,364-370,523-541.
57. Furu, K., *Drug utilisation in a public health perspective:Establishing a national prescription register in Norway.* Norwegian Journal of Epidemiology 2001. 11: p. 55-60.
58. Folkehelseinstituttet. *Reseptregisteret.* [Tilgjengelig på: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,3791:1:0:0:::0:0] 2008.
59. Furu, K., *Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD) – new opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway.* Norsk Epidemiologi 2008. 18(2): p. 129-136.
60. *Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret).* 2003, Helse- og omsorgsdepartementet.
61. Legemiddelverk, s. *Ny blåreseptordning.* [Internett (http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_67764.aspx)] 2008.
62. Folkehelseinstituttet. *Helseundersøkelser.* [Tilgjengelig på: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5565:0:15,1213:1:0:0:::0:0] 2008.
63. Folkehelseinstituttet. *Helseundersøkelsen i Oslo.* [Tilgjengelig på http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,4385:1:0:0:::0:0] 2008.
64. Folkehelseinstituttet. *Spørreskjema.* [Tilgjengelig på http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,4387:1:0:0:::0:0] 2007.
65. Klaukka, T., *The Finnish database om drug utilisation.* Norwegian Journal of Epidemiology, 2001: p. 19-22.
66. Paakkari, P., et al. *Medicines in 2006.* [Internett: http://www.nam.fi/medicines/drug_consumption/finnish_statistics_on_medicines] 2006.

67. Vigerust, I., *Pasientregistre i andre land*. 2005-2006, Helse og omsorgsdepartementet.
68. Socialstyrelsen, *Läkemedel-statistik för år 2007*. Hälsa- och sjukvård 2008:1, 2008.
69. Socialstyrelsen. *Legemiddelregisteret i Sverige*. [Tilgjengelig på: http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik_amne/lakemedel/Lakemedelsregisteret.htm] 2008.
70. Hallas, J., *Conducting pharmacoepidemiologic research in Denmark*. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2001.
71. *Lov om behandling av personopplysninger*. 2001, Justis- og politidepartementet: <http://www.lovdatabank.no/all/hl-20000414-031.html>.
72. *Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven)*. 2002, Helse- og omsorgsdepartementet: <http://www.lovdatabank.no/all/hl-20010518-024.html>.
73. Myklebust, I., *Juridiske rammevilkår for etablering av helseregistre og utlevering av data i forbindelse med forskning*. Norsk Epidemiologi 2004. **14(1)**: p. 13-16.
74. Langtvedt, N.J., *Forespørslor om tilgang til helseopplysninger fra Folkehelseinstituttet*. Norsk Epidemiologi 2004. **14(1)**: p. 23-26.
75. WHO. *ATC/DDD*. [Tilgjengelig på: <http://www.whooc.no/atcddd/>] 2009.
76. Apotekforeningen, *Apotek og legemidler 2007*. 2007: Apotekforeningen.
77. *Hjemmesiden til Statistisk SentralByrå*. [Tilgjengelig på: http://statbank.ssb.no/statistikkbanken/Default_FR.asp?PXSid=0&nvl=true&PLanguage=0&tilside=selecttable/MenuSelS.asp&SubjectCode=02] 2009.
78. Tobi, H., et al., *Studying co-medication patterns: the impact of definitions*. pharmacoepidemiology and drug safety 2007. **16**: p. 405-411.
79. Strøm, H., *Reseptbasert legemiddelregister: Et viktig verktøy for å oppnå detaljert legemiddelstatistikk*. Norsk Epidemiologi 2004. **14** (1): p. 53-55.
80. Furu, K., S. Skurtveit, and E.O. Rosvold, *Selvrapportert legemiddelbruk hos 15–16-åringer i Norge*. Tidsskrift for Den Norske Lægeforening, 2005. **20**(125): p. 2759-61.
81. Hansen, E.H., et al., *International Survey of Self-Reported Medicine Use Among Adolescents*. 2003.
82. Folkehelseinstituttet. *Statistikk fra reseptregisteret*. [Tilgjengelig på: <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>].
83. Wiffen, P.J. and H.J. McQuay, *Oral morphine for cancer pain*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007(4).

Relaterte lenker:

<http://www.dkma.dk>

<http://www.nam.fi>

<http://www.brunnur.stjr.is>

<http://www.legemiddelforbruk.no>

<http://www.apoteket.se/apoteket/>

<http://www.whooc.no>

<http://www.nomnos.dk/nomesco>

8 Appendiks

Tabeller som gir en oversikt over bruk av opioidanalgetika fordelt på kjønn og alder.

A1: Antall brukere av opioidanalgetika i 2005, antallet som kombinerer med benzodiazepiner/karisoprodol og antallet som også får forskrevet opioider i 2006 og 2007

	2005		2006		2007			
	Gutt	Benzo/kariso	Jente	Benzo/Karis	Gutt	Jente	Gutt	Jente
0 år	0		0	0	0	0	0	0
1 år	12	1	12	0	0	2	0	0
2 år	52	4	31	2	2	5	0	0
3 år	122	2	80	3	1	5	0	0
4 år	185	1	101	1	1	2	0	0
5 år	174	12	117	4	4	4	2	0
6 år	121	3	104	5	3	3	0	1
7 år	105	2	79	3	4	2	1	0
8 år	87	10	77	4	3	6	1	2
9 år	89	3	66	4	2	2	0	1
10 år	95	0	76	2	7	3	1	1
11 år	101	3	95	2	3	8	0	3
12 år	143	7	187	5	8	8	5	4
13 år	200	6	197	7	14	19	3	6
14 år	303	7	330	11	28	38	3	11
15 år	435	10	480	11	43	67	7	29
16 år	565	13	675	16	53	102	14	38
17 år	680	32	965	34	56	151	16	60
Totalt	3469	116	3672	114	232	427	53	156

A2: Prevalens pr 1000 innbygger under 18 år, alders og kjønnsfordelt

Alder	2004		2005		2006		2007	
	Jenter	Gutter	Jenter	Gutter	Jenter	Gutter	Jenter	Gutter
0	0	0,1	0	0	0	0	0	0
1	0,3	0,5	0,4	0,4	0,2	0,5	0,3	0,3
2	0,8	1,3	1,1	1,8	1,7	2,0	2,2	2,8
3	1,7	3,3	2,8	4,1	4,0	6,0	5,6	8,4
4	2,5	4,8	3,4	6,0	5,3	6,3	7,2	8,6
5	2,8	3,8	4,0	5,6	4,9	5,2	6,3	7,3
6	2,7	3,7	3,6	4,0	3,9	5,0	4,8	5,8
7	2,1	2,7	2,6	3,3	2,7	3,7	3,2	4,1
8	2,1	2,7	2,5	2,7	2,2	2,5	3,7	3,3
9	2,3	2,0	2,2	2,8	2,7	2,4	2,8	2,7
10	2,5	2,7	2,5	3,0	2,9	2,5	3,2	2,6
11	3,6	3,3	3,1	3,2	4,3	3,4	4,5	4,1
12	4,4	3,6	6,2	4,4	5,7	4,7	6,1	5,6
13	6,5	6,0	6,4	6,1	6,9	6,2	8,1	6,6
14	10,7	8,9	10,7	9,3	11,5	10,0	12,4	10,1
15	17,0	12,8	16,1	13,9	17,5	15,5	18,1	14,0
16	23,8	19,3	23,2	18,4	26,8	19,8	26,4	19,9
17	29,0	21,2	34,7	23,5	34,4	25,4	34,4	23,9

A3: Andelen gutter og jenter i 2005 som får forskrivning de etterfølgende årene

alder	05-06		05-07	
	Jenter %	Gutter %	Jenter %	Gutter %
1	16,7	0	0	0
2	16,1	3,8	0	0
3	6,3	0,8	0	0
4	2,0	0,5	0	0
5	3,4	2,3	0	1,1
6	2,9	2,5	1,0	0
7	2,5	3,8	0	1,0
8	7,8	3,4	2,6	1,1
9	3,0	2,2	1,5	0
10	3,9	7,4	1,3	1,1
11	8,4	3,0	3,2	0
12	4,3	5,6	2,1	3,5
13	9,6	7,0	3,0	1,5
14	11,5	9,2	3,3	1,0
15	14,0	9,9	6,0	1,6
16	15,1	9,4	5,6	2,5
17	15,6	8,2	6,2	2,4

