

Bruk av Benzodiazepiner og Z-hypnotika blant pasienter i Legemiddelassistert Rehabilitering (LAR)

*Før og etter innføringen av nasjonale faglige
retningslinjer i 2010*

En farmakoepidemiologisk studie med data fra reseptregisteret

Lise Grønnerud



Masteroppgave ved Farmasøytisk Institutt
Det Matematisk-Naturvitenskapelige Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2013

Bruk av Benzodiazepiner og Z-hypnotika blant pasienter i Legemiddelassistert Rehabilitering (LAR)

*Før og etter innføringen av nasjonale faglige
retningslinjer i 2010*

En farmakoepidemiologisk studie med data fra reseptregisteret

Lise Grønnerud



Masteroppgave for graden Master i Farmasi

Senter for rus og avhengighetsforskning (SERAF)
Institutt for Klinisk Medisin
Det Medisinske Fakultet

Avdeling for legemiddelepidemiologi
Divisjon for epidemiologi,
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Farmasøytisk Institutt
Det Matematisk-Naturvitenskapelige Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2013

© Forfatter Lise Grønnerud

År 2013

Tittel: Bruk av Benzodiazepiner og z-hypnotika blant pasienter i Legemiddelassistert Rehabilitering (LAR) – Før og etter innføringen av nasjonale faglige retningslinjer i 2010.

Forfatter Lise Grønnerud

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Representeren, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Bakgrunn: Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ble opprettet for å redusere mortalitet og morbiditet blant heroinmisbrukere, samt øke livskvaliteten og hjelpe de ut av misbrukermønstre. Mange av pasientene sliter med psykiske lidelser. Benzodiazepiner er effektive i behandling av angst og søvnvansker, men er også avhengighetsskapende og blir misbrukt. Det var stor variasjon i bruk av disse stoffene mellom de regionale sentrene. Et av målene med de nasjonale faglige retningslinjene var å harmonisere behandlingen rundt om i landet.

Hensikt: Hensikten med denne studien er å finne ut hvor mange av pasientene i LAR som bruker benzodiazepiner og z-hypnotika, hvor mye de bruker (sum DDD/12 måneder) og om det har vært en endring i bruken etter innføringen av de nasjonale faglige retningslinjene.

Metode: Informasjon om pasienter som mottok metadon eller buprenorfin, samt benzodiazepiner eller z-hypnotika i perioden 2008-2011 ble hentet ut fra Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister. Resultatene ble presentert som prevalenser og mengder legemiddel målt i definerte døgndoser (DDD) for benzodiazepin og z-hypnotika samlet og anxiolytika og hypnotika hver for seg i de ulike periodene (før og etter 1.januar 2010). Andelene ble testet opp mot målevariabler som kjønn, alder og fylke og substitusjonslegemiddel. Analysene ble utført ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS, versjon 21.

Resultater: 44 % av pasientene hadde minst én utlevering av benzodiazepiner og z-hypnotika i 1. periode, mot 47 % for 2. periode. Man fant ikke forskjeller mellom kjønnene hverken i prevalens eller valg av legemiddeltypen (hypnotika og anxiolytika). Det var store forskjeller mellom fylkene, med en variasjon fra 10- til 69 % i 1. periode. Denne differansen var noe mindre i 2. periode hvor fylkene med lavest prevalens hadde økt sin bruk, mens høyprevalensfylkene var stabile. Det var store differanser i mengden benzodiazepiner og z-hypnotika til denne gruppen, i tillegg steg også den totale mengden fra 1. til 2. periode. Drøye 30 % av brukerne ble definert som storforbrukere ($\geq 400\text{DDD}/12$ måneder) og hadde høy grad av komedikasjon med hypnotika og anxiolytika.

Konklusjon: Det har vært en liten økning i utleveringen av benzodiazepiner og z-hypnotika fra 1. til 2. periode. Samtidig har de regionale forskjellene blitt litt mindre, noe som kan tyde på at innføringen av nasjonale faglige retningslinjer har fungert som ønsket med hensyn til dette punktet.

Summary

Background: Opioid maintenance therapy (OMT) was created to reduce mortality and morbidity among heroin users, enhance quality of life and help them out of misuse patterns. Many patients suffer from psychological disorders. Benzodiazepines are effective in the treatment of anxiety and sleeping disorder, but are also addictive and abused. There was considerable variation in the use of these substances between the regional centers. One of the goals of the national clinical guideline was to harmonize the treatment around the country.

Purpose: The purpose of this study is to determine the number of patients in the OMT-program using benzodiazepines and z-hypnotics, how much they used (total DDD/12 months) and whether there has been a change in use after the introduction of the national clinical guideline.

Method: Information on patients receiving methadone or buprenorphine and benzodiazepines or z-hypnotics in the period of 2008 to 2011 was obtained from the National prescription database. The results were presented as prevalence and amount of substance measured in defined daily doses (DDD) for benzodiazepine and z – hypnotics together, and anxiolytics and hypnotics separately in the different periods (before and after 1 January 2010). The proportions were tested to measure variables such as gender, age, county and type of substitution drug. Analyses were performed using the statistical program SPSS, version 21.

Results: 44 % of patients had at least one dispensing of benzodiazepines and z - hypnotics in 1st period, compared with 47 % for 2nd period. There were no differences between the sexes in either the prevalence or the choice of drug type (hypnotics and anxiolytics). There were large differences between counties, with a variation from 10 - to 69 % in the 1st period. This difference was somewhat smaller in the 2nd period where the counties with the lowest prevalence had increased their usage, while high prevalence counties were stable. There were large differences in the amount of benzodiazepines and z -hypnotics to this group, in addition the total amount also increased from 1st to 2nd period. More than 30 % of users were defined as major consumers and had a high degree of comedication with hypnotics and anxiolytics.

Conclusion: There has been a small increase in the dispensing of benzodiazepines and z - hypnotics from 1st to 2nd period. Meanwhile, the regional differences were slightly smaller, which suggests that the introduction of national clinical guidelines have served as desired with regard to this point.

Forord

Denne studien er utført ved Senter for rus og avhengighetsforskning, SERAF, og Senter for epidemiologiske studier ved Nasjonalt folkehelseinstitutt, i perioden januar 2012 til oktober 2013.

Jeg vil takke mine veiledere, Professor Jørgen G. Bramness ved Senter for rus og avhengighetsforskning (SERAF), UiO og Dr. Milada Mahic, ved Avdeling for legemiddelepideologi (EPLI), Nasjonalt folkehelseinstitutt for god hjelp og veiledning gjennom alle faser i utarbeidelse av denne oppgaven. Jeg vil også rette en takk til seniorforsker Svetlana Skurtveit ved Nasjonalt folkehelseinstitutt for gode innspill og tips til utforming av studiedesignet.

For meg har dette vært en svært lærerik prosess. Det meste har vært helt nytt for meg, både når det gjelder det datatekniske, arbeidsmetoder, men også arbeidssted og - miljø. Det har vært spennende og lærerikt å se både SERAF og EPLI fra innsiden, samt få være en del av et veldig godt og positivt arbeidsmiljø.

Jeg ønsker å rette en spesiell takk til min mamma, som alltid har motivert meg til å gå mine egne veier og ha troen på at jeg klarer alt jeg vil. Mine søstre, Nina og Eva. En takk til mine gode venner Ida og Marianne for gode samtaler, tips og motiverende ord i denne perioden. Vil også takke Monica for korrekturlesing.

Lise Grønnerud

Oslo, 15.10.2013

Innholdsfortegnelse

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Innledning..... | 2 |
| 1.1 | Bakgrunn | 2 |
| 1.2 | Avhengighet..... | 4 |
| 1.3 | Opioid eller opiat | 5 |
| 1.4 | LAR-programmet | 5 |
| 1.4.1 | Situasjonen for pasienter utenfor LAR..... | 6 |
| 1.4.2 | Bakgrunnen for innføring av LAR | 7 |
| 1.4.3 | Retningslinjer for LAR, før og nå | 7 |
| 1.4.4 | Effekter av LAR-programmet | 9 |
| 1.5 | Substitusjonsmedikamentene..... | 10 |
| 1.5.1 | Buprenorfin | 11 |
| 1.5.2 | Metadon..... | 12 |
| 1.6 | Benzodiazepiner | 14 |
| 1.6.1 | Historikk..... | 14 |
| 1.6.2 | Farmakologi | 14 |
| 1.6.3 | Bivirkninger | 17 |
| 1.7 | Sambruk av opioider og benzodiazepiner | 17 |
| 1.8 | Komorbiditet- rus og psykiatri i LAR | 18 |
| 1.9 | Klassifisering av legemidler | 20 |
| 1.9.1 | Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (ATC) – klassifisering | 20 |
| 1.9.2 | Definert Døgn dose (DDD) | 21 |
| 1.10 | Sambruk av legemidler | 21 |
| 2 | Formål | 23 |
| 2.1 | Hovedmål..... | 23 |
| 2.2 | Delmål | 23 |
| 3 | Materiell og Metoder..... | 24 |
| 3.1 | Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister | 24 |
| 3.1.1 | Reseptregistre i andre land | 26 |
| 3.2 | Datakilder | 27 |
| 3.3 | Utvalget | 27 |
| 3.3.1 | Seleksjon i materialet | 27 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.4 | Legemidler inkludert i studien..... | 31 |
| 3.5 | Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner | 32 |
| 3.6 | Analyser og datapresentasjon | 33 |
| 3.6.1 | Statistikk..... | 34 |
| 3.7 | Etikk..... | 36 |
| 4 | Resultater..... | 37 |
| 4.1 | Prevalens..... | 40 |
| 4.1.1 | Bruk fordelt på kjønn | 41 |
| 4.1.2 | Bruk fordelt på substitusjonslegemiddel | 43 |
| 4.1.3 | Bruk fordelt på alder | 45 |
| 4.1.4 | Bruk fordelt på fylker | 47 |
| 4.2 | Mengde | 52 |
| 4.2.1 | Bruk fordelt på legemiddelgruppe..... | 52 |
| 4.2.2 | Storforbrukere av GABA-erge midler..... | 56 |
| 5 | Diskusjon..... | 58 |
| 5.1 | Diskusjon av hovedfunn | 58 |
| 5.1.1 | Bruk av GABA-erge midler | 59 |
| 5.1.2 | Metodologiske forhold | 66 |
| 5.1.3 | Analyser | 68 |
| 5.2 | Fremtidig forskning | 68 |
| 6 | Konklusjon | 69 |
| 7 | Litteraturliste | 70 |

| | |
|--|----|
| Figur 1: GABAA-reseptoren med bindingssete for benzodiazepin, z-hypnotika, alkohol og barbiturater GABA _A -reseptoren med bindingssete for benzodiazepin, z-hypnotika, alkohol og barbiturater [10, 66, 68]..... | 15 |
| Figur 2: Benzodiazepiner og z-hypnotika inkludert i studien. *BZD = benzodiazepiner | 16 |
| Figur 3: Datainnsamling fra apotek til Reseptregisteret [24, 83]..... | 25 |
| Figur 4: Flyt-skjema av studiegruppene, med inklusjon og eksklusjonskriterier av pasientene i LAR..... | 29 |
| Figur 5: Oppdeling av studiepopulasjonen. Pilene viser hvilke undergrupper som er sammenliknet med hverandre. * GABA-erge midler omfatter alle benzodiazepiner og z-hypnotika * Hypnotika omfatter alle benzodiazepin hypnotika og z-hypnotika * Anxiolytika omfatter alle benzodiazepin-anxiolytika og klonazepam..... | 30 |
| Tabell 1: Definerte Daglige Doser (DDD) av benzodiazepiner, Z-hypnotika og substitusjonslegemidler brukt av pasienter i legemiddelassistert rehabilitering i Norge i (2008-2011)..... | 31 |
| Figur 6: Fordeling av studiepopulasjonen etter seleksjon i de ulike periodene. 1. periode går fra 2008-2009, mens 2. periode går fra 2010-2011..... | 33 |
| Tabell 2: Karakteristika av norske pasienter i LAR med varighet på minimum 300 dager i de aktuelle periodene i tidsrommet 2008-2011, fordelt på alder og type behandling..... | 37 |
| Figur 7: Den totale studiepopulasjonen fordelt på aldersgrupper i de ulike periodene. | 38 |
| Figur 8: Oppdeling av studiepopulasjonen. Pilene viser hvilke undergrupper som er sammenliknet med hverandre * GABA-erge midler omfatter alle benzodiazepiner og z-hypnotika, Hypnotika omfatter alle benzodiazepin hypnotika og z-hypnotika. Anxiolytika omfatter alle benzodiazepin-anxiolytika og klonazepam..... | 39 |
| Tabell 3: Antall og andel pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i de ulike periodene som har fått utlevert en eller flere typer benzodiazepin eller z-hypnotika fordelt på type | 40 |
| Tabell 4: Antall og andel pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i de ulike periodene som har fått forskrevet en eller flere typer benzodiazepin eller z-hypnotika fordelt på kjønn og type benzodiazepin..... | 41 |
| Tabell 5: Antall og andel pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) som er representert i begge periodene, fordelt på 1. og 2. periode og som har fått forskrevet en eller flere typer benzodiazepin eller z-hypnotika fordelt på kjønn og type benzodiazepin. | 42 |
| Tabell 6: Antall og andel pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) som er representert i bare en av periodene, og som har fått forskrevet en eller flere typer benzodiazepin eller z-hypnotika fordelt på kjønn og type benzodiazepin..... | 43 |
| Tabell 7: Antall og andel pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i de ulike periodene som har fått utlevert en eller flere typer benzodiazepin fordelt på type substitusjonslegemiddel og type benzodiazepin..... | 44 |
| Figur 9: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin eller z-hypnotika i 1. periode og 2. periode fordelt på aldersgrupper. | 45 |
| Figur 10: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin hypnotika eller z-hypnotika i 1. periode og 2. periode fordelt på aldersgrupper | 46 |

| | |
|---|----|
| Figur 11: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin anxiolytika i 1. periode og 2. periode fordelt på aldersgrupper | 46 |
| Figur 12: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin eller z- hypnotika i 1. periode og 2. periode fordelt på fylker. *) Markerer fylkene med statistisk signifikant økning i andelen pasienter som mottar GABA-erge legemidler fra 1. til 2. periode | 47 |
| Figur 13: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin hypnotika eller z-hypnotika i 1. periode og 2. periode fordelt på fylker. *) Markerer fylkene med en statistisk signifikant økning i andelen pasienter som mottar hypnotika fra 1. til 2. periode..... | 48 |
| Figur 14: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et anxiolytika i 1. periode og 2. periode fordelt på fylker. *) Markerer fylkene med en statistisk signifikant økning i andelen pasienter som mottar anxiolytika inkludert klonazepam fra 1. til 2. periode. Signifikansnivået er satt til 95 % konfidensintervall, $p < 0,05$ | 49 |
| Tabell 8: Lineær regresjonsanalyse med endring i bruk av benzodiazepin eller z-hypnotika som avhengig variabel med fylke som enhet. Hvor stor økning i bruk av benzodiazepiner og z-hypnotika i de ulike fylkene kom til ved en endring i 5 ulike forklaringsvariabler..... | 49 |
| Figur 15: Endring i andelen av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin eller z-hypnotika fra 1. periode til 2. periode fordelt på fylker. | 50 |
| Tabell 9: Lineær regresjonsanalyse med endring i bruk av hypnotika som avhengig variabel med fylke som enhet. Hvor stor økning i bruk av hypnotika i de ulike fylkene kom til ved en endring i 5 ulike forklaringsvariabler..... | 51 |
| Tabell 10: Lineær regresjonsanalyse med endring i bruk av anxiolytika som avhengig variabel med fylke som enhet. Hvor stor økning i bruk av anxiolytika i de ulike fylkene kom til ved en endring i 5 ulike forklaringsvariabler..... | 51 |
| Tabell 11: Mengde (DDD per 12 måneder) blant pasienter som får benzodiazepiner i de ulike periodene fordelt på anxiolytika og hypnotika..... | 52 |
| Tabell 12: Mengde (DDD per 12 måneder) blant pasienter som er representert i begge perioder og får benzodiazepiner eller z-hypnotika i de ulike periodene fordelt på anxiolytika og hypnotika..... | 54 |
| Tabell 13: Mengde (DDD per 12 måneder) blant pasienter som kun er representert i en av periodene og får benzodiazepiner eller Z-hypnotika i de ulike periodene fordelt på anxiolytika og hypnotika..... | 55 |
| Tabell 14: Karakteristika av pasienter med et forbruk på ≥ 400 DDD per 12 måneder for henholdsvis anxiolytika og hypnotika i de ulike periodene. | 56 |
| Tabell 15: Karakteristika av pasienter som er representert i begge perioder, og har et forbruk på ≥ 400 DDD per 12 måneder for henholdsvis anxiolytika og hypnotika i de ulike periodene. | 57 |

Forkortelser

| | |
|------------------|---|
| AIDS | Ervervet Immunsviktsyndrom |
| ATC | Anatomisk Terapeutisk Kjemisk Register |
| BZD | Benzodiazepiner |
| CYP | Cytokrom P-450 |
| DDD | Definert Døgdose |
| DSM | Diagnostisk og Statistisk Manual over mentale forstyrrelser |
| EKG | Elektrokardiogram |
| EU | Den Europeiske Union |
| FHI | Nasjonalt folkehelseinstitutt |
| GABA | Gamma-amino-smørsyre |
| HIV | Humant Immunsvikt Virus |
| ICD | Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer |
| ICPC-2 | 2. Versjon av den internasjonale klassifikasjonen for sykdommer og symptomer |
| KI | Konfidensintervall |
| LAR | Legemiddelassistert Rehabilitering |
| Reseptregisteret | Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister |
| QT-tid | Avstanden mellom Q-bølge og T-bølge i hjertets elektriske system |
| RR | Relativ Ratio |

| | |
|-----|------------------------------|
| SSB | Statistisk Sentralbyrå |
| TPF | Tiltrodd Pseudonym Forvalter |
| WHO | Verdens Helseorganisasjon |

Begreper og definisjoner

Utlevering, bruk og forskrivning: Dataene fra reseptregisteret er begrenset til informasjon om utlevert legemiddel. Begrepene utlevert og bruk og til dels forskrivning vil likevel bli brukt om hverandre.

Opioid vs. opiat: Begrepet opioid vil konsekvent bli brukt i denne oppgaven, uavhengig om legemidlet også er et opiat.

GABA-erge midler: Begrepet brukes i denne oppgaven som en samlebetegnelse på benzodiazepiner og z-hypnotika. Barbiturater og alkohol er ikke omtalt i oppgaven og heller ikke en del av definisjonen i denne sammenhengen.

BZD-anxiolytika / ansiolytika: Begrepene omfatter samtlige ansiolytiske benzodiazepiner i tillegg til antiepileptikumet klonazepam.

Alle hypnotika / hypnotika: Begrepene brukes i denne sammenhengen om hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika. Øvrige hypnotikum er ikke inkludert i denne studien og omfattes ikke av begrepene i denne sammenhengen.

LAR-legemiddel: Samlebetegnelse på substitusjonslegemidlene buprenorfin og metadon

Storforbruker: Definert som brukere ≥ 400 DDD per 12 måneder av GABA-erge midler, hypnotika eller ansiolytika.

Eksperimentbruker: Person som tar stoffet en eller noen få ganger og så slutter.

Sporadisk bruker: Person som tar stoffet mer eller mindre jevnlig, men ikke så hyppig og uten så store negative konsekvenser.

Problembruker: Person som bruker stoffet mer regelmessig, får abstinenssymptomer ved opphør og hvor de sosiale, økonomiske og helsemessige konsekvenser kan være store.

1 Innledning

1.1 Bakgrunn

Avhengighetspreget bruk av opium i den vestlige del av verden har vært kjent i flere århundrer, men bruken økte betraktelig da man i 1804 greide å isolere morfin fra opiumsvalmuen, og i 1893 syntetiserte heroin fra morfinbasen. Oppfinnelsen av injeksjonssprøyten bidro videre til at opioidmisbruk ble et omfattende samfunnsproblem. Den «moderne» misbruken av heroin, slik vi kjenner den i dag, er også bakgrunnen for utviklingen av dagens legemiddelassisterte rehabiliteringsprogram (LAR), hvor man har akseptert at heroinavhengighet er en kronisk lidelse som kan behandles [1].

I tillegg til 3500 sporadiske brukere og 1400 eksperimentbrukere, var det registrert 9450 problembrukere av heroin i Norge i 2008 [2]. Flertallet av problembrukerne anvendte sprøyter (6300 personer) 1450 kun røykte og ca. 1700 varierte sin administrasjonsmåte. I samme år var det estimert et forbruk på 1445 kilo heroin i Norge.

Tall fra rapport fra SERAF om dødelige overdoser i Oslo fra 2006-2008 viser at heroin var hovedårsaken i 66 % av overdosedødsfallene i denne perioden. De fleste hadde brukt flere rusmidler, med et gjennomsnittlig antall på 3,2. Den mest vanlige kombinasjonen var heroin og benzodiazepiner, etterfulgt av kombinasjonen av sentralstimulerende, benzodiazepiner og heroin [3]. LAR-programmet har vist å ha en mortalitetsreduserende effekt [4, 5]. En norsk studie fra 2007 [5], viser at risikoen for å dø av overdose er redusert til 1/5 for pasienter i LAR-behandling sammenliknet med risikoen for pasienter på venteliste for behandling. Den totale dødeligheten, altså dødsfall uavhengig om de er overdosedødsfall eller dødsfall av andre årsaker, varierte fra 2,4 per 100 personår for pasienter på venteliste til 1,4 per 100 personår for pasienter i LAR-behandling. For pasienter som har avsluttet behandlingen i LAR var dødeligheten økt til 3,5 per 100 personår [5].

LAR er et tverrfaglig program for behandling av pasienter med opioidavhengighet. Hensikten med behandlingen er ikke å kurere pasientene fra sin opioidavhengighet, men å bedre deres livskvalitet. Sentralt i behandlingen står medisinerer med substitusjonslegemidlene metadon eller buprenorfin. Disse legemidlene demper abstinenssymptomer fra heroinmisbruket slik at pasientene kan leve et fullverdig liv uten sykdomssymptomer på sin opioidavhengighet. Legemiddelbehandlingen skal bare være en liten brikke for å gjøre det totale rehabiliteringsarbeidet lettere for den enkelte bruker [1].

Søvnvansker og psykiske lidelser som angst og depresjon henger ofte sammen, og man antar at mellom 50-80 % av individene med en psykisk lidelse også har søvnforstyrrelser [6]. Hvorvidt søvnvansker er konsekvens av den psykiske lidelsen eller omvendt, er man usikker på. Søvnvansker er vanlig og man antar at ca. 10 % av befolkningen har et alvorlig og langvarig søvnproblem. Rusmiddelavhengighet har også en høy korrelasjon med søvnvansker, angst og depresjon [7]. Insomni defineres som dårlig eller lite søvn på grunn av innsovningsvansker, urolig nattesøvn, tidlig oppvåkning, eller dårlig søvnkvalitet, til tross for at betingelsene for god søvn er til stede [8]. Angst er en samlebetegnelse på ulike typer angstlidelser, herunder generalisert angst, fobier, panikkangst, posttraumatisk stress syndrom og tvangslidelser. Angst er i utgangspunktet en naturlig og nødvendig reaksjon for å unngå farer, men kan komme ut av kontroll og bli sykelig og invalidiserende for den som rammes [9].

Mange pasienter i LAR programmet sliter med søvnvansker og angst, og benzodiazepiner gir en svært rask og effektiv behandling av denne typen lidelser. Samtidig er misbruk av benzodiazepiner et velkjent problem, både alene i høye doser, og i kombinasjon med andre substanser som alkohol, sentralstimulerende stoffer og spesielt opioider [10, 11]. Det finnes mange teorier om hvorfor kombinasjonen av opioider og benzodiazepiner er så «ettertraktet» blant misbrukere. En av teoriene går ut på at benzodiazepiner forsterker μ -opioid-reseptor responsen, som i praksis betyr en forsterket rusopplevelse av opioidet [12-14]. Heroinmisbrukere har rapportert at ved å kombinere heroin med benzodiazepiner oppnår de en lengre og sterkere rusopplevelse enn ved bruk av heroin alene [11]. De samme funnene er gjort blant LAR-pasienter. En studie fra 1981 fant at i et LAR-program blant pasientene som fikk forskrevet benzodiazepiner, oppga 72 % at diazepam ble brukt for å forsterke effekten av metadondosen [15]. En annen studie fra 2011 fant at 45,5% av LAR-pasientene som fikk benzodiazepiner, oppga at disse ble brukt for å «get high» eller «have a good time» [16]. Flere

studier viser at blant pasienter som tas opp i et LAR-program blir opptil halvparten også diagnostisert med benzodiazepin-avhengighet [17-19], og 25-40 % bruker benzodiazepiner på ukentlig eller daglig basis [20-22]. På grunn av misbrukspotensiale og faren for toleranseutvikling og avhengighet, er forskrivning av disse stoffene til denne pasientgruppen et mye omdiskutert tema.

Tidligere studier har vist at selv om benzodiazepinbruk tidligere ikke var tillatt i LAR-programmet, hadde enkelte fylker likevel pasienter som fikk utlevert både benzodiazepiner og z-hypnotika [23]. Hensikten med innføringen av de nasjonal faglige retningslinjene og forskrift om legemiddelassistert rehabilitering (LAR-forskriften) i 2010 var blant annet å oppnå en tydeligere politikk på dette området, et likere tjenestetilbud og en mer samstemt behandling av denne pasientgruppen uavhengig av bosted [1]. Siden benzodiazepiner, z-hypnotika og substitusjonslegemidlene er reseptbelagte legemidler og pasientene i liten grad er innlagt på institusjon gir Reseptregistret oss en unik mulighet til å studere forskrivningsmønsteret på individnivå før og etter 2010 [24, 25].

1.2 Avhengighet

Avhengighet er en kronisk lidelse karakterisert av tre hovedpunkter.:

- Trangen til å søke, samt innta substanser.
- Manglende kontroll på begrensning av inntaket.
- Fare for en negativ følelsesmessig tilstand når tilgangen uteblir, eksempelvis, irritasjon, angst, dysfori [26].

Narkotiske stoffer, på lik linje med mat, drikke og sex, har en selvgjentagende og forsterkende effekt. Dette innebærer at man har lyst til eller et behov for å gjenta handlingen. Det finnes en rekke ulike narkotiske stoffer, og legale substanser som påvirker hjernen gjennom en aktivering av mesokortikolimbiske dopamine nevroner [27]. Det mesolimbiske dopaminerge systemet i ko-relasjon med det endogene opioidsystemet spiller en sentral rolle i den underliggende mekanismen for utvikling av en avhengighet [28].

1.3 Opioid eller opiat

Det er forskjell på begrepene opioid og opiat. Begge stammer fra ordet opium, som er den melkehvite saften man finner om man kutter i moden opiumsvalmue, *Papaver somniferum*.

Opiat: et legemiddel fremstilt fra opium, enten direkte eller indirekte. Man skiller mellom naturlige og semisyntetiske opiater. De naturlige opiatene er bestanddeler av plantesaften til opiumsvalmuen (morfin, kodein, tebain, noskapin og papaverin), de semisyntetiske opiatene finnes ikke i opium, men fremstilles fra de naturlige opiatene (heroin, etylmorfin, oksykodon og buprenorfin).

Opioid: Stoffer som ligner på opium eller stoffer med morfinlignende effekt. Dette er en farmakologisk klassifisering, basert på at stoffene virker på de endogene opioidreseptorene, og tar ikke hensyn til stoffets kjemiske struktur. Opioider er derav noen, men ikke alle opiater, helsyntetiske opioider (fentanyl, ketobemidon og metadon) og kroppens egne opioide peptider (endorfin). Noen kilder inkluderer også naloxon og naltrexon (opioidantagonister) i denne definisjonen [29].

Opiat og opioider er delvis overlappende definisjoner, noe som lett fører til misforståelser og feil bruk av begreper. *The Lancet* allerede i 1984 og referanseverket Goodman & Gillmann har gått bort fra bruken av ordet opiat. I denne oppgaven brukes kun begrepet opioid, uavhengig om det refereres til et opiat som heroin og buprenorfin, eller et helsyntetisk opioid som metadon.

1.4 LAR-programmet

LAR-programmet er per i dag et landsdekkende tilbud til opioidavhengige pasienter [30, 31]. Den har sitt opphav i USA og ble utviklet på 1960 tallet av legen Vincent P. Dole og psykolog Marie Nyswander [1, 32]. Hensikten med LAR er ikke kurativ behandling, men en økt livskvalitet hos den enkelte pasient [30, 31]. Man ønsker å undertrykke nevroadaptive forandringer forårsaket av heroin, ved hjelp av partielle opioidagonister med lengre halveringstid, slik at pasienten ikke oppnår noen ruseffekt, men samtidig slipper abstinenssymptomer [31]. Legemiddeldelen av terapien står ikke sentralt ved behandlingen, men er kun et supplement for at pasienten skal nyttiggjøre seg de øvrige behandlingstilbudene

[31]. Den norske modellen avviker noe på dette punktet fra andre land, nettopp gjennom sitt fokus på rehabilitering og oppfølging av pasientene [33].

Pasientens egne mål er utgangspunktet for rehabiliteringen, og det er derfor viktig å tilpasse tjenesten til den enkelte pasients forutsetninger. For noen er dette bare skadereduksjon, mens for andre er målet «et normalt liv». Det opprettes et tverrfaglig samarbeid mellom sosialtjenesten i kommunen, fastlegen og spesialisthelsetjenesten for å sikre at pasienten blir ivaretatt på alle plan i rehabiliteringen. Sammen utarbeides det en individuell plan for den enkelte pasient. Denne skal hjelpe pasienten å koordinere nødvendige tiltak for tilfriskning, fordele ansvarsområder og gjøre rehabiliteringen lettere for pasienten. Det er viktig at pasienten føler seg involvert i avgjørelser som omhandler egen behandling og mål. Dels fordi maktbalansen i LAR er svært skjev og mange pasienter derfor føler seg umyndiggjort, dels for at de skal gjenvinne følelsen av å bestemme over sitt eget liv. Samarbeidet skal bidra til at pasienten lærer å utnytte egne ressurser for å mestre sin avhengighet på best mulig måte [1].

1.4.1 Situasjonen for pasienter utenfor LAR

De fleste som havner i et rusmiljø, har problemer allerede før de starter med rusmidler. En undersøkelse fra 1997 viser at av 794 rusmisbrukere i behandling født rundt 1960, hadde flertallet ulike sosiale problemer før de ble rusavhengige [34].

Pasientgruppen er også preget av utbredt somatisk sykkelighet i tillegg til selve opioidavhengigheten. Sundin [35] skrev i en kronikk i Tidsskrift for den norske legeforening «*Helsen er like skrøpelig blant misbrukerne som blant folk i den tredje verden. Det forekommer underernæring, skabb, bitt, miltbrann, brannskader, nevrologiske skader, hjerneskader, tannråte, frostskafer, dype venetromboser og følger av mishandling og ulykker*» [35]. Uten å gå god for alle påstander i overnevnte sitat, vet man at infeksjoner og abscesser er svært vanlig og en direkte konsekvens av injeksjonene. Faren for smitte av HIV/AIDS og hepatitt er også betydelig blant sprøytenarkomane [35, 36]. Drake et.al [20] fant i sin studie fra 1993 at heroinavhengige benzodiazepinbrukere i større grad hadde en risiko-oppførsel, med tanke på bruk av urene sprøyter og fare for overdose. De hadde også en større grad av psykiatrisk sykdom og et bredere blandingsmisbruk enn ikke-benzodiazepinbrukere [20].

Den gjennomsnittlige dødeligheten grunnet overdoser, blant opioidavhengige i EU, er anslått å ligge på 21 dødsfall per million innbyggere i aldersgruppen 15-64 år. Norge ligger nest øverst med over 80 dødsfall per million innbyggere [37].

1.4.2 Bakgrunnen for innføring av LAR

I Norge ble metadonbehandling forsiktig forsøkt i noen få prosjekter på 1960 og 1970- tallet, men det ble heller valgt å bygge opp et behandlingstilbud uten medikamentelle tiltak. Først på midten av 90-tallet ble det en seriøs debatt rundt substitusjonsbehandling som et alternativ [1]. En av årsakene til dette var påvisning av en HIV-epidemi blant norske sprøytebrukere på midten av 1980-tallet. Det var også en høy andel brukere som fremdeles hadde et destruktivt heroinmisbruk til tross for de mange stoffrie behandlingstilbudene. I tillegg var den økende mortaliteten og morbiditeten blant forkomne heroinbrukere blitt et menneskelig og politisk problem [38]. I Norge besluttet Stortinget i 1997 at det skulle opprettes et nasjonalt tilbud, de første dørene åpnet i 1998, og fra 1999 har tilbudet vært landsdekkende [30]. Tilbudet ligger under ulike regionale sentre, og ble fra 2004 en del av den tverrfaglige spesialhelsetjenesten. Det er spesialisthelsetjenesten som vurderer og fatter vedtak om opptak i LAR. Fra 2010 har også skadereduksjon og faren for overdosedødsfall blitt et av målene med behandlingen [1].

1.4.3 Retningslinjer for LAR, før og nå

I starten av programmet var inklusjonskriteriene og regelverket rundt LAR-programmet svært rigide. Det var krav om at søker minst måtte ha fylt 25 år, hatt en mangeårig misbrukerkarriere av minst 10 års varighet, samt flere tidligere mislykkede avrusningsforsøk [30, 39]. Inklusjonskriteriene for dagens LAR behandling er myknet opp betydelig. Det eneste absolutte inntakskriteriet fra og med 2010 er diagnosen «opioidavhengighet», definert som i de internasjonale sykdomsklassifikasjonene. Indikasjonen skal dokumenteres ved hjelp av sykehistorie, klinisk undersøkelse og andre relevante undersøkelser [1, 39, 40]. Andre behandlingsformer skal fremdeles vurderes, men det er ikke lenger en forutsetning at pasienten har vært i behandling med sikte på en tilværelse uten bruk av opioider. Man har også fjernet krav om aldersgrense, selv om indikasjonen skal stilles strengere dess yngre pasienten er [1, 40, 41].

Ved oppstart av LAR-programmet var det helt uaktuelt å forskrive benzodiazepiner til pasientene, og selv om dagens regelverk har åpnet for denne muligheten, ønsker man likevel å

begrense dette i størst mulig grad [23]. Kontrolltiltak som urinprøver er endret i de nye retningslinjene. Tidligere brukte man urinprøver regelmessig og over lengre perioder, mens de nye retningslinjene sier at urinprøve kontroller skal begrenses til det som er nødvendig for å sikre faglig forsvarlig oppfølging av pasienten [1]. Det er mye høyere terskel for å «kaste» noen ut av LAR-programmet enn tidligere. Så lenge pasienten selv ønsker behandling og er åpen for å diskutere sine problemer, vil ufrivillig utskrivning kun skje dersom det er medisinsk uforsvarlig å opprettholde behandlingen, dog skal da annen behandling tilbys jmført prioriteringsforskriften og pasientrettighetsloven [1, 40, 42, 43].

LAR-behandlingen er delt opp i regionale sentre, til sammen 14 stykker over hele landet og er et etablert samarbeid mellom fastlege, sosialkontor og spesialisthelsetjenesten. Gjersing m.fl. gjennomførte en studie i 2008 blant de 14 regionale sentrene [39]. Hensikten med studien var å avdekke eventuelle variasjoner i organisering, praktisk gjennomføring og utfall av behandlingen ved de ulike sentrene. Her fant de store variasjoner i prevalensen av bruken av benzodiazepiner mellom de ulike sentrene, med et spenn fra 16 % til 63 %. Funnene er hovedsakelig fastsatt på bakgrunn av urinprøver. De avdekket også at sentrene med stor andel benzodiazepinbruk hadde høyere forekomst av andre rusmidler som cannabis og sentralstimulerende stoffer. Det som kanskje er mer bekymringsverdig er at sentre med høy andel benzodiazepinbruk hadde dårligere rehabiliteringsgrad målt på bolig, arbeidsledighet og sosialstønad som hovedinntektskilde. Tildeling av plass i LAR blir gjort på bakgrunn av bosted, og pasienten står ikke fritt til å velge hvilke senter han eller hun ønsker å bruke. Dette gjør at pasienter som bor i fylker tilknyttet et regionalt senter med lavere suksessrate må akseptere dette eller flytte til et annet sted i landet. I prinsippet skal de ulike regionale sentrene være underlagt samme sentrale retningslinjer og bør derfor ha et likere regime og utfall enn hva Gjersing m.fl. avdekket i sin studie. Det er uheldig både for de berørte pasientene, men også fra et politisk perspektiv at et og samme behandlingsprogram har så store forskjeller i praksis. Da dette delvis kan skyldes lite spesifikke retningslinjer og varierende grad av implementering av de allerede gjeldene retningslinjene, ble det fra nasjonalt hold besluttet å innføre forskrift om LAR og tilhørende nasjonale faglige retningslinjer som ble gjort gjeldene fra 1. januar 2010.

Før de nye nasjonale faglige retningslinjene IS-1701 «Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet»[1] trådte i kraft 1.1.2010, sammen med forskrift om legemiddelassistert rehabilitering (LAR-forskriften) [41] har LAR-

programmet vært regulert av rundskrivene I-35/2000: «Retningslinjer for legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere»[40], I-33/2001 «Legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere»[44] og I-5/2003: «Legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere – nærmere om inntakskriteriene og unntak fra disse»[45].

En av de største forskjellene mellom tiden før og etter de nye nasjonale faglige retningslinjene er at kriteriene for inntak og utskrivning er blitt tydeligere og mindre rigide. De tidligere retningslinjene la føringer, men stilte i liten grad tydelige krav om ansvar for oppfølging av pasientene. Valg av legemiddel og dose, kontrollrutiner og ikke minst tolkningen av inntak og utskrivningskriteriene var også svært varierende mellom de ulike regionale sentrene. Det var i stor grad mangel på sosial oppfølging og svært varierende hvor godt tilbud den enkelte fikk [46]. De nye retningslinjene gir klare føringer om gjennomføring av behandlingen og peker tydelig på ansvarsområdene til hver enkelt part [1]. Fra 2010 har også skadereduksjon og faren for overdosedødsfall blitt et av målene med behandlingen. Som en konsekvens av at LAR-programmet er en del av spesialhelsetjenesten, har pasientene fått pasientrettigheter på lik linje med andre som har behov for helsehjelp. I teorien har pasientene også lov til å bruke hvilket LAR-senter i landet de ønsker uten å skifte boligadresse, som en konsekvens av fritt sykehusvalg, og de kan klage på manglende, dårlig eller for sen behandling på lik linje med andre pasienter [1].

1.4.4 Effekter av LAR-programmet

LAR-programmet har vist å ha en morbiditet og mortalitetsreducerende effekt [4, 5, 36]. En norsk kohortstudie fra 2011 [36] viser at pasienter i LAR har betydelig færre sykehusdøgn grunnet somatisk sykdom, sammenliknet med tiden før de gikk inn i behandling. Studien fant også en 64% reduksjon i overdoser i behandlingstiden mot før opptak i LAR [36]. En annen norsk studie fra 2007 [5], viser at risikoen for å dø av overdose er redusert til 1/5 for pasienter i LAR-behandling sammenliknet med risikoen for pasienter på venteliste for behandling [5]. Tall fra SERAFs statusrapport 1/2013 viser at 80 % av LAR-pasientene var uten arbeid eller utdanning. 41 % hadde trygd som hovedinntektskilde, flertallet var uføretrygdede. 10 % hadde sosial stønad som hovedinntektskilde, mens 34 % hadde arbeidsavklaringspenger. Kun 9 % var økonomisk selvstendige med egen inntekt, av disse var 1 % sykemeldte. 75 % av pasientene hadde egen bolig, enten leiet eller eiet[47]. Den lave prevalensen av sosialstønad

som hovedinntektskilde viser at samarbeidet med NAV er godt. Det foreligger svært få studier på disse parameterne blant pasienter i aktiv rus og det er derfor vanskelig å si noe om i hvilken grad LAR-programmet bedrer disse faktorene. Vi vet at det er en høy korrelasjon mellom bostedsløshet og rus, samt arbeidsledighet og rus. Det har også vist seg vanskelig å tilbakeføre LAR-brukere i arbeid på kort sikt, da mange aldri har vært i lønnet arbeid tidligere [1].

1.5 Substitusjonsmedikamentene

Per i dag er det to ulike legemiddelsubstanser, buprenorfin og metadon, som er godkjent til substitusjonsbehandling av LAR-pasienter i Norge [1]. Andre legemiddelsubstanser, inkludert heroin, er forsøkt i andre land [48]. Metadon administreres som en oppløsning til peroral administrasjon, mens buprenorfin er formulert som en sublingvaltablett. Et førstevalgspreparat i Norge er buprenorfin og naloxon i kombinasjon (Suboxone®) [1]. Naloxone er en antidot til opioider, men tas ikke opp fra munnslimhinnen ved sublingval administrasjon. Kombinasjonen av buprenorfin og naloxon vil derfor gi lik effekt som buprenorfin alene ved sublingval administrasjon, men gir ingen effekt av opioidet ved parenteral administrasjon. Suboxone® anses som tryggere enn metadon, fordi injeksjon av Suboxone® ikke vil gi den samme rusopplevelsen som metadon eller buprenorfin alene og reduserer samtidig overdosefaren på grunn av tilstedeværelse av naloxon [49]. WHO har metadon som førstevalg, med bakgrunn i at buprenorfin kan løses og administreres ved injeksjon, lettere omsettes på det illegale markedet og derfor potensielt kan rekruttere nye brukere. I tillegg er metadon et rimeligere alternativ enn buprenofin [1, 50]. Nyere studier viser at metadon og buprenorfin i likeverdige doser har tilnærmet lik effekt med hensyn til å redusere bruk av heroin og andre opioider, samt holde pasienten i behandling. Metadon har en noe mer stabiliserende effekt, mens buprenorfin er mindre sederende [51].

1.5.1 Buprenorfin

Historikk

Buprenorfin ble første gang syntetisert i 1966 av Reckitt & Colman [52]. Den første markedsføringstillatelsen var for produktet Temgesic i Danmark i 1979, med indikasjon sterke smerter. I Frankrike ble buprenorfin første gang godkjent for bruk til behandling av opioidavhengighet i 1996 [53], mens den norske markedsføringstillatelsen kom så sent som i januar 2000 [54].

Farmakologi

Buprenorfin er et syntetisk opioid som binder seg til μ -opioid reseptoren. Det er en partiell agonist og vil derfor ikke ha like sterk effekt som en full agonist, med et antatt «effekt tak» ved omtrent 16 mg. Derfor anses buprenorfin som tryggere i bruk enn metadon, med fokus på overdosefare. Buprenorfin har også en svært sterk binding til reseptoren og betegnes som «nesten irreversibel» noe som gjør at den vil fungere som en partiell antagonist i nærvær av en full agonist, som heroin, og pasienten derfor ikke oppnå noen ruseffekt av heroinen. Buprenorfin administreres som sublingvaltabletter da den undergår en massiv førstepassasjemetabolisme ved oral administrasjon. Biotilgjengeligheten er ca. 16 % ved vanlig peroral administrasjon, mot 20-40 % ved opptak gjennom munnslimhinnen. Buprenorfin er tre ganger mer potent enn den aktive metabolitten norbuprenorfin. Begge skilles ut via galle til tarmen og inngår i et enterohepatisk kretsløp. En liten andel skilles ut som konjugater i urinen. Den sterke reseptorbindingen, kombinert med den aktive metabolitten, lang halveringstid og resirkulering i det enterohepatiske kretsløpet gjør at buprenorfin har en svært lang effekt. I tillegg vil administrasjonsveien muligens bidra til en depoteffekt i munnslimhinnen [31].

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene til buprenorfin skyldes affiniteten for μ -reseptoren og omfatter kvalme, forstoppelse, søvnevansker, respirasjonsdepresjon. Men alvorlige bivirkninger er rapportert som allergiske reaksjoner, alvorlige leverkomplikasjoner og hallusinasjoner, selv om dette er av mer sjelden art [31, 54]. Buprenorfin gir ikke den samme sedasjonen som

metadon og kan derfor være en fordel for pasienter som sliter med nedstemthet eller for pasienter som planlegger studier eller andre aktiviteter som krever våkenhet [1].

1.5.2 Metadon

Historikk

Metadon ble første gang syntetisert i Tyskland i 1939 av I.G. Farbenindustrie og gitt navnet Va 10820. Først i 1947 fikk substansen navnet metadon, gitt av The Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association. Eli-Lilly startet produksjon samme år, under salgsnavnet Dolophine® [55]. Indikasjonen for preparatet var behandling av sterke smerter. Effekten til metadon er svært lik morfin, i flere land brukes den fremdeles til behandling av sterke smerter [56]. I Norge fikk Metadon første gang markedsføringstillatelse i 1949 på tablettformuleringen Amidon®.

Farmakologi

Metadon er et helsyntetisk opioid, med affinitet for my-opioid reseptoren. Metadon er en full konkurrerende agonist med en svært lang halveringstid. Gjennomsnittlig halveringstid er 24 timer, men man har sett variasjoner fra 13 til 55 timer [54]. Denne kombinasjonen gjør metadon potensielt farlig med hensyn på overdoseproblematikk.

Mindre enn 10% av metadondosen elimineres gjennom førstepassasjemetabolisme, noe som gir god biotilgjengelighet ved peroral administrasjon [57]. Steady state-konsentrasjoner oppnås normalt innen 5-10 dager, og det er svært viktig å monitorere pasientene i denne opptrappingsfasen da legemiddelakkumulering i verste fall kan medføre død om dosen ikke justeres [58]. Metadon metaboliseres primært gjennom N-demetylering til en inaktiv metabolitt ved hjelp av enzymer fra Cytokrom P-450 systemet. CYP 3A4 og til en viss grad CYP 2D6 står for metaboliseringen, noe som potensielt kan skape interaksjonsproblemer dersom pasientene behandles samtidig med legemidler som induserer eller hemmer disse enzymene [59].

Bivirkninger

De vanlige opioidbivirkningene gjelder også for metadon, herunder kvalme, forstoppelse, søvnvansker, svette og respirasjonsdepresjon. Apné, sjokk og hjertestans har vært rapportert [54]. Mange metadonpasienter sliter med søvnvansker og en ny studie viser at de subjektive plagene som er rapportert lar seg bekrefte med objektive mål som søvnpolygrafi [60]. En annen alvorlig ulempe med metadon er faren for forlenget QT-tid, og de nasjonale faglige retningslinjene er derfor tydelige på at EKG skal gjennomføres før behandling med metadon igangsettes [1, 61]. Metadon har vist en dempende effekt på sentrale hjernefunksjoner og kan gi sedasjon, spesielt i høyere doser, det kan derfor være fordelaktig å gi metadon til pasienter med uro, agitasjon eller psykotiske reaksjoner [1].

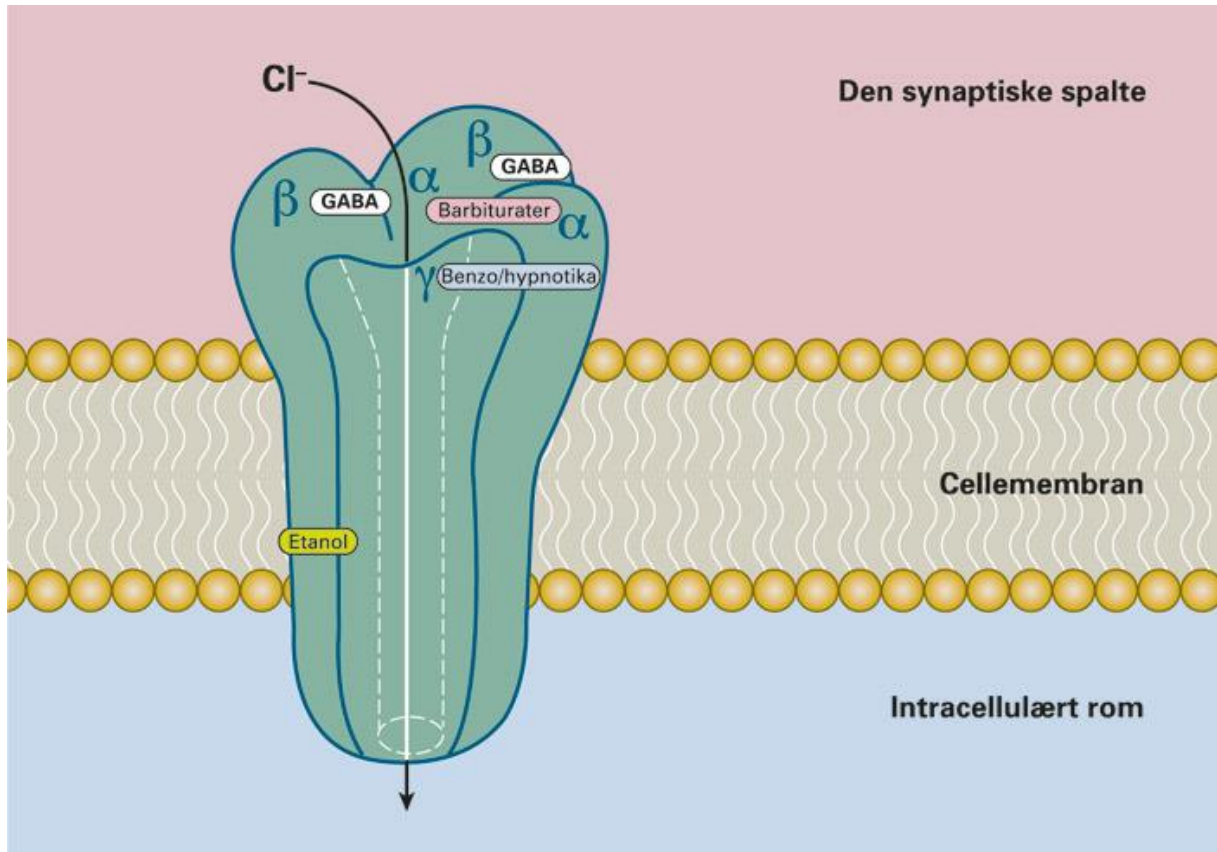
1.6 Benzodiazepiner

1.6.1 Historikk

Chlordiazepoxide (Librium®) var det første benzodiazepinet og ble syntetisert i 1955 av firmaet Hoffmann-La Roche og markedsført i 1960, etterfulgt av Diazepam (Valium®) i 1963 [62]. De første benzodiazepiner kom til Norge allerede i 1963. Bruken ble raskt utbredt, da man anså de for å være relativt ufarlige med få bivirkninger [63]. Benzodiazepiner er blant de mest forskrevne psykotrope legemidlene på verdensbasis [11] og har vært på markedet i mer enn 50 år. I følge tall fra Nasjonalt folkehelseinstitutt mottar ca. 6% av den norske befolkningen minst én forskrivning på benzodiazepiner i løpet av året, og kvinner utgjør over 60% av denne gruppen [64].

1.6.2 Farmakologi

Hovedindikasjoner for bruk av benzodiazepiner er søvnvansker og angstlidelser, men de brukes også som muskelrelakserende, i abstinensbehandling, samt behandling av epilepsi, både som krampestillende og profylaktisk [65]. Benzodiazepiner anses som trygge i bruk, både på grunn av de mange indikasjonene for legemidlene, men også på grunn av et bredt terapeutisk vindu. Relativt store doser kan inntas uten fare for forgiftning, så lenge de ikke kombineres med andre sederende legemidler [66]. Det er store variasjoner i potens og halveringstid for de ulike benzodiazepinene, men den farmakologiske virkningsmekanismen er svært lik. De har alle sedativ, hypnotisk, anxiolytisk, amnetisk, muskelrelakserende og antikonvulsiv effekt [66, 67]. Benzodiazepiner har GABA_A-reseptoren som bindingssete og forsterker den hemmende effekten til neurotransmitteren GABA, som er den viktigste dempende neurotransmitteren i sentralnervesystemet. Gjennom å binde seg allosterisk til reseptoren, økes reseptoraffiniteten for GABA som igjen fører til en lettere åpning av GABA-aktiverede ionekanaler som vist i Figur 1 [66]. GABA_A-reseptor er en ligand-styrt ionekanal som består av fem subenheter. Den vanligste kombinasjonen er 2 α -, 2 β - og 1 γ . Hvilke type α -subenhet medikamentet binder seg til, vil til en viss grad avgjøre effekt og misbrukspotensial, da ulike bindinger resulterer i ulike effekter. GABA_{A1} er ansvarlig for den sedative effekten, GABA_{A2} står for anxiolytiske effekten, mens GABA_{A1}, GABA_{A2}, GABA_{A5} er ansvarlige for den krampestillende effekten [62].



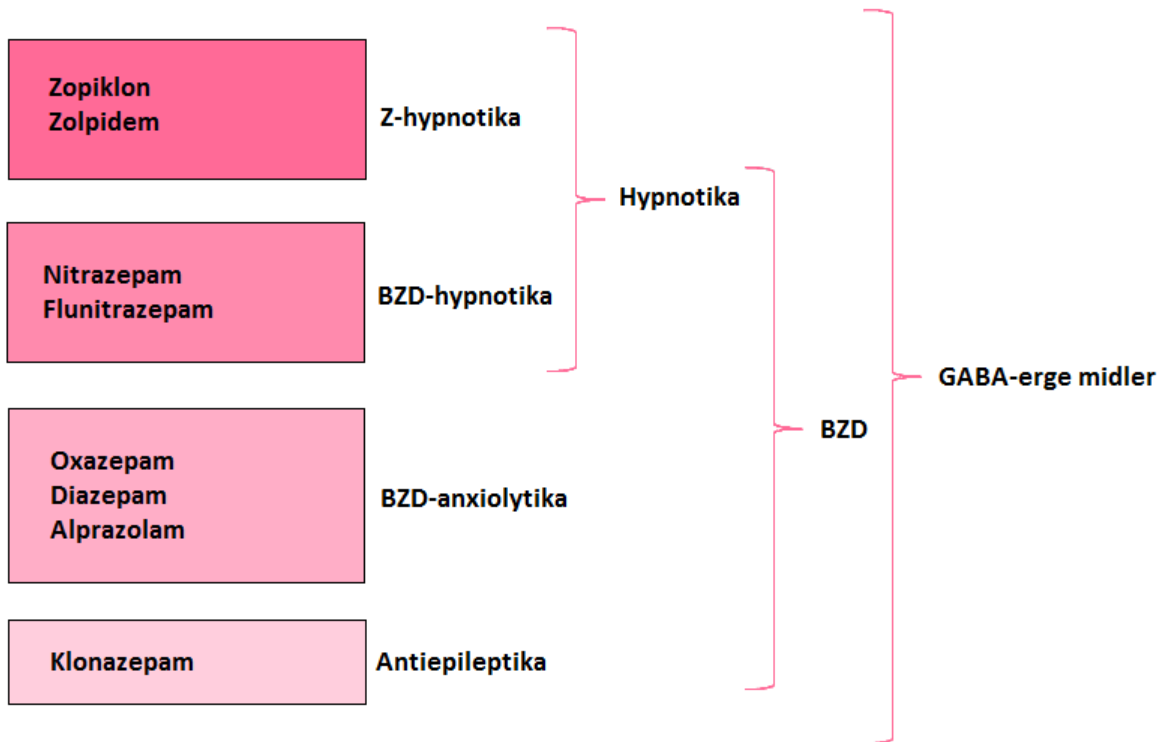
Figur 1: GABA_A-reseptoren med bindingssete for benzodiazepin, z-hypnotika, alkohol og barbiturater GABA_A-reseptoren med bindingssete for benzodiazepin, z-hypnotika, alkohol og barbiturater [10, 66, 68]

Man kan skille mellom høypotente og lavpotente benzodiazepiner, hvor de høypotente har en raskt innsettende effekt og gir en sterkere rus enn de lavpotente. 1 mg flunitrazepam, 0,5-1 mg alprazolam og 0,5 mg klonazepam er ekvipotente med 10 mg diazepam [10]. Det er også viktig å merke seg at de ulike benzodiazepinene har ulike indikasjoner, som i sin tur innebærer forskjellig dosering. Da DDD ikke er ekvipotente kan de heller ikke sammenliknes direkte på tvers av de ulike substansene. Dette betyr i praksis at 1 DDD oxazepam og 1 DDD flunitrazepam ikke utøver den samme farmakologiske aktiviteten..

Z-hypnotika er benzodiazepinlignende substanser som ble lansert som et alternativ til benzodiazepinene. De har samme virkningsmekanisme som benzodiazepinene, men lavere misbrukspotensial, har lavere potens og kortere halveringstid og er noe mindre avhengighetsskapende. Zopiklone ligner mest på benzodiazepiner ved at den binder seg til både GABA_{A1} og GABA_{A2}, mens zolpidem er mer selektiv mot GABA_{A1}, som gir den sedative effekten [68].

Benzodiazepiner og z-hypnotika har generelt en rask absorpsjon og krysser lett blod-hjernebarrieren, slik at den hypnotiske/anxiolytiske effekten inntreer raskt, med en topp i plasmakonsentrasjonen generelt 60 minutter etter tablettinntak [66, 67].

Eliminasjonshastigheten er svært varierende, med en halveringstid på 2-100 timer, og flere av substansene har også aktive metabolitter [66, 67].



Figur 2: Benzodiazepiner og z-hypnotika inkludert i studien.

*BZD = benzodiazepiner

I Figur 2 ser man hvordan legemidlene er delt opp i ulike grupper. Flertallet som bruker klonazepam får ikke dette forskrevet for behandling av epilepsi, men som et anxiolytika [69]. Betegnelsen «hypnotika» omfatter, som vist av figuren, samtlige hypnotiske legemidler med GABA som målmolekyl, både benzodiazepin-hypnotika og z-hypnotika. «GABA-erge legemidler» omfatter samtlige benzodiazepiner og z-hypnotika som vist i figuren over. Selv om barbiturater og alkohol også er GABA-erge midler, er ikke disse substansene inkludert i studien, og blir derfor ikke omfattet av begrepet i denne oppgaven eller ytterligere omtalt. Det samme gjelder for ikke-GABA-erge hypnotika og anxiolytika.

1.6.3 Bivirkninger

Selv om benzodiazepiner anses som trygge og effektive legemidler, har de også negative bivirkninger som redusert psykomotorisk aktivitet, reduserte kognitive evner og sedasjon med påfølgende økt fare for trafikkulykker [70]. De kan misbrukes for å oppnå en ruseffekt, enten alene eller i kombinasjon med andre stoffer. Regelmessig bruk av benzodiazepiner vil over tid føre til en toleranseutvikling. Dette gir en redusert effekt som fører til et behov for å øke dosen for å oppnå tilsvarende effekt som tidligere [62]. Man vil også kunne utvikle avhengighet både i form av fysisk avhengighet som gir abstinenssymptomer og psykisk avhengighet som gir et kraftig russug, såkalte «cravings», ved seponering [71].

1.7 Sambruk av opioider og benzodiazepiner

Det mangler gode kliniske studier som sier noe om fordeler og ulemper ved å kombinere opioider og benzodiazepiner over tid, og dette er trolig også noe av grunnen til at de fleste retningslinjer anmoder om at komedikasjon med opioider og benzodiazepiner skal gjøres med forsiktighet [72, 73]. Samtidig har flere tidligere studier vist en sammenheng mellom bruk av opioider til behandling av smerte og benzodiazepinbruk [73, 74]. Mellbye m.fl. [73] fant i sin studie fra 2012 at så mye som 60% av opioidpasientene som ble behandlet for ikke-malign smerte også mottok benzodiazepiner eller z-hypnotika i en mengde tilsvarende fast bruk [73].

Det er velkjent at opioidmisbrukere kombinerer benzodiazepiner med opioider, for å få en sterkere og lengre rusopplevelse. Dette gjelder også LAR-programmer, da kombinasjonen med metadon eller buprenorfin vil potensere opioideffekten og brukeren vil oppnå en lett ruseffekt, også rapportert som «heroin-lignende» [11, 75]. Benzodiazepiner brukes også for å dempe abstinenssymptomene mellom heroindosene [75]. Det er også hevdet at benzodiazepiner er nødvendig for å oppnå en ruseffekt hos brukere som har oppnådd «full toleranse» for opioider. De vil ikke lenger få samme rusopplevelsen av opioider alene og det er derfor nødvendig å kombinere heroin med andre substanser.

Det finnes mange rapporter om misbruk av benzodiazepiner i LAR-programmer, identifisert gjennom positive urinprøver [11]. En stor ulempe med denne kombinasjonen er den økte faren for overdoser. Man har sett at benzodiazepiner har vært involvert i overdosedødsfall for pasienter både i og utenfor LAR-program [4, 5]. Men til tross for høy andel misbruk av benzodiazepiner hos individene i LAR-programmet, ligger også prevalensen av

benzodiazepinbruk i denne gruppen langt over prevalensen for befolkningen generelt. SERAFs statusrapport for 2012 viser at andelen som rapporterer bruk av benzodiazepiner den siste måneden er 42 %, mens kun halvparten (24 %) er forskrevet av lege [47]. For 2005 er disse tallene 33 % rapportert bruk og 16 % forskrevet bruk av benzodiazepiner [76]. Bramness og Kornør sin studie fra 2007, viser at 40 % av LAR-pasientene har mottatt minst en forskrivning av benzodiazepin i løpet av 2005 [23].

Flere studier viser at blant pasienter som tas opp i et LAR-program, får mellom 18- og 54 % også diagnosen benzodiazepinavhengighet [17-19]. En studie fra Australia fant en prevalens i benzodiazepinbruk på 37 % blant denne gruppen, 27 % brukte benzodiazepiner daglig og 11 % hadde et daglig forbruk på 5 eller flere tabletter [20]. En annen studie viser at 41 % av heroinbrukere har rapportert om ukentlig eller hyppigere bruk av benzodiazepiner i løpet av den siste måneden [21]. En tysk studie fant at 25,4 % av heroinbrukere rapporterte om daglig forbruk av benzodiazepiner ved behandlingsstart [22].

1.8 Komorbiditet- rus og psykiatri i LAR

Både norske og utenlandske studier viser en høyere forekomst av psykiske lidelser hos rusmisbrukere enn den generelle befolkningen, hvor angst og depresjon er de mest vanlige lidelsene, men det forekommer også de mer alvorlige psykoselidelsene [77]. Pasienter i LAR er ikke et unntak fra dette. Det er anbefalt å behandle begge lidelsene samtidig av et tverrfaglig team, slik at pasienten får best mulig oppfølging. Den ene instansen kan ha hovedansvaret for oppfølging av pasienten, men det skal opprettes et forpliktende samarbeid [78]. Hvorvidt det finnes spesifikke sammenhenger mellom opioidavhengighet og disse psykiske lidelsene er uklart, og man kan heller ikke si noe sikkert om hvorvidt metadon eller buprenorfin kan påvirke disse lidelsene i den ene eller andre retningen [79]. Det er gjort en del forskning for å forsøke kartlegge sammenhengen mellom de ulike psykiske lidelsene og rusmisbruk. En studie med 77 LAR-pasienter behandlet med metadon viste en sammenheng mellom bruk av benzodiazepiner, alkohol og angstlidelser [80]. 78 % av studiepopulasjonen hadde fått diagnostisert psykisk lidelse, denne gruppen hadde et unormalt høyt sidemisbruk til å være en LAR-populasjon. Så mange som 87 % hadde brukt rusmidler de siste 30 dagene. En norsk studie fra 2009 ser på forskrivning av antidepressive midler til pasienter i LAR. Her fant man at 21,7 % fikk minst én resept i løpet av året, noe som tilsvarer en femtedel av pasientene [81].

Benzodiazepiner og z-hypnotika er en god akutt behandling ved angst og søvnvansker. Effekten inntreffer svært raskt, og gir en lettere og raskere innsovning, en økning av total søvntid og bedring av søvneffektiviteten. For z-hypnotika er i tillegg misbrukspotensialet betydelig redusert da disse er langt mindre potente enn de hypnotiske benzodiazepinene. Samtidig er det viktig å huske at selv om benzodiazepiner og z-hypnotika ofte har en effektiv lindring på kort sikt, vil de ha en farmakodynamisk samvirkning/påvirkning med opioider (og andre rusmidler). Den stabiliserende effekten buprenorfin og metadon har på disse pasientene vil kunne reduseres, og man ser en økning i kognitive og psykomotoriske problemer [10, 47]. En rekke andre legemidler har også god anxiolytisk effekt, og derfor bør de vurderes tatt i bruk. Antidepressiver, antikonvulsive legemidler, buspiron, visse antihypertensiva, og de nyere atypiske nevroleptika har alle vist å være effektive i behandling av angstlidelser. Også for behandling av søvnvansker finnes det alternativer til benzodiazepiner. 1. generasjons antihistaminer, sederende antidepressiva og antipsykotika bør forsøkes [75]. Hvorvidt dette vil gi en adekvat effekt til denne pasientgruppen finnes det ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å fastslå.

1.9 Klassifisering av legemidler

Legemidler klassifiseres etter anatomisk terapeutisk, kjemisk klassifisering (ATC) og gjennomsnittlig mengde settes som definerte døgndoser (DDD). Både ATC- og DDD-systemene blir administrert og videreutviklet av WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, og er en del av Avdelingen for legemiddelepidemiologi ved Nasjonalt folkehelseinstitutt [82].

1.9.1 Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (ATC) – klassifikasjon

ATC-klassifikasjon er et internasjonalt system som klassifiserer legemidler. Samtlige legemidler med markedsføringstillatelse i Norge er gruppert etter ATC-systemet [83]. Det var norske forskere som utviklet dette systemet, og i 1982 ble det besluttet at WHO's senter for legemiddelstatistikk og metodologi skulle lokaliseres i Oslo. I dag ligger senteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt på avdeling for legemiddelepidemiologi [83].

ATC-systemet er et hierarkisk system og legemidlene blir inndelt i grupper på 5 nivåer: nivå 1 består av 14 ulike anatomiske hovedgrupper, som igjen deles inn i terapeutiske eller farmakologiske undergrupper i nivå 2. Disse undergruppene deles så videre inn etter terapeutisk, farmakologisk eller kjemisk tilhørighet i nivå 3 og 4. Det siste, nivå 5, angir den kjemiske substansen (virkestoffet) [82, 83]

Eksempel på ATC-koden med utgangspunkt i diazepam (angstdempende legemiddel) som har ATC-koden N05B A01 viser oppbygningen av ATC-systemet:

| | |
|----------|---|
| N | Nervesystemet (1. nivå, anatomisk hovedgruppe) |
| N05 | Psykoletika (2.nivå, terapeutisk undergruppe) |
| N05B | Anxiolytika (3. nivå, farmakologisk undergruppe) |
| N05B A | Benzodiazepinderivater (4. nivå, farmakologisk undergruppe) |
| N05B A01 | Diazepam (5. nivå, kjemisk substans) |

Dette klassifiseringssystemet gjør at man kan lage statistikk over legemiddelforbruket gruppert på fem ulike nivåer og er et godt verktøy i farmakoepidemiologiske studier og databaser, herunder reseptregisteret. ATC-kode for de ulike preparatene finnes i Felleskatalogen og i apotekenes datasystem Farmapro 5 samt i et eget hefte utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt [83].

1.9.2 Definert Døgndose (DDD)

Definerte døgndoser (DDD) benyttes som en måleenhet for å bedre kunne sammenlikne ulike legemidler.

Måleenheten DDD er definert som den antatt gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hoved indikasjon hos voksne. Døgndosen blir fastsatt på bakgrunn av en vurdering av bruken internasjonalt og bør anses som en teknisk måleverdi, da de nasjonale terapitradisjoner kan variere fra et land til et annet.

Samme preparat kan ha ulike indikasjoner og derav ulik dosering, dette byr på spesielle problemer man må ta hensyn til når man vurderer døgndosestatistikk. Da det er dosen ved hovedindikasjonen som blir benyttet ved fastsettelse av DDD, vil ikke verdien nødvendigvis representere den mest forskrevne eller mest brukte dosen. Man beregner forbruket av et gitt legemiddel i befolkningen på følgende måte:

$$\text{Legemiddelforbruk } [\%_0] = \frac{\text{Samlet forbruk i antall DDD} \times 1000}{365 \times \text{antall innbyggere}}$$

På denne måten får man et estimat av andelen av befolkningen i promille som får et bestemt legemiddel. Dette estimatet blir kun rett dersom det er et samsvar mellom DDD og dosen som faktisk brukes [82, 83]. Reseptregisteret kan hjelpe til med å avdekke eventuelle avvik her, da man har tilgang til antall utleveringer, pakningsstørrelser og for preparater som omfattes av blåreseptforskriften har man også indikasjon. På denne måten kan man ved hjelp av reseptregisteret i større grad avdekke eventuelle avvik i anvendt dose og oppgitt DDD.

1.10 Sambruk av legemidler

LAR er ofte en livslang behandling, og det er derfor sannsynlig med samtidig bruk av andre legemidler i løpet av behandlingstiden. Dette øker muligheten for en interaksjon mellom to eller flere legemidler. Sikkerheten til legemidlene er i de aller fleste tilfeller knyttet til monoterapi. Samtidig bruk av flere legemidler defineres på ulike måter, noe som kan skape forvirring og begrense forståelsen for de endepunktene man studerer i farmakoloepidemiologiske studier når det gjelder forekomst av legemiddelinteraksjoner.

Tobi m.fl.[84] viser hvor viktig det er å definere hva man legger i begrepet samtidig bruk og hvordan ulike definisjoner av nettopp dette kompliserer systematiske gjennomganger av studier gjort på dette temaet. Komedikasjon er den mest generelle definisjonen og omfatter mulig inntak av to reseptbelagte legemidler på samme dag, uavhengig av om dette er intensjonen til forskriver eller ikke [84]. Flere forskrivningsmønstre fører til komedikasjon:

Ko-forskrivning: Her forskrives mer enn et legemiddel til samme pasient av samme lege på samme dag. Egner seg til å studere kvalitet på forskrivning

Samtidig medisinerer: Her forskrives to eller flere legemidler til samme pasient, men ikke nødvendigvis av samme lege eller på samme dag. Egner seg til å studere prevalens av komorbiditet blant brukere av en bestemt gruppe legemidler

Mulig samtidig bruk: Pasienten har fått forskrevet to eller flere legemidler innen en gitt tidsperiode og på grunn av mengden kan de overlappe i bruk. Egner seg til å finne ut hvor mange som potensielt kan ta to eller flere bestemte legemidler samtidig [84].

Det er umulig å vite med sikkerhet om pasienten tar legemidlene samtidig, men ved å kjenne til forskrivningsmønstrene og aktivt bruke definisjonene når man beskriver årsaker til komedikasjon, vil man oppnå en bedre forståelse for begrepet samtidig bruk. Dette reduserer dessuten potensielle feil ved vurdering av andres resultater i farmakoepidemiologiske studier [84].

Pasienter i LAR-programmet får substitusjonslegemidler fast hver dag, og uavhengig av om utlevering av andre legemidler skjer på samme dag eller ikke, forskrives av samme lege eller en annen forskriver vil det per definisjon være samtidig bruk eller komedikasjon.

2 Formål

2.1 Hovedmål

Hensikten med studien var å tallfeste bruken av benzodiazepiner og z-hypnotika hos pasienter i LAR. Det var ønskelig å se om forskrivningen av benzodiazepiner og z-hypnotika for denne gruppen har endret seg med innføringen av de nye nasjonale faglige retningslinjene og innføring av LAR-forskriften 1. januar 2010. Det var også ønskelig å se hvorvidt det var en endring i de store regionale forskjellene i utleveringen av benzodiazepiner og z-hypnotika til denne pasientgruppen etter 1.januar 2010.

2.2 Delmål

- Se på andelen av pasientene i LAR-programmet som har fått forskrevet minst et benzodiazepin eller z-hypnotika i de respektive måleperiodene
- Sammenlikne fordelingen av kjønn, aldersgrupper og substitusjonslegemiddel hos disse pasientene i de respektive måleperiodene
- Sammenlikne fordelingen av benzodiazepin og z-hypnotika samlet, samt anxiolytika og hypnotika hver for seg i de respektive måleperiodene, fordelt på kjønn, alder, fylker og substitusjonslegemiddel
- Sammenlikne mengde (målt i DDD/12 måneder) av benzodiazepin og z-hypnotika samlet, samt anxiolytika og hypnotika hver for seg i de respektive måleperiodene.

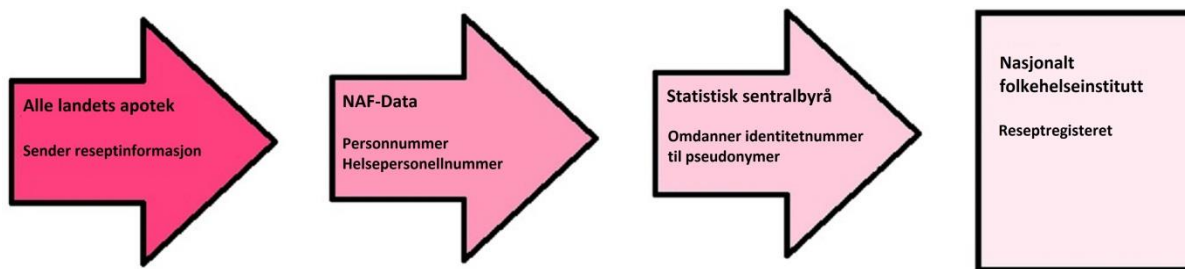
3 Materiell og Metoder

3.1 Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister

Før oppstart av Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (reseptregisteret) ble informasjon om legemiddelbruk i Norge basert på salgstall fra grossist til apotek [24, 85]. Fra slutten av 1990-tallet viste flere rapporter store fordeler med et mer detaljert register på legemiddelbruk. Forslaget om å opprette reseptregisteret ble fremmet i 1996 og i 2002 fikk Nasjonalt folkehelseinstitutt i oppgave av Helsedepartementet å utvikle et nasjonalt pseudonymisert reseptbasert legemiddelregister. Datainnsamlingen fra landets apotek startet 1. januar 2004 [24].

Reseptregisteret er det første pseudonyme helseregisteret etablert i Norge, og har den fordelen at man kan følge personer over tid, samtidig som man bevarer konfidensialitet til individene [24]. Formålet med reseptregisteret er å samle inn og bearbeide data om legemiddelforbruket hos mennesker og dyr. Dette gjør at man kan kartlegge forbruket og eventuelle endringer over tid, avdekke eventuelle skadevirkninger av legemiddelbruk, gi statistisk grunnlag til myndighetene for deres kvalitetssikring av legemiddelbruk, samt gi grunnlag for internkontroll og kvalitetsforbedring [83]. Reseptregisteret er forankret i Helseregisterloven og hjemlet i egen forskrift [86].

Alle landets apotek er pålagt å sende inn informasjon om alle resepter de har ekspedert til NAF-data AS, som videresender til Statistisk Sentralbyrå (SSB), som er en såkalt tiltrodd pseudonymforvalter. Dette innebærer at pasientenes fødselsnummer og rekvirentenes helsepersonellnummer omdannes til pseudonymer, såkalte løpenumre. All annen informasjon er kryptert, slik at SSB ikke kan lese noen annen informasjon ut fra filene de får fra NAF-data. Videre sendes filene til Nasjonalt folkehelseinstituttet som dekrypterer resten av informasjonen. Figur 3 viser informasjonsflyten fra apotek til reseptregisteret. På denne måten vil aldri noen sitte med både pasientidentiteten og legemiddelinformasjonen samtidig [24, 83].



Figur 3: Datainnsamling fra apotek til Reseptregisteret [24, 83].

Reseptregisteret inneholder følgende variabler:

Pasient: Personidentifikasjonsnummer (kryptert) heretter kalt pasientløpenummer, fødselsmåned/-år, døds måned/-år, kjønn, bosted (kommune og fylke)

Forskriver: Personidentifikasjonsnummer (kryptert) heretter kalt løpenummer forskriver, 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, ICPC-2 koder og enkelte koder definert av Statens Legemiddelverk, fullstendig implementert fra mars 2009), bruksområde og forskrevet dose (fritekst), utleveringsdato, pris (apotekenes utsalgspris)

Apotek: Apoteknavn, konsesjonsnummer, kommune og fylke [83].

Reseptregisteret inneholder informasjon om alle legemidler hentet ut på resept i Norge uavhengig av refusjonsordning, herunder informasjon om pasienten, forskriveren, legemidlet og apoteket. Man oppnår dermed en god og helhetlig oversikt over legemiddelbruk og utviklingen av bruken over tid på pasientnivå [87].

Man kan hente ut informasjon på pasientnivå og mer overordnet nivå som fylke og land. En ytterligere styrke med reseptregisteret i epidemiologiske studier er at man har muligheten til å koble registeret opp mot andre helseregistre og databaser om ønskelig gjennom denne personentydige koden [24, 85, 88].

Farmakoepidemiologi er et fagfelt som kombinerer epidemiologi med klinisk farmakologi. Målet er å studere bruk og effekter av legemidler i større befolkninger etter at legemiddelet er markedsført og tatt i bruk. Man ønsker her å beskrive, forklare, kontrollere og predikere bruk og effekter av legemiddelbehandlingen innen en gitt tid, sted og befolkning [89, 90]. Denne

typen studier kan gi oss informasjon om både nytte- og skadevirkninger av ulike legemidler. Slike studier spiller en sentral rolle både for legemiddelsikkerhet og legemiddelkostnader [90, 91]. De fleste farmakoepidemiologiske studier er deskriptive og måler enten prevalens (antall tilfeller ved et gitt tidspunkt) eller insidens (antall nye tilfeller) [92].

3.1.1 Reseptregistre i andre land

Både Danmark, Sverige og Finland har sine egne legemiddelregistre. Danmark var først ute blant de nordiske landene og opprettet sine to første registre, Prescription Database of Northern Jutland og Odense Universitets Farmakoepidemiologiske Database i henholdsvis 1989 og 1990. Disse databasene dekker kun refusjonsresepter utlevert fra apotek i fylkene Nord-Jylland og Fyn. I 1994 ble et landsdekkende register etablert. Dette som omfatter samtlige resepter utlevert fra danske apotek og er på individnivå [93].

Det finske reseptregisteret ble etablert i 1994 som et verktøy for å beregne egenandel på legemidler for den finske befolkningen, og omfatter således kun resepter som helt eller delvis blir refundert. På lik linje med det norske registeret er systemet pseudonymisert på individnivå og informasjon fra samtlige apotek blir sendt inn månedlig [94].

Det svenske reseptregistret ble opprettet i 2005 og er en landsdekkende database. Den inneholder som det norske Reseptregisteret, informasjon på individnivå og om det utleverte legemidlet, mengde, formulering, dosering og refusjon. Den mangler informasjon om diagnose [95].

3.2 Datakilder

Forskerfilen som var grunnlaget for analysene ble levert som en SPSS-fil med et utvalg av variabler fra Reseptregisteret, Avdeling for legemiddelepideologi ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Følgende variabler fra Reseptregisteret ble inkludert i datafilen:

Pasient: løpenummer, kjønn, fødselsår, dødsår, bostedsfylke

Forskriver: Løpenummer og spesialitet

Legemiddel: ATC-kode, utleveringsdato, ordinasjonsantall, DDD, ordinasjonsantall pakninger, varenummer, varenavn

En fullstendig liste av variabler i Reseptregisteret kan finnes på www.reseptregisteret.no

3.3 Utvalget

Forskningsfilen fra Reseptregisteret inneholdt informasjon om individer med minst en utlevering av minst ett av legemidlene metadon (ATC N07BC02), buprenorfin (ATC N07BC01 og buprenorfin med naloxon (ATC N07BC51) fra norske apotek i perioden 1.1.2008 - 31.12.2011. I tillegg ble det inkludert deres utleveringer av benzodiazepinene klonazepam (ATC N03A E01), diazepam (ATC N05B A01), oksazepam (ATC N05BA04), alprazolam (ATC N05BA12), nitrazepam (ATC N05CD02), flunitrazepam (ATC N05CD03) og z-hypnotikaene zopiklone (ATC N05C F01), og zolpidem (ATC N05C F02) i den samme perioden.

Det fantes et fåtall individer som er registrert uten fullt fødselsnummer i Reseptregisteret. Disse individene ble ekskludert fra datafilen, da deres legemiddelhistorikk ikke kunne følges.

3.3.1 Seleksjon i materialet

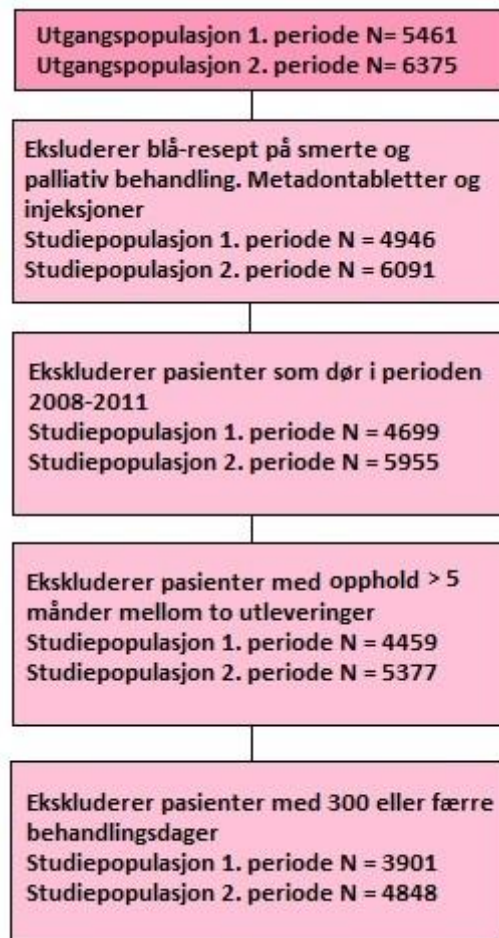
Forskerfilen fra Reseptregisteret inneholdt alle utleveringer av ATC kodene N07BC01, N07BC02, N07BC51 uavhengig av indikasjonsområdet. Selv om disse legemidlene brukes i hovedsak til substitusjonsterapi blir de også i mindre grad brukt til smertebehandling. Derfor ble det ekskludert pasienter som hadde fått buprenorfin eller metadon på folketrygdens

blåreseptordning §2 punkt -71 (kroniske smerter) eller punkt -90 (palliativ behandling) og således pasienter som hadde fått metadon tabletter eller injeksjon, uavhengig av resepttype, da disse formuleringene i Norge nesten eksklusivt benyttes til smertebehandling. Pasienter som døde i tidsrommet 2008-2011 ble ekskludert fra studiepopulasjonen. Figur 4 viser en oversikt over inklusjons- og eksklusjonskriterier med tilhørende tall.

Oppfølgingstiden av pasientene i den totale studiepopulasjonen besto av to perioder. Den første perioden gikk fra 1.1.2008 frem til 31.12.2009 og omtales som 1. periode, mens den andre perioden gikk fra 1.1.2010 frem til 31.12.2011 og omtales som 2. periode. Bakgrunnen for at disse tidsperiodene ble valgt, var for å belyse eventuelle endringer i utleveringsmønsteret av benzodiazepiner og z-hypnotika før og etter innføringen av LAR-forskriften og de nye nasjonale faglige retningslinjene 1. januar 2010.

I den første perioden ble det inkludert pasienter som hadde mottatt minst to utleveringer av substitusjonslegemidlene buprenorfin eller metadon, heretter omtalt som LAR-legemidler i løpet av 2008. Disse ble fulgt i 12 måneder frem i tid fra dato for den første LAR-utleveringen. I den andre perioden ble det inkludert pasienter som har mottatt minst 2 utleveringer av LAR-legemidler i løpet av 2010. Disse ble fulgt i 12 måneder frem i tid fra dato for den første LAR-utleveringen. Alle pasienter med et opphold over 5 måneder mellom to påfølgende utleveringer av LAR-legemiddel ble ekskludert, da man anså dem for å ha falt ut av behandlingsprogrammet. Alle pasienter med mindre enn 300 dagers behandling (antall dager mellom første og siste LAR utlevering) ble ekskludert. Sluttpopulasjonen bestod av alle pasienter med minst 300 dagers kontinuerlig behandling i LAR, og mindre eller lik 5 måneder mellom 2 påfølgende utleveringer av substitusjonslegemiddelet. Figur 4 viser hvordan eksklusjonskriteriene beskrevet over påvirket utgangspopulasjonen trinn for trinn.

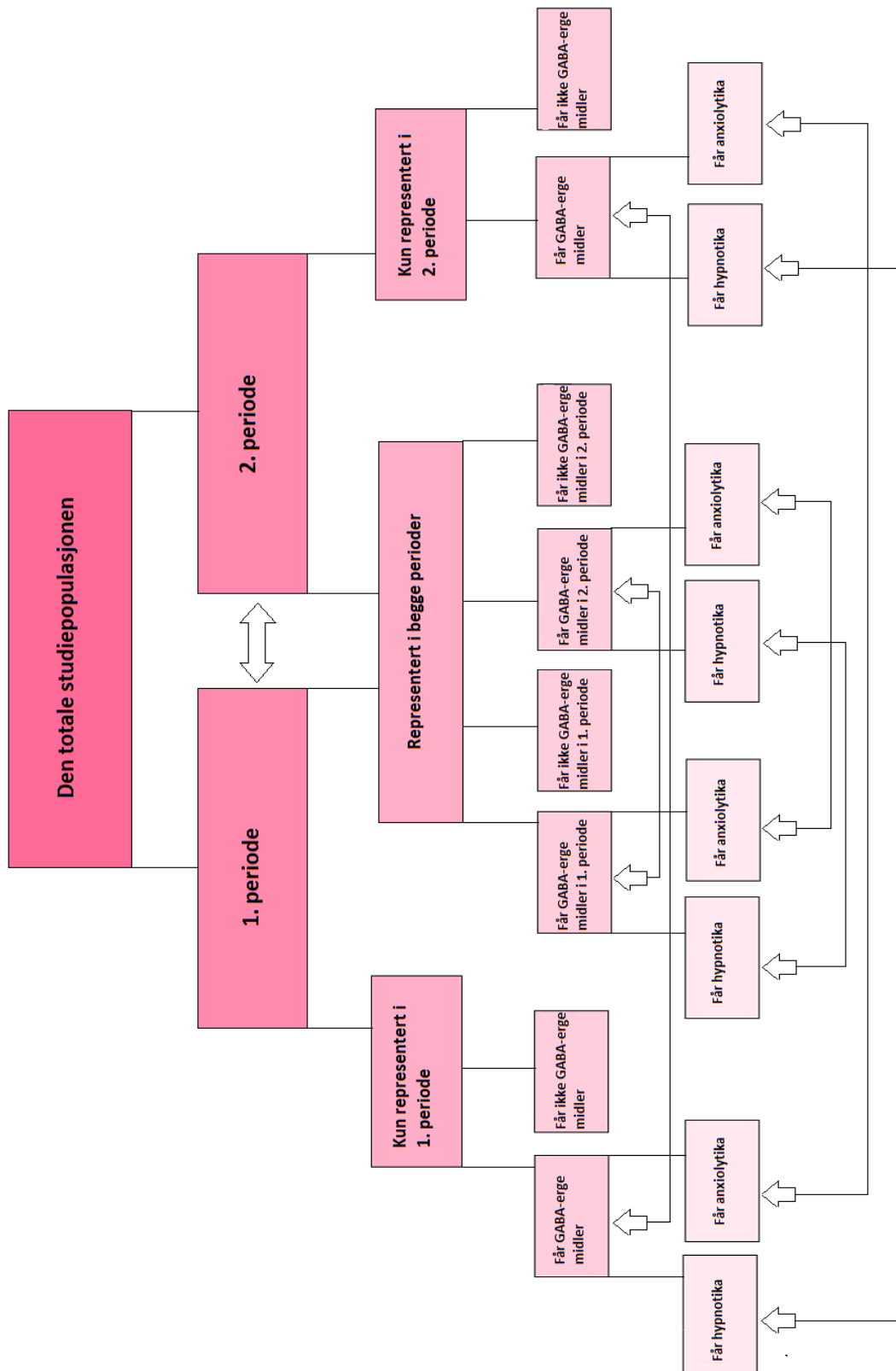
Fordelen med å velge en individuell indeksdato og måle 12 måneder frem i tid, fremfor et fast tidsintervall, er at man får inkludert pasienter som starter behandlingen i løpet av kalenderåret. Pasienter er «i behandlingen» i måleperioden. Ulempen er at pasientene får forskjellig oppfølgingstid, slik at de kan ha vært i LAR-programmet alt fra 300 dager til 365 dager, men denne forskjellen er å anse som marginal.



Figur 4: Flyt-skjema av studiegruppene, med inklusjon og eksklusjonskriterier av pasientene i LAR

For å få mest mulig sammenliknbare grupper ble utleveringer av benzodiazepiner og z-hypnotika målt 12 måneder fra datoen for første utlevering av substitusjonslegemiddelet. Siden inklusjonskravet er minst 300 behandlingsdager i LAR, vil det være en teoretisk mulighet for at noen pasienter avsluttet behandling i LAR på dag 301-365 og mottok utleveringer av benzodiazepiner og z-hypnotika i dette tidsrommet.

Figur 5 viser oppdelingen av studiepopulasjonen. Først ble den totale populasjonen delt inn i 1. og 2. periode. Deretter ble populasjonen delt inn i to uavhengige (pasienter kun representert i en av periodene) og en avhengig gruppe (pasienter representert i begge periodene). Videre ble pasientene delt inn i grupper for bruk eller ikke bruk av GABA-erge midler. Gruppen med bruk av GABA-erge midler ble igjen delt opp i hypnotika og anxiolytika. Pilene viser hvilke grupper som ble målt mot hverandre i de undersøkelsene som ble gjennomført i studien.



Figur 5: Oppdeling av studiepopulasjonen. Pilene viser hvilke undergrupper som er sammenliknet med hverandre.

* GABA-erge midler omfatter alle benzodiazepiner og z-hypnotika

* Hypnotika omfatter alle benzodiazepin hypnotika og z-hypnotika

* Anxiolytika omfatter alle benzodiazepin-anxiolytika og klonazepam

3.4 Legemidler inkludert i studien

Tabell 1 viser legemidler som ble inkludert i studien, og omfatter substitusjonslegemidlene, benzodiazepiner og z-hypnotika, med respektive ATC-koder og DDD.

Tabell 1: Definerte Daglige Doser (DDD) av benzodiazepiner, Z-hypnotika og substitusjonslegemidler brukt av pasienter i legemiddelassistert rehabilitering i Norge i (2008-2011)

| | <i>ATC-kode</i> | <i>DDD (peroral administrasjon)</i> | |
|----------------------------------|-----------------|-------------------------------------|---------------------|
| Benzodiazepiner | | | |
| Antiepileptika | | | |
| Klonazepam | N03A E01 | 8 mg | |
| Anxiolytika | | | |
| Diazepam | N05B A01 | 10 mg | |
| Oksazepam | N05B A04 | 50 mg | |
| Alprazolam | N05B A12 | 1 mg | |
| Hypnotika | | | |
| Nitrazepam | N05C D02 | 5 mg | |
| Flunitrazepam | N05C D03 | 1 mg | |
| Z-hypnotika | | | |
| Zopiklon | N05C F01 | 7,5 mg | |
| Zolpidem | N05C F02 | 10 mg | |
| Substitusjonsmedikamenter | | | Tilsvarende: |
| Buprenorfin | N07B C01 | 8 mg ^{a,b} | ½ av vanlig dose |
| Buprenorfin, kombinasjon | N07B C51 | 8 mg ^{a,b} | ½ av vanlig dose |
| Metadon | N07B C02 | 25 mg | ¼ av vanlig dose |

ATC: Anatomisk terapeutisk kjemisk

^a Sublingval administrasjon

^b Referer til buprenorfin

I teksten og analysene omfatter betegnelsen «anxiolytika» og «BZD-anxiolytika» alle benzodiazepinanxiolytika i tillegg til klonazepam som er et antiepileptika da flertallet som bruker dette klonazepam ikke får det forskrevet mot epilepsi, men som et anxiolytika [69]. Betegnelsen «hypnotika» omfatter både hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika, mens «GABA-erge legemidler» omfatter samtlige benzodiazepiner og z-hypnotika. Selv om barbiturater og alkohol også er GABA-erge midler, er ikke disse substansene inkludert i studien, og blir derfor ikke omfattet av begrepet i denne oppgaven eller ytterligere omtalt.

3.5 Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner

Prevalens: Andelen pasienter i LAR som løste inn minst en resept på benzodiazepiner eller z-hypnotika i løpet av måleperioden (12 måneder).

DDD (Definerte døgndoser): Den antatt gjennomsnittlige døgndosen brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne.

Kontinuerlig bruk av substitusjonslegemiddel: Tidsperioden fra første til siste utlevering av et substitusjonslegemiddel fra apotek. I denne oppgaven 300-365 dager.

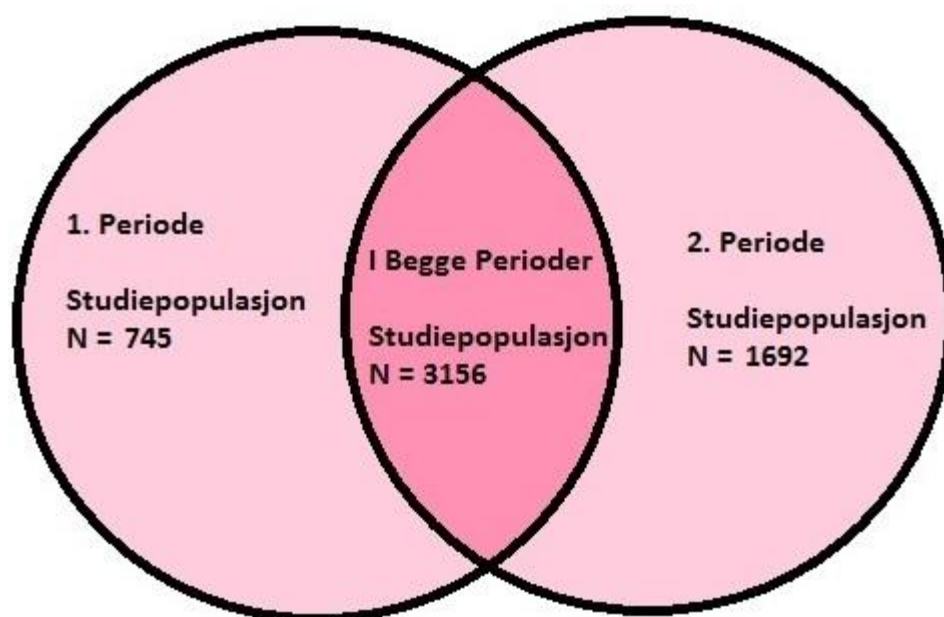
Kontinuerlig bruk av substitusjonslegemiddel med komedikasjon/sambruk av benzodiazepiner/z-hypnotika: Tidsperioden fra første til siste utlevering av et substitusjonslegemiddel fra apotek, i denne oppgaven 300-365 dager, hvor det i tillegg ble utlevert minst et benzodiazepin eller z-hypnotika til samme person målt fra dato for 1 utlevering av substitusjonslegemiddel og 12 måneder frem i tid.

Det ble beregnet antall og andel av LAR-pasientene som har fått utlevert et eller flere benzodiazepiner og z-hypnotika i de ulike måleperiodene. Det ble sett på mengden utlevert legemiddel målt som summen av DDD. I tillegg til å se på benzodiazepiner og z-hypnotika samlet, ble det skilt mellom hypnotika og anxiolytika.

3.6 Analyser og datapresentasjon

Resultatene blir presentert ved prevalens og mengde oppgitt i DDD per 12 måneder, for benzodiazepiner og z-hypnotika bruk samlet og anxiolytika inkludert klonazepam, og hypnotika separat for de to ulike periodene. Det ble sett på følgende målevariabler:

- Kjønn
- Aldersgrupper
- Fylke
- Substitusjonslegemiddel
- Andel som fikk minst én utlevering av benzodiazepin eller z-hypnotika
- Andel som fikk minst én utlevering av både anxiolytika og hypnotika (komedikasjon)
- Mengde benzodiazepin og z-hypnotika oppgitt i sum DDD per 12 måneder
- Andel storforbrukere



Figur 6: Fordeling av studiepopulasjonen etter seleksjon i de ulike periodene. 1. periode går fra 2008-2009, mens 2. periode går fra 2010-2011.

3.6.1 Statistikk

IBM Statistical Package for Sosial Science (SPSS) versjon 21.0 er brukt i analysearbeidet i denne studien. SPSS er et statistikk- og databehandlingsprogram som er benyttet til de deskriptive analysene som er gjort. Tabeller og figurerer er utformet ved hjelp av Microsoft Excel versjon 2010 og Microsoft Word versjon 2010.

Kji-kvadrat test

Kji-kvadrat testen ble brukt til å avdekke hvorvidt de endringene man så i andelen pasienter som fikk benzodiazepiner eller z-hypnotika var statistisk signifikante.

En Kji-kvadrat test kan kun brukes til å måle frekvenser (ikke mengder). Dataene sorteres i målte og forventede frekvenser og settes opp i en 2x2 tabell. I vårt tilfelle, får ikke eller får benzodiazepiner eller z-hypnotika (kolonne), mot kvinner og menn (rad) [96].

T-test

Paret t-test ble brukt til å avdekke hvorvidt de endringene man så i mengden benzodiazepiner eller z-hypnotika (målt i DDD per 12 måneder) som ble forskrevet, var statistisk signifikante. Her måler man gjennomsnittsverdien i to prøver, tatt fra samme studiepopulasjon og sammenlikner disse, for å avgjøre hvorvidt disse kan antas å være identiske eller statistisk signifikant forskjellige fra hverandre [96].

Uparet t-test ble brukt til å avdekke hvorvidt de endringene man så i mengden benzodiazepiner eller z-hypnotika som ble forskrevet, var statistisk signifikante. Her måler man gjennomsnittsverdien i to prøver, tatt fra to ulike studiepopulasjoner og sammenlikner disse, for å avgjøre hvorvidt disse kan antas å være identiske eller statistisk signifikant forskjellige fra hverandre [96].

Korrelasjon

Korrelasjon, eller samvariasjon, brukes for å måle en sammenheng og retning mellom to kvantitative variabler (altså variabler som sier noe om mengde). Korrelasjonen kan være positiv eller negativ og strekker seg fra -1 til 1. En perfekt korrelasjon innebærer at samtlige målinger ligger i en rett linje, jo mindre sammenheng det er mellom de to variablene jo

nærmere null vil korrelasjonskoeffisienten være [96]. I t-testene er korrelasjonskoeffisienten oppgitt, for å vise i hvor stor grad det er en korrelasjon mellom målingene i de ulike gruppene. Korrelasjonen sier ikke noe om årsaken til sammenhengen, bare i hvilken grad det er en sammenheng og i hvilken retning den går (økende eller minkende). Årsaken og forklaringen bak en eventuell sammenheng må finnes gjennom andre tester som for eksempel multivariate analyser. Her trekker man inn flere underliggende variabler og tester flere enn to variabler av gangen.

Spearman's rang ordnet korrelasjon er en ikke-parametrisk versjon av Pearsons korrelasjonstest. Spearman's korrelasjonskoeffisient, (ρ , også skrevet som r_s) måler styrken av assosiasjonen mellom to rangerte variabler. Når man ikke har en lineær sammenheng bruker man Spearman's rang ordnet korrelasjonskoeffisient (Spearman's rho), r_s for å beregne eventuelle sammenhenger mellom plottene. Denne testen måler alle typer monotone sammenhenger, ikke bare lineære, og det er ingen forutsetning om normalfordeling. R_s er mellom -1 og 1, som Pearsons korrelasjon. Spearman's rho er mindre følsom for sterke uteliggere i forhold til Pearsons korrelasjon, dette er fordi Spearman's rho begrenser verdien av uteliggerne til verdien av sin rangering.

Spearman's rho ble brukt for å finne grad av sammenheng mellom andelen pasienter som mottar GABA-erge midler i 1. periode fordelt på fylker, mot endringene i andelen pasienter som mottok GABA-erge midler i 2. periode.

Lineær regresjon:

Regresjon er en kvantitativ analyse av sammenhenger mellom en avhengig variabel og en eller flere uavhengige variabler. Med regresjonsanalyse kan man vise i hvilken grad variasjon i en variabel fører til variasjon i en annen variabel. Sagt på en annen måte, hvor stor grad av forandringen i y (responsvariabel) kan forklares av en endring i x (forklaringsvariabel).

Lineær regresjonsanalyse ble brukt for å se hvorvidt man kunne forklare økningen i bruk av GABA-erge midler, hypnotika og anxiolytika, fordelt på de ulike fylkene, fra 1. til 2. periode ved hjelp av 5 ulike forklaringsvariabler, kjønn, alder, antall pasienter i behandling, valg av substitusjonslegemiddel og bruk av GABA-erge midler/hypnotika/anxiolytika i 1. periode.

Signifikansnivået ble satt til 95 % konfidensintervall for samtlige tester, og endringene ble ansett som statistisk signifikante når $p < 0,05$.

3.7 Etikk

Dette er en farmakoepidemiologisk studie basert på data fra reseptregisteret. Pasientenes identitet er kryptert gjennom et pseudonym, og hensynet til personvern er ivaretatt. Bruken av ulike helseregistre, herunder reseptregisteret er hjemlet i lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger [97]. I tillegg stilles det krav til utlevering av opplysninger med hjemmel i forvaltningsloven [98]. Alle som behandler data utlevert fra nasjonale helseregistre har taushetsplikt, dette er hjemlet i lov om helsepersonell og lov om forvaltning [97, 99]. Dataene utlevert til denne studien er utlevert etter søknad og blir slettet etter endt studie i henhold til forskrift om reseptregisteret [86]. Etiske hensyn til pasientenes identitet og sykdomshistorie er å anse som ivaretatt i denne studien.

4 Resultater

Den totale studiepopulasjonen besto av 5593 pasienter fordelt på to måleperioder. 1. periode som gikk fra 2008-2009 hadde en studiepopulasjon på 3901 pasienter, mens 2. periode som gikk fra 2010-2011 hadde en studiepopulasjon på 4848 pasienter. 3156 av disse pasientene var med i begge måleperiodene (Tabell 2). Gjennomsnittsalderen var 40,9 for 1. periode og 41,4 for 2. periode. Mens medianen var på 40,0 og 41,0 for henholdsvis 1. og 2. periode. Litt over halvparten av pasientene, 51,6 % fikk metadon som substitusjonsmedikament i 1. periode, mot 47,2 % i 2. periode. 42,5 % og 46,5 % av populasjonen fikk buprenorfin som substitusjonsmedikament i henholdsvis 1. og 2. periode. Resten av populasjonen fikk forskrevet både metadon og buprenorfin i løpet av de ulike måleperiodene. Menn utgjør ca. 70 % av den totale studiepopulasjonen.

Tabell 2: Karakteristika av norske pasienter i LAR med varighet på minimum 300 dager i de aktuelle periodene i tidsrommet 2008-2011, fordelt på alder og type behandling.

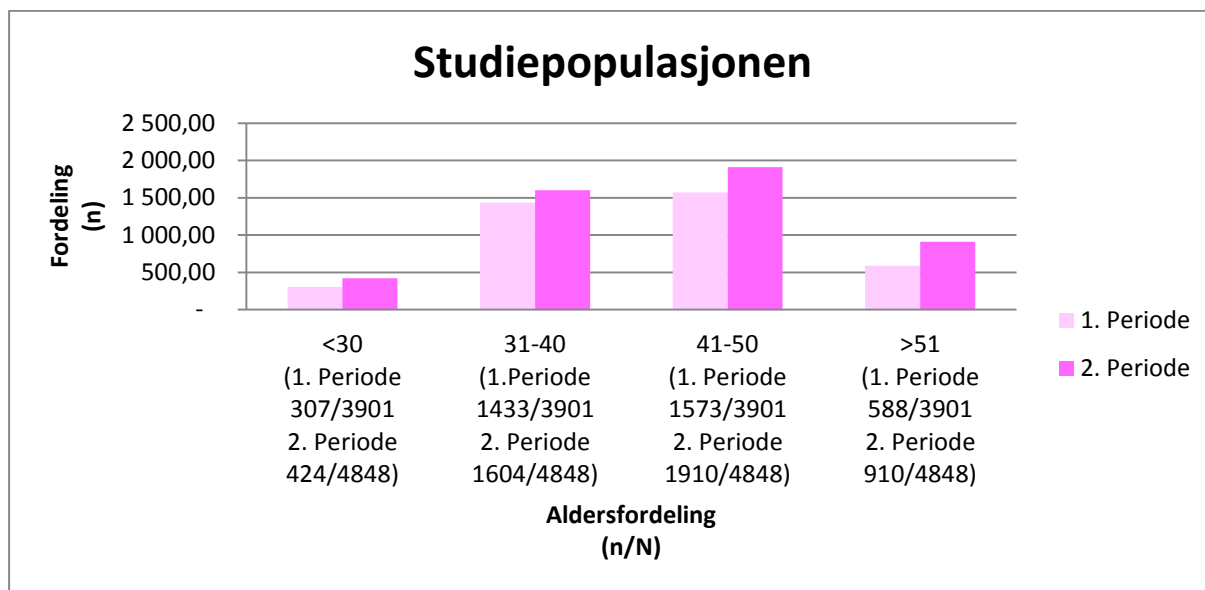
| | 1. periode* | 2. periode* | Begge perioder |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|
| Studiepopulasjon, N | 3901 | 4848 | 3156 |
| Menn, n (%) | 2707 (69,4) | 3442 (70,0) | 2224 (70,5) |
| Alder (gjennomsnitt, SD) | 40,9 (SD 7,9) | 41,4 (SD 8,4) | 41,9 (SD 7,8) ^a |
| Metadon, n (%) ^b | 2012 (51,6) | 2288 (47,2) | 1470 (46,6) |
| Buprenorfin, n (%) ^b | 1657 (42,5) | 2252 (46,5) | 1272 (40,3) |
| Kombinasjon, n (%) ^c | 232 (5,9) | 308 (6,3) | 414 (13,1) |

^a Alder oppgitt som alder i 2011 (altså gjennomsnitt av alder i 1. og 2. periode)

^b Her fremkommer kun de som har stått på samme legemiddel gjennom hele den aktuelle perioden.

^c Pasienter som har fått forskrevet både metadon og buprenorfin i den aktuelle perioden.

* 1. periode går fra 1.1.2008-31.12.2009, 2. periode går fra 1.1.2010-31.12.2011 med en varighet på 300-365 dager.

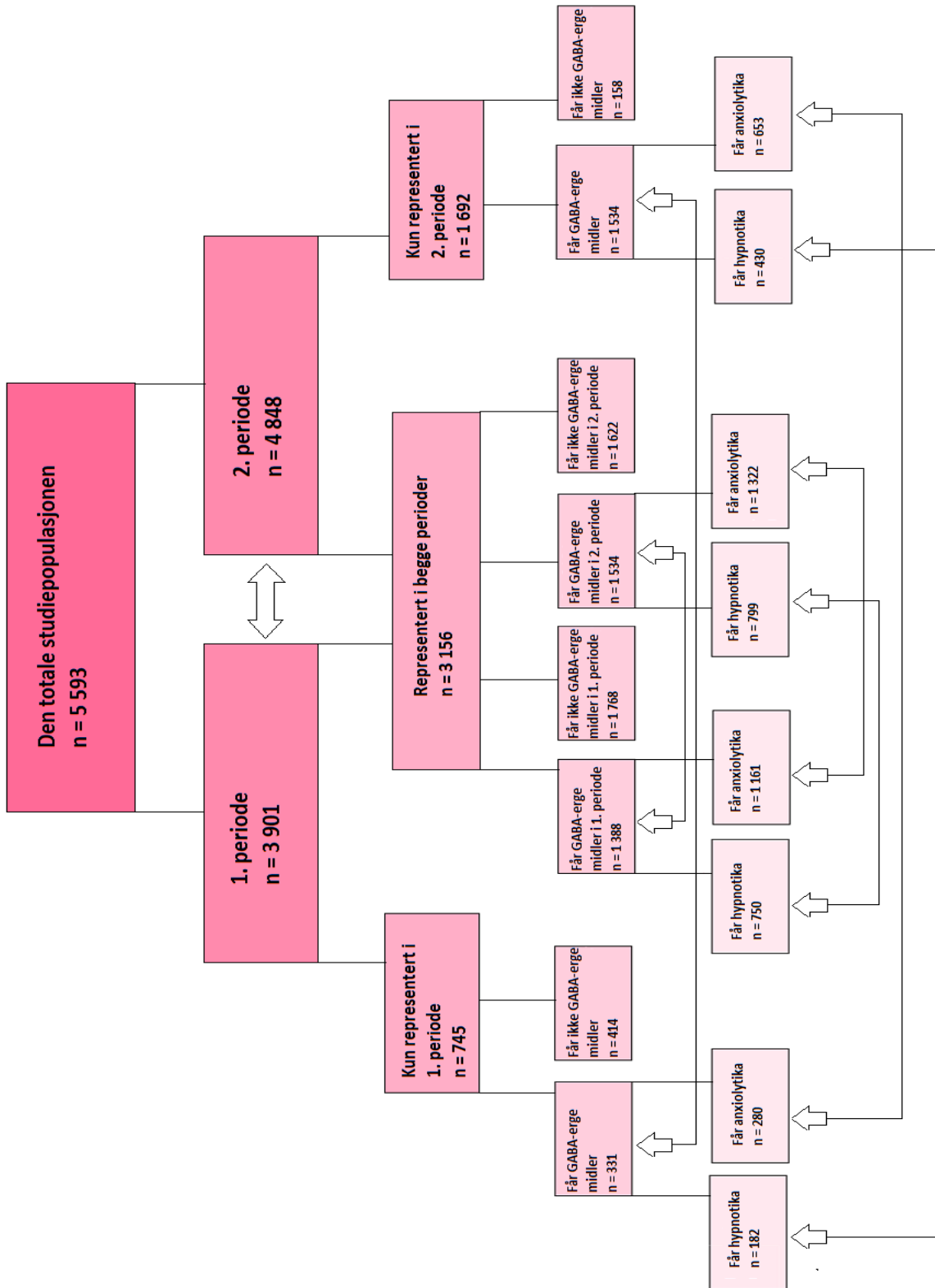


Figur 7: Den totale studiepopulasjonen fordelt på aldersgrupper i de ulike periodene.

*1. periode går fra 1.1.2008-31.12.2009, 2. periode går fra 1.1.2010-31.12.2011 med en varighet på 300-365 dager

Figur 7 viser fordelingen av pasienter i LAR i de ulike periodene fordelt på alder. Det var 947 flere pasienter i 2. periode. Det er ingen grupper som skilte seg ut med en betydelig økning. Selv om alderskriteriet på 25 år er opphevet fra 1.1.2010 var det ikke noen større økning i gruppen under 30 år. De fleste pasientene i programmet er i aldersgruppen 31-50 år.

Figur 8 viser oppdelingen av studiepopulasjonen med antall pasienter i de respektive gruppene. Her fremkommer det hvor mange pasienter i de ulike måleperiodene som har hatt minst én utlevering av GABA-erge midler. Det fremkommer også antall pasienter som har hatt minst én utlevering av hypnotika og anxiolytika. Enkelte pasienter mottar både anxiolytika og hypnotika og blir derfor talt flere ganger. Av denne grunn vil summen av anxiolytika og hypnotika være større enn gruppen for GABA-erge midler alene.



Figur 8: Oppdeling av studiepopulasjonen. Pilene viser hvilke undergrupper som er sammenliknet med hverandre

* GABA-erge midler omfatter alle benzodiazepiner og z-hypnotika.

*Hypnotika omfatter alle benzodiazepin hypnotika og z-hypnotika.

*Anxiolytika omfatter alle benzodiazepin-anxiolytika og klonazepam.

4.1 Prevalens

I løpet av 1. periode mottok 44 % (1719 av 3901) av studiepopulasjonen minst én utlevering av benzodiazepiner eller z-hypnotika (GABA-erge midler). I 2. periode har dette tallet økt til 47 % (2297 av 4848) av studiepopulasjonen, som vist i Tabell 3.

Tabell 3: Antall og andel pasienter i legemiddellassistert rehabilitering (LAR) i de ulike periodene som har fått utlevert en eller flere typer benzodiazepin eller z-hypnotika fordelt på type.

| | 1. Periode | 2. Periode |
|--|-------------------|-------------------|
| | n = 3901 | n = 4848 |
| | n (%) | n (%) |
| GABA-erge midler ^a | 1719 (44)* | 2297 (47)* |
| Alle hypnotika ^b | 932 (24) | 1229 (25) |
| BZD-anxiolytika ^c | 1441 (37)* | 1975 (41)* |
| Både hypnotika og BZD-anxiolytika ^d | 654 (38)* | 907 (39)* |

^a) Benzodiazepiner og z-hypnotika

^b) Hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika

^c) Benzodiazepin ansiolytika og klonazepam

^d) Fått både hypnotika og ansiolytika etter definisjonene i b og c.

*)Statistisk signifikant endring p<0,05.

4.1.1 Bruk fordelt på kjønn

Det var små forskjeller i kjønnsfordelingen. I 1. periode fikk 1171 menn (43 % av den mannlige delen av studiepopulasjonen) og 548 kvinner (46 % av den kvinnelige delen av studiepopulasjonen) minst en forskrivning av GABA-erge midler. Mens tallene for 2. periode er 1622 menn (47 % av den mannlige delen av studiepopulasjonen) og 625 kvinner (48 % av den kvinnelige delen av studiepopulasjonen).

Tabell 4: Antall og andel pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i de ulike periodene som har fått utlevert en eller flere typer benzodiazepin eller z-hypnotika fordelt på kjønn og type benzodiazepin.

| | 1. Periode | | 2. Periode | |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|
| | Menn n= 2707 n (%) | Kvinner n= 1194 n (%) | Menn n= 3442 n (%) | Kvinner n = 1406 n (%) |
| GABA-erge midler ^a | 1171 (44) | 548 (46) | 1622 (47) | 675 (48) |
| Alle hypnotika ^b | 635 (23) | 297 (25) | 875 (25) | 354 (25) |
| BZD-anxiolytika ^c | 983 (36) | 458 (38) | 1394 (40) | 581 (41) |

^{a)} Benzodiazepiner og z-hypnotika

^{b)} Hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika

^{c)} Benzodiazepin ansiolytika og klonazepam

En Kji-kvadrat test viste at det ikke er statistisk signifikante forskjell mellom andelen kvinner og menn som fikk GABA-erge midler i 1. periode og 2. periode. Det samme er tilfelle for alle hypnotika (benzodiazepin hypnotika og z-hypnotika samlet) og ansiolytika (benzodiazepin ansiolytika inkludert klonazepam). Se Tabell 4 for utfyllende informasjon.

Når vi regnet på forskjellen mellom menn i 1. periode og menn i 2. periode, og kvinner i 1. periode mot kvinner i 2. periode for å se om det hadde skjedd en endring, kunne vi ikke sammenlikne 1.periode mot 2.periode. Dette fordi de to gruppene ikke er totalt uavhengige, da noen av pasientene er representert i begge periodene, men ikke alle. Vi måtte derfor splitte analysen og kjøre en analyse på de pasientene som er representert i begge perioder, og en analyse for de pasientene som kun er representert i den ene perioden. På denne måten ble alle tilfellene inkludert.

Tabell 5: Antall og andel pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) som er representert i begge periodene, fordelt på 1. og 2. periode og som har fått utlevert en eller flere typer benzodiazepin eller z-hypnotika fordelt på kjønn og type benzodiazepin.

| | 1. Periode | | 2. Periode | |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| | Menn n= 2224 | Kvinner n= 932 | Menn n= 2224 | Kvinner n = 932 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| GABA-erge midler ^a | 970 (44)* | 418 (45) | 1088 (49)* | 446 (48) |
| Alle hypnotika ^b | 526 (24) | 224 (24) | 568 (26) | 231 (25) |
| BZD-anxiolytika ^c | 813 (37)* | 348 (37) | 936 (42)* | 386 (41) |

^{a)} Benzodiazepiner og z-hypnotika

^{b)} Hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika

^{c)} Benzodiazepin ansiolytika og klonazepam

^{*)} Signifikant økning fra 1. til 2. periode målt mellom kjønnene for samme legemiddelgruppe. $p < 0,05$.

En Kji-kvadrat test mellom menn i 1. periode som mottar GABA-erge midler mot menn i 2. periode som fikk GABA-erge midler, viste at det var en statistisk signifikant økning fra 1. til 2. periode med en p-verdi $< 0,001$. Det samme var tilfelle for ansiolytika blant menn. For alle hypnotika er det ikke noen statistisk signifikant økning fra 1. periode til 2. periode blant menn. At hypnotika ikke var signifikant økt, til tross for at GABA-erge midler totalt hadde hatt en signifikant økning skyldes at andelen ansiolytika utgjør mesteparten av det totale forbruket av GABA-erge legemidler. De samme signifikanstestene gjort mellom kvinner i de ulike periodene, viste ingen statistisk signifikant økning fra 1. til 2. periode for hverken GABA-erge midler, alle hypnotika eller ansiolytika. Signifikansnivået ble satt til $p < 0,05$ for samtlige tester. Se Tabell 5 for utfyllende informasjon.

Tabell 6: Antall og andel pasienter i legemiddelasstert rehabilitering (LAR) som er representert i bare en av periodene, og som har fått utlevert en eller flere typer benzodiazepin eller z-hypnotika fordelt på kjønn og type benzodiazepin.

| | 1. Periode | | 2. Periode | |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| | Menn n= 483 n (%) | Kvinner n= 262 n (%) | Menn n= 1218 n (%) | Kvinner n = 474 n (%) |
| GABA-erge midler ^a | 201 (42) | 130 (50) | 534 (44) | 229 (48) |
| Alle hypnotika ^b | 109 (23) | 73 (28) | 307 (25) | 123 (26) |
| BZD-anxiolytika ^c | 170 (35) | 110 (42) | 458 (37) | 195 (41) |

^{a)} Benzodiazepiner og z-hypnotika

^{b)} Hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika

^{c)} Benzodiazepin ansiolytika og klonazepam

En Kji-kvadrat test for å sammenligne andel menn i 1. periode som mottok GABA-erge midler med menn i 2. periode som fikk GABA-erge midler, viste at det ikke er en statistisk signifikant forskjell fra 1. til 2. periode. Det samme er tilfelle for alle hypnotika og ansiolytika for menn.

Man finner heller ikke en signifikant forskjell fra første til 2. periode for hverken GABA-erge midler, alle hypnotika eller ansiolytika for kvinner. Se Tabell 6 for utfyllende informasjon.

4.1.2 Bruk fordelt på substitusjonslegemiddel

Tall på utlevering av GABA-erge midler til pasientene som bruker ulike substitusjonslegemidlene viser at 40 % (663 av 1657) av buprenorfinpasientene fikk minst én forskrivning av GABA-erge midler i 1. periode. For 2. periode var dette tallet økt til 43 % (978 av 2252). Metadonpasientene lå noe høyere enn buprenorfinpasientene, hvor 47 % (948 av 2012) av pasientene i 1. periode og 51 % (1161 av 2288) i 2. periode hadde mottatt minst én forskrivning av GABA-erge midler som vist i Tabell 7.

Av buprenorfinpasientene med minst én utlevering av GABA-erge midler i 1. periode var det 54 % (356 av 663) som fikk hypnotika og 83 % (548 av 663) som fikk ansiolytika. Tallene for 2. periode er like, med en fordeling på 54 % (533 av 978) som fikk hypnotika og 83 % (815 av 978) som fikk ansiolytika.

Av metadonpasientene med minst én utlevering av GABA-erge midler i 1. periode var det 54 % (514 av 948) som fikk hypnotika og 84 % (796 av 948) som fikk anxiolytika. For 2. periode var det 52 % (609 av 1161) som fikk hypnotika og 88 % (1019 av 1161) som fikk anxiolytika. Noen pasienter fikk forskrevet både anxiolytika og hypnotika, og disse ble derfor talt flere ganger.

Tabell 7: Antall og andel pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i de ulike periodene som har fått utlevert en eller flere typer benzodiazepin fordelt på type substitusjonslegemiddel og type benzodiazepin.

| | 1. Periode | | 2. Periode | |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| | Buprenorfin n= 1657 n (%) | Metadon n= 2012 n (%) | Buprenorfin n= 2252 n (%) | Metadon n = 2288 n (%) |
| GABA-erge midler ^a | 663 (40)* | 948 (47)* | 978 (43)* | 1161 (51)* |
| Alle hypnotika ^b | 356 (22)* | 514 (26)* | 533 (24) | 609 (27) |
| BZD -anxiolytika ^c | 548 (33)* | 796 (40)* | 815 (36)* | 1019 (45)* |

^{a)} Benzodiazepiner og z-hypnotika

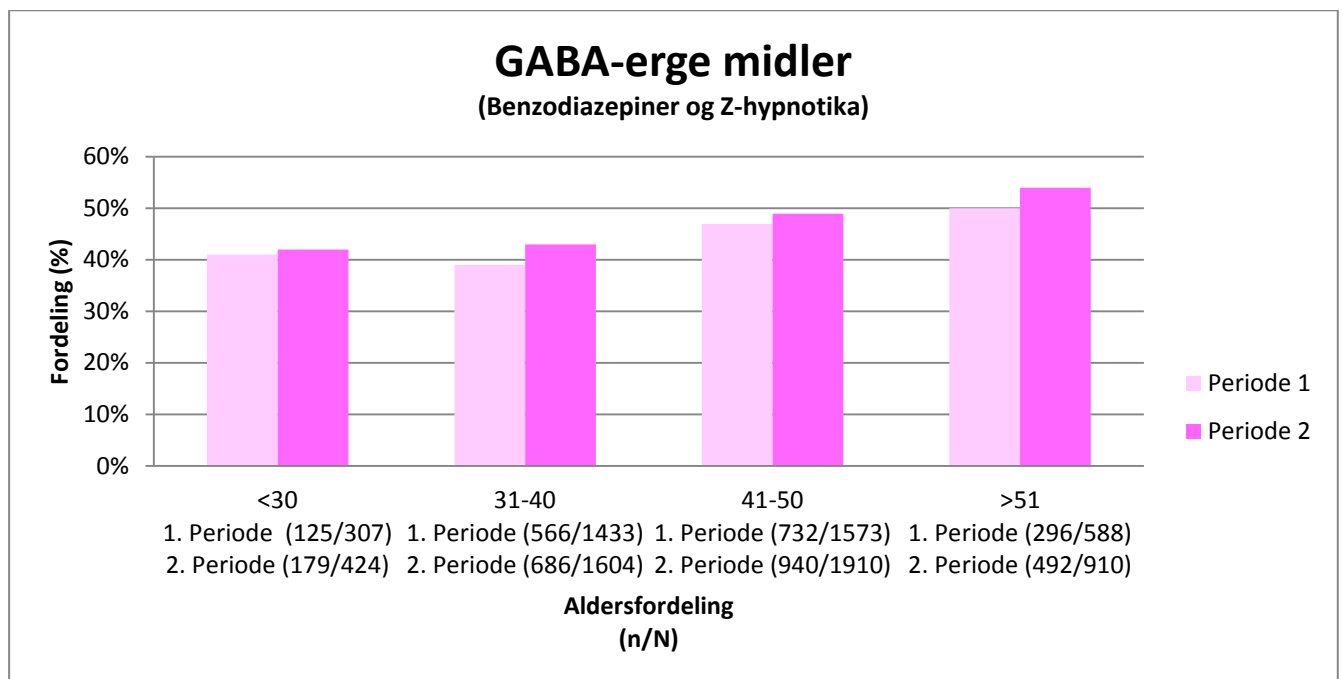
^{b)} Hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika

^{c)} Benzodiazepin anxiolytika og klonazepam

^{*)} Viser statistisk signifikant forskjell i andelen pasienter som får GABA-erge midler, hypnotika og anxiolytika når vi måler mellom substitusjonslegemidlene i de ulike periodene. $p < 0,05$.

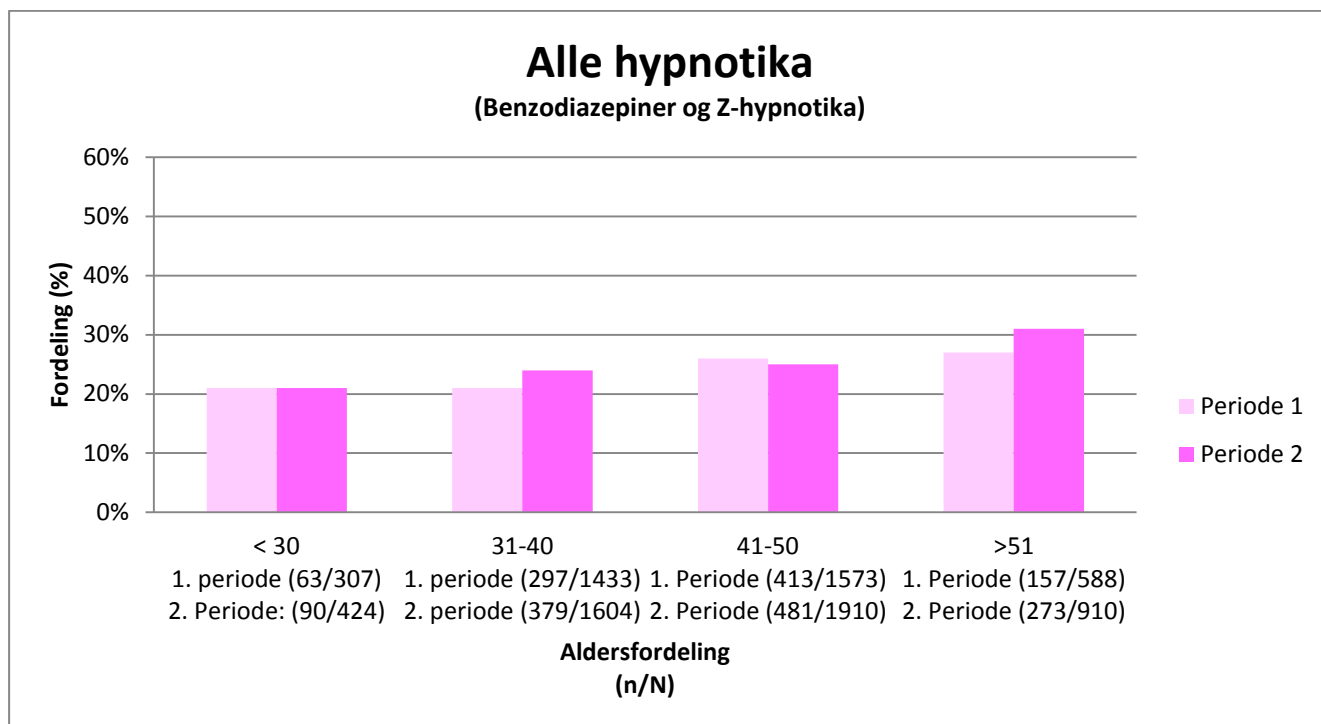
For å avdekke eventuelle forskjeller i bruk av benzodiazepiner og z-hypnotika mellom pasienter som mottar de ulike substitusjonslegemidlene ble det utført en Kji-kvadrat signifikanstest. Denne avdekket at det var signifikante forskjeller i 1. periode for både GABA-erge midler, hypnotika og anxiolytika mellom metadon og buprenorfinpasientene. For 2. periode fant man en statistisk signifikant forskjell i andelen buprenorfinpasienter og andelen metadonpasienter som fikk GABA-erge midler og anxiolytika. For andelen pasienter som fikk hypnotika var det ikke statistisk signifikante forskjeller mellom de ulike substitusjonslegemiddelgruppene i 2. periode. Hypnotika utgjør en mindre andel av den totale bruken av GABA-erge midler, og forklarer hvorfor det ikke er signifikante forskjeller i hypnotika, til tross en signifikant endring i det totale forbruket av GABA-erge midler.

4.1.3 Bruk fordelt på alder

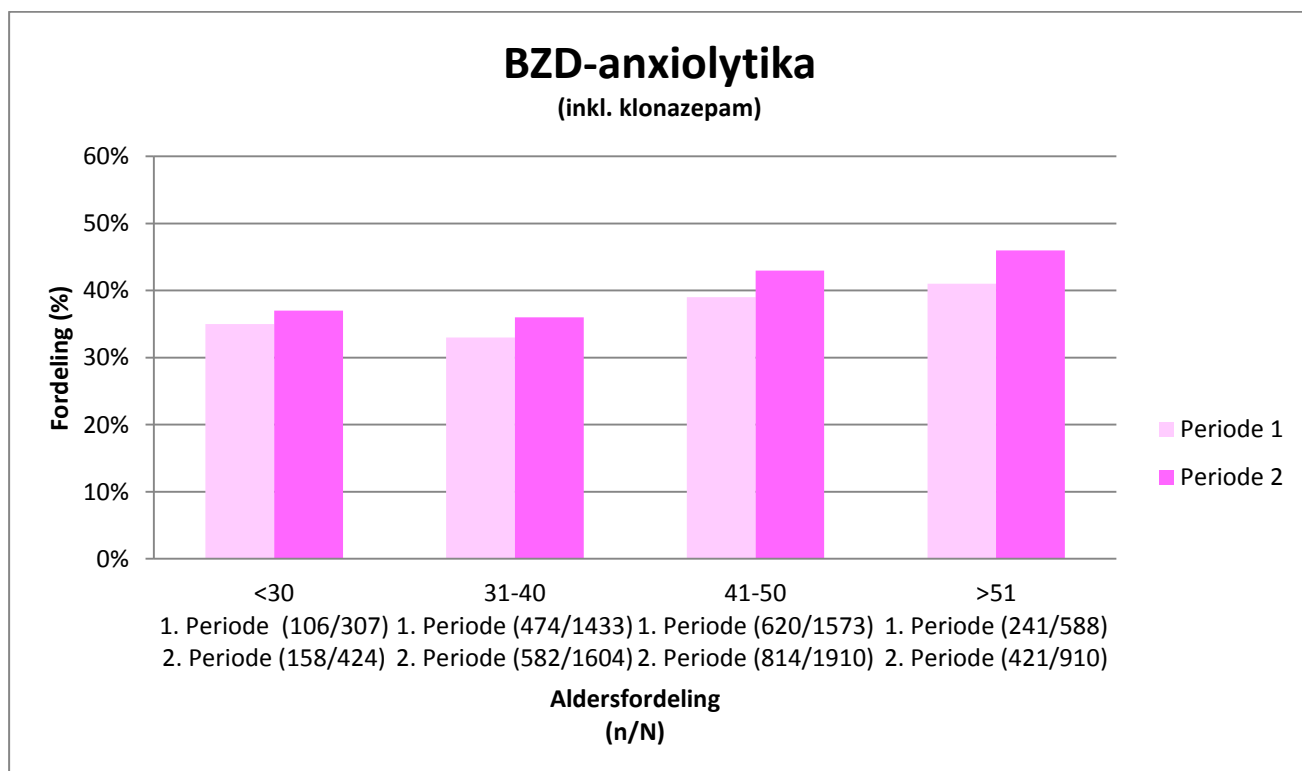


Figur 9: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin eller z-hypnotika i 1. periode og 2. periode fordelt på aldersgrupper.

Figur 9 viser prevalensen av GABA-erge midler blant de ulike aldersgruppene fordelt på de to ulike måleperiodene. Som det fremkommer av figuren er den høyeste prevalensen å finne i gruppen over 51 år, hvor andelen pasienter som har fått utlevert GABA-erge midler er 50 % i 1. periode og 54 % i 2. periode. Som man kan se av figuren var det en gradvis økning i prevalens med økende alder. I gruppen ≤ 30 har henholdsvis 41 % og 42 % fått utlevert GABA-erge midler i 1. og 2. periode. Gruppen 31-40 ligger på 39 % i 1. periode og 43 % i 2. periode. Pasientene i alderen 41-50 lå prevalensen på 47 % for 1. periode og 49 %. Figur 10 og Figur 11 viser andelen pasienter som har fått minst én utlevering av henholdsvis hypnotika (inkludert z-hypnotika) og anxiolytika fordelt på alder og studieperiode. Man kan se at det er høyere prevalens av bruken av angstdempende legemidler enn hypnotika i alle aldersgrupper og i begge periodene.

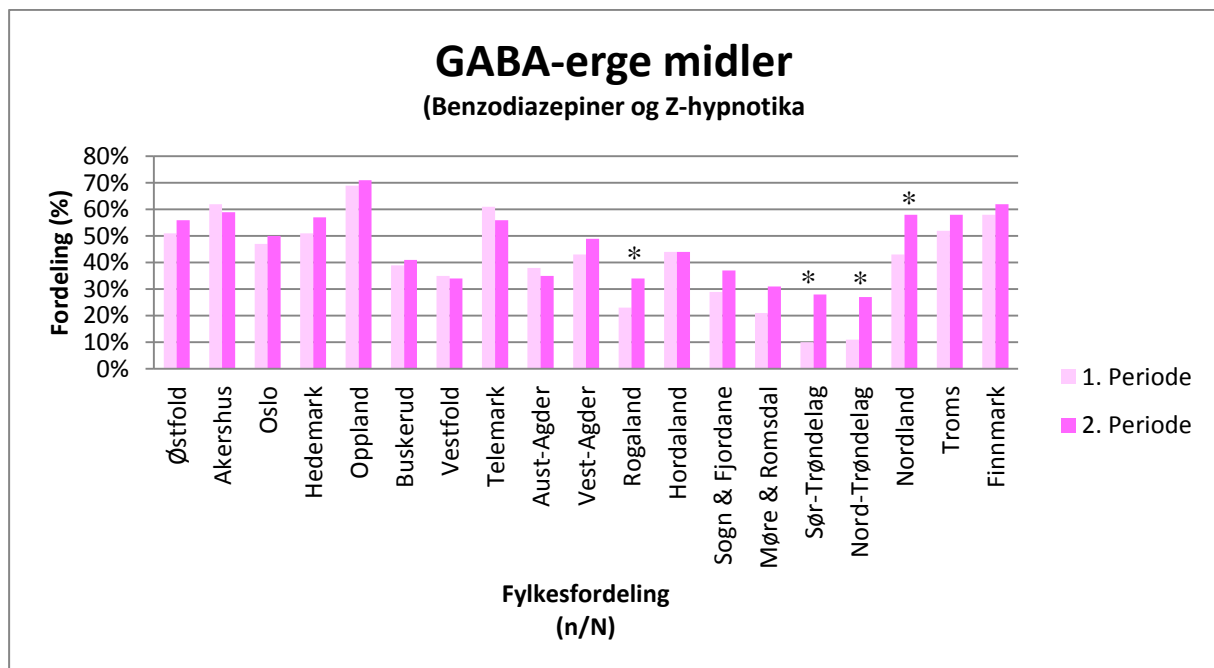


Figur 10: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin hypnotika eller z-hypnotika i 1. periode og 2. periode fordelt på aldersgrupper



Figur 11: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin anxiolytika i 1. periode og 2. periode fordelt på aldersgrupper

4.1.4 Bruk fordelt på fylker

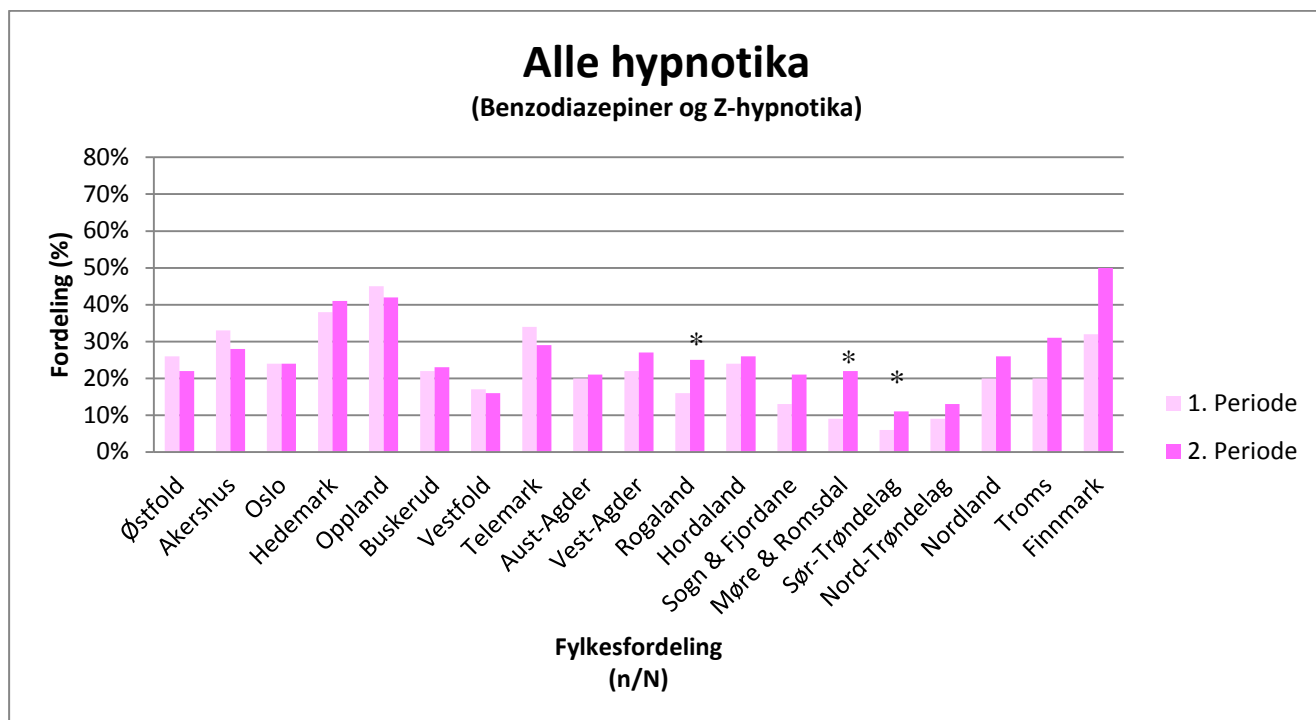


Figur 12: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin eller z-hypnotika i 1. periode og 2. periode fordelt på fylker.

*) Markerer fylkene med statistisk signifikant økning i andelen pasienter som mottar GABA-erge legemidler fra 1. til 2. periode

Som vi kan se av Figur 12 var det store forskjeller i bruken av GABA-erge midler blant LAR-pasientene tilhørende ulike fylker i landet. Trøndelagsfylkene lå nederst på listen med 10 % og 11 % mot Oppland som har en prevalens på 69 % i 1. perioden. I den 2. perioden hadde prevalensen jevnet seg litt mer ut, dog differansen i prevalens mellom Trøndelag og Oppland lå fremdeles i overkant av 40 %.

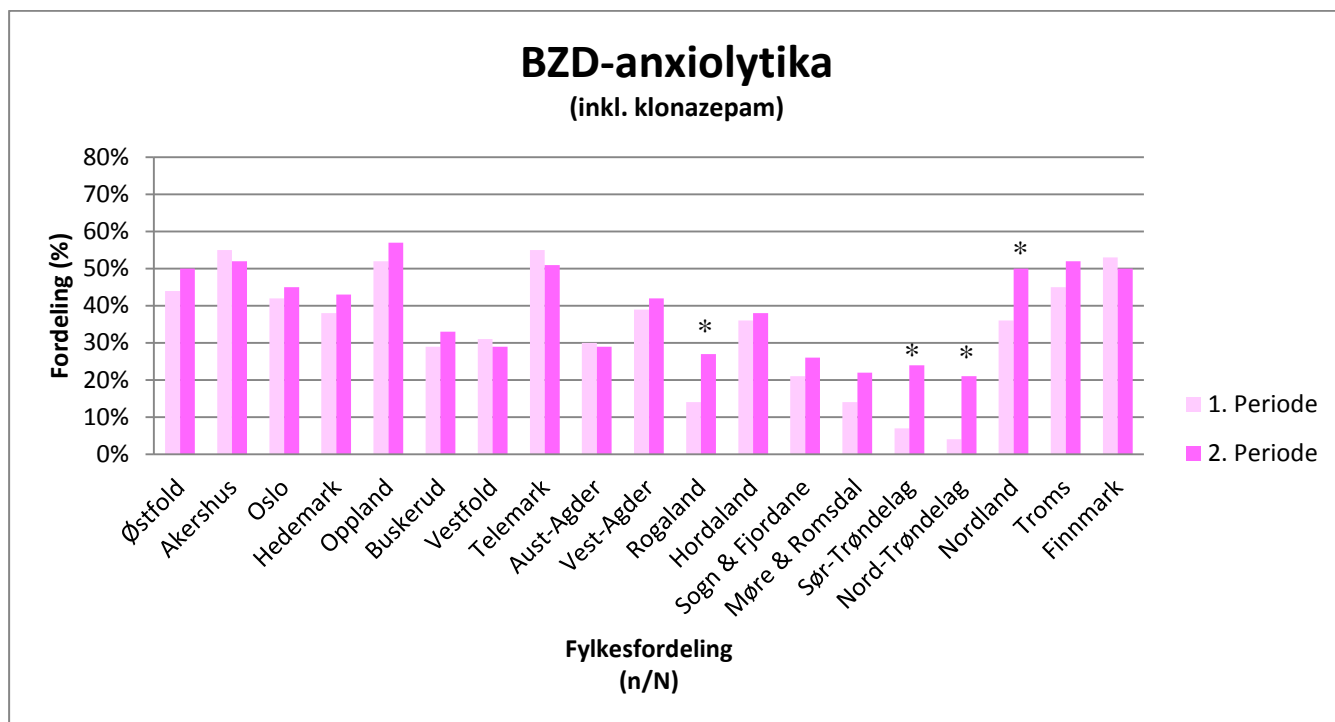
Det ble gjennomført en Kji-kvadrat test for å finne ut om det var en statistisk signifikant endring i andelen pasienter som hadde mottatt GABA-erge midler fra 1. periode til 2. periode for de respektive fylkene. De fleste fylkene hadde ikke hatt en signifikant endring fra 1. periode til 2. periode, med unntak av Rogaland, Sør-Trøndelag, Nord-Trøndelag og Nordland hvor alle hadde en signifikant økning i andelen brukere med en p-verdi <0,001.



Figur 13: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin hypnotika eller z-hypnotika i 1. periode og 2. periode fordelt på fylker.

*) Markerer fylkene med en statistisk signifikant økning i andelen pasienter som mottar hypnotika fra 1. til 2. periode

Kji-kvadrat signifikanstestene ble også utført for anxiolytika og hypnotika. For hypnotika var det en statistisk signifikant økning i Rogaland, Møre og Romsdal og Sør-Trøndelag med en p-verdi <0,001. Figur 13 og Figur 14 illustrerer endringene i hypnotika og anxiolytika fordelt på de ulike fylkene og periodene.



Figur 14: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et anxiolytika i 1. periode og 2. periode fordelt på fylker.

*) Markerer fylkene med en statistisk signifikant økning i andelen pasienter som mottar anxiolytika inkludert klonazepam fra 1. til 2. periode. Signifikansnivået er satt til 95 % konfidensintervall, $p < 0,05$.

For anxiolytika var det kun statistisk signifikant økning i de samme fylkene (Rogaland og Sør-Trøndelag, Nord-Trøndelag og Nordland) som med GABA-erge midler, noe som skyldes at mesteparten det totale forbruket av GABA-erge midler kommer fra anxiolytika.

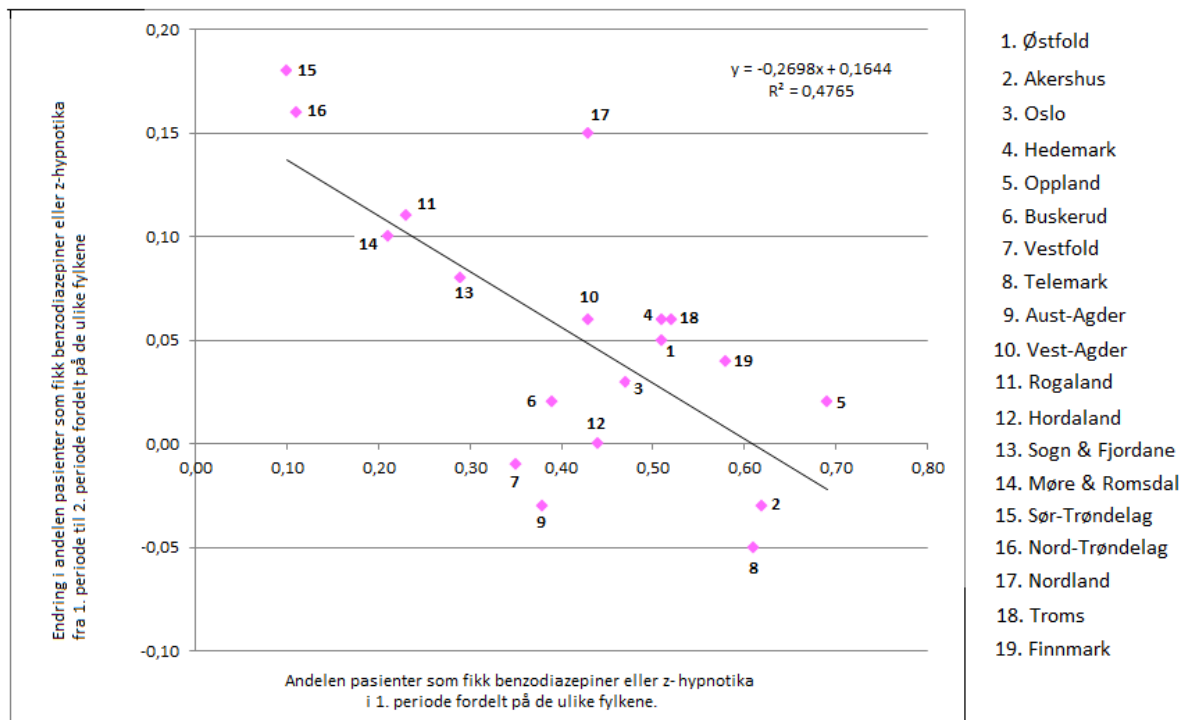
Tabell 8: Lineær regresjonsanalyse med endring i bruk av benzodiazepin eller z-hypnotika som avhengig variabel med fylke som enhet. Hvor stor økning i bruk av benzodiazepiner og z-hypnotika i de ulike fylkene kom til ved en endring i 5 ulike forklaringsvariabler

| | Ujusterte analyser | |
|---------------------------------|---|---------|
| | Beta-koeffisient ^a (95 % KI ^b) | p-verdi |
| Kvinneandel | 0,117 (-0,764 - 0,999) | 0,782 |
| Alder | -0,545 (-2,269 - 1,179) | 0,514 |
| Hvor mange i LAR | -0,009 (-0,026 - 0,009) | 0,303 |
| Andel som fikk buprenorfin | -0,066 (-0,218 - 0,085) | 0,368 |
| Andel som fikk GABA-erge midler | -0,281 (-0,423 - -0,139) | 0,001 |

^abetaverdien angir verdien for økning etter ligningen "økning i andel = variabel x beta + konstant" (se figur 15)

^b95 prosent konfidensintervall

Som vi kan se av Tabell 8 er den eneste signifikante variabelen «andel som fikk GABA-erge midler». Vi kan derfor ikke forklare en økning i andelen pasienter som har fått utlevert GABA-erge midler med noen av de øvrige parameterne; kjønn, alder, antall brukere eller valg av substitusjonslegemiddel.



Figur 15: Endring i andelen av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin eller z-hypnotika fra 1. periode til 2. periode fordelt på fylker.

Som vi kan se av Figur 12 og Figur 15 er det fylkene som i utgangspunktet hadde lavest prevalens på bruken av GABA-erge midler som har hatt den største økningen fra 1. til 2. periode. Fylkene Telemark, Aust-Agder, Vestfold og Akershus har derimot hatt en nedgang i andelen pasienter som fikk utlevert GABA-erge midler.

Spearman's rang ordnet korrelasjonskoeffisient viser sammenhengen mellom andelen brukere av GABA-erge midler i 1. periode og endringen i andelen brukere av GABA-erge midler i 2. periode $r_s = -0,602$.

Tabell 9: Lineær regresjonsanalyse med endring i bruk av hypnotika som avhengig variabel med fylke som enhet. Hvor stor økning i bruk av hypnotika i de ulike fylkene kom til ved en endring i 5 ulike forklaringsvariabler.

| | Ujusterte analyser | |
|----------------------------|---|---------|
| | Beta-koeffisient ^a (95 % KI ^b) | p-verdi |
| Kvinneandel | -0,138 (-0,991 - 0,716) | 0,738 |
| Alder | -1,056 (-2,659 - 0,548) | 0,183 |
| Hvor mange i LAR | -0,013 (-0,029 - 0,003) | 0,094 |
| Andel som fikk buprenorfin | 0,111 (-0,029 - 0,250) | 0,113 |
| Andel som fikk Hypnotika | -0,266 (-0,552 - 0,019) | 0,065 |

^abetaverdien angir verdien for økning etter ligningen "økning i andel = variabel x beta + konstant"

^b95 prosent konfidensintervall

Som vi kan se av Tabell 9 er den eneste signifikante variabelen «andel som fikk Hypnotika». Vi kan derfor ikke forklare en økning i andelen pasienter som har fått utlevert hypnotika med noen av de øvrige parameterne; kjønn, alder, antall brukere eller valg av substitusjonslegemiddel.

Tabell 10: Lineær regresjonsanalyse med endring i bruk av anxiolytika som avhengig variabel med fylke som enhet. Hvor stor økning i bruk av anxiolytika i de ulike fylkene kom til ved en endring i 5 ulike forklaringsvariabler.

| | Ujusterte analyser | |
|----------------------------|---|---------|
| | Beta-koeffisient ^a (95 % KI ^b) | p-verdi |
| Kvinneandel | 0,285 (-0,559 - 1,129) | 0,486 |
| Alder | -0,089 (-1,780 - 1,603) | 0,913 |
| Hvor mange i LAR | -0,004 (-0,022 - 0,013) | 0,606 |
| Andel som fikk buprenorfin | -0,117 (-0,255 - 0,022) | 0,093 |
| Andel som fikk Anxiolytika | -0,292 (-0,437 - -0,147) | 0,001 |

^abetaverdien angir verdien for økning etter ligningen "økning i andel = variabel x beta + konstant"

^b95 prosent konfidensintervall

Som for GABA-erge midler totalt og hypnotika, viser regresjonsanalysen for anxiolytika at økningen i bruken av anxiolytika ikke kan forklares på bakgrunn av hverken kjønn, alder, antall brukere eller valg av substitusjonslegemiddel. En liten del av endringen skyldes andelen som fikk anxiolytika 1. måleperiode, resten er ukjent. For mer informasjon se Tabell 10.

4.2 Mengde

4.2.1 Bruk fordelt på legemiddelgruppe

Tabell 11 viser at medianen for bruken av GABA-erge legemidler var 300 DDD målt i 12 måneder fra første LAR utlevering i 1. periode og 313 DDD målt i 12 måneder fra første LAR utlevering i 2. periode. Mengde utlevert hypnotika i samme måleperioden var på 200 DDD og 220 DDD for henholdsvis 1. og 2. periode. Tilsvarende tall for anxiolytika er 213 DDD i 1. periode og 250 DDD i 2. periode. Om vi ser på gjennomsnittet, ligger denne langt over medianen på samtlige grupper i begge perioder. Den interkvartile variasjonsbredden (25. og 75. persentil) viser en spredning i DDD fra 78 til 740 DDD for GABA-erge midler, 50-520 DDD for hypnotika og 53-561 DDD for anxiolytika i 1. periode. For 2. periode var spredningen 78-740 DDD for GABA-erge midler, 50-520 DDD for hypnotika og 53-561 DDD for anxiolytika.

Tabell 11: Mengde (DDD per 12 måneder) blant pasienter som får benzodiazepiner i de ulike periodene fordelt på anxiolytika og hypnotika.

| 1. Periode | | | | | |
|-------------------------------|-------|---------|--------------|--------|-------------------------------|
| | n | Sum | Gjennomsnitt | Median | Interkvartil-Variasjonsbredde |
| GABA-erge midler ^a | 1 719 | 972 983 | 566 | 300 | 78-740 |
| Alle hypnotika ^b | 932 | 358 516 | 385 | 200 | 50-520 |
| BZD-anxiolytika ^c | 1 441 | 614 467 | 426 | 213 | 53-561 |

| 2. Periode | | | | | |
|-------------------------------|-------|-----------|--------------|--------|-------------------------------|
| | n | Sum | Gjennomsnitt | Median | Interkvartil-Variasjonsbredde |
| GABA-erge midler ^a | 2 297 | 1 272 264 | 554 | 313 | 75-720 |
| Alle hypnotika ^b | 1 229 | 462 423 | 376 | 220 | 50-510 |
| BZD-anxiolytika ^c | 1 975 | 809 841 | 410 | 250 | 60-550 |

^{a)} Benzodiazepiner og z-hypnotika

^{b)} Hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika

^{c)} Benzodiazepin anxiolytika og klonazepam

For å finne ut hvorvidt gjennomsnittet i 1. periode kan antas å være identisk med gjennomsnittet i 2. periode, gjennomførte vi t-tester. En forutsetning for t-tester er at spredningen er normalfordelt. Når populasjonen er stor nok, vil fordelingen gå mot normalfordeling, og man kan derfor anse dette kriteriet for å være ivaretatt.

Det er nødvendig å gjøre noen modifiseringer før man kan kjøre testene, dette fordi gruppene som sammenliknes ikke er totalt uavhengige eller totalt avhengige, da enkelte pasienter i 1. periode er representert i 2. periode, men ikke alle. Studiepopulasjonen ble derfor delt opp i to nye grupper: en gruppe med pasienter som er representert i begge periodene (Tabell 12) og en for pasienter som kun er representert i den ene perioden (Tabell 13). På denne måten får man en samlet avhengig gruppe og 2 uavhengige grupper og man kan teste om det er signifikante forskjeller i bruken mellom 1. og 2. periode i hver gruppe for seg.

For pasientene som er representert i begge periodene vil gruppene som sammenliknes være av de samme individene på to ulike tidspunkt, og studiepopulasjonen er av lik størrelse. Man kan derfor bruke paret t-test for å sammenlikne gjennomsnittsverdien til de ulike gruppene.

Signifikanstesten for GABA-erge midler blant pasienter som er representert i begge perioder viste at det er en signifikant økning i mengden DDD per 12 måneder fra 1. til 2. periode med en p-verdien $<0,001$ og en korrelasjon $= 0,592$. En statistisk signifikant økning i DDD per 12 måneder ble også funnet for alle-hypnotika og anxiolytika. For alle-hypnotika var p-verdien $= 0,045$ med en korrelasjon $= 0,585$, mens for anxiolytika var p-verdien $= 0,004$ og korrelasjonen $= 0,553$. Se Tabell 12 for utfyllende informasjon. Det var ønskelig å finne ut hvorvidt økningen i sum utlevert DDD per 12 måneder i 2. periode hadde en sammenheng med mengden DDD per 12 måneder i 1. periode.

Avhengig gruppe

Tabell 12: Mengde (DDD per 12 måneder) blant pasienter som er representert i begge perioder og får benzodiazepiner eller z-hypnotika i de ulike periodene fordelt på anxiolytika og hypnotika.

| 1. Periode | | | | | |
|-------------------------------|-------|---------|--------------|--------|-----------------------------------|
| | N | Sum | Gjennomsnitt | Median | Interkvartil- Variasjonsbredde |
| GABA-erge midler ^a | 1 142 | 721 977 | 632 | 363 | 116-801 |
| Alle hypnotika ^b | 635 | 267 769 | 422 | 240 | 60-570 |
| BZD-anxiolytika ^c | 975 | 454 208 | 466 | 273 | 80-613 |

| 2. Periode | | | | | |
|-------------------------------|-------|---------|--------------|--------|-----------------------------------|
| | N | Sum | Gjennomsnitt | Median | Interkvartil- Variasjonsbredde |
| GABA-erge midler ^a | 1 142 | 830 195 | 727 | 500 | 180-925 |
| Alle hypnotika ^b | 624 | 301 349 | 483 | 360 | 100-700 |
| BZD-anxiolytika ^c | 1 008 | 528 846 | 525 | 361 | 133-650 |

^{a)} Benzodiazepiner og z-hypnotika

^{b)} Hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika

^{c)} Benzodiazepin anxiolytika og klonazepam

Uavhengig gruppe

Tabell 13: Mengde (DDD per 12 måneder) blant pasienter som kun er representert i en av periodene og får benzodiazepiner eller Z-hypnotika i de ulike periodene fordelt på anxiolytika og hypnotika.

| 1. Periode | | | | | |
|-------------------------------|-----|---------|--------------|--------|-----------------------------------|
| | N | Sum | Gjennomsnitt | Median | Interkvartil- Variasjonsbredde |
| GABA-erge midler ^a | 577 | 251 006 | 435 | 150 | 30-541 |
| Alle hypnotika ^b | 297 | 90 747 | 306 | 120 | 30-400 |
| BZD-anxiolytika ^c | 466 | 160 259 | 344 | 131 | 25-440 |

| 2. Periode | | | | | |
|-------------------------------|-------|---------|--------------|--------|-----------------------------------|
| | N | Sum | Gjennomsnitt | Median | Interkvartil- Variasjonsbredde |
| GABA-erge midler ^a | 1 155 | 442 069 | 383 | 165 | 38-509 |
| Alle hypnotika ^b | 605 | 161 073 | 266 | 110 | 30-352 |
| BZD-anxiolytika ^c | 967 | 280 996 | 291 | 145 | 25-400 |

^{a)} Benzodiazepiner og z-hypnotika

^{b)} Hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika

^{c)} Benzodiazepin anxiolytika og klonazepam

For å se om forskjell i gjennomsnittet for sum DDD for pasientene som kun er representert i 1. periode, mot pasientene som kun er representert i 2. periode brukte man uavhengig t-test, da man sammenliknet 2 uavhengige grupper. Det var ingen signifikante forskjeller i mengde utlevert GABA-erge midler, eller hypnotika og anxiolytika målt i DDD per 12 måneder for disse pasientgruppene. Utfyllende informasjon fremgår av Tabell 13.

4.2.2 Storforbrukere av GABA-erge midler

Tabell 14: Karakteristika av pasienter med et forbruk på ≥ 400 DDD per 12 måneder for henholdsvis anxiolytika og hypnotika i de ulike periodene.

| | 1. Periode | 2. Periode |
|--|------------|------------|
| Hypnotika (≥ 400 DDD)^a | | |
| n (% av de som har fått hypnotika) | 303 (33) | 413 (34) |
| Sum DDD (for denne gruppen høybrukere) | 279 642 | 355 906 |
| Kjønn (% kvinner) | 107 (35) | 134 (32) |
| Alder, gjennomsnitt (SD) | 43 (7,5) | 44 (8,4) |
| Anxiolytika (% av hypnotika høybrukere som også har fått anxiolytika) ^b | 231 (76) | 340 (82) |
| Sum DDD | 154 845 | 238 217 |
| Anxiolytika (≥ 400 DDD)^b | | |
| n (% av de som har fått anxiolytika) | 493 (34) | 728 (37) |
| Sum DDD (for denne gruppen høybrukere) | 491 823 | 645 263 |
| Kjønn (% kvinner) | 162 (34) | 224 (31) |
| Alder, gjennomsnitt (SD) | 43 (7,2) | 43 (8,2) |
| Hypnotika (% av anxiolytika høybrukere som også har fått hypnotika) ^a | 256 (52) | 398 (55) |
| Sum DDD | 150 706 | 218 024 |

^{a)} Hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika

^{b)} Benzodiazepin anxiolytika og klonazepam

Fra Tabell 14 ser man at 33 % av pasientene som fikk hypnotika i 1. periode hadde et forbruk på over 400 DDD i måleperioden (12 måneder fra 1. utlevering av substitusjonslegemiddel).

Av disse pasientene hadde 76 % fått anxiolytika i tillegg.

I den 2. perioden hadde 34 % av pasientene et forbruk på over 400 DDD av hypnotika i måleperioden (12 måneder fra 1. utlevering av substitusjonslegemiddel).

82 % av disse pasientene hadde i tillegg fått anxiolytika. Om vi ser på anxiolytika gruppen

med forbruk over 400 DDD i måleperioden (12 måneder fra 1. utlevering av

substitusjonslegemiddel), utgjør disse 34 % av den totale anxiolytika gruppen i 1. periode og

37 % i 2. periode. 52 % hadde fått forskrevet hypnotika i tillegg til anxiolytika i 1. periode og

55 % i 2. periode. Kvinner utgjorde 35 % og 32 % av hypnotikagruppen og 34 % og 31 % av

anxiolytikagruppen for henholdsvis 1. periode og 2. periode

Tabell 15: Karakteristika av pasienter som er representert i begge perioder, og har et forbruk på ≥ 400 DDD per 12 måneder for henholdsvis anxiolytika og hypnotika i de ulike periodene.

| | 1. Periode | 2. Periode |
|--|------------|------------|
| Hypnotika (≥ 400 DDD)^a | | |
| n (% av de som har fått hypnotika) | 227 (36) | 283 (45) |
| Sum DDD (for denne gruppen høybrukere) | 211 719 | 247 801 |
| Kjønn (% kvinner) | 82 (36) | 98 (35) |
| Alder, gjennomsnitt (SD) | 43 (7,6) | 45 (8,0) |
| Anxiolytika (% av hypnotika høybrukere som også har fått anxiolytika) ^b | 171 (75) | 231 (82) |
| Sum DDD | 117 888 | 165 383 |
| Anxiolytika (≥ 400 DDD)^b | | |
| n (% av de som har fått anxiolytika) | 369 (38) | 477 (47) |
| Sum DDD (for denne gruppen høybrukere) | 367 240* | 445 065* |
| Kjønn (% kvinner) | 110 (30) | 147 (31) |
| Alder, gjennomsnitt (SD) | 43 (7,1) | 45 (7,5) |
| Hypnotika (% av anxiolytika høybrukere som også har fått hypnotika) ^a | 186 (50) | 251 (53) |
| Sum DDD | 106 570 | 150 873 |

^a) Hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika

^b) Benzodiazepin anxiolytika og klonazepam

*) Signifikant endring

I Tabell 15 finner man en oversikt over de pasientene som er representert i begge periodene. Gruppene vi sammenliknet var av de samme individene på to ulike tidspunkt og studiepopulasjonen var derfor av lik størrelse. Vi brukte paret t-test for å sammenlikne gjennomsnittsverdien til de ulike gruppene, samt finne korrelasjonen mellom gruppene. Korrelasjonen sier, som tidligere nevnt, ikke noe om årsaken til sammenhengen, bare i hvilken grad det er en sammenheng og i hvilken retning den går (økende eller minkende). Signifikanstest for pasienter som er representert i begge perioder og mottok ≥ 400 DDD hypnotika per 12 måneder viste at det ikke var en signifikant forskjell i mengden DDD per 12 måneder fra 1. til 2. periode for hypnotika. En statistisk signifikant endring i DDD per 12 måneder fant man derimot for pasientene som er representert i begge perioder og mottar ≥ 400 DDD anxiolytika. ($p < 0,05$ og korrelasjonen = 0,571).

5 Diskusjon

5.1 Diskusjon av hovedfunn

Av det totale antall pasienter i LAR, fikk 44 % (n= 1 719) av pasientene minst én utlevering av GABA-erge midler i 1. periode, mot 47 % (n = 2 297) for 2. periode. Dette viser at det har vært en liten økning i det totale antallet pasienter som fikk minst én utlevering av GABA-erge midler.

Andelen kvinner og menn som fikk GABA-erge midler er omtrent lik, med prevalens på 43 % og 47 % for menn og 46 % og 48 % for kvinner i henholdsvis 1. periode og 2. periode. Det var heller ikke signifikante forskjeller i valg av type GABA-erge midler (hypnotika og anxiolytika) mellom kjønnene. Andelen GABA-erge midler i de ulike aldersgruppene viste at prevalensen økte med alderen.

Det ble observert stor variasjon i prevalensen av GABA-erge midler mellom de ulike fylkene, med en spredning i andelen pasienter fra ca. 10-70 % i 1. periode. I den 1. perioden var de laveste fylkesprevalensene nede i 10 %, mens toppen var opp mot 70 %. Her fant man også de største forandringene fra 1. til 2. måleperiode. Fylkene med høyest prevalens i 1. periode lå relativt stabilt også i 2. periode, mens fylkene med lavest prevalens hadde hatt en moderat økning. Ved å skille mellom hypnotika og anxiolytika, så man tydelig at utleveringen av anxiolytika hadde økt mer enn hypnotika i de fleste fylkene, og alle fylker hadde i 2. periode en prevalens på > 20 % for bruk av anxiolytika og > 10 % på bruk av hypnotika.

Det var stor variasjon i utlevert mengde GABA-erge midler målt i DDD/12 måneder, med en interkvartil variasjonsbredde (25. og 75. persentil) på 78-740 DDD per 12 måneder og 75-720 DDD per 12 måneder for henholdsvis 1. og 2. måleperiode. Den totale mengden GABA-erge midler målt i DDD per 12 måneder steg dessuten fra 1. til 2. periode samlet sett, men også for anxiolytika og hypnotika hver for seg.

Ca. 30 % av hypnotikapasientene hadde en samlet DDD \geq 400 per 12 måneder i de ulike måleperiodene. Av disse hadde 76 % og 82 % for henholdsvis 1. og 2. periode i tillegg mottatt anxiolytika. Av anxiolytika pasientene med samlet DDD \geq 400 per 12 måneder fant man komedikasjon med hypnotika hos 52 % og 55 % i henholdsvis 1. og 2. periode.

5.1.1 Bruk av GABA-erge midler

Den totale andelen LAR-pasienter som mottar GABA-erge midler var 44 % i 1. måleperiode og 47 % i 2. måleperiode. Dette er tall som stemmer godt overens med studien til Bramness og Kornør [23] fra 2007, som fant at 40 % av LAR-pasientene hentet minst en forskrivning av benzodiazepiner i løpet av året. En tysk studie av Backmund m.fl. [22] fra 2005, fant en prevalens for benzodiazepinbruk på 36 % for pasienter i et metadonprogram og 44 % for den totale studiepopulasjonen som besto av både metadon-, kodein- og heroinsubstituerte pasienter. Chen m.fl. [16] fant i sin studie fra 2011 at 47 % av LAR-pasientene rapporterte om benzodiazepinbruk, mens Lavie m.fl. [100] fant i sin studie fra 2009, at 15 % av buprenorfin-pasientene var brukere, og 31 % var problembrukere av benzodiazepiner. Tallene fra vår forskning er dessuten i samsvar med de årlige statusrapportene SERAF utgir om LAR i Norge. For 2013 fremkommer det at andelen som rapporterer bruk av benzodiazepiner siste måned er ligger på 42 % på landsbasis, mens kun halvparten (24 %) er forskrevet av lege [47]. For 2006 er disse tallene 33 % rapportert bruk og 16 % forskrevet bruk av benzodiazepiner [76]. En av hovedgrunnene til at det kan være såpass stor forskjell i rapportert bruk, og rapportert forskrivning, er at legene i LAR fikk beskjed om kun å oppgi tall for siste måned til statusrapportene, mens både vår studie og Bramness og Kornør [23] sin studie inkluderte samtlige forskrivninger gjennom hele året, også de pasientene som kun hadde mottatt en enkel forskrivning. Bramness og Kornør fant i sin studie at 61 % av LAR-pasientene som brukte benzodiazepiner, fikk dette forskrevet av en annen lege enn LAR-legen. Dersom LAR-legen ikke kjenner til det totale legemiddelbildet til pasienten, kan dette også være med på å forklare forskjellene i rapportert bruk og rapportert forskrivning av benzodiazepiner til disse pasientene. Vår studie fant en liten, men statistisk signifikant økning i andelen pasienter som hadde minst én utlevering av GABA-erge midler fra 1. til 2. periode. Dette er i samsvar med tallene i SERAFs statusrapporter, som viser en økning i både rapportert bruk og rapportert forskrivning av benzodiazepiner fra 2006 til 2013 [47, 76].

Andelen kvinner og menn som fikk GABA-erge midler var omtrent lik, med prevalens på 43 % og 47 % for menn og 46 % og 48 % for kvinner i henholdsvis 1. periode og 2. periode. Bramness og Kornørs studie fra 2007 [23], fant en benzodiazepinbruk-prevalens på 38 % for menn og 45 % for kvinner. Avviket mellom vår studie og denne, kan forklares med at z-hypnotika er inkludert i vår studie, og derfor vil trekke opp prevalensen i noen grad. Det ble ikke funnet statistisk signifikante forskjeller mellom kjønnene i andelen som får

benzodiazepiner eller z-hypnotika i hverken 1. eller 2. periode. I følge tall fra Nasjonalt folkehelseinstitutt henter ca. 6 % av den norske befolkningen minst én forskrivning av benzodiazepiner i løpet av året, kvinner utgjør over 60 % av denne gruppen. Tilsvarende tall for z-hypnotika viser at ca. 7 % av befolkningen henter minst én forskrivning av z-hypnotika i året, kvinner utgjør ca. 2/3 av denne gruppen [64]. Dette viser at prevalensen for bruk av GABA-erge midler blant pasientene i LAR ligger langt over prevalensen i landet forøvrig. Det er også interressant at vi i vår studie ikke fant noen statistisk signifikant forskjell mellom andel menn og kvinner som mottar GABA-erge midler, når både tidligere forskning og tall fra den generelle befolkningen viser at kvinner oftere får GABA-erge midler enn menn. Den skjeve balansen mellom kvinner og menn i vår studiepopulasjon kan være med på å forklare deler av denne forskjellen.

I vår studie fant vi at det er en økende prevalens for bruk av GABA-erge midler med økende alder. Prevalensen for pasienter i aldersgruppen ≥ 30 år lå på ca. 40 %, mens den var drøye 50 % for pasienter i aldersgruppen ≤ 51 år. Dette er i samsvar med funn fra andre studier, som Bramness og Kornør fra 2007 [23] og Lavie m.fl. fra 2009 [100]. Dette er også i samsvar med studier utført på den generelle befolkningen i bruk av z-hypnotika [101].

Vår studie avdekker store regionale forskjeller i bruk av GABA-erge midler mellom de ulike fylkene. De laveste fylkesprevalensene var nede i 10 %, men toppen var opp mot 70 % for 1. periode. Gjersing m.fl. [39] gjennomførte en studie i 2011 blant LAR-pasienter hvor de så på organisering, gjennomføring og utfall av programmet ved de ulike regionale sentrene. Her fant de også store variasjoner i benzodiazepinprevalensen, med et spenn fra 16 % til 63 %. Funnene er hovedsakelig fastsatt på bakgrunn av urinprøver. Deres funn samsvarer godt med de funn vi har for samme periode. Om vi går nærmere inn på tallene fra vår studie, fremkommer det at Trøndelagsfylkene har hatt den mest restriktive bruken av GABA-erge midler, med prevalenser på 10 og 11 % i første måleperiode. Oppland har pekt seg ut i den andre retningen med en prevalens på 69 %. Den generelle befolkningen har en prevalens på 5,8 % for samme periode. Om vi ser på alle GABA-erge midler samlet har den generelle befolkningen en prevalens på 11 %, med en spredning i prevalens fra 8-14 % mellom høy- og lav-prevalensfylkene. Dette viser at de regionale forskjellene vi så i LAR-programmet også til en viss grad eksisterer i den generelle befolkningen [64]. Funnene i vår studie og studien til Gjersing m.fl.[39] viser likevel at spredningen mellom høy- og lav-prevalensfylkene er

vesentlig større blant pasienter i LAR-programmet sammenliknet med den variasjonen vi observerer i den totale populasjonen.

De fleste fylkene hadde ingen signifikant endring fra 1. periode til 2. periode i andel pasienter som fikk utlevert GABA-erge midler. Unntaket var Rogaland, Sør-Trøndelag, Nord-Trøndelag og Nordland med en statistisk signifikant økning. Disse fylkene var i 1. periode blant fylkene med lavest prevalens og økningen førte til at disse fylkene i 2. periode lå nærmere landsgjennomsnittet på andel brukere av GABA-erge midler. Når vi så nærmere på de ulike gruppene, fant vi en signifikant økning i bruk av anxiolytika i Rogaland, Sør-Trøndelag, Nord-Trøndelag og Nordland. For hypnotika hadde Rogaland, Møre og Romsdal og Sør-Trøndelag hatt en signifikant økning fra 1. til 2. periode. Anxiolytika utgjorde mesteparten av det totale forbruket av GABA-erge midler, og forklarer hvorfor vi finner de samme fylkene representert her som i GABA-erge midler totalt.

Et mål med innføringen av LAR-forskriften og de nasjonale faglige retningslinjene i 2010 var å redusere forskjellene mellom de ulike regionale sentrene. Med utgangspunkt i ønske om en større likhet, er det derfor å anse som positivt når vi finner en økning i bruken av GABA-erge midler fra 1. til 2. periode blant fylkene som har ligget lavest i prevalens, mens høyprevalensfylkene ligger stabilt. Ingen av landets fylker ligger nå under 20 % i prevalens på anxiolytika. Dette betyr i praksis at minst 1/5 av landets LAR-pasienter fikk utlevert beroligende legemidler i 2. periode.

I statistikk vil regresjon mot eller til gjennomsnittet være et fenomen som innebærer at når en variabel er ekstrem ved første måling, vil den ofte være nærmere gjennomsnittet ved andre måling, og paradoksalt nok, hvis den er ekstrem ved andre måling, lå den ofte nærmere gjennomsnittet ved første måling. For å unngå å konkludere på feil grunnlag, må man derfor ta høyde for fenomenet regresjon mot gjennomsnittet når man designer studier eller tolker data [102]. Man skal derfor være litt forsiktig med å konkludere med at økningen hos lavprevalensfylkene faktisk er statistisk signifikante. Disse kan, nettopp på grunn av sin svært lave måling i 1. periode, være et resultat av fenomenet regresjon mot gjennomsnittet. Om vi tar Trøndelagsfylkene som eksempel, hadde disse en prevalens på 10 % og 11 % i 1. periode, mens gjennomsnittet var nærmere 40 %. For 2. måleperiode viste tallene en prevalens på 27 % og 28 %, disse lå nærmere gjennomsnittet, og kan derfor være et resultat av naturlig variasjon, og ikke en signifikant økning som resultat av innføringen av de nasjonale faglige retningslinjene i 2010.

Vår studie viste at i begge måleperiodene var andelen pasienter som fikk GABA-erge midler statistisk signifikant høyere hos LAR-pasienter med metadon som substitusjonslegemiddel sammenliknet med buprenorfin som substitusjonslegemiddel. Dette er i samsvar med funnene til Bramness og Kornør fra 2007, som sier at odds ratio for å få forskrevet et benzodiazepin er høyere for metadonpasienter enn buprenorfinpasienter [23]. Dette er også gjeldende når man ser på anxiolytika alene. Samtidig er det kjent at metadon har mer CNS-dempende effekt enn buprenorfin [1]. Og man kunne derfor forvente en lavere prevalens i bruk av anxiolytika hos metadonpasientene nettopp på grunn av dette. På den annen side kan det være slik at en større andel av pasientene med angstlidelser fikk metadon, nettopp på grunn av denne tilleggseffekten, slik at sykkeligheten i denne gruppen i utgangspunktet er større. Dette kan derfor være en av grunnene til skjevfordelingen i bruken av anxiolytika mellom substitusjonslegemidlene. For hypnotika fant man for 1. periode en høyere prevalens hos metadonpasientene, mens for 2. periode var det ingen forskjell mellom metadon og buprenorfinpasientene. Mange metadonpasienter rapporterer om søvnevansker og en ny studie viser at de subjektive plagene som er rapportert lar seg bekrefte med objektive mål som søvnpolygrafi [60]. Det var derfor forventet å se en høyere prevalens i forhold til buprenorfingruppen på hypnotika. Dette ble ikke funnet i vår studie.

I tillegg til at prevalensen for bruk av GABA-erge midler i LAR er svært høy, var også mengden utleverte GABA-erge midler målt i DDD nesten tre ganger over landsgjennomsnittet. Mens medianen for landet ligger på drøye 100 DDD, viser vår studie at medianen i LAR var 300 DDD for GABA-erge midler samlet sett [64]. Det ble også funnet en økning i mengden GABA-erge midler fra 1. til 2. periode målt på pasientene som var representert i begge perioder. En studie som så på forskrivningsmønsteret av benzodiazepiner blant fastleger ved et norsk legesenter definerte sporadisk bruk av benzodiazepiner til $<200\text{DDD}/\text{år}$ og $200\text{DDD}/\text{år}$ som fast bruk[103] I denne studien er bruk $\geq 400\text{DDD}$ satt som grensen for storforbruk, og tilsvarer bruk $> 1\text{DDD}/\text{dag}$. I overkant av 30 % av pasientene som mottok GABA-erge midler ble i vår studie definert som storforbrukere. For vår studie fant vi at blant pasientene som hadde det høyeste forbruket av hypnotika, hadde også 76 % fått utlevert anxiolytika i 1. periode og 82 % i 2. periode. En stor grad av komedikasjon var tilfelle også for pasientene med minst 400 DDD anxiolytika hvor 52 % i 1. periode, og 55 % i 2. periode i tillegg hadde fått utlevert hypnotika.

En norsk studie av Handal m.fl. fra 2012 så på prevalensen for bruk av flere typer benzodiazepiner samtidig [104]. Her fant man at så mye som 14,6 % av pasientene som brukte benzodiazepiner fikk utlevert minst to benzodiazepiner per år og med høy sannsynlighet for samtidig bruk. De fant også at mediant forbruk blant pasienter med samtidig bruk lå over 350 DDD per år. Dette viser at storforbrukere i den generelle populasjonen på lik linje med storforbrukere i LAR-programmet får utlevert flere typer GABA-erge midler slik at samtidig bruk er å anse som svært sannsynlig. Vår studie viser imidlertid at også prevalensen for storforbruk i LAR-populasjonen ligger langt over prevalensen for storforbruk i den generelle befolkningen. Disse funnene indikerer at det er et oppriktig behov for behandling av både angstlidelser og søvnevansker hos disse pasientene. Samtidig kan det også tyde på at det foreligger et misbruk av GABA-erge midler blant LAR-pasientene. I denne studien er det ikke sett på hverken antall forskrivere, eller om forskriver av substitusjonslegemiddel er den samme som forskriver GABA-erge midler. Legemiddelshopping kan derfor være en potensiell årsak til storforbruk og bør utredes nærmere. I studien til Handal m.fl fra 2012 [104] og Bramness og Kornør fra 2007 [23] fant man ikke tegn på legemiddelshopping, og en studie fra 2009 viser at fenomenet med legemiddelshopping er svært begrenset, men større blant vanedannende legemidler [105]. Bramness og Kornør fant i sin studie fra 2007 [23] at fastlegene sto bak en betydelig andel av benzodiazepinutleveringene og at mengdene også var større sammenliknet med LAR-legene. Dette kan også være tilfelle i vår studie. Fastlegenes kunnskap om bruk av GABA-erge midler hos pasienter med en opioidavhengighet vil trolig være dårligere enn hos LAR-legene og kan være en av grunnene til at de forskriver mer. Den store graden av komedikasjon med hypnotika og anxiolytika kan tyde på at forskriveren ikke er tilstrekkelig kjent med den farmakologiske virkningsmekanismen til disse legemidlene, eller mangler kjennskap til halveringstiden til preparatene. Det kan også være at forskriveren ikke kjenner til at klonazepam er et benzodiazepin da indikasjonen til dette legemiddelet er epilepsi. Tilfeller av forsøk på en slags "vedlikeholdsbehandling" av benzodiazepinavhengighet er også en mulig årsak til at enkelte pasienter får utlevert store mengder GABA-erge midler.

Samlet sett viser våre funn at prevalensen i bruken av GABA-erge midler totalt sett har økt i LAR fra før innføringen av LAR-forskriften og nasjonale faglige retningslinjer. Fylkene med lav forskrivning har økt sin forskrivning, mens høyprevalensfylkene har holdt seg stabile. Fra et politisk ståsted med et ønske om større likhet er dette derfor gode nyheter. Men en økning i andelen pasienter som får GABA-erge midler, og ikke minst i mengden de får forskrevet, er

ikke nødvendigvis positiv, sett fra et rehabiliteringsperspektiv. Gjersing m.fl.[39] avdekket at sentrene med stor andel benzodiazepinbruk hadde høyere forekomst av andre rusmidler som cannabis og sentralstimulerende stoffer. De hadde dårligere rehabiliteringsgrad målt på bolig, arbeidsledighet og sosialstønad som hovedinntektskilde. Lavie m.fl.[100] fant at benzodiazepinbruk (herunder problembruk definert etter DSM- IV-kriteriene) var assosiert med bruk av andre rusmidler, dårligere boforhold, lavere fysisk og psykisk helse og lavere livskvalitet enn ikke- brukere. Chen m.fl.[16] fant i sin studie at pasienter som brukte benzodiazepiner hadde dårligere fysisk helse, større grad av kroniske medisinske problemer, i større grad fikk utlevert legemidler mot mentale eller emosjonelle problemer og i større grad slet med søvnvansker og angstlidelser enn ikke-brukere. Prevalensen for benzodiazepinbruk blant pasientene i LAR ligger langt over prevalensen i landet for øvrig. På den annen side er prevalensen for psykiske lidelser blant pasienter med rusavhengighet svært høy. Landheim m.fl. fant i sin studie fra 2002 at 83 % av pasientene i LAR hadde en angstlidelse, av disse ble 41 % ansett som alvorlige. De fant også en livstidsprevalens på depresjon på 44 % [77]. Depresjon blant voksne anslått et sted mellom 7-10 % på årsbasis, mot 25-50 % for pasienter med rusmisbruk. Hartz m.fl. fant i sin studie at i overkant av 20 % av pasientene i LAR hentet ut minst en resept på antidepressiva i 2009 [81]. Karlstad fant i sin studie fra 2013 at 2,8 % av pasientene i LAR i 2010 fikk minst en forskrivning av legemidler mot ADHD, dette er 7 ganger høyere enn prevalensen på landsbasis, alder og kjønn tatt i betraktning [106]. Dette tyder på at behovet for benzodiazepiner og z-hypnotika i LAR er høyere enn i den generelle befolkningen, uten at det nødvendigvis er noe galt i det. Kanskje bør funnene til Gjersing, Lavie og Chen tolkes som at pasientgruppen som får GABA-erge legemidler i utgangspunktet har en såpass mye dårligere psykisk helse at deres funn kun er et resultat av sykdommen og ikke av bruken av denne legemiddelgruppen. Kanskje bør man øke fokuset på rehabilitering, samtalerapi og oppfølging av denne pasientgruppen for at de skal ha samme suksessraten i rehabilitering som pasienter som ikke trenger benzodiazepiner eller z-hypnotika.

Det er ingen hemmelighet at den psykiske tilstanden til enkelte rusmisbrukere er svært dårlig, og at dette må tas på alvor, derimot kan man spørre seg om benzodiazepiner er en god løsning til behandling av søvnvansker og angstlidelser. Av de studier som er utført på benzodiazepiner har rusmisbruk vært et eksklusjonskriterium i samtlige, det finnes derfor ikke noen klinisk dokumentasjon på effekt blant denne pasientgruppen [10]. Men den store etterspørselen tyder på at de får en effekt.

Det finnes mange preparater på markedet som har vist seg effektive mot søvnevansker og angstlidelser. Preparater som ikke gir rusopplevelser, ikke gir avhengighet og abstinensreaksjoner, preparater som trygt kan kombineres med metadon og buprenorfin uten fare for overdose. Vi vet at benzodiazepiner kan redusere den stabiliserende effekten metadon og buprenorfin har, vi vet at benzodiazepiner kan gi en rusopplevelse, vi vet det er avhengighetsskapende og øker overdosefaren, likevel har 40 % av landets LAR-pasienter fått utlevert benzodiazepiner. På den annen side har benzodiazepiner en god og raskt innsettende effekt på både angstlidelser og søvnevansker. Man bør kanskje derfor spørre seg hvor stor skade en potensiell benzodiazepinavhengighet vil ha hos en pasient som allerede er opioidavhengig. Kanskje vil en opioidavhengig pasient anse en benzodiazepinavhengighet som en liten pris å betale for en effektiv løsning på angst og søvnevansker.

En norsk studie utført av Mellebye m.fl i 2012 [73] så på bruken av GABA-erge midler blant pasienter som står fast på opioider i behandling av non-maligne smerter. Her ble fast bruk definert som >100 DDD/år, dette tilsvarer bruk 2 ganger pr. uke. De fant at 60 % av pasientene fikk GABA-erge midler i en mengde tilsvarende fast bruk. Mellom 15-18 % av pasientene fikk forskrevet både anxiolytika og hypnotika i mengder tilsvarende fast bruk. Dette er tall som ligger godt over prevalensen i LAR-programmet og langt over den generelle befolkningen. LAR-pasienter var ekskludert fra studien, og kan derfor ikke forklare den høye prevalensen. Den høye korrelasjonen med opioider og GABA-erge midler som vi ser i denne undersøkelsen og også i vår studie kan tyde på at pasienter som behandles daglig med opioider har et større behov for GABA-erge midler enn den generelle populasjonen. Det er kjent at opioider kan forringe søvnkvaliteten, og kan delvis forklare behovet for hypnotika. Det store behovet for anxiolytika derimot er mer uklart, og misbruk eller et ønske om å potensere effekten av opioidet bør derfor ikke utelukkes.

Mengden GABA-erge midler til LAR-pasientene i vår studie lå som nevnt langt over landsgjennomsnittet, og omkring 30 % av pasientene fikk utlevert så mye at det ikke kan forsvares som terapeutisk behandling. Definisjonen på terapeutisk bruk vil variere avhengig av litteratur, Mellbye [73] definerte fast bruk som >100 DDD/år, mens Krogsæter [103] satte grensen for fast bruk på 200 DDD/år. Uavhengig av hvilken definisjon som benyttes vil mengder ≥ 400 DDD/år anses som storforbruk og mer enn hva som er anbefalt. Dette skyldes i stor grad komedikasjon med både hypnotika og anxiolytika. Forskrivning av flere ulike typer GABA-erge midler til samme pasient, er sjelden nødvendig og i beste fall å anse som

bortkastet, da benzodiazepiner virker på alle tre sub-gruppene i GABA-reseptoren. Man vil derfor få en hypnotisk og anxiolytisk effekt i større eller mindre grad av samtlige benzodiazepiner [10, 66, 104]. Det er på grunn av dette, advart mot forskrivning av flere typer benzodiazepiner til samme person [104]. Z-hypnotika deler i hovedsak virkningsmekanisme med benzodiazepiner og kombinasjonen av benzodiazepiner med z-hypnotika vil derfor kunne gi de samme uheldige effektene som bruk av to benzodiazepiner, men trolig noe mindre uttalt da halveringstiden til z-hypnotika er betydelig kortere [10, 66, 68, 104].

Det foreligger ikke gode kliniske studier som med sikkerhet kan bekrefte at sambruk av benzodiazepiner og opioider gir en euforisk effekt. Derimot foreligger det en rekke artikler som tar for seg de effektene man har observert ved sambruk av opioider og benzodiazepiner. De konkluderer med synergieffekt, økt overdosefare og maner om forsiktighet. De viser til destabilisering av brukere i LAR-programmer, dårligere rehabiliteringsgrad, større grad av sidemisbruk m.fl.[10, 11, 16, 39, 100]. Denne informasjonen i kombinasjon med tilbakemeldinger fra brukerne om euforiske effekter, forsterker derimot hypotesen og bør tas på alvor

Reduserte forskjeller i et og samme behandlingsprogram bør etterstrebes uten at dette medfører en ukritisk bruk av GABA-erge midler. Forskrivere involvert i behandlingen av LAR-pasienter bør gjøres oppmerksomme på den store graden av komedikasjon med hypnotika og anxiolytika, informeres om deres overlappende virkningsmekanisme og den negative effekten GABA-erge midler har på denne pasientgruppen. Andre metoder som samtalerapi, lysterapi og god søvnhygiene eventuelt i kombinasjon med ikke-GABA-erge legemidler bør forsøkes i behandling av angst og søvnplager.

5.1.2 Metodologiske forhold

Fra et metodologisk perspektiv er utviklingen av store databaser som inneholder informasjon om legemiddelbruk på individnivå, viktig i den farmakoepidemiologiske forskningen [89]. Reseptregisterdataene, som har dannet grunnlaget for denne studien, har gitt detaljert informasjon om utleveringer av metadon, buprenorfin og benzodiazepiner og z-hypnotika til pasienter i hele Norge. På denne måten kan man derfor studere legemiddelbruken hos enkeltindividene over tid og få et godt bilde av utviklingen. Denne type forskning har likevel sine fordeler og begrensninger.

En fordel med reseptregisterstudier er at de ikke er heftet med en seleksjonsbias eller informasjonsbias. Siden personidentitet er kryptert i reseptregisteret, er det heller ikke mulighet til å reservere seg. Alle pasienter som henter ut et legemiddel i Norske apotek blir derfor rapportert, slik at vi får det sanne eksponeringsnivået av legemidlene [88]. Da denne rapporteringen skjer fortløpende, har man muligheten til å få relativt nye data fra reseptregisteret, og dermed gjennomføre studier på legemiddelspørsmål som er relevante for øyeblikket [89, 93]. Man kan lett finne insidens og prevalens av legemiddelbruk i den generelle befolkningen eller i undergrupper. Man kan avdekke endringer i forskriverpraksis og studere denne. Dette er gjort i denne oppgaven hvor man har sett på endringer i forskrivningsmønstre av benzodiazepiner for 1. periode (2008-2009) og 2. periode (2010-2011) for å avdekke eventuelle endringer etter innføringen av LAR-forskriften med tilhørende retningslinjer i januar 2010. En annen viktig fordel er at bruk av reseptregisterdata er både kostnadsbesparende og tidsbesparende sammenliknet med andre metoder innen helseforskning [89, 93].

En begrensning med denne type studier er den interne valideringen for legemiddelbruk. Det er ikke nødvendigvis en sammenheng mellom utlevert legemiddel og inntatt legemiddel. Likevel regnes reseptregisterdata for å være mer pålitelige enn lege og medisinjournaler [88]. Pasientene kan eksempelvis ha fått forskrevet et legemiddel, uten å ha tatt dette. Informasjon om legemidler som er gitt til pasienter på institusjoner blir heller ikke inkludert, og kan teoretisk sett påvirke resultatene våre. Pasienten må derimot være innlagt på sykehus eller institusjon med behandlingsvarighet over 65 dager for å bli ekskludert fra denne studien. Pasienter som får utlevert metadon fra LAR-sentrene vil heller ikke fanges opp i denne studien.

En annen svakhet ved denne oppgaven er at man ikke har gjennomført studier på forskrivere. Da ville man kunnet avdekke hvorvidt komedikasjonen man har observert med hypnotika og anxiolytika skyldtes koforskrivning eller flere involverte leger. Det kunne også vært interessant å se i hvor stor grad det var spesialister eller allmennleger som sto bak forskrivningen av GABA-erge midler, samt i hvilken grad det forekom legemiddelshopping.

5.1.3 Analyser

Det ble gjennomført signifikanstesting av resultatene for å avgjøre hvorvidt funnene kunne anses å være statistisk signifikante. Kji-kvadrattest ble brukt til å måle signifikans mellom andeler pasienter som fikk utlevert GABA-erge midler. Paret t-test og uavhengig t-test ble gjennomført for å måle signifikans i mengde GABA-erge midler, målt i DDD per 12 måneder. For t-testene ble også Pearsons korrelasjonskoeffisient oppgitt, dette for å vise i hvilken grad det var en sammenheng mellom mengden DDD per 12 måneder i de ulike måleperiodene. Spearmans rang korrelasjonskoeffisient ble beregnet for å avgjøre sammenhengen mellom andelen brukere av GABA-erge midler i 1. periode mot endringen i andelen brukere i 2. periode. Lineær regresjon ble brukt for å avgjøre hvorvidt 5 forklaringsvariabler kunne forklare endringene i bruken av GABA-erge midler fra 1. til 2. periode. Signifikansnivået ble satt til 95 % konfidensintervall, og endringene ble ansett som statistisk signifikante når $p < 0,05$.

5.2 Fremtidig forskning

Det bør gjøres multivariate analyser for å finne ut årsaken og forklaringen for de sammenhengene vi har funnet gjennom våre signifikanstester. Det kan også være interessant å se nærmere på forskrivningsmønsteret av GABA-erge midler. Er det samme lege som står bak forskrivningen av LAR-legemiddel som GABA-erge legemidler? Er komedikasjonen med hypnotika og anxiolytika et resultat av koforskrivning eller flere involverte leger? I hvor stor grad er det fastlegen som står for forskrivningene? Legemiddelshopping kan være en av forklaringene til storforbrukerne og bør undersøkes nærmere.

En spennende, men mer omfattende studie, vil være å koble bruken av GABA-erge midler mot annen behandling og eventuelt diagnoser. Er det en sammenheng mellom bruk av GABA-erge midler og annen psykiatrisk bistand som samtalerterapi og/eller andre legemidler for angst, depresjon med flere.

6 Konklusjon

Det har vært en liten, men statistisk signifikant økning i andelen LAR-pasienter som har fått minst én utlevering av GABA-erge midler fra 1. til 2. periode (44 % - 47 %). Samtidig har de regionale forskjellene blitt noe mindre. Fylker som tidligere var svært restriktive i utleveringen av GABA-erge midler har hatt en signifikant økning fra 1. til 2. periode og lå i 2. periode mye nærmere landsgjennomsnittet enn tidligere. Høyprevalensfylkene har derimot vært stabile eller hatt en ikke-signifikant nedgang i andelen brukere fra 1. til 2. periode. Dette kan tyde på at innføringen av de nasjonale faglige retningslinjene har fungert som ønsket med hensyn til målet om mindre regionale forskjeller. Samtidig har det ført til en generell økning.

Det har vært en statistisk signifikant økning i den totale mengden GABA-erge midler fra 1. til 2. periode, målt i DDD per 12 måneder. Drøye 30 % av pasientene som fikk utlevert GABA-erge midler fikk mengder ≥ 400 DDD i løpet av en 12 måneders periode. Sett i sammenheng med de negative konsekvensene benzodiazepinbruk har hos denne pasientgruppen, kan dette tyde på at legene bør gjennomgå sin forskrivningspraksis. Funnene indikerer et behov for behandling av angstlidelser hos disse pasientene, men kan også fortolkes til at det foreligger et misbruk av GABA-erge midler eller at det utføres en slags "vedlikeholdsbehandling" også av benzodiazepinavhengighet.

Komediakasjon av hypnotika og anxiolytika hos ca. 40 % av alle brukerne og så mye som over 70 % av storforbrukerne kan tyde på at forskrivere ikke er godt nok kjent med virkningsmekanismen til benzodiazepiner og z-hypnotika. Det er ofte unødvendig å kombinere. Mange er dessuten ikke klar over at klonazepam er et benzodiazepin som alle andre. Da det ikke er undersøkt hvorvidt det foreligger legemiddelshopping kan dette ikke utelukkes som en årsaksfaktor og bør undersøkes nærmere.

7 Litteraturliste

1. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Oslo: Helsedirektoratet; 2010. Nasjonale faglige retningslinjer, IS-1701.
<http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-retningslinje-for-legemiddelassistert-rehabilitering-ved-opioidavhengighet/Sider/default.aspx> (12.8.2013)
2. Bretteville-Jensen AL, Amundsen EJ. Forbruk av heroin i Norge. SIRUS rapport. Oslo: Statens institutt for rusmiddelforskning, 2009.
http://www.sirus.no/filestore/Import_vedlegg/forbruk_heroin_norge09.pdf (20.9.2013)
3. Gjersing L, Biong S, Ravndal E m.fl. Dødelige overdoser i Oslo 2006 til 2008 - En helhetlig gjennomgang. SERAF rapport 2/2011. Oslo: Senter for rus- og avhengighetsforskning, 2011.
<http://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2011/nedlastinger/seraf-rapport-2-2011-dodelige-overdoser-i-oslo-2006-til-2008.pdf> (2.8.2013)
4. Clausen T, Waal H, Thoresen M m.fl. Mortality among opiate users: opioid maintenance therapy, age and causes of death. *Addiction* 2009; 104 (8): 1356-62.
5. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. *Drug Alcohol Depend* 2008; 94 (1-3): 151-7.
6. Morin CM, Ware JC. Sleep and psychopathology. *Appl Prev Psychol* 1996; 5 (4): 211-24.
7. Fetveit A, Bjorvatn B. Søvnforstyrrelser ved psykiske lidelser. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening* 2007; 44 (4): 394-402
8. Pallesen S, Nordhus IH, Nielsen GH m.fl. Prevalence of insomnia in the adult Norwegian population. *Sleep* 2001; 24 (7): 771-9.
9. Vilberg A, red. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2007.

10. Waal H, Bramness JG. Benzodiazepiner til personer med rusmiddelproblemer? Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 610-2.
11. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. Drug Alcohol Depend 2012; 125 (1-2): 8-18.
12. Walker BM, Ettenberg A. Benzodiazepine modulation of opiate reward. Exp Clin Psychopharmacol 2001; 9 (2): 191-7.
13. Walker BM, Ettenberg A. The effects of alprazolam on conditioned place preferences produced by intravenous heroin. Pharmacol Biochem Behav 2003; 75 (1) :75-80.
14. Walker BM, Ettenberg A. Intra-ventral tegmental area heroin-induced place preferences in rats are potentiated by peripherally administered alprazolam. Pharmacol Biochem and Behav 2005; 82 (3): 470-7.
15. Stitzer ML, Griffiths RR, McLellan AT m.fl. Diazepam use among methadone maintenance patients: patterns and dosages. Drug Alcohol Depend 1981; 8 (3): 189-99.
16. Chen KW, Berger CC, Forde DP m.fl. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. BMC Psychiatry 2011; 11: 90
17. Gelkopf M, Bleich A, Hayward R m.fl. Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: a 1 year prospective study in an Israeli clinic. Drug Alcohol Depend 1999; 55 (1-2): 63-8.
18. Rooney S, Kelly G, Bamford L m.fl. Co-abuse of opiates and benzodiazepines. Ir J Med Sci 1999; 168 (1): 36-41.
19. Specka M, Bonnet U, Heilmann M m.fl. Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. Hum Psychopharmacol 2011; 26 (6): 404-11.
20. Drake S, Swift W, Hall, W m.fl. Drug use, HIV risk-taking and psychosocial correlates of benzodiazepine use among methadone maintenance clients. Drug Alcohol Depend 1993; 34 (1): 67-70.

21. Ross J, Darke S, Hall W. Benzodiazepine use among heroin users in Sydney: patterns of use, availability and procurement. *Drug Alcohol Rev* 1996; 15 (3): 237-43.
22. Backmund M, Meyer K, Henkel C m.fl. Co-consumption of benzodiazepines in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients. *J Addict Dis* 2005; 24 (4): 17-29.
23. Bramness JG, Kornør H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend* 2007; 90 (2-3): 203-9.
24. Strøm H. Reseptbasert legemiddelregister: Et viktig verktøy for å oppnå detaljert legemiddelstatistikk. *Nor Epidemiol* 2004; 14: 53-55.
25. Furu K. Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD) - new opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway. *Nor Epidemiol* 2008; 18: 129-136.
26. Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. Neuroscience of addiction. *Neuron* 1998; 21 (3): 467-76.
27. Siegel GJ, Albers RW, Brady ST m.fl. *Basic Neurochemistry, Molecular, Cellular, and Medical Aspects*. 7ed. San Diego: Elsevier; 2006.
28. Herz A. Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse?. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76 (3): 252-8.
29. Westin AA, Strøm EJH, Slørdal L. Opiat eller Opioid. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131: 1320-1.
30. Waal H, Krook AL, Welle-Strand G m.fl. En nasjonal modell for medikamentassistert rehabilitering av opiatmisbrukere. *Tidsskr Nor Legeforen* 2001; 121: 2301-5.
31. Bramness JG, Bachs LC, Waal H. Buprenorfin i legemiddelassistert rehabilitering av heroinavhengige. *Tidsskr Nor Legeforen* 2002; 122: 2452-4.
32. Dole VP, Nyswander ME. Heroin addiction – a metabolic disease. *Arch Intern Med* 1967; 120 (1): 19-24.

33. Kornør H, Waal H. Metadondose, behandlingsvarighet og heroinbruk i medikamentassistert rehabilitering. Tidsskr Nor Legeforen 2004; 124: 332-4.
34. Lauritzen G, Waal H, Amundsen A m.fl. A Nationwide study of Norwegian drug abusers in treatment: methods and findings. Nordisk Alkohol Nark 1997; 14: 43-63.
35. Sundin G. Stoffmisbrukere må ha særomsorg. Tidsskr Nor Legeforen 2000; 120: 3596
36. Skeie I, Brekke M, Gossop M m.fl. Changes in somatic disease incidents during opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study. BMJ Open 2011; (1): e000130.
37. EMCDDA. Annual report on the state of drug problems in Europe. Lisbon, Portugal: European monitoring centre for drug and drug addiction (EMCDDA); 2011 Nov 1.
38. Waal H. Er metadon løsningen. Tidsskr Nor Legeforen 1998; 118: 3104.
39. Gjersing L, Waal H, Røsislien J m.fl. Variations in treatment organisation, practices and outcomes within the Norwegian Opioid Maintenance Treatment Programme. Nor Epidemiol 2011; 21: 113-118.
40. Retningslinjer for legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere. Oslo: Sosial- og helsedepartement; 2000. Rundskriv, I 35/2000.
<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rundskriv/2002/i-352000-erstatter-i-2598.html?id=446841>(15.7.2013)
41. Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering (LAR-forskriften). FOR-2009-12-18-1641.
42. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd (prioriteringsforskriften). FOR-2000-12-01-1208.
43. Lov om pasientrettigheter (pasientrettighetsloven). LOV-1999-07-02-61
44. Legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere. Oslo: Sosial- og helsedepartementet; 2001. Rundskriv, I 33/2001.

- <http://www.regjeringen.no/en/dep/hod/dok/rundskriv/2001/i-332001.html?id=445629>
(15.7.2013)
45. Legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere: nærmere om inntakskriteriene og unntak fra disse. Oslo: Helsedepartementet; 2003. Rundskriv, I 5/2003. <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rundskriv/2003/rundskriv-i-52003.html?id=109263> (15.7.2013)
46. Oppsummering av landsomfattende tilsyn i 2004 med kommunale sosialtjenester til rusmiddelmissbrukere. Oslo: Helsetilsynet; 2005. Rapport fra Helsetilsynet 4/2005. http://www.helsetilsynet.no/upload/Publikasjoner/rapporter2005/helsetilsynetrapport4_2005.pdf (15.7.2013)
47. Waal H, Bussesund K, Clausen T m.fl. Statusrapport 2012 - LAR som det vil bli fremover? SERAF rapport 1/2013. Oslo: Senter for rus- og avhengighetsforskning; 2013. <http://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2013/nelastinger/seraf-rapport-nr-1-2013-statusrapport-2012.pdf> (2.8.2013)
48. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin dependents. Cochrane Database Syst Rev 2003; nr 3: CD003410.
49. Simojoki K, Vormaa H, Alho H. A retrospective evaluation of patients switched from buprenorphine (Subutex) to the buprenorphine/naloxone combination (Suboxone). Subst Abuse Treat Prev Policy 2008; 3: 16.
50. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. Geneva: World Health Organization; 2009. http://who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf
(11.9.2012)
51. Kornør H, Bjørndal A, Welle-Strand G. Medikamentell behandling av opioidavhengighet. Rapport fra Kunnskapssenteret 23-2006. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2006. <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/544cms> (12.10.2013)

52. Campbell ND, Lovell AM. The history of the development of buprenorphine as an addiction therapeutic. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1248: 124-39.
53. Hesse M, Thiesen H. Behandling med buprenorfin i Danmark. *Nordisk Alkohol Nark* 2003; 20: 362-365.
54. Jansen BCB, red. Felleskatalogen 2012. Oslo: Fagbokforlaget Vigmostad og Bjørke AS; 2012.
55. Gerlach R. A Brief Overview on the Discovery of Methadone. INDRO e.V, Münster, Germany 2004. <http://www.indro-online.de/discovery.pdf> (20.5.2013)
56. Fakta om metadon. Divisjon for retts toksikologi og rusmiddelforskning. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2012. <http://www.fhi.no/artikler/?id=67500> (15.9.2013)
57. Brown R, Kraus C, Fleming M m.fl. Methadone: applied pharmacology and use as adjunctive treatment in chronic pain. *Postgrad Med J* 2004; 80 (949): 654-9.
58. Inturrisi CE. Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71 (7-8): 435-7.
59. Bakke E, Bachs L. Interaksjoner med metadon og buprenorfin. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 2364-6.
60. Sharkey KM, Kurth ME, Anderson BJ m.fl. Assessing sleep in opioid dependence: a comparison of subjective ratings, sleep diaries, and home polysomnography in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend* 2011; 113 (22): 2364-6.
61. Østvold C, Topper M. Metadonindusert hjerterytmeforstyrrelse. *Tidsskr Nor Legeforen* 2005; 125: 2021-2.
62. Mehdi T. Benzodiazepines Revisited. *BJMP* 2012; 5 (1): a501.
63. Fakta om benzodiazepiner. Divisjon for retts toksikologi og rusmiddelforskning. Oslo; Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2012. <http://www.fhi.no/artikler/?id=49972> (15.9.2013)

64. Nasjonalt Reseptbasert Legemiddelregister, Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt. <http://www.reseptregistert.no> (03.10.2013)
65. Lexi-Comp Online™, AHFS DI (Adult and Pediatric) TM. Lexi-Comp, Inc., Hudson, Ohio. <http://www.lexi.com> (28.6.2012)
66. Rang HP, Dale MM, Ritter JM m.fl. Pharmacology. 5ed. New York: Churchill Livingstone; 2003.
67. Walker R, Whittlesea C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 4ed. New York: Churchill Livingstone; 2007.
68. Mellingsæter TC, Bramness JG, Slordal L. Er z-hypnotika bedre og tryggere sovemedisiner enn benzodiazepiner? Tidsskr Nor Legeforen 2006; 126: 2954-6.
69. Chouinard, G. The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs. J Psychiatry Neurosci 2006; 31: 168-76.
70. Bramness JG, Skurtveit S, Morland J. Clinical impairment of benzodiazepines--relation between benzodiazepine concentrations and impairment in apprehended drivers. Drug Alcohol Depend 2002; 68 (2): 131-41.
71. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. J Clin Psychiatry 2005; 66 (Suppl2): 28-33.
72. Terapianbefaling: Bruk av opioider ved langvarige, non-maligne smertetilstander- en oppdatering. Oslo: Statens Legemiddelverk; 2008.
73. Mellbye A, Svendsen K, Borchgrevink PC m.fl. Concomitant medication among persistent opioid users with chronic non-malignant pain. Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56 (10): 1267-76.
74. Skurtveit S, Furu K, Bramness JG m.fl. Benzodiazepines predict use of opioids - a follow-up study of 17,074 men and women. Pain Med 2010; 11 (6): 805-14.
75. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines - side effects, abuse risk and alternatives. Am Fam Physician 2000; 61 (7): 2121-8.

76. Waal H, Clausen T, Aamodt C m.fl. LAR i Norge Statusrapport 2005. Rapport til Sosial- og helsedirektoratet september 2006. SKR-rapport 1/2006. Oslo: Universitetet i Oslo, Seksjon for kliniske rusmiddelproblemer, 2006.
<http://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2006/rapport.SKR-1.2006.pdf> (2.8.2013)
77. Landheim AS, Bakken K, Vaglum P. Sammensatte problemer og separate systemer - Psykiske lidelser blant rusmisbrukere til behandling i russektoren. *Nor Epidemiol* 2002; 12: 309-18.
78. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med samtidig ruslidelse og psykisk lidelse – ROP-lidelser. Oslo: Helsedirektoratet; 2011. Nasjonale faglige retningslinjer, IS-1948.
<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-personer-med-rop-lidelser/Sider/default.aspx> (21.5.2013)
79. Bramness JG, Clausen T, Ravndal E m.fl. LAR-forskning 2011. SERAF rapport 2/2012. Oslo: Senter for rus- og avhengighetsforskning; 2012.
<http://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2012/nelastinger/seraf-rapport-nr-2-2012-lar-forskning-2011.pdf> (2.8.2013)
80. Fulton H, Barrett S, MacIsaac C m.fl. The relationship between self-reported substance use and psychiatric symptoms in low-threshold methadone maintenance treatment clients. *Harm Reduct J* 2011; 8:18.
81. Hartz I, Bramness JG, Skurtveit S. Prescription of antidepressants to patients on opioid maintenance therapy - a pharmacoepidemiological study. *Nor Epidemiol* 2011; 21: 77-83.
82. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo: World Health Organization Collaborating Center for Drug Statistics Methodology; 2012.
http://www.whocc.no/atc_ddd_publications/guidelines/ (30.5.2013)
83. Rønning M, red. Reseptregisteret 2007-2011 Tema: Legemidler og eldre. Rapport Legemiddelstatistikk 2/2012. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt; 2012.
<http://www.fhi.no/dokumenter/c100a19d8c.PDF> (18.4.2013)

84. Tobi, H, Faber A, van den Berg PB m.fl. Studying co-medication patterns: the impact of definitions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16 (4): 405-11.
85. Skurtveit S, Furu K, Rosvold E m.fl. Spørsmål om legemiddelbruk i de store befolkningsundersøkelsene - fra enkel spørsmål til full oversikt. *Nor Epidemiol* 2003; 13: 137-46.
86. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret). FOR-2003-10-17-1246.
87. Fjellstad V. Viktig kilde til informasjon om befolkningens legemiddelbruk. *NFT* 2009; 5: 7-8.
88. Furu K, Wettermark B, Andersen M m.fl. The Nordic countries as a cohort for pharmacoepidemiological research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 106 (2): 86-94.
89. Hallas J. Current opportunities and challenges. *Nor Epidemiol* 2001; 11: 7-12.
90. Strom BL, Kimmel SE. *Textbook of Pharmacoepidemiology*. 1 ed. West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd; 2006.
91. Straand, J. Reseptregisteret kan redde liv. *Tidsskr Nor Legeforen* 2005; 125: 2469.
92. Juul S. *Epidemiologi og evidens*. 2 ed. København: Munksgaard; 2012.
93. Hallas J, Sørensen HT. Farmakoepidemiologi. *Ugeskrift for Læger* 2006; 167: 2186-90.
94. Klaukka T. The Finnish database on drug utilization. *Nor Epidemiol* 2001; 11: 19-22.
95. Wettermark B, Hammar N, Fored CM m.fl. The new Swedish Prescribed Drug Register--opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16 (7): 726-35.
96. Moore DS, McCabe GP, Craig BA. *Introduction to the Practice of Statistics*. 7 ed. New York. W. H. Freeman and Company; 2012.
97. Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven). LOV-2001-05-18-24

98. Lov om behandlingsmåten i forvaltningssaker (forvaltningsloven). LOV-1967-02-10
99. Lov om helsepersonell m.v. (helsepersonelloven). LOV-1999-07-02-64
100. Lavie E, Fatséas M, Denis C m.fl. Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment: Correlates of use, abuse and dependence. *Drug and Alcohol Depend* 2009; 99: 338-44.
101. Berg C, Sakshaug S, Handal M m.fl. Z-hypnotika - sovemidlene som dominerer markedet i Norge. *NFT* 2011; 4: 20-3.
102. Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol* 2005; 34 (1): 215-20.
103. Krogsæter D, Straand J. Benzodiazepiner – kvalitetssikring av egen forskrivning i allmennpraksis. *Tidsskr Nor Legeforen* 2000; 120: 3121-5.
104. Handal M, Skurtveit S, Mørland JG. Samtidig bruk av ulike benzodiazepiner. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 526-30.
105. Winther RB, Bramness JG. Legemiddelshopping av vanedannende medikamenter i Norge. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 517-20.
106. Karlstad Ø, Furu K, Skurtveit S m.fl. Prescribing of Drugs for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Opioid Maintenance Treatment Patients in Norway. *Eur Addict Res* 2013; 20 (2): 59-65.