

SERAF RAPPORT 2/2014

Bruk av benzodiazepiner og z-hypnotika blant pasienter i LAR før og etter innføringen av nasjonal retningslinje i 2010

En farmakoepidemiologisk studie med data fra reseptregisteret

Lise Grønnerud* (a,b), Milada Mahic (c), Svetlana Skurtveit (a, c), Thomas Clausen (a), Jørgen G. Bramness (a, c)

(a) Senter for rus og avhengighetsforskning (SERAF)

Institutt for Klinisk Medisin
Det Medisinske Fakultet
Universitetet i Oslo

(b) Farmasøytisk Institutt

Det Matematisk-Naturvitenskapelige Fakultet
Universitetet i Oslo

(c) Avdeling for legemiddelepidemiologi

Divisjon for epidemiologi,
Nasjonalt folkehelseinstitutt

*Denne SERAF-rapporten er basert på en masteroppgave ved Farmasøytisk Institutt 2013

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 i LAR sliter med psykiske lidelser. Benzodiazepiner er effektive i kort-tidsbehandling av angst og søvnevansker, men er også avhengighetskapende 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 legemiddelforskrivne 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 (før 2010), mot 47 % for 2. periode (fra og med 2010). 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 som ble hentet ut fra resept i denne gruppen. Den totale mengden forbrukt benzodiazepin steg 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 noe mindre. Funnene tyder på at det er blitt større likhet i benzodiazepin-forskrivningen til LAR-pasienter mellom fylkene, etter innføringen av nasjonale faglige retningslinjer. Retningslinjen har dermed fungert som intensjonen var, men det kan vanskelig sies at hovedfunnet med et økt forbruk av benzodiazepiner blant LAR-pasienter har vært et faglig fundert ønske eller er tilrådelig.

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 in OMT also suffer from psychological disorders. Benzodiazepines are effective in the short term 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. The total amount of benzodiazepine consumption increased from 1st to 2nd period. More than 30 % of users were defined as high volume consumers and had a high degree of co-medication 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. Still the increase in benzodiazepine prescriptions to OMT patients is not evidence based good practice and not an intention with the national OMT guideline.

Forord

Denne studien er utført ved Senter for rus-og avhengighetsforskning, SERAF, og Avdeling for legemiddelepideologi ved Nasjonalt folkehelseinstitutt, i perioden januar 2012 til oktober 2013. Studien ble i en noe annen form innlevert som masteroppgave ved institutt for farmasi, UiO av denne rapportens førsteforfatter Lise Grønnerud.

Fordi innholdet i denne masteroppgaven ble ansett å være av klinisk relevans og betydning ble den ved hjelp av veiledere og andre involverte omarbeidet til en SERAF-rapport. Dette innebar at mange deler av den opprinnelige master oppgaven ble slettet for å fokusere på de viktigste resultatene. Men fordi den har sitt utgangspunkt i en masteroppgave vil den inneholde en god del mer "basisinformasjon" enn en vanlig SERAF-rapport. Alle medforfatterne av denne rapporten har bidratt i omarbeidelsen av Grønneruds masteroppgave og alle medforfatterne innestår for det endelige resultatet.

Om man ønsker å få tilgang til den opprinnelige masteroppgaven kan denne lastes ned fra vår hjemmeside: www.seraf.uio.no

Oslo, 15.02.2014

Lise Grønnerud

Milada Mahic

Svetlana Skurtveit

Thomas Clausen

Jørgen G. Bramness

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	2
Bakgrunn.....	2
Hensikt	2
Metode	2
Resultater	2
Konklusjon	2
Summary	3
Background.....	3
Purpose.....	3
Method	3
Results.....	3
Conclusion	3
Forord.....	4
Innholdsfortegnelse	5
Innledning.....	7
Bakgrunn	7
LAR-programmet.....	7
Situasjonen for pasienter utenfor LAR.....	8
Bakgrunnen for innføring av LAR	8
Retningslinjer for LAR, før og nå	9
Effekter av LAR-programmet	10
Bivirkninger.....	10
Benzodiazepiner.....	11
Historikk.....	11
Farmakologi	11
Bivirkninger.....	12
Sambruk av opioider og benzodiazepiner	13
Komorbiditet- rus og psykiatri i LAR	13
Formål med studien	15
Hovedmål	15
Delmål	15
Materiell og Metoder	16

Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister	16
Utvalget	16
Seleksjon i materialet	16
Legemidler inkludert i studien.....	20
Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner	21
Analyser og datapresentasjon	21
Etikk.....	22
Resultater	23
Prevalens.....	23
Bruk fordelt på kjønn.....	24
Substitusjonslegemiddel.....	24
Bruk fordelt på alder.....	24
Bruk fordelt på fylker	25
Mengde	27
Bruk fordelt på legemiddelgruppe	27
De som hadde brukt i begge perioder	27
De som bare hadde brukt i én periode.....	28
Storforbrukere av GABA-erge midler	28
Diskusjon	30
Hovedfunn.....	30
Bruk av GABA-erge legemidler.....	30
Metodologiske forhold	33
Konklusjon	34
Litteraturliste.....	35

Innledning

Bakgrunn

LAR er en tverrfaglig behandling av pasienter med opioidavhengighet. Hensikten med behandlingen er å redusere risiko for skade og døde og å bedre opioidavhengige pasienters livskvalitet. Sentralt i behandlingen står medisinerings med substitusjonslegemidlene metadon eller buprenorfin. Legemiddelbehandlingen skal bare være en del i det totale rehabiliteringsarbeidet [1].

Mange pasienter i LAR sliter med søvnvansker og angst. Benzodiazepiner gir en svært rask og effektiv behandling av denne typen lidelser, men skal normalt være en kortvarig behandling. 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 [2, 3]. Det finnes mange teorier om hvorfor kombinasjonen av opioider og benzodiazepiner er 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 [4-6]. Heroinmisbrukere har rapportert at ved å kombinere heroin med benzodiazepiner oppnår de en lengre og sterkere rusopplevelse enn ved bruk av heroin alene [3]. Flere studier viser at blant pasienter som tas opp i et LAR-program blir opptil halvparten også diagnostisert med benzodiazepin-avhengighet [7-9], og 25-40 % bruker benzodiazepiner regelmessig [10-12]. På grunn av misbrukspotensiale og faren for toleranseutvikling og avhengighet, er forskrivning av disse stoffene til denne pasientgruppen et mye omdiskutert tema.

Studier har vist at selv om benzodiazepinbruk tidligere ikke var tillatt i LAR-programmet i enkelte fylker var det likevel pasienter som fikk utlevert både benzodiazepiner og z-hypnotika [13]. 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 informasjon fra Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Reseptregistret) oss en unik mulighet til å studere utleveringsmønstrene på individnivå før og etter 2010 [14, 15].

LAR-programmet

LAR-programmet er per i dag et landsdekkende tilbud til opioidavhengige pasienter [16, 17]. Den har sitt opphav i USA og ble utviklet på 1960 tallet av legen Vincent P. Dole og psykolog Marie Nyswander [1, 18]. Hensikten med LAR er en økt livskvalitet hos den enkelte pasient, samt redusert dødelighet og sykkelighet [16, 17]. Man ønsker å kompensere de nevroadaptive forandringer forårsaket av heroin, ved bruk av opioidagonister med lang halveringstid, slik at pasienten ikke oppnår noen ruseffekt, men samtidig slipper abstinenssymptomer [17]. Legemiddeldelen av terapien står sentralt ved behandlingen, men er kun et supplement for at pasienten skal nyttiggjøre seg hele behandlingstilbudet [17]. Den norske modellen avvek spesielt initialt noe på dette punktet fra en del andre land, nettopp gjennom sitt fokus på rehabilitering og oppfølging av pasientene [19]. Det eksplisitte rehabiliteringsfokuset, som preget LAR de første årene, er i de senere år ledsaget av skadereduksjon som legitimt mål med behandlingen, og således er norske LAR i de senere år liberalisert.

Pasientens egne mål er utgangspunktet for rehabiliteringen, og det er viktig å tilpasse tjenesten til den enkelte pasients forutsetninger. For noen er dette 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. Samarbeidet skal bidra til at pasienten lærer å utnytte egne ressurser for å mestre sin avhengighet på best mulig måte [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 [20].

Pasientgruppen er også preget av utbredt somatisk sykkelighet i tillegg til selve opioidavhengigheten. I denne pasientgruppen er infeksjoner og abscesser svært vanlig og oftest en direkte konsekvens av injeksjonene. Faren for smitte av HIV/AIDS og hepatitt er også betydelig blant sprøytenarkomane [21, 22]. Drake et.al [10] fant i sin studie fra 1993 at heroinavhengige benzodiazepinbrukere i større grad hadde en risiko-adferd, 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-benzodiazepin-brukere [10].

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 [23]. Norge har med andre ord blant Europas høyeste overdosedødelighet og grunnene til dette er nok flere, men den viktigste kanskje at i Norge er det vanlig å injisere heroin ofte i kombinasjon med andre stoffer og da spesielt benzodiazepiner. Det skal også nevnes at statistikkgrunlaget på dette området fra ulike europeiske land varierer, og mange land har nok svakere rutiner for oppdagelse av overdosedødsfall ved obduksjon enn hva vi har i Norge [24, 25].

Bakgrunnen for innføring av LAR

I Norge ble metadonbehandling forsiktig forsøkt i noen få prosjekter på 1960 og 1970- tallet, men det ble fra midten av 70-tallet valgt å bygge opp et behandlingstilbud uten medikamentelle tiltak, og metadon var en årrekke forbudt som behandling utenfor sykehus. 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 [26]. 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 [16]. Tilbudet lå under ulike regionale sentre, og ble fra 2004 en del av den tverrfaglige spesialhelsetjenesten i helseforetakene. Det er spesialisthelsetjenesten som vurderer og fatter vedtak om opptak i LAR. Fra 2010 har også skadereduksjon og reduksjon av faren for overdosedødsfall blitt eksplisitte mål med behandlingen [1].

Retningslinjer for LAR, før og nå

LAR-behandlingen var delt opp i regionale sentre, til sammen 14 stykker over hele landet og behandlingen er et etablert samarbeid mellom fastlege, sosialkontor og spesialisthelsetjenesten. Gjersing m.fl. gjennomførte en studie i 2008 blant de 14 regionale sentrene [27]. 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 hvilket senter han eller hun ønsker å bruke. En konsekvens av dette er 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 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 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) [28] har LAR-programmet vært regulert av rundskrivene I-35/2000: «Retningslinjer for legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere»[29], I-33/2001 «Legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere»[30] og I-5/2003: «Legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere – nærmere om inntakskriteriene og unntak fra disse»[31].

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. 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 [16, 27]. Inklusjonskriteriene for dagens LAR behandling er betydelig myknet opp. Det eneste absolutte inntakskriteriet fra og med 2010 er diagnosen «opioidavhengighet», definert etter de internasjonale sykdomsklassifikasjonene. Indikasjonen skal dokumenteres ved hjelp av sykehistorie, klinisk undersøkelse og andre relevante undersøkelser [1, 27, 29]. 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 hos yngre pasienter [1, 29, 32].

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 jamført prioriteringsforskriften og pasientrettighetsloven [1, 29, 33, 34].

Ved oppstart av LAR-programmet var det helt uaktuelt å forskrive benzodiazepiner til pasientene, og selv om dagens regelverk har åpnet for denne muligheten, anbefales det likevel å begrense dette i størst mulig grad [13]. 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].

De gamle 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 [35]. 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 reduksjon av faren for overdosedødsfall blitt et av målene med behandlingen. Som en konsekvens av at LAR-programmet er en del av spesialhelsetjenesten, som følge av Rusreformen i 2004, 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].

Effekter av LAR-programmet

LAR-programmet har vist å ha en morbiditet og mortalitetsreducerende effekt [21, 36, 37]. En norsk kohortstudie fra 2011 [21] 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 reduksjon på 64% i ikke dødelige overdoser i behandlingstiden mot før opptak i LAR [21]. En annen norsk studie fra 2008 [37], 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 [37]. 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 [38]. Den lave prevalensen av sosialstønad som hovedinntektskilde peker i retning av at det er et godt samarbeid med NAV. 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].

Bivirkninger

De vanlige opioidbivirkningene gjelder også for metadon, herunder kvalme, forstoppelse, søvnvansker, svette og respirasjonsdepresjon. Apné, sjokk og hjertestans har vært rapportert [39]. 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 [40]. 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 i høyere doser igangsettes [1, 41]. Metadon har vist en dempende effekt på sentrale hjernefunksjoner og kan gi sedasjon, spesielt i

høyere doser, og det kan derfor være fordelaktig å velge metadon fremfor buprenorfin til pasienter med uro, agitasjon eller psykotiske reaksjoner [1].

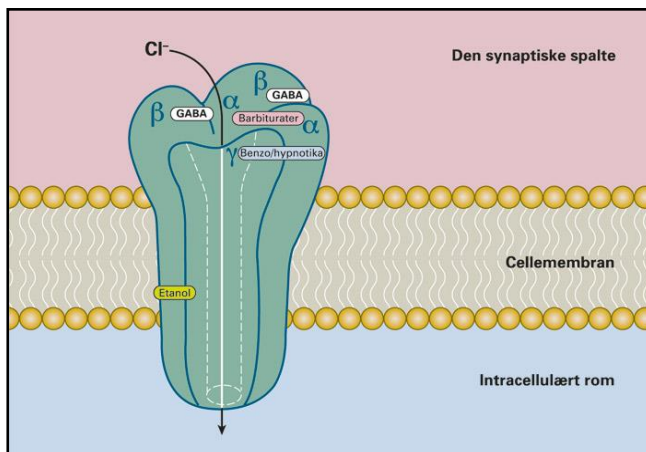
Benzodiazepiner

Historikk

Klordiazepoxide (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 [42]. Bruken ble raskt utbredt, da man anså benzodiazepiner for å være relativt ufarlige med få bivirkninger [43] og i dag er benzodiazepiner blant de mest forskrevne psykotrope legemidlene på verdensbasis [3]. I følge tall fra Nasjonalt folkehelseinstitutt mottok ca. 6 % av den norske befolkningen minst én forskrivning på benzodiazepiner i løpet av , og kvinner utgjør over 60 % av denne gruppen [44].

Farmakologi

Hovedindikasjoner for bruk av benzodiazepiner er søvnevansker og angstlidelser, men de brukes også som muskelrelakserende, i abstinensbehandling, samt behandling av epilepsi, både som krampestillende og profylaktisk [45]. Benzodiazepiner anses som trygge i bruk på grunn av et bredt terapeutisk vindu da relativt store doser kan inntas uten fare for forgiftning, så lenge de ikke kombineres med andre sederende legemidler [46]. Det er store variasjoner i potens og halveringstid for de ulike benzodiazepinene, mens den farmakologiske virkningsmekanismen ellers er svært lik. De har alle sedativ, hypnotisk, anxiolytisk, amnetisk, muskelrelakserende og antikonvulsiv effekt [46, 47]. 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



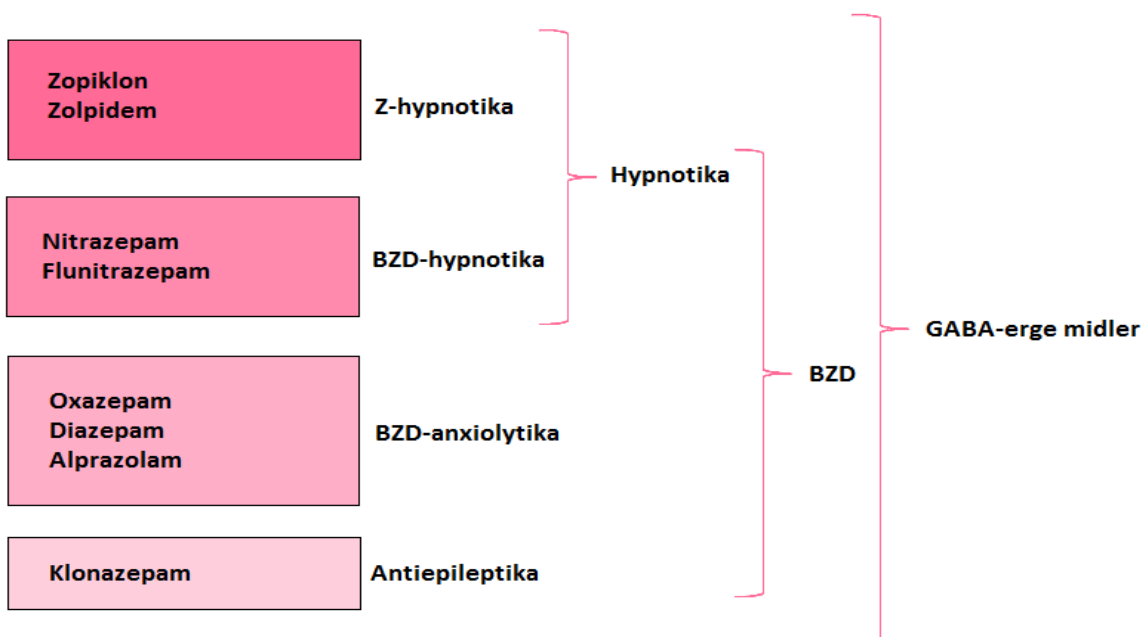
Figur 1: $GABA_A$ -reseptoren med bindingssete for benzodiazepin, z-hypnotika, alkohol og barbiturater $GABA_A$ -reseptoren med bindingssete for benzodiazepin, z-hypnotika, alkohol og barbiturater [2, 46, 48]

Man kan skille mellom høypotente og lavpotente benzodiazepiner, hvor de høypotente har en raskt innsettende effekt og gir en sterkere rus enn de lavpotente. For eksempel er 1 mg flunitrazepam (Rohypnol, Flunipam), 0,5-1 mg alprazolam (Xanor) og 0,5 mg klonazepam (Rivotril) ekvipotente med 10 mg diazepam [2]. Det er også viktig å merke seg at de ulike benzodiazepinene har ulike indikasjoner, som medfører forskjellig dosering. DDD for ulike benzodiazepiner er ikke ekvipotente og kan ikke brukes til å sammenlikne de ulike substansene. Selv om DDD ikke kan brukes til å

målefarmakologisk aktiviteten, er det et mye brukt mål for mengde legemiddel og vil derfor også brukes i denne rapporten.

Z-hypnotika er benzodiazepinlignende substanser som ble utviklet som et alternativ til benzodiazepinene. De har samme virkningsmekanisme, men lavere misbrukspotensial, lavere potens og kortere halveringstid enn benzodiazepinene og er noe mindre avhengighetsskapende. Zopiklon 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 [48].

Benzodiazepiner og z-hypnotika har generelt en rask absorpsjon og krysser lett blod-hjerne-barrieren, slik at den hypnotiske/anxiolytiske effekten inntreffer raskt, med en topp i plasmakonsentrasjonen generelt 60 minutter etter tablettinntak [46, 47]. Eliminasjonshastigheten er svært varierende, med en halveringstid på 2-100 timer, og flere av substansene har også aktive metabolitter [46, 47].



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 anxiolytikum [49]. Betegnelsen hypnotika omfatter samtlige hypnotiske legemidler med GABA som målmolekyl, og GABA-erge legemidler omfatter samtlige benzodiazepiner og z-hypnotika som vist i figuren over.

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 [50]. 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 [42]. 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», som dermed gir seponeringsvansker [51]. I de aller fleste tilfeller og indikasjoner er

benzodiazepiner indisert for kortvarig behandling. Langvarig forskrivning av benzodiazepiner er derfor sjelden en god forskrivningspraksis.

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 [52, 53]. Samtidig har flere tidligere studier vist en sammenheng mellom bruk av opioider til behandling av smerte og benzodiazepinbruk [53, 54]. Mellbye m.fl. [53] 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 [53].

Det er velkjent at opioidmisbrukere kombinerer benzodiazepiner med opioider, for å få en sterkere og lengre rusopplevelse. Dette gjelder også LAR-pasienter, da kombinasjonen med metadon eller buprenorfin vil potensere opioideffekten og brukeren vil oppnå en lett ruseffekt, også rapportert som «heroin-lignende» [3, 55]. Benzodiazepiner brukes også for å dempe abstinenssymptomene mellom heroindosene [55]. 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 [3]. 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 [36, 37]. 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 %, hvorav kun halvparten (24 %) er forskrevet av lege [38]. For 2005 er disse tallene 33 % rapportert bruk og 16 % forskrevet bruk av benzodiazepiner [56], og det har altså vært en økning både i legeforskrevet og totalforbruk av benzodiazepiner i LAR-populasjonen i de senere år. Bramness og Kornør sin studie fra 2007, viser at 40 % av LAR-pasientene har mottatt minst en forskrivning av benzodiazepin i løpet av 2005 [13].

Flere studier viser at blant pasienter som tas opp i et LAR-program, får mellom 18- og 54 % også diagnosen benzodiazepinavhengighet [7-9]. 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 [10]. En annen studie viser at 41 % av heroinbrukere har rapportert om ukentlig eller hyppigere bruk av benzodiazepiner i løpet av den siste måneden [11]. En tysk studie fant at 25,4 % av heroinbrukere rapporterte om daglig forbruk av benzodiazepiner ved behandlingsstart [12].

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 [57]. 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 [58]. Hvorvidt det finnes spesifikke sammenhenger mellom opioidavhengighet og psykiske lidelser 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 [59]. 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 [60]. 78 % av studiepopulasjonen hadde fått diagnostisert psykisk lidelse og denne gruppen hadde et unormalt høyt sidemisbruk til å være en LAR-populasjon med 87 % som hadde brukt rusmidler de siste 30 dagene. En norsk studie fra 2009 så på utlevering av antidepressive legemidler 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 [61].

Benzodiazepiner og z-hypnotika er en god akutt behandling for angst og søvnvansker. Effekten inntreier 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 [2, 38]. En rekke andre legemidler har også god anxiolytisk effekt, og derfor bør de vurderes tatt i bruk som et alternativ i en LAR-populasjon. 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 [55]. Hvorvidt dette vil gi en adekvat effekt til denne pasientgruppen finnes det ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å fastslå.

Formål med studien

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.

Delmål

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

Materiell og Metoder

Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister

I 2002 fikk Nasjonalt folkehelseinstitutt i oppgave av Helsedepartementet å utvikle et nasjonalt pseudonymt reseptbasert legemiddelregister: Reseptregisteret. Datainnsamlingen fra landets apotek startet 1. januar 2004 [14].

Datafilen som var grunnlaget for analysene ble levert som en SPSS-fil med et utvalg av variabler fra Reseptregisteret. Følgende variabler fra Reseptregisteret ble inkludert i datafilen:

Pasient: Pseudonymt løpenummer, kjønn, fødselsår, dødsår, bostedsfylke

Forskriver: Pseudonymt løpenummer og spesialitet

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

Utvalget

Datafilen fra Reseptregisteret inneholdt informasjon om individer med minst en utlevering av minst ett av legemidlene metadon (ATC N07B C02), buprenorfin (ATC N07B C01 og buprenorfin med naloxon (ATC N07B C51) fra norske apotek i perioden 1.1.2008 - 31.12.2011. I tillegg ble det inkludert utleveringer av benzodiazepinene klonazepam (ATC N03A E01), diazepam (ATC N05B A01), oksazepam (ATC N05B A04), alprazolam (ATC N05B A12), nitrazepam (ATC N05C D02), flunitrazepam (ATC N05C D03) og z-hypnotikaene zopiklone (ATC N05C F01), og zolpidem (ATC N05C F02) til samtlige individene i den samme perioden.

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

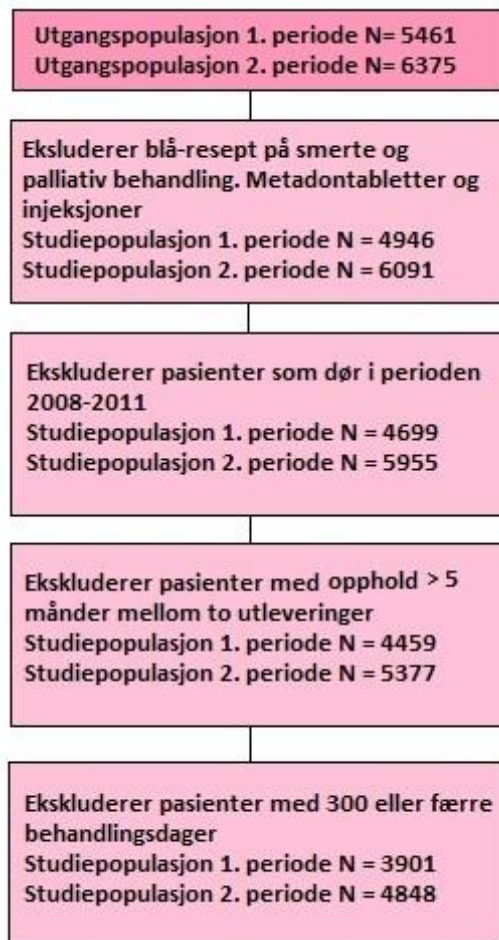
Seleksjon i materialet

Datafilen 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 tablett eller injeksjon, uavhengig av resepttype, da disse formuleringene i Norge nesten eksklusivt benyttes til smertebehandling. Individene som døde i tidsrommet 2008-2011 ble ekskludert fra studiepopulasjonen. Figur 3 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, mens den andre perioden gikk fra 1.1.2010 frem til 31.12.2011. Bakgrunnen for at disse tidsperiodene ble valgt, var for å belyse eventuelle endringer i utleveringsmønstrene 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 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. studiepopulasjonen 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 3 viser hvordan eksklusjonskriteriene påvirket utgangspopulasjonen trinn for trinn.

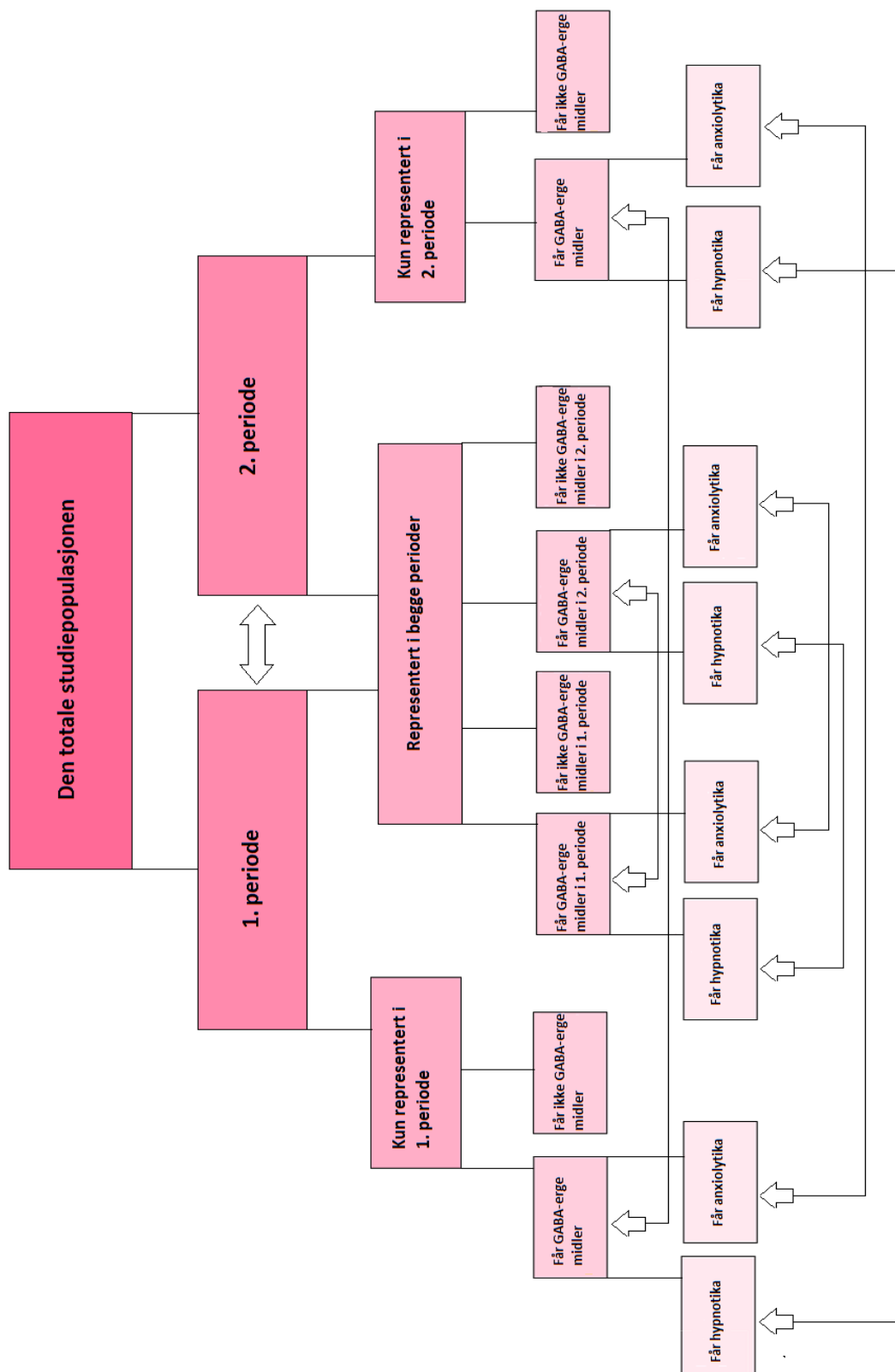
Fordelen med å velge en individuell indeksdato og måle 12 måneder frem i tid, fremfor fast tidsperiode er at man inkluderer pasienter som starter behandlingen i løpet av kalenderåret. Pasienter er «under behandlingen» i måleperioden. Ulempen er at pasientene får forskjellig oppfølgingstid, slik at de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



Figur 3: 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 4 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 legemidler. Gruppen med bruk av GABA-erge legemidler 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 4: 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

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)

ATC-kode DDD (peroral administrasjon)			
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 ab	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 klonazepam ikke får det forskrevet mot epilepsi, men som et anxiolytika [49]. Betegnelsen hypnotika omfatter både hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika, mens GABA-erge legemidler omfatter samtlige benzodiazepiner og z-hypnotika.

Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner

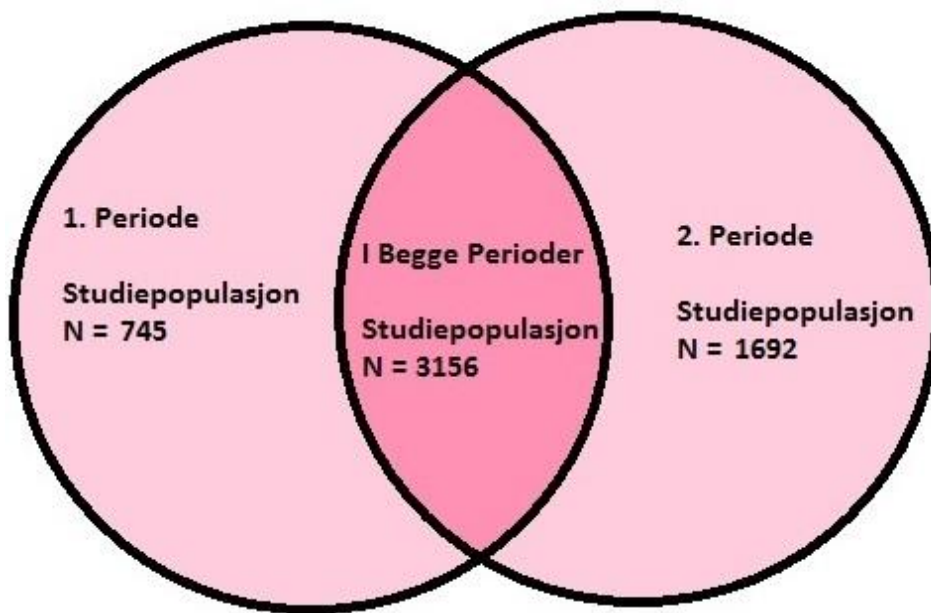
Prevalens:	Andelen pasienter i LAR som løste inn minst en resept på benzodiazepiner eller z-hypnotika i løpet av måleperioden (12 måneder).
DDD (Definerte døgndoser):	Den antatt gjennomsnittlige døgndosen brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne.
Kontinuerlig bruk av substitusjonslegemiddel:	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 GABA-erge legemidler samlet, ble det skilt mellom hypnotika og anxiolytika.

Analyser og datapresentasjon

Resultatene blir presentert som prevalens og mengde oppgitt i DDD per 12 måneder, for GABA-erge legemidler samlet, og anxiolytika 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 GABA-erge legemidler
- Andel som fikk minst én utlevering av både anxiolytika og hypnotika (komedikasjon)
- Mengde GABA-erge legemidler oppgitt i sum DDD per 12 måneder
- Andel storforbrukere



Figur 5: Fordeling av studiepopulasjonen etter seleksjon i de ulike periodene. 1. periode går fra 2008-2009, mens 2. periode går fra 2010-2011.

Etikk

Dette er en farmakoepidemiologisk studie basert på data fra reseptregisteret. Pasientenes identitet er kryptert gjennom et pseudonym, og hensynet til personvern er ivaretatt. I tillegg til eget forskrift er bruken av data fra Reseptregisteret likt andre helseregistre hjemlet i lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger [62]. I tillegg stilles det krav til utlevering av opplysninger med hjemmel i forvaltningsloven [63].

Resultater

Den totale studiepopulasjonen besto av 5593 pasienter fordelt på to måleperioder. Første 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 pasientene var med i begge måleperiodene (Tabell 2). Gjennomsnittsalderen og medianen var rundt 41 år i begge periodene. Menn utgjør ca. 70 % av den totale studiepopulasjonen. Andel av pasienter som fikk ulike ssubstitusjonsmedikamentene er vist i Tabell 2.

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.

Prevalens

I løpet av 1. periode mottok 44 % av individene i studiepopulasjonen minst én utlevering av GABA-erge legemidler. I 2. periode har dette tallet økt til 47 % av studiepopulasjonen, som vist i Tabell 3.

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.

	1. Periode n = 3901 n (%)	2. Periode n = 4848 n (%)
GABA-erge legemidler ^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 anxiolytika og klonazepam d) Fått både hypnotika og anxiolytika etter definisjonene i b og c. *)Statistisk signifikant endring $p < 0,05$.

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 legemidler. 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 legemidler	1171 (44)	548 (46)	1622 (47)	675 (48)

Det var ikke statistisk signifikant forskjell i andelen kvinner og menn som fikk GABA-erge midler mellom 1. periode og 2. periode.

Substitusjonslegemiddel

Tall på utlevering av GABA-erge legemidler til pasientene som bruker ulike substitusjonslegemidlene viser at 40 % av buprenorfinpasientene fikk minst én forskrivning av GABA-erge midler i 1. periode. For 2. periode var dette tallet økt til 43 % (. Metadonpasientene lå noe høyere enn buprenorfinpasientene i begge periodene med 47 % og 51 % av pasientene med minst én utlevering av GABA-erge legemidler i henholdsvis 1. og 2 periode som vist i Tabell 5.

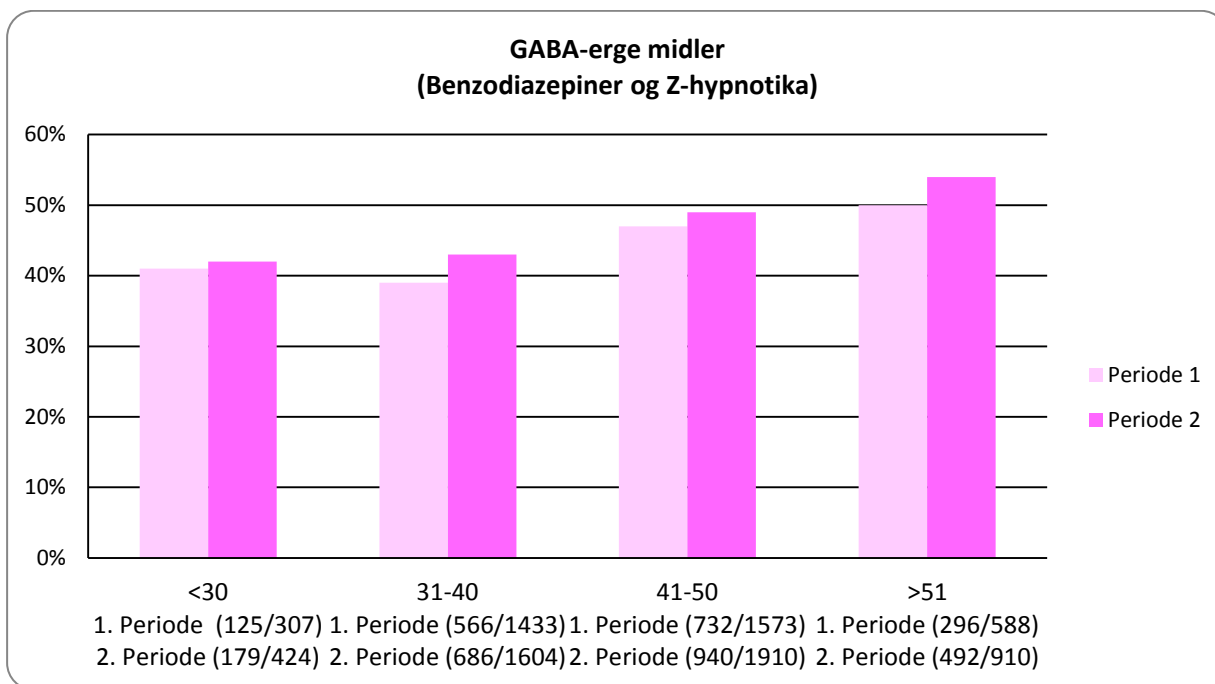
Tabell 5: Antall og andel pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i de ulike periodene som har fått utlevert en eller flere typer benzodiazepin fordelt på type substitusjonslegemiddel og type benzodiazepin.

*)Statistisk signifikant endring $p < 0,05$

	1. Periode			2. Periode	
	Buprenorfin n= 1657 n (%)	Metadon n= 2012 n (%)		Buprenorfin n= 2252 n (%)	Metadon n = 2288 n (%)
GABA-erge legemidler	663 (40)*	948 (47)*	GABA-erge midler	978 (43)*	1161 (51)*

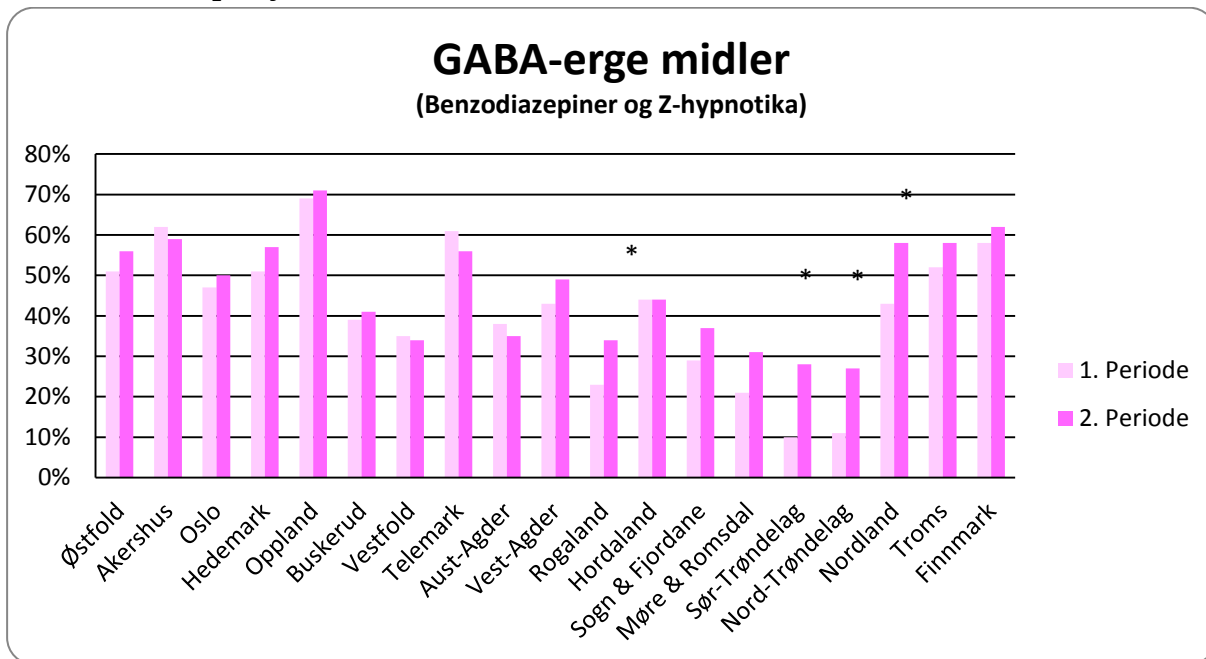
Bruk fordelt på alder

Figur 6 viser prevalensen for bruken av GABA-erge legemidler i ulike aldersgrupper i de to måleperiodene. Det var en gradvis økning i prevalens med økende alder.



Figur 6: Andel (%) av pasienter i LAR som har fått utlevert minst et benzodiazepin eller z-hypnotika i 1. periode og 2. periode fordelt på aldersgrupper.

Bruk fordelt på fylker



Figur 7: 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

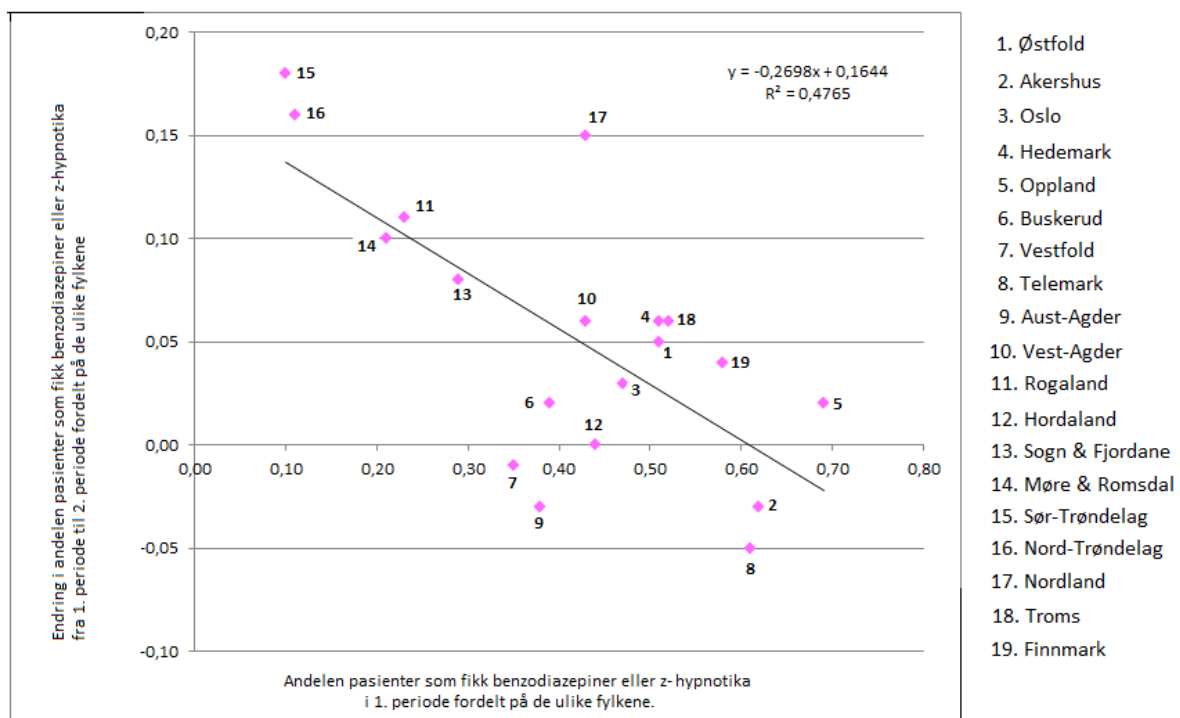
Det var store fylkesvise forskjeller i bruken av GABA-erge midler blant LAR-pasientene (fig.12-14). I første periode lå Trøndelagsfylkene nederst på listen med 10 % og 11 % mot Oppland som hadde en prevalens på 69 %. I den 2. perioden var prevalensen mer lik, men differansen i prevalens mellom Trøndelag og Oppland lå fremdeles i overkant av 40 %.

Tabell 6: 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-koeffisienta (95 % Klb)	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

- a) betaverdien angir verdien for økning etter ligningen "økning i andel = variabel x beta + konstant" (se figur 7)
 b) 95 prosent konfidensintervall

Som vi kan se av Tabell 6 er den eneste signifikante endingen i andelen som fikk GABA-erge legemidler. Derfor kan ikke økningen i andelen pasienter som har fått utlevert GABA-erge legemidler forklares med noen av de øvrige parameterne; kjønn, alder, antall brukere eller valg av substitusjonslegemiddel.



Figur 8: 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 7 og Figur 8 er det fylkene som i utgangspunktet hadde lavest prevalens på bruken av GABA-erge legemidler 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 legemidler.

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

Mengde

Bruk fordelt på legemiddelgruppe

Tabell 7 viser at medianen for mengde utlevert GABA-erge legemidler målt i 12 måneder fra første LAR utlevering var 300 DDD i 1. periode og 313 DDD i 2. periode. Mengde utlevert hypnotika i samme måleperioden var 200 DDD og 220 DDD i henholdsvis 1. og 2. periode. Tilsvarende tall for anxiolytika er 213 DDD i 1. periode og 250 DDD i 2. periode. Gjennomsnittet ligger langt over medianen på samtlige grupper i begge perioder.

Tabell 7: Mengde (DDD per 12 måneder) blant pasienter som får benzodiazepiner i de ulike periodene fordelt på anxiolytika og hypnotika.

1. Periode	n	Gjennomsnitt	Median	Interkvartil-Variasjonsbredde
GABA-erge midler	1 719	566	300	78-740

2. Periode	n	Gjennomsnitt	Median	Interkvartil-Variasjonsbredde
GABA-erge midler	2 297	554	313	75-720

Studiepopulasjonen ble delt opp i to nye grupper: én gruppe med pasienter som er representert i begge periodene (tab. 8) og én for pasienter som kun er representert i den ene perioden (tab. 9). 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.

De som hadde brukt i begge perioder

For pasientene som er representert i begge periodene vil studiepopulasjonen være av lik størrelse og man kan derfor bruke paret t-test for å sammenlikne gjennomsnittsverdien til de ulike gruppene.

Tabell 8: 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	Gjennomsnitt	Median	Interkvartil-Variasjonsbredde
GABA-erge midler	1 142	632	363	116-801

2. Periode	N	Gjennomsnitt	Median	Interkvartil-Variasjonsbredde
GABA-erge midler	1 142	727	500	180-925

- Benzodiazepiner og z-hypnotika
- Hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika
- Benzodiazepin anxiolytika og klonazepam

De som bare hadde brukt i én periode

Tabell 9: 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	Gjennomsnitt	Median	Interkvartil-Variasjonsbredde
GABA-erge legemidler	577	435	150	30-541

2. Periode	N	Gjennomsnitt	Median	Interkvartil-Variasjonsbredde
GABA-erge legemidler	1 155	383	165	38-509

- a) Benzodiazepiner og z-hypnotika
- b) Hypnotiske benzodiazepiner og z-hypnotika
- c) Benzodiazepin anxiolytika og klonazepam

Storforbrukere av GABA-erge midler

Tabell 10: 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

I Tabell 10 ser man at 1/3 av pasientene hadde et høyt forbruk i måleperioden. Av disse pasientene hadde 34 % også fått anxiolytika. Det samme ble sett i andre periode.

Tabell 11: 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

Diskusjon

Hovedfunn

Det var en liten økning i det totale antallet pasienter som fikk minst én utlevering av GABA-erge legemidler. Av det totale antall pasienter i LAR inkludert i denne studien, fikk 44 % av pasientene minst én utlevering av GABA-erge legemidler i 1. periode, mot 47 % i 2. periode.

Andelen kvinner og menn som fikk GABA-erge legemidler er omtrent lik, med prevalens på 43 % og 47 % for menn og 46 % og 48 % for kvinner i henholdsvis 1. og 2. periode. Det var ikke signifikante forskjeller av type GABA-erge legemidler (hypnotika og anxiolytika) mellom kjønnene. Det var en økende prevalens med alder.

De største forandringene fra 1. til 2. måleperiode var i prevalensen i noen fylker. I 1. periode var det stor variasjon i prevalensen i de ulike fylkene med en spredning i andelen pasienter på 10-70 %. I 2. periode lå fylkene med høyest prevalens i 1. periode relativt stabilt, mens fylkene med lavest prevalens viste en moderat økning. Utleveringen av anxiolytika økte mer enn hypnotika i de fleste fylkene. Alle fylker hadde i 2. periode en prevalens på > 20 % for bruk av anxiolytika og > 10 % på bruk av hypnotika.

Ca. 30 % av hypnotikapasientene fikk forskrevet en samlet DDD \geq 400 per år i begge måleperiodene. Av disse fikk ca. 3/4 i tillegg forskrevet anxiolytika. Blant anxiolytika-pasientene med samlet DDD \geq 400 per 12 måneder fant man komedikasjon med hypnotika hos ca. halvparten av pasientene

Bruk av GABA-erge legemidler

Prevalenstillene for bruk av GABA-erge legemidler stemmer godt overens med studien til Bramness og Kornør [13] fra 2007, som fant at 40 % av LAR-pasientene hentet minst én resept på benzodiazepiner i løpet av året. Tallene er også i samsvar med de årlige statusrapportene for LAR i Norge. For 2012 fremkommer det at andelen som rapporterer bruk av benzodiazepiner siste måned er på 42 % på landsbasis, mens kun halvparten (24 %) er forskrevet av lege [38]. For 2006 var disse tallene 33 % rapportert bruk og 16 % forskrevet bruk av benzodiazepiner [56]. Hovedgrunnene til at det kan være såpass stor forskjell mellom rapportert bruk og rapportert forskrivning, er at statusrapporten opererer med bare kun siste måned, men vår studie inkluderer samtlige forskrivninger gjennom hele året, også de pasientene som kun hadde mottatt en enkel forskrivning. Videre baserer statusrapporten seg på rapportering etter journal og hukommelse. 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, hvilket kan bidra til en underrapportering, i Statusrapporten. Mange husker dessuten ikke hva de har tatt (recall bias). Uansett er det ingen tvil om at LAR-pasienter bruker langt mer GABA-erge midler enn befolkningen generelt. Statusrapportdata inkluderer også bruk av ikke forskrevet benzodiazepin, mens denne studien basert på Reseptregisterdata, jo ikke inkluderer illegale benzodiazepiner i estimatene.

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 Kornør studie fra 2007 [13] fant en prevalens på bruk av benzodiazepiner på 38 % for menn og 45 % for kvinner. Det er interessant at vi i vår studie ikke fant noen statistisk signifikant forskjell mellom andel

menn og kvinner som mottar GABA-erge legemidler, når både tidligere forskning og tall fra den generelle befolkningen viser at kvinner oftere får GABA-erge legemidler enn menn.

I vår studie fant vi at det er en økende prevalens for bruk av GABA-erge legemidler 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 [13] og Lavie m.fl. fra 2009 [64]. Dette er også i samsvar med studier utført på den generelle befolkningen i bruk av z-hypnotika [65].

Vår studie avdekker store regionale forskjeller i bruk av GABA-erge legemidler mellom de ulike fylkene med en variasjon i prevalens fra 10 % til 70 % i den første perioden. Det er Trøndelagsfylkene som har hatt den mest restriktive bruken av GABA-erge legemidler, med prevalenser på 10 og 11 % mens Oppland har pekt seg ut i den andre retningen med en prevalens på 69 %. Gjersing m.fl. [27] sin studie fra 2011 blant LAR-pasienter så på organisering, gjennomføring og utfall av programmet ved de ulike regionale sentrene. Her fant de også store variasjoner i prevalensen for bruken av benzodiazepiner med et spenn fra 16 % til 63 %. Deres funn samsvarer godt med våre funn for den samme perioden. De regionale forskjellene vi så i LAR-programmet finnes også til en viss grad i den generelle befolkningen [44]. De fleste fylkene hadde ingen signifikant endring fra 1. periode til 2. periode i andel pasienter som fikk utlevert GABA-erge legemidler. Unntaket var Rogaland, Sør-Trøndelag, Nord-Trøndelag og Nordland med en statistisk signifikant økning. Disse fylkene var i 1. periode blant fylkene med lavest prevalenser og økningen førte til at disse fylkene i 2. periode lå nærmere landsgjennomsnittet på andel brukere av GABA-erge legemidler. 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 man finner en økning i bruken av GABA-erge legemidler fra 1. til 2. periode blant fylkene som har ligget lavest i prevalens, mens høyprevalensfylkene ligger stabilt. Ingen av landets fylker lå i andre periode under 20 % i prevalensen på bruken av anxiolytika. Dette betyr i praksis at minst 1/5 av landets LAR-pasienter, i samtlige regioner, fikk utlevert beroligende legemidler i 2. periode.

Vår studie viste at i begge måleperiodene var andelen pasienter som fikk GABA-erge legemidler høyere med metadon som substitusjonslegemiddel sammenliknet med buprenorfin som substitusjonslegemiddel. Dette er i samsvar med funnene til Bramness og Kornør fra 2007 [13]. Samtidig er det kjent at metadon har mer CNS-dempende effekt enn buprenorfin [1]. Nettopp på grunn av dette kunne man forvente en lavere prevalens i bruk av GABA-erge midler hos metadonpasientene. På en 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, altså på grunn av en seleksjon av personer med mer eller alvorligere komorbid psykiatrisk lidelse i metadongruppen. Dette kan selvsagt også være en av grunnene til skjevfordelingen i bruken av anxiolytika mellom brukere av ulike substitusjonslegemidler. I tillegg til at prevalensen for bruk av GABA-erge legemidler i LAR er svært høy, var også mengden utleverte GABA-erge legemidler målt i DDD stor. I denne studien er bruk ≥ 400 DDD satt som grense for storforbruk, og tilsvarer bruk > 1 DDD/dag. I overkant av 30 % av pasientene som mottok GABA-erge legemidler ble i vår studie definert som storforbrukere. det var stor grad av komedikasjon i gruppen med storforbruk?

Samlet sett viser våre funn at prevalensen i bruken av GABA-erge legemidler totalt sett har økt i LAR etter innføringen av nye nasjonale faglige retningslinjer. Fylkene med lav forskrivning har økt sin forskrivning, mens høyprevalensfylkene har holdt seg stabilt høyt forskrivende. Et politisk ønske om større likhet i behandlingspraksis mellom landets regioner ser ut til å ha blitt en realitet som konsekvens av LAR-forskriften, når det gjelder forskrivning av GABA-erge legemiddel.. Men en økning i andelen pasienter som får GABA-erge legemidler, og ikke minst i mengden de får forskrevet, er klart en utvikling i negativ retning i denne pasientpopulasjonen. Således kan man neppe hevde at utviklingen har gått i riktig retning når det gjelder forskrivning av GABA-erge legemidler for LAR-pasienter.. Gjersing m.fl.[27] 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.[64] 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.[66] 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. Dette peker i retning av at behandlerne i LAR må bestrebe seg ytterligere på å få redusert forskrivning og bruk av GABA-erge legemidler i pasientpopulasjonen. 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 % [57]. Depresjon blant voksne i en generell befolkning er 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 [61]. 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 [67]. Dette tyder på at behovet for adekvat behandling mot psykiatrisk komorbid lidelse i LAR er høyere enn i den generelle befolkningen. I langt de fleste tilfeller er nok andre medikamenter og behandlingstilnæringer bedre alternativ en forskrivning og behandling (ofte langvarig) GABA-erge legemiddel, spesielt i en ALR-populasjon.. Funnene til Gjersing, Lavie og Chen kan kanskje tolkes som at pasientgruppen som får GABA-erge legemidler i utgangspunktet hadde en såpass mye dårligere psykisk helse at deres observasjoner kunne være et resultat av den mer alvorlige psykiatriske sykdommen og ikke nødvendigvis en følge alene av bruken av denne legemiddelgruppen. Ved et forsterket fokus på behandling som; samtalerapi, veiledet nedtrapping av benzodiazepiner og tettere oppfølging av psykiatrisk sykdom med bedre medisiner av komorbid psykiatrisk lidelse med ikke-vanedannende medikamenter, vil man sannsynligvis kunne redusere etterspørselen og behovet for å forskrive GABA-erge legemiddel. Det er nok i et fåtall av tilfellene at langvarig GABA-erg forskrivning er god medisinsk praksis for LAR-pasienter. Langt under 40% av LAR-pasientene bør få slik tilleggs-medisiner, som setter rehabiliteringsprosessen og, i ytterste konsekvens, livene til pasientene i fare. 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 behandling av søvnvansker og angstlidelser for disse individene. I samtlige studier som er utført på

benzodiazepiner har rusmisbruk vært et eksklusjonskriterium og derfor det finnes ikke noen klinisk dokumentasjon på effekt blant denne pasientgruppen [2].

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.[2, 3, 27, 64, 66]. Denne informasjonen i kombinasjon med tilbakemeldinger fra brukerne om euforiske effekter ved samtidig bruk, forsterker vårt behov for å anbefale en restriktiv praksis når det gjelder samtidig forskrivning av opioider og GABA-erge legemidler.

Reduserte forskjeller i behandlingspraksis i et og samme behandlingsprogram bør etterstrebes uten at dette medfører en ukritisk og øket bruk av GABA-erge legemidler. Målet bør være en reduksjon i de aller fleste av landets regioner når det gjelder slik samtidig forskrivning. 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 legemidler 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.

Metodologiske forhold

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. Da rapporteringen fra apotekene skjer fortløpende har man muligheten til å få relativt nye data fra Reseptregisteret, og dermed gjennomføre studier på legemiddelspørsmål som er relevante for øyeblikket [68, 69]. Man kan lett finne insidens og prevalens av legemiddelbruk i den generelle befolkningen eller i undergrupper som her hos LAR pasienter. En annen viktig fordel er at bruk av registerdata er både kostnadsbesparende og tidsbesparende sammenliknet med andre metoder innen helseforskning [68, 69].

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 informasjon fra lege og medisinsjournaler [70]. Pasientene kan eksempelvis ha fått forskrevet et legemiddel, uten å ha inntatt 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 svakhet ved denne rapporten er at man ikke har gjennomført analyser på forskrivere og forskriveradferd. Slike analyser kunne f.eks avdekket hvorvidt den observerte koforskrivningen med

hypnotika og anxiolytika ble foretatt av én og samme lege. Det kunne også vært interessant å se i hvor stor grad det var spesialister eller allmennleger som sto bak forskrivningen av GABA-erge legemidler, samt i hvilken grad det forekom legemiddelshopping.

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. 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 opprettholdt en stabil høy andelen brukere fra 1. til 2. periode. Dette kan tyde på at innføringen av nasjonale retningslinjer har fungert med hensyn til målet om mindre regionale forskjeller. Samtidig har det vært en generell økning i forskrivning av GABA-erge legemiddel, noe som er en praksis som strider mot det rådende kunnskapsgrunnlaget når det gjelder adekvat LAR-behandling.

Det har vært en 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, altså medisiner tilsvarende daglig forbruk hele året. 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 det kan også hende det foreligger misbruk av GABA-erge midler i denne populasjonen eller at det utføres en slags "vedlikeholdsbehandling" også for benzodiazepiner. Veiledet nedtrapping vil være en adekvat tilnærming dersom en LAR-pasient har samtidig benzodiazepinavhengighet. Annen psykisk sykdom bør nok i de aller fleste tilfeller behandles med andre tilnærminger enn en langvarig GABA-erg forskrivning.

Litteraturliste

1. Helsedirektoratet, *Nasjonalt retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet*, Helsedirektoratet, Editor. 2010, Helsedirektoratet.
2. Waal, H. and J.G. Bramness, *Benzodiazepiner til personer med rusmiddelproblemer?* Tidsskr Nor Laegeforen, 2010. **130**(6): p. 610-2.
3. Jones, J.D., S. Mogali, and S.D. Comer, *Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use*. Drug Alcohol Depend, 2012. **125**(1-2): p. 8-18.
4. Walker, B.M. and A. Ettenberg, *Benzodiazepine modulation of opiate reward*. Exp Clin Psychopharmacol, 2001. **9**(2): p. 191-7.
5. Walker, B.M. and A. Ettenberg, *The effects of alprazolam on conditioned place preferences produced by intravenous heroin*. Pharmacol Biochem Behav, 2003. **75**(1): p. 75-80.
6. Walker, B.M. and A. Ettenberg, *Intra-ventral tegmental area heroin-induced place preferences in rats are potentiated by peripherally administered alprazolam*. Pharmacol Biochem Behav, 2005. **82**(3): p. 470-7.
7. Gelkopf, M., et al., *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): p. 63-8.
8. Rooney, S., et al., *Co-abuse of opiates and benzodiazepines*. Ir J Med Sci, 1999. **168**(1): p. 36-41.
9. Specka, M., et al., *Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients*. Hum Psychopharmacol, 2011.
10. Drake, S., et al., *Drug use, HIV risk-taking and psychosocial correlates of benzodiazepine use among methadone maintenance clients*. Drug Alcohol Depend, 1993. **34**(1): p. 67-70.
11. Ross, J., S. Darke, and W. Hall, *Benzodiazepine use among heroin users in Sydney: patterns of use, availability and procurement*. Drug Alcohol Rev, 1996. **15**(3): p. 237-43.
12. Backmund, M., et al., *Co-consumption of benzodiazepines in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients*. J Addict Dis, 2005. **24**(4): p. 17-29.
13. Bramness, J.G. and H. Kornor, *Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway*. Drug Alcohol Depend, 2007. **90**(2-3): p. 203-9.
14. Strøm, H., *Reseptbasert legemiddelregister: Et viktig verktøy for å oppnå detaljert legemiddelstatistikk*. Norsk Epidemiologi, 2004. **14**(1): p. 53-55.
15. Furu, K., *Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD) - new opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway*. Norsk Epidemiologi, 2008. **18**: p. 129-136.
16. Waal, H., et al., *En nasjonal modell for medikamentassistert rehabilitering av opiatmisbrukere*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2001. **121**(19): p. 2301-5.
17. Bramness, J.G., L.C. Bachs, and H. Waal, *Buprenorfin i legemiddelassistert rehabilitering av heroinavhengige*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2002. **122**(25): p. 2452-4.
18. Dole, V.P. and M.E. Nyswander, *Heroin addiction--a metabolic disease*. Arch Intern Med, 1967. **120**(1): p. 19-24.
19. Kornor, H. and H. Waal, *Metadondose, behandlingsvarighet og heroinbruk i medikamentassistert rehabilitering*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2004. **124**(3): p. 332-4.
20. Lauritzen G, W.H., Amundsen A, Arner O., *A Nationwide study of Norwegian drug abusers in treatment: methods and findings*. Nordisk alkohol-og narkotikatidsskrift, 1997. **14**: p. 43-63.

21. Skeie, I., et al., *Changes in somatic disease incidents during opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study*. *BMJ Open*, 2011. **1**(1): p. e000130.
22. Sundin, G., *Stoffmisbrukere må ha særomsorg*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2000. **120**(29): p. 3596.
23. EMCDDA, *Annual report on the stage of drug problems in Europe*. 2011, European Monitoring center for drug and drug addiction (EMCDDA): Lisbon, Portugal.
24. Waal, H. and M. Gossop, *Making sense of differing overdose mortality: contributions to improved understanding of European patterns*. *Eur Addict Res*, 2014. **20**(1): p. 8-15.
25. Gjersing, L., et al., *Dødelige overdoser i Oslo 2006-2008. En helhetlig gjennomgang*. 2011, SERAF, UiO.
26. Waal, H., *Er metadon løsningen?* *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1998. **118**(20): p. 3104.
27. Gjersing, L.W., H Røsislien, J Gossop, M Clausen, T, *Variations in treatment organisation, practies and outcomes within the Norwegian Opioid Maintenance Treatment Program*. *Norsk Epidemiologi* 2011. **21**: p. 113-118.
28. *Forskrift om legemiddelassistert rehabilitering (LAR-forskriften)*. 2009: lovdata.no.
29. Johansson, E., et al., *Terminal elimination plasma half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol (delta 1-THC) in heavy users of marijuana*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1989. **37**: p. 273-277.
30. Omsorgsdepartementet, H.o., *Legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere*, in *I-33/2001* 2001.
31. Omsorgsdepartementet, H.o., *Legemiddelassistert rehabilitering av narkotikamisbrukere – nærmere om inntakskriteriene og unntak fra disse*, in *I-5/2003*. 2003.
32. Kaa, E., *Cannabis plants illicitly grown in Jutland (Denmark)*. *Z.Rechtsmed.*, 1989. **102**: p. 367-375.
33. Johansson, E. and M.M. Halldin, *Urinary excretion half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol-7- oic acid in heavy marijuana users after smoking*. *J.Anal.Toxicol.*, 1989. **13**: p. 218-223.
34. Pearson, S.D., K.O. Ash, and F.M. Urry, *Mechanism of false-negative urine cannabinoid immunoassay screens by Visine eyedrops*. *Clin.Chem.*, 1989. **35**: p. 636-638.
35. Helsetilsynet, *Oppsummering av landsomfattende tilsyn i 2004 med kommunale sosialtjenester til rusmiddelmisbrukere.*, in *Rapport fra Helsetilsynet 4/2005*. 2005: Oslo.
36. Clausen, T., et al., *Mortality among opiate users: opioid maintenance therapy, age and causes of death*. *Addiction*, 2009. **104**(8): p. 1356-62.
37. Clausen, T., K. Anchersen, and H. Waal, *Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study*. *Drug Alcohol Depend*, 2008. **94**(1-3): p. 151-7.
38. Waal, H.B., K. Clausen, T. Håseth, A. Lillevold, P.H. , *SERAF RAPPORT 1/2013*. 2013.
39. legemiddelverk, S., *SPC*.
http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Preparatomtale.aspx?pakningId=9fe7fbfa-a946-4af9-8530-3252ceffcfae#SPCHUMAN_07
40. Sharkey, K.M., et al., *Assessing sleep in opioid dependence: a comparison of subjective ratings, sleep diaries, and home polysomnography in methadone maintenance patients*. *Drug Alcohol Depend*, 2011. **113**(2-3): p. 245-8.
41. Ostvold, C. and M. Topper, *Metadonindusert hjerterytmeforstyrrelse*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2005. **125**(15): p. 2021-2.

42. Mehdi, T., *Benzodiazepines Revisited*. British Journal of Medical Practitioners, 2012. **5**.
43. Folkehelseinstitutt, N. *Fakta om benzodiazepiner*. 2012.
44. Chait, L.D., R.L. Corwin, and C.E. Johanson, *A cumulative dosing procedure for administering marijuana smoke to humans*. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 1988. **29**: p. 553-557.
45. Lexicomp, *LexiComp*. 2012.
46. Rang, H.P.D., M.M. Ritter, J.M. Moore, P.K. , *Pharmacology*. Fifth ed. 2003: Elsevier.
47. Walker, R.W., C. , *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Fourth ed. 2008: Elsevier.
48. Mellingsæter, T.C., J.G. Bramness, and L. Slordal, *Er z-hypnotika bedre og tryggere sovemedisiner enn benzodiazepiner?* Tidsskr Nor Lægeforen, 2006. **126**(22): p. 2954-6.
49. Chouinard, G., *The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs*. J Psychiatry Neurosci, 2006. **31**(3): p. 168-76.
50. Bramness, J.G., S. Skurtveit, and J. Morland, *Clinical impairment of benzodiazepines--relation between benzodiazepine concentrations and impairment in apprehended drivers*. Drug Alcohol Depend, 2002. **68**(2): p. 131-41.
51. O'Brien C, P., *Benzodiazepine use, abuse, and dependence*. J Clin Psychiatry, 2005. **66 Suppl 2**: p. 28-33.
52. Legemiddelverk, S. *Terapianbefaling: Bruk av opioider ved langvarige, non-maligne smertetilstander - en oppdatering*. 2008 [cited 2013 18.05].
53. Mellbye, A., et al., *Concomitant medication among persistent opioid users with chronic non-malignant pain*. Acta Anaesthesiol Scand, 2012. **56**(10): p. 1267-76.
54. Skurtveit, S., et al., *Benzodiazepines predict use of opioids--a follow-up study of 17,074 men and women*. Pain Med, 2010. **11**(6): p. 805-14.
55. Longo, L.P. and B. Johnson, *Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives*. Am Fam Physician, 2000. **61**(7): p. 2121-8.
56. Waal, H.C., T. Aamodt, C. Lillevold, P.H. , *SERAF Rapport 1/2006*. 2006.
57. Landheim, A.S.B., K. Vaglum, P., *Samensatte problemer og separate systemer - Psykiske lidelser blant rusmisbrukere til behandling i russektoren*. Norsk Epidemiologi, 2002. **12**: p. 309-318.
58. Helsedirektoratet, *Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med samtidig ruslidelse og psykisk lidelse – ROP-lidelser*, Helsedepartementet, Editor. 2011, Helsedirektoratet: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-personer-med-rop-lidelser/Sider/default.aspx>.
59. Bramness, J.C., T. Ravndal, E. Waal, H. , *SERAF rapport 2/2012*. 2012.
60. Fulton, H.B., S. MacIsaac, C. Stewart, S, *The relationship between self-reported substance use and psychiatric symptoms in low-threshold methadone maintenance treatment clients*. Harm reduction Journal 2011. **8**: p. 18.
61. Hartz, I.B., J. Skurtveit, S, *Prescription of antidepressants to patients on opioid maintenance therapy - a pharmacoepidemiological study*. Norsk Epidemiologi, 2011. **21**: p. 77-83.
62. *Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven)*. 2001: lovdata.no.
63. Mason, A.P. and A.J. McBay, *Ethanol, marijuana, and other drug use in 600 drivers killed in single-vehicle crashes in North Carolina, 1978-1981*. J.Forensic Sci., 1984. **29**: p. 987-1026.

64. Lavie, E.F., M Denis, C. Auriacombe, M, *Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment: Correlates of use, abuse and dependence*. Drug and Alcohol Dependence 2009. **99**(2009): p. 338-344.
65. Berg, C., et al., *Z-hypnotika - sovemidlene som dominerer markedet i Norge*. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift, 2011. **4**: p. 20-23.
66. Chen, K.W., et al., *Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program*. BMC Psychiatry, 2011. **11**: p. 90.
67. Karlstad, O., et al., *Prescribing of Drugs for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Opioid Maintenance Treatment Patients in Norway*. Eur Addict Res, 2013. **20**(2): p. 59-65.
68. Hallas, J., *Current opportunities and challenges*. Norwegian Journal of Epidemiology, 2001. **11**: p. 7-12.
69. Hallas, J.S., HT., *Farmakoepidemiologi*. Ugeskrift for Læger, 2006. **167**: p. 2186-90.
70. Furu, K., et al., *The Nordic countries as a cohort for pharmacoepidemiological research*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2010. **106**(2): p. 86-94.