

Varierende forskrivning av opioider til norske kreftpasienter

Sammendrag

Bakgrunn. Vi ville se nærmere på fylkesvis forskrivning av de opioidene som benyttes mest til kreftpasienter. I tillegg ville vi undersøke bruken av refusjonsparagrafen 5-22 kfr. § 9 pkt. 9 (fra 3.3. 2008 refusjonskode -90 krf. § 2), og ordinasjoner av paracetamol-kodein-kombinasjoner til denne pasientgruppen.

Materiale og metode. Vi hentet data fra Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister. Alle ordinasjoner av Dolcontin og Morfin, OxyContin og OxyNorm samt Durogesic depotplaster i perioden 1.1. 2004–31.8. 2005 ble registrert. Alle ordinasjoner av paracetamol-kodein-kombinasjoner der § 5-22 kfr. § 9 pkt. 9 var påført resepten, ble hentet ut i samme periode. SPSS ble brukt til analyser.

Resultater. Totalt ble 5 675 038 definerte døgndoser (DDD) forskrevet av de sterke opioidene fordelt på 20 797 pasienter. Av dette ble 2 610 460 DDD (46 %) forskrevet til gruppen vi inkluderte som kreftpasienter. Fylket med mest forskrivning bruker 2,83 ganger så mye opioider som fylket med minst forbruk. Bruken av § 5-22 kfr. § 9 pkt. 9 tyder på at sterke opioider kanskje forskrives like ofte til pasienter uten kreft som til dem med kreft. Kodeinpreparater brukes mye til kreftpasienter.

Fortolkning. Variasjonen av forskrivning av opioider til landets kreftpasienter er betydelig. Det kan virke som om kunnskapen om § 5-22 kfr. § 9 pkt. 9 er begrenset. Bevisstgjøring om smertelindrende behandling er nødvendig for at alle skal få et like godt behandlingstilbud.

Anders Storhaug Olsen

astorol@mailbox.uit.no
Det medisinske fakultet
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø

Stig Ottesen

Avdeling for lindrende behandling
Kreftseniteret
Ullevål universitetssykehus

Selv om kreftpasienter lever lenger og bedre, vil omtrent halvparten i dag ikke kunne kureres for sykdommen (1). For denne gruppen er god lindrende (palliativ) behandling i livets slutfase viktig.

Smarter er rapportert hos 20–50 % av kreftpasienter ved diagnosetidspunktet, og tallet øker til 75 % ved fremskredet kreftsykdom (2). Smertetrappen, som ble introdusert av WHO i 1986, er en enkel veileder i behandling av kreftsmarter fra tidlig til sen fase (3). De sterke opioidene er grunnpilaren i smertebehandling av kreftpasienter. Disse introduseres på smertetrappens tredje trinn.

Som et verktøy for å sammenlikne forbruk av legemidler har WHO beregnet definerte døgndoser (DDD) for flere medikamenter (4). En definert døgndose er den mengden av et medikament som normalt blir forskrevet for bruk i løpet av ett døgn. Morfinforbruk i DDD per million innbyggere er brukt som en indikator på hvor god smertebehandling av kreftpasienter er i ulike land (5). Forbruket av opioider varierer svært mye internasjonalt (6).

Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret) ved Folkehelseinstituttet ble opprettet 1.1. 2004 (7). Registeret gir pålitelige tall for utlevering av reseptpliktige legemidler uavhengig av refusjonsordning. Vi har sett nærmere på forskjeller i fylkesvis forskrivning av opioidene som vanligvis blir ordinert til kreftpasienter ved peroral og transdermal administrering. I tillegg har vi undersøkt i hvilken grad leger ved forskrivning benytter seg av § 5-22 kfr. § 9 pkt. 9, paragrafen i Folketryktdoven som gir kreftpasienter i uhelbredelig fase fullt bidrag for blant annet disse legemidlene (fra 3.3. 2008 refusjonskode -90 i blåreseptordningens § 2) (8). Vi belyser også forskrivning av kodein-kombinasjoner til kreftpasienter, indikert ved at forskrivningen var gjort på § 5-22 kfr. § 9 pkt. 9.

Materiale og metode

Informasjon fra Reseptregisteret gir detaljopplysninger om legemidler utlevert fra alle

norske apotek. Inneholder en resept for forskrivning av to eller flere medikamenter, lagres resepten som to eller flere ordinasjoner. Registeret gir ikke informasjon om salg av legemidler fra apotek til sykehus og andre institusjoner. Reseptregisteret inneholder informasjon om pasientens kjønn, alder, bosted, forskrivers spesialitet, apotek, dato for utlevering og detaljert informasjon om legemidlet som er utlevert. Er en refusjonsparagraf brukt, registreres dette.

Vi hentet to datamaterialer fra Reseptregisteret fra perioden 1.1. 2004–31.8. 2005. Det første materialet er ordinasjoner av sterke opioider, det vil si Dolcontin og Morfin (N02AA01 Morfin), OxyContin og OxyNorm (N02AA05 Oksykodon) og Durogesic depotplaster (N02AB03 Fentanyl). Vi opererer med en undergruppe i dette materialet, kalt «kreftpasienter», hvor inklusjonskriteriet er at pasientene har fått én eller flere ordinasjoner på § 5-22 kfr. § 9 pkt. 9 i perioden. Det andre materialet er ordinasjoner av kodeinpreparater der § 5-22 kfr. § 9 pkt. 9 er påført resepten. Fylkesvise befolkningstall per 1.1. 2005 ble hentet fra Statistisk sentralbyrå (9).

SPSS versjon 15.0 ble brukt til analyser. Ut ifra pasientenes bosted, splittet vi filene fylkesvis og regnet ut sum av DDD for alle ordinasjonene medikamentvis.

Resultater

Vi hentet ut 216 059 ordinasjoner for perioden 1.1. 2004–31.8. 2005 som inneholdt Dolcontin og OxyContin depottabletter, Durogesic depotplaster, samt de hurtigvirkende opioidene Morfin og OxyNorm. Disse ordinasjonene er fordelt på 20 797 pasienter nasjonalt. Tabell 1 viser fylkesvis forskrevne DDD for hvert opioid og summen av DDD for alle opioidene. Fordi det er forskjellig befolkningstall i landets fylker, er ikke forskrevne antall DDD sammenliknbare. Figur 1 viser DDD/døgn/1 000 innbyggere fylkes-

Hovedbudskap

- Forskrivning av sterke opioider til kreftpasienter varierer betydelig mellom fylkene
- Mye tyder på at kunnskapen om og bruken av refusjonsparagraf er mangelfull
- Det er viktig å øke legers kunnskap om smertebehandling av kreftpasienter

Tabell 1 Fylkesvis oversikt over forskrivning av sterke opioider i DDD, enkeltvis og totalt i perioden 1.1. 2004–31.8. 2005

	Befolkning	OxyContin	Durogesic	Dolcontin	OxyNorm	Morfin	Totalt DDD
Østfold	258 542	53 170	114 257	260 257	7 724	20 037	455 445
Akershus	494 218	97 389	137 238	209 398	15 600	14 831	474 456
Oslo	529 846	151 153	108 965	433 247	24 090	14 375	731 830
Hedmark	188 376	32 977	69 345	49 332	8 454	4 957	165 065
Oppland	183 174	56 976	72 252	68 423	13 109	7 444	218 204
Buskerud	243 491	58 655	90 147	247 869	11 067	8 373	416 111
Vestfold	220 736	73 443	150 872	120 849	12 101	20 096	377 361
Telemark	166 289	48 913	73 991	102 915	9 299	17 144	252 262
Aust-Agder	103 596	17 809	45 324	58 267	5 407	3 888	130 695
Vest-Agder	161 276	45 574	69 600	95 494	9 981	10 433	231 082
Rogaland	393 104	200 664	130 320	89 167	48 379	17 169	485 699
Hordaland	448 343	104 977	98 063	121 042	30 616	11 807	366 505
Sogn og Fjordane	107 032	25 825	17 400	15 090	5 543	2 486	66 344
Møre og Romsdal	244 689	84 541	41 166	86 097	12 795	5 955	230 554
Sør-Trøndelag	272 567	49 378	51 663	329 579	8 970	21 952	461 542
Nord-Trøndelag	128 444	28 213	36 452	82 081	5 782	5 295	157 823
Nordland	236 825	74 156	69 480	129 380	12 286	5 047	290 349
Troms	152 741	22 286	44 312	39 817	4 878	1 574	112 867
Finnmark	73 074	8 608	15 743	22 352	1 764	2 130	50 597
Fylke «Missing»			255				255
Hele landet	4 606 363	1 234 707	1 436 845	2 560 656	247 845	194 993	5 675 046

vis beregnet ut i fra summen av DDD for alle opioidene fra tabell 1. Tabell 2 viser fordeling av antall kreftpasienter fylkesvis som hadde fått én eller flere ordinasjoner av opioid på § 5-22 kfr. § 9. pkt. 9 og den fyl-

kesvise forskrivningen av opioidene til disse pasientene, hvert opioid enkeltvis og i sum som DDD. Videre viser tabellen fylkesvis gjennomsnittlig DDD/kreftpasient. Kreftpasientene fikk forskrevet 46 % av det totale

antall DDD av sterke opioider. Forbruket viser en forskjellsfaktor på 2, 23 fra fylket med minst til fylket med mest forskrivning.

16 078 (77,3 %) av alle pasientene i hele materialet fikk flere enn én ordinasjon med

Tabell 2 Antall kreftpasienter som fikk én eller flere ordinasjoner av sterke opioider på § 5-22 kfr. § 9 pkt 9, fylkesvis, som DDD enkeltvis og totalt, og fylkesvis gjennomsnittlig forskrevet DDD/kreftpasient for perioden 1.1. 2004–31.8. 2005

	Antall kreftpasienter	OxyContin	Durogesic	Dolcontin	OxyNorm	Morfin	Totalt	Gjennomsnitt DDD/kreftpasient
Østfold	669	24 965	80 490	97 564	6 780	16 914	226 713	339
Akershus	956	52 497	82 848	47 685	11 981	8 127	203 138	212
Oslo	931	90 509	58 677	70 851	18 232	11 442	249 711	268
Hedmark	572	25 937	49 118	31 269	7 486	3 607	117 417	205
Oppland	505	39 680	52 508	22 015	10 533	2 132	126 868	251
Buskerud	546	36 146	59 783	52 816	8 485	5 116	162 346	297
Vestfold	682	40 173	98 025	43 381	8 195	11 008	200 782	294
Telemark	527	22 290	49 725	29 504	6 244	9 131	116 894	222
Aust-Agder	279	11 164	33 398	20 316	4 896	2 646	72 420	260
Vest-Agder	446	22 616	38 558	41 115	6 326	7 194	115 809	260
Rogaland	973	96 846	78 713	27 940	32 249	12 302	248 050	255
Hordaland	874	50 852	69 260	34 862	23 856	10 686	189 516	217
Sogn og Fjordane	238	14 494	14 693	3 361	3 286	446	36 280	152
Møre og Romsdal	496	50 318	25 290	24 726	9 125	4 377	113 836	230
Sør-Trøndelag	559	34 580	27 848	64 599	7 098	8 432	142 557	255
Nord-Trøndelag	265	21 964	14 903	8 472	4 429	973	50 741	191
Nordland	557	57 625	48 510	21 386	8 838	2 997	139 356	250
Troms	253	16 989	37 395	13 039	4 295	1 548	73 266	290
Finnmark	128	3 695	11 288	7 817	584	1 376	24 760	193
Hele landet	10 456	713 340	931 030	662 718	182 918	120 454	2 610 460	250

sterke opioider i perioden. 585 (3,6%) av disse pasientene fikk utskrevet sterke opioider uten refusjonsparagraf etter at de tidligere i registreringsperioden hadde fått en resept der § 5-22 kfr. § 9 pkt. 9 var påført.

Våre data viser fylkesvis variasjon av alle ordinasjoner av legemidler som inneholder kodein forskrevet på § 5-22 kfr. § 9. pkt. 9 i perioden 1.1. 2004–31.8. 2005. Totalt består materialet av 28 372 ordinasjoner, 757 203 DDD, fordelt på 8 466 pasienter. Dette gir et gjennomsnitt på 89,5 DDD/kreftpasient.

Diskusjon

Kompetanse i smertebehandling, organisering av behandlingstilbudet og tilgjengelighet av effektive analgetika er tre grunnleggende forutsetninger for at kreftpasienter skal få tilfredsstillende smertelindring.

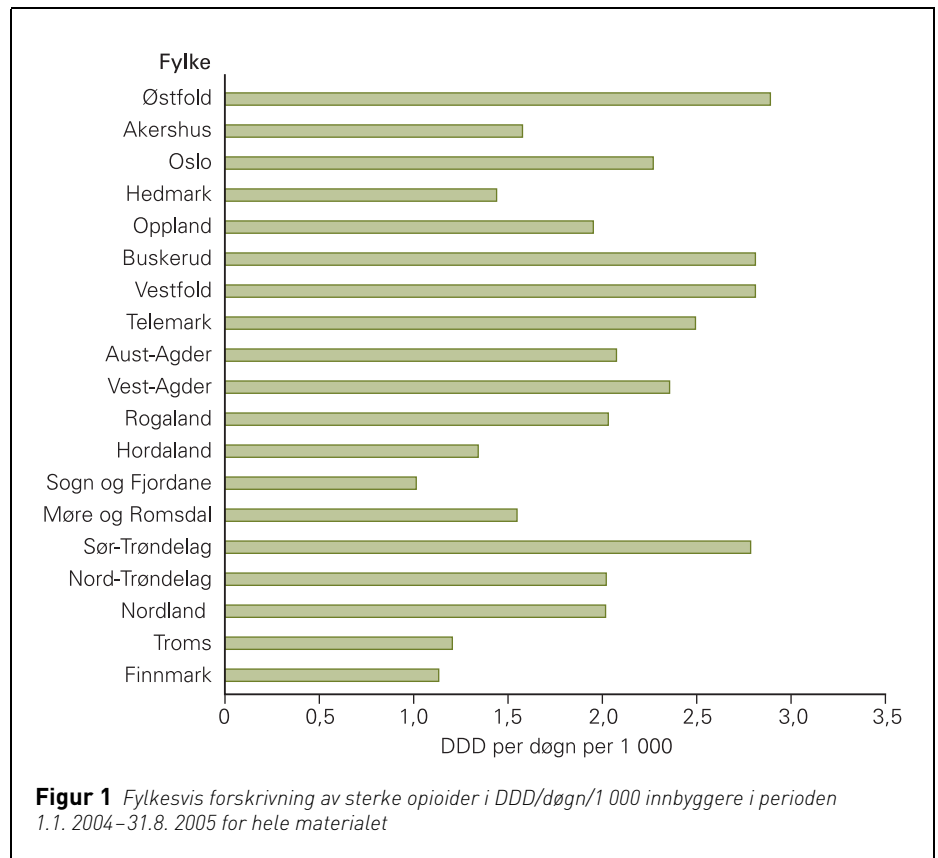
Tilgjengeligheten av analgetika til kreftpasienter burde formelt sett være uproblematisk i Norge. Pasienter med uhelbredelig kreft får dessuten fullt bidrag til analgetika og annen lindrende medikasjon dersom legen påfører resepten refusjonspunkt, en stor kontrast til mange andre land der bruk av sterke opioider nærmest er tabubelagt (6).

I 2003 ga tall fra Folkehelseinstituttet en indikasjon på at bruken av sterke opioider, omregnet i morfinekvivalenter, varierte med en faktor på ca. 2,5 fra fylket som brukte minst til det fylket som brukte mest (Stig Ottesen, personlig meddelelse). Før vi fikk Reseptregisteret, var det imidlertid mange usikkerhetsmomenter rundt slike tall.

Bruk av sterke opioider og refusjonsparagrafen

I 2002 utga Statens legemiddelverk en terapianbefaling om bruk av sterke opioider ved behandling av langvarige, ikke-maligne smertetilstander (10). Selv om dette ga faglig grunnlag for bruk av narkotiske legemidler til pasienter som ikke har kreft, er kreftpasienter i Norge «storforbrukerne» av sterke opioider. Det er fortsatt ikke blitt vanlig å forskrive disse midlene til pasienter uten kreft, kanskje med unntak av fentanylplaster (smertepaster) i noen behandlingsmiljøer. Våre data fra Reseptregisteret viser at flertallet ordinasjoner av sterke opioider ble gjort uten bruk av refusjonsparagraf. Dette gjelder ifølge våre data ikke bare fentanylplaster, men også morfin og oksykodon.

Inklusjonskriteriet til bruk av refusjonsparagraf er at sykdommen ikke lenger kan helbredes (8). Det betyr ikke at leveutsiktene er svært korte. Erfaringsmessig forskrives relativt lite sterke opioider i kurativ fase. Vi antar derfor at det høye antall forskrivning av sterke opioider uten refusjonsparagraf ikke inkluderer så mange pasienter i denne fasen, men at leger ofte unnlater å bruke refusjonsparagraf til syke i palliativ fase. Hvis dette er riktig, er det alvorlig fordi pasienter med kreft i denne fasen ikke har fått det bidrag fra trygden som de har krav på. Kobling av dataene fra Reseptregisteret til



Figur 1 Fylkesvis forskrivning av sterke opioider i DDD/døgn/1 000 innbyggere i perioden 1.1. 2004–31.8. 2005 for hele materialet

Kreftregisteret ville gjort det mulig å dokumentere påstanden.

Likevel, resultatene våre viser at ca. 3,6% av pasientene som hadde fått flere enn én resept i perioden, hadde fått opioider uten at refusjonsparagraf var påført, til tross for at de tidligere i perioden hadde fått forskrevet sterke opioider med full refusjon. Dette tyder på at slik unnlattelse ikke er uvanlig.

I 1.1. 2008 kom en viktig endring i blåreseptforskriften. Legemidler nødvendige for lindrende behandling i livets slutfase ble lagt under et nytt punkt 47 – kfr. § 9, som erstatning for § 5-22 kfr. § 9 pkt. 9. Fra 3.3. 2008 ble dette punkt 47 hetende refusjonskode -90 krf. § 2 fordi sykdomspunktene i blåreseptforskriften ble erstattet av refusjonskoder basert på kodeverkene ICPC-2 og ICD-10. Håpet er at disse endringene vil forenkle forskrivningsrutinene og muligheten for å studere forskrivningsmønstre.

Fylkesvise variasjoner

Resultatene viste store fylkesvise variasjoner i forskrivning av sterke opioider. Våre data viser at i det fylket der det forskrives mest sterke opioider, forskrives 2,83 ganger så mange DDD/døgn/1000 innbyggere som i det fylket der det forskrives minst. Mulige feilkilder gjør at forskjellen kanskje ikke er så stor likevel. Alle tall fra Oslo er for lave i og med at data fra apoteket ved Radiumhospitalet mangler for åtte av de 20 månedene. Vi har i vår studie valgt ikke å justere for ulike alderssammensetning i fylkene, for pasienters flytting eller for uthenting av resepter i

fylker der de ikke er bosatt. Forskjeller i kreftinsidens og prevalens i Norges fylker, 2,8–4,0% (1), kan også tenkes å ha en innvirkning på forbruket. At noen fylker er mer urbanisert enn andre, at det kan være stor avstand til forskrivende lege, onkologisk avdeling eller smerteklinikk i grisgrendte strøk, at det kan forekomme tilfeldige variasjoner i holdninger til bruk av opioider, av og til «opiofobi», varierende moter, trender og rutiner hos forskrivende leger, kan også spille en rolle. Det er viktig å huske at individuell tilnærming, god kontinuitet, evaluering av effekt og bivirkninger ved opioidbruk kan bety vel så mye for kvaliteten som mengden opioid som brukes.

Manglende bevisstgjøring omkring kreftpasienters behov kan også spille en viktig rolle. Ved Bærum sykehus ble utlevering av sterke opioider fra apotek til sykehusets avdelinger registrert for årene 1983–90 (11). Omregnet i morfinekvivalenter var det en 12-dobling av utlevering av morfin per pasient i disse årene, sannsynligvis som resultat av en bevisstgjøringsprosess om kreftpasienters behov for bedre smertelindring. Det er ikke usannsynlig at mange behandlingsmiljøer i Norge ennå ikke har gjennomgått en tilsvarende bevisstgjøringsprosess.

Tallene fra reseptregisteret viser at opioide forskrives i ulik grad til kreftpasienter i landets fylker. I flere fylker er fentanylplaster «favorittopioidet», mens forbruket av perorale sterke opioider fordelte seg omtrent likt mellom morfin og oksykodon. Det var imidlertid bemerkelsesverdig store forskjeller

ler i type opioid som ble forskrevet til kreftpasientene sett i sammenheng med hele materialet. Mens Dolcontin ble desidert mest forskrevet totalt sett, var Durogesic og OxyContin mer forskrevet enn Dolcontin til kreftpasientene. I vår relativt tidlige registreringsperiode var det en tendens til at oksykodon (OxyContin og OxyNorm) var i ferd med å bli det mest brukte sterke perorale opioid i landet. Nyere data viser at denne tendensen gradvis blir tydeligere (12), til tross for at en nyere utredning fra Kunnskapssenteret konkluderer med at morfin bør være gullstandard (13).

Legemidler med kodein

Det diskuteres om trinn 2 på WHO's smertetrapp er overflødig (14). På dette trinnet brukes ofte en kombinasjon av paracetamol og kodein. Kodein metaboliseres til morfin og kan derfor ev. erstattes med en lav dose morfin fra trinn 3. Til tross for dette viser våre data at det ofte forskrives legemidler med kodein til norske kreftpasienter. Dette kan ha ulike årsaker. Leger er vant til å bruke paracetamol-kodein-kombinasjoner til pasienter uten kreft. Pasienter tror at de er mindre farlige enn sterke opioider, og det gir noen pasienter inntrykk av ikke å være så syke.

Sykehus versus kommunehelsetjenesten

Kreftpasienter i palliativ fase tilbringer mye av den siste levetiden i sykehus. Våre data fra Reseptregisteret registrerer opioider utlevert fra apotek ved eller etter utskrivning fra sykehus og utgjør sannsynligvis en relativt liten del av totalt opioidforbruk. Likevel mener vi at våre data gjenspeiler totalsituasjonen av rutinene i opioidbruk, også mens pasienten er innlagt i sykehus der behandling

med sterke opioider ofte startes. Vi har veldig god tilgang på analgetika til norske kreftpasienter. Vår undersøkelse gir gode holdepunkter for at dette potensialet er ujevnt og sannsynligvis for dårlig utnyttet, og kan medvirke til at kreftpasienten ofte ikke får god nok smertebehandling.

Fremtidige undersøkelser

Reseptregisteret gir en unik mulighet til å undersøke forskrivning av legemidler i Norge. Ved å koble data fra Reseptregisteret med Kreftregisteret vil det være mulig å nansere og kvalitetssikre opplysninger ytterligere. For eksempel vil det være mulig å skaffe mer detaljerte demografiske pasientdata med blant annet kreftdiagnoser som kan knyttes pseudonymt opp mot forskrivende lege og spesialitet. Ønsket er ikke å kåre «flinke leger, kommuner og fylker», men bruke opplysningene som ledd i en nødvendig bevisstgjøringsprosess med bedre smertelindring som mål.

Konklusjon

Dataene våre viser at det er fylkesvise forskjeller i forskrivning av opioider til norske kreftpasienter. Det er også indikasjoner på at bruk av refusjonsparagraf kan være mangelfull. Forskrivning av kodeinpreparater til kreftpasienter er utbredt. Økt bevisstgjøring om smertebehandling av kreftpasienter er viktig for at alle kreftpasienter i Norge skal få like god behandling.

Oppgitte interessekonflikter: Stig Ottesen mottok i 2005 reisestøtte til verdenskongressen i IASP (Verdens smerteforening) i Sydney i Australia av legemiddelfirmaet Mundipharma. Anders Storhaug Olsen har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Cancer in Norway 2005. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence. Oslo: Kreftregisteret, 2005.
2. Twycross R. Cancer pain syndromes I: Sykes N, Fallon MT, Patt RB, red. Clinical pain management – cancer pain. London: Arnold, 2003: 3.
3. World Health Organisation. Cancer pain relief. Genève: WHO, 1996. Modifisert: Borchgrevink PC, Klepstad P, Kongsgaard UE et al. Bruk av opioider mot sterke kreftrelaterte smerter. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 337–8.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atcddd/ (11.9.2007).
5. Looking forward to cancer pain relief for all. International Consensus on the Management of Cancer Pain. WHO collaborating Centre for Palliative Cancer Care, Oxford, UK. Oxford: CBC, 1997: 11.
6. International Narcotics Control Board. Table XI Average daily consumption of defined daily doses per million inhabitants, 1997–2001. New York: INCB, 2002.
7. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Norsk reseptbasert legemiddelregister. www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,3791:1:0:0:::0:0 (11.9.2007).
8. Lov om folketrygd. LOV-2007–06–15–25.
9. Statistisk sentralbyrå. http://statbank.ssb.no/statistikkbanken/Default_FR.asp?PXSid=0&nvl=true&PLanguage=0&tilside=selectvarval/define.asp&Tabellid=03026 (1.5.2008).
10. Terapianbefaling: Bruk av opioider ved langvarige, non-maligne smertetilstander. Statens legemiddelverk publikasjon 2002: 3. Oslo: Statens legemiddelverk, 2002.
11. Ottesen S. Underbehandles kreftsmarter? Tidsskr Nor Lægeforen 1992; 112: 1814–6.
12. Farmastat 2007. www.farmastat.no. (11.9.2007).
13. Lindring av smerter hos kreftpasienter. Rapport nr. 9–2005. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter, 2005.
14. Terapianbefaling: Palliativ behandling på sykehus og i hjemmet. Statens legemiddelverk publikasjon 2001: 2. Oslo: Statens legemiddelverk, 2001: 6.

Manuskriptet ble mottatt 11.9. 2007 og godkjent 28.3. 2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.