

Pasientar med akutt forgifting med reseptbelagte legemiddel ved Legevakta i Oslo



Ei prosjektoppgåve av

Marit Mæhle Grimsrud

Kull H10

Rettleiarar

Dette er ein obligatorisk prosjektoppgåve på profesjonsstudiet i medisin ved UiO. Rettleiarane mine er Odd Martin Vallersnes, spesialist i allmenntmedisin, PhD-stipendiat og skiftleiar ved Allmennlegevakta i Oslo, og Mette Brekke, spesialist i allmenntmedisin og professor i allmenntmedisin ved UiO.

Innhald

INNLEIING	5
Målet med oppgåva.....	6
BAKGRUNN.....	7
Rusmiddelbruk i Noreg.....	7
Reseptbelagte legemiddel	7
Vanedannande legemiddel	8
Fakta om nokre av dei ulike reseptbelagte rusmidla.....	8
<i>Benzodiazepin og Z-hypnotika</i>	8
<i>Opioid</i>	8
<i>Sentralstimulerande middel</i>	9
METODE.....	10
Setting: Allmennlegevakta i Oslo	10
Inklusjon	10
Innsamling av data	10
Manglande data.....	11
Dataanalyse	12
Statistikk	12
Datasikkerheit og personvern.....	13
Etikk.....	13
RESULTAT	14
Fordeling på dei ulike legemiddelgruppene.....	14
Overlapping med andre reseptbelagte legemiddel	14
Vitalparametre i dei ulike gruppene reseptbelagte legemiddel	15
Symptom og teikn i dei ulike gruppene reseptbelagte legemiddel.....	17
Overlapping med illegale opioid.....	18
Symptom og kliniske teikn for kombinasjonane av opioid.....	19
Overlapping mellom benzodiazepin og opioid	20
Symptom og kliniske teikn for kombinasjonane med benzodiazepin og opioid.....	22
DISKUSJON.....	23
Reseptbelagte rusmiddel	23
Vitalparametre, symptom og kliniske teikn for reseptbelagte rusmiddelforgiftingar	23
Benzodiazepin i kombinasjon med andre stoff	24

Kombinasjonen reseptbelagte legemiddel og heroin	24
Kombinasjonen benzodiazepin og opioid	25
Begrensingar	26
Konklusjon.....	28

Abstract

Background: Acute poisonings with prescription drugs is a growing problem. This study aims to describe the poisonings that come in to the Oslo accident and emergency outpatient clinic (OAEOC) with poisonings with prescription drugs; the most common combinations of drugs taken, the clinical features of the patients, and other characteristics of the patients such as gender and age.

Method: Observational study. All patients presented at the OAEOC with acute poisonings between October 2013 to 2015 were included in the study, and variables were registered from the patients' files. The variables included were toxic agents taken, age, gender, ethanol use, vital parameters, clinical features and method of arrival and discharge at the OAEOC including length of stay.

Results: There were 2218 cases of poisonings over the 18 months in the study, and 36,9% of these were with one or more prescription drug. There were 23,3 % women in total and the median age was 37. The most commonly taken prescription drug was benzodiazepines (85%), followed by prescription opioids and methylphenidate. The vital parameters for the different groups are overall relatively similar, but it seems that the benzodiazepine and opioid users are in a worse clinical condition, mainly based on their low Glasgow Coma Scale scores and the high frequency of arriving by ambulance. There are also differences between the number of patients who have used alcohol in addition to drugs, and it seems like opioid users are less likely to drink alcohol.

Conclusion: Use of benzodiazepines seems to be the largest problem when it comes to acute poisonings. Between the different groups of prescription drugs there were relatively small variations in vital parameters, but it seems that the users of benzodiazepines and prescription opioids were in a worse clinical condition than the rest of the patients.

INNLEIING

Målet med oppgåva

Målet med denne oppgåva er å skildre kva som kjenneteiknar pasientane som kjem inn med forgifting med reseptbelagte legemiddel på Allmenlegevakta i Oslo.

I oppgåva ønsker eg å sjå på kva for reseptbelagte legemiddel pasientane har tatt, korleis dei har kombinert dei, og korleis dei er kombinert med andre illegale rusmiddel. Eg vil prøve å lage eit bilete av kven pasientane med reseptbelagte legemiddelforgiftingar er ved å bruke data om alder og kjønn, og i tillegg skildre pasientanes kliniske tilstand ved å sjå på vitalparametra som er registrerte i datasettet. I skildringa av den kliniske tilstanden vil eg dele dei i ulike undergrupper basert på kva for legemiddel dei har bruka, og dermed kunne sjå på forskjellane mellom disse.

BAKGRUNN

Rusmiddelbruk i Noreg

I følgje SIRUS (Statens intitut for rusmiddelforskning) var det i 2010 mellom 78 000 og 120 000 menn og mellom 42 000 og 73 000 kvinner i alderen 15 til 59 år som hadde brukt minst eitt narkotisk stoff i løpet av eit år (basert på ei spørreundersøking)¹.

Akutte forgiftingar er eit stort problem i heile verda². I Noreg blir dei fleste pasientar med akutt forgifting behandla i akuttmottak ved sjukehus, men i Oslo blir størstedelen av denne pasientgruppa behandla ved Legevakta i Oslo³.

Mellom april 2008 og april 2009 kom det 2348 pasientkontaktar med akutt forgifting til Legevakta i Oslo². I perioden oktober 2011 – september 2012 blei det observert 2923 episodar med akutt forgifting³. Dei hyppigaste stoffa som var brukt var etanol (58% av episodane), heroin (19% av episodane) og benzodiazepin (18% av episodane)³. Det har altså vore ei markert auke i tallet på forgiftingar frå 2008 til 2012^{2,3}.

Det er vanskeleg å skaffe ein oversikt over rusmidla som er i sirkulasjon i Noreg. Dersom ein tar føre seg dei reseptbelagte rusmidla kan ein registrere det som blir utskrive av legar, men det grunn til å tru at mykje av omsettinga går føre seg på den illegale marknaden, og blir derfor ikkje registrert nokon plass⁴. Det er veldig ulikt kor mykje systematisk data om rusmiddelforgiftingar som samlast inn i ulike land. EuroDEN-studien, som datasettet i denne oppgåva er ein del av, har som formål å forbetre dette⁵.

Jamfør KRIPOS sin narkotika- og dopingstatistikk⁶, som er ein total nasjonal statistikk som inneheld både toll- og politibeslag av rusmiddel, blei det i 2014 beslaglagt 1 010 000 benzodiazepintablettar fordelt på ca 6450 beslag. I Oslo blei det gjort 1302 beslag av benzodiazepinar i 2014. På landsbasis er benzodiazepin den stoffgruppa som beslagleggast tredje hyppigast, etter cannabis og amfetamin/metamfetamin. I Oslo ligg benzodiazepin på andreplass. Tablettar med virkestoffet klonazepam står for ca. halvparten av benzodiazepinbeslaga og halvparten av den beslaglagte mengda. Deretter kjem diazepam og alprazolam. Sidan 2010 er ein svært stor andel av beslaga originale tablettar som er produserte for aust-europeiske land. Tablettane har havna hos kriminelle og er smugla inn til Noreg⁶.

Reseptbelagte legemiddel

I denne oppgåva bruker eg uttrykket "reseptbelagte legemiddel". Med dette meiner eg ikkje alle reseptbelagte legemiddel, men kun dei som vi veit gir ein rus-effekt. Ein stor del av disse er såkalla vanedannande legemiddel (sjå neste avsnitt). Resten av rusmidla vi har registrert i datasettet vårt blir omtala som "illegale rusmiddel".

Dei reseptbelagte legemidla som gir rus og/eller er vanedannande er i utgangspunktet legale, men det finst ein illegal marknad der disse blir omsatt. Det er derfor mogleg å få tak i disse både gjennom direkte forskrivning frå lege, eller på den illegale marknaden. SIRUS (Statens institutt for rusmiddelforskning) reknar òg med at ein relativt stor del av dei reseptbelagte legemidla som er i sirkulasjon er ulovleg importerte frå utlandet⁷.

Det er ingen presise tall på mengda med reseptbelagte legemiddel som sirkulerer på den illegale marknaden, men det er grunn til å tru at denne mengda aukar raskt. Jamfør International Narcotics control board 2006, publisert av FN i 2007 blir reseptbelagte

legemiddel i aukande grad brukt for å oppnå rus eller for å endre effekten av andre rusmiddel dei kombinerast med. FN estimerer at i verda vil misbruken av reseptbelagte legemiddel snart overgå bruken av illegale rusmiddel⁸.

Vanedannande legemiddel

Vanedannande legemiddel (dvs. legemiddel som brukast i medisinsk behandling, men som kan resultere i ein avhengigheitstilstand hos pasienten) omfattar først og framst legemiddelgruppene benzodiazepin, såkalte z-hypnotika (benzodiazepinliknande stoff) og ulike ulike opioider. Andre grupper som også kan inkluderast er muskelavslappande, hostestillande, anti epileptiske og sentralstimulerande middel.

Jamfør SIRUS utgjør dei vanedannande legemidla, i tillegg til den terapeutiske nytten, ei fare for avhengighet og misbruksproblem ettersom dei kan gi ei rusoppleving eller eufori, toleranseutvikling og abstinenssymptom. Det er ulike måtar ein kan utvikle ei avhengighet av dei typane rusmiddel omtala i dette avsnittet. Ei gruppe pasientar er dei som får utskrive legemidla i medisinsk sammanheng blir deretter blir avhengige. Andre er allereie misbrukarar av illegale rusmiddel, og brukar slike legemiddel som supplement til dei andre narkotiske stoffa. Kombinasjonsbruk av ulike medikament, og medikament i kombinasjon med alkohol eller illegale rusmiddel er eit problem. Kombinasjonsbruk aukar faren for overdose.

Fakta om nokre av dei ulike reseptbelagte rusmidla

(Henta frå nettsidene til Folkehelseinstituttet⁹, SIRUS¹⁰ og Store medisinske leksikon¹¹)

Benzodiazepin og Z-hypnotika

Benzodiazepin brukast som sovemedisin, beroligande middel og mot epilepsi. Bruken av disse er utbreidd, og dei blir òg misbruka. Det finst mange ulike typer, og dei mest bruka er diazepam, oxazepam, klonazepam og flunitrazepam. Benzodiazepin finst som tablettar, injeksjonsvæske, stikkpiller og klyster, men tablettformen er vanlegast. Z-hypnotika er såkalla "benzodiazepinliknande" legemiddel, omfattar zopiklon og zolpidem, og blir stort sett skrivne ut til pasientar som sovemedisin

Verknadane av benzodiazepin er i hovudsak beroligande, angstdempende, søvnframmande, krampestillande og muskeavslappande. Ein kan òg oppleve mindre "gunstige" verknadar som dårleg lang- og korttidsminne, snøvlete tale, trøytteleik og likegyldigheit. Den dempende effekten på sentralnervesystemet kan gi auka impulsivitet og lågare terskel for aggresivitet. Symptoma ved forgifting av benzodiazepin er nedsett respirasjonsfrekvens, nedsett medvit, blodtrykksfall, endra hjartefrekvens, nedsett muskeltonus og nedsett kroppstemperatur.

Benzodiazepin kan brukast for å oppnå rus aleine, for å forsterke rus frå andre rusmiddel og/eller for å dempe biverknadar frå andre rusmiddel. Det finst motgift til benzodiazepin, flumazenil. Denne brukast berre i alvorlege forgiftingstilfelle.

Opioid

Opioid er ei fellesnemning for stoff som bind seg til opioidreseptorar og inkluderer stoff som er direkte utvunne frå, eller derivat av opiumsvalmuen og kunstig framstilte stoff som har samme verknaden. Vanlege (reseptbelagte) opioid er morfin, kodein, metadon, buprenorfin og oksykodon. Stoffa er framstilte til medisinsk bruk, men kan misbrukast og er avhengigheitsskapande.

Verknadane av opioida varierer etter korleis dei blir tatt (injisert eller peroralt), dose og grad av tilvenning. Dersom ein har sterke smerter vil hovudverknaden vere smertestilling, men

utan smerter vil ein først og fremst få ei kjensle av rus og velvære. Andre verknadar er nedsett evne til sjølvkritikk, likegyldigheit og kjensle av røyndomsflukt. Pupillane blir små. Etter langvarig og høggradig bruk vil misbrukarar bli prega fysisk og psykisk, få nedsett initiativ og komme i kjenslemessig ubalanse.

Ved ein overdose med opioid kan respirasjonssenteret i hjernen påverkast slik at respirasjonen opphører. Ein blir da typisk vanskeleg å få kontakt med, kald, bleik og blåaktig i huden, og døden kan intre. Dette kan òg skje ved overdose av metadon. Eit blandingsmisbruk med til dømes benzodiazepinar og alkohol vil auge risken for å dø.

Sentralstimulerande middel

Sentralstimulerande middel virker på sentralnervesystemet og gir auka aktsemd, auka sjølvkjensle, nedsett appetitt, ruskjensle og heva stemningsleie og kritikkløyse. I tillegg vil den sentralstimulerande effekten gi pupilledilatasjon, takykardi, blodtrykksstiging og auka respirasjonsfrekvens.

Ved forgifting med sentralstimulerande middel kan arytmiar, cerebral bløding og hypertermi føre til dauden. Den karkonstringerande effekten kan gi hjarteinfarkt, hjerneinfarkt og tarmiskemi.

Dei einaste sentralstimulerande stoffa som er registrerte som legemiddel i Noreg er amfetamin, modafinil og metylfenidat. Alle blir bruka til å behandle sjukdommane ADHD og narkolepsi. Det finst inga motgift mot sentralstimulerande stoff.

METODE

Denne prosjektoppgåva er basert på data som er samla inn frå pasientjournalar på Allmennlegevakta ved Legevakta i Oslo. Datasettet vi har brukt inneheld data frå ein periode på 1,5 år, det vil seie frå 1. oktober 2013 fram til 31. mars 2015. Data frå dei siste seks månadene er det eg og medstudent Victoria Lykke Syse som har samla inn, medan data frå det første året er samla inn av Odd Martin Vallersnes, lege og stipendiat ved legevakta i Oslo. Den innsamla dataen skal brukast i EuroDEN-prosjektet (European Drug Emergencies Network), eit internasjonalt forskningsprosjekt med hovudbase på Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust i London. Til EuroDEN blir det samla inn data frå 16 EuroDEN-sentre i 10 ulike land, og formåla er å auke kunnskapen om akutt toksikologi og forbetre behandlinga av akutte forgiftingar i Europa¹².

Setting: Allmennlegevakta i Oslo

Legevakta i Oslo omfattar Allmennlegevakta, Skadelegevakta, Psykiatrisk legevakt og Sosial og ambulans akutteneste. Pasientane som er med i denne studien har komme inn på Allmennlegevakta, som i denne oppgåva vil bli omtala som «legevakta» eller «legevakta i Oslo». Legevakta i Oslo er lokalisert i Storgata 40, i sentrum av Oslo. Den er åpen 24 timar i døgnet heile året, og er ein del av den medisinske førstelinetenesta på lik line som fastlegar, men med meir begrensa oppgåver som omfattar akutte problem og sjukdom. Legevakta vurderer dagleg sjukdom og skade hos akutt rusa pasientar¹³. Legevakta har eit eige observasjonsrom som blir bruka til å observere rusa pasientar, og dei blir vanlegvis liggande der i nokre timar før det blir avgjort om dei skal sendast vidare til sjukehus, til legevakta sin eigen observasjonspost eller sendast heim.¹³ Dei fleste pasientane med akutt forgifting i Noreg blir behandla i akuttmottak på sjukehus, men i Oslo blir dei fleste forgiftingane behandla på legevakta². Dei fleste legane som arbeider på Allmennlegevakta er i spesialisering i allmennmedisin, og nokre er spesialistar i same felt. Til legevakta kjem ein kombinasjon av pasientar på eigenhand og pasientar som kjem med ambulanse eller politi.

Inklusjon

Kriteria for at ein pasient skal kunne inkluderast er at det er ein akutt forgifting med eitt eller fleire rusmiddel (ulovlege eller reseptbelagte legemiddel). Pasientar som kun er alkoholforgifta er ikkje med i studien. Pasientar som mistenker at nokon har tilsett rusmiddel i drinken deira, eller som har rusa seg i suicidal hensikt er ekskluderte. Av dei pasientane som har hatt forgifting med reseptbelagte legemiddel har vi berre tatt med dei som har tatt legemiddel som er kjende for å gi rus.

Innsamling av data

For å samle inn data har vi hatt tilgang til det elektroniske pasientjournalssystemet ved Allmennlegevakta i Oslo. Ved å gå gjennom lista over alle pasientane som har vore innom legevakta på kvar dato i perioden har vi ved å sjå på skildringa av problemstilling i innskrivingslistene vald ut pasientane som kan inkluderast i studien. Titler som "intoks", "heroinintoks" og "forgifting" har vist seg å ofte være inkluderbare, men vi har òg vore nøye med å åpne alle journalar som kan tenkast å være relevante, som for eksempel "akutt psyk" eller "dårleg vaksen". Ved å sjå på legen sin konklusjon i journalnotatet frå denne dagen har vi avgjort om pasienten kan inkluderast i studien.

Dei generelle parametra som er registrerte er alder, kjønn, tidspunkt for ankomst til og avreise frå legevakta, korleis pasienten kom til legevakta (med eller ikkje med ambulanse), kvar pasienten blei sendt vidare etter opphaldet (til somatisk avdeling ved sjukehus, til

psykiatrisk avdeling ved sjukehus, ferdigbehandla ved legevakta, om pasienten sjølv har vald å dra (self discharge). Det er òg registrert om pasienten har drukke alkohol (etanol) med «ja», «nei» eller «ikkje registrert».

Vitalparametra vi har registrert ved ankomst til legevakta er temperatur, Glasgow coma scale (GCS) ved ankomst til legevakta, lågaste GCS i løpet av opphaldet (kun registrert for det siste halvåret av inklusjonstida), systolisk og diastolisk blodtrykk og respirasjonsfrekvens og puls. I tillegg er det "symptom" og teikn som har blitt registrerte som kategoriske ja/nei-variablar. Disse er oppkast, hypertermi (temperatur over 39 grader), hovudpine, angst, hallusinasjonar, agitasjon, psykose, krampeanfoll, cerebellare utfall, palpitasjonar, brystmerter, hypertensjon (systolisk BT over 180 mmHg), hypotensjon (systolisk BT under 90 mmHg) og arrytmiar. Disse symptoma har anten blitt nemnt direkte av legen i journalnotatet, eller vi har tolka skildringa av pasienten sin oppførsel.

Vidare har vi registrert om pasienten har fått behandling anten i ambulansen på vei til legevakta eller på legevakta. Dersom pasienten har fått oksygen, intravenøs væske eller liknande behandling har vi registrert at dei har fått behandling utan å spesifisere kva denne var. Dei behandlingane som har blitt spesifisert som eigne variablar er om pasienten har blitt intubert og/eller fått Naloxone og/eller Flumazenil. I tillegg har vi ein variabel som er "anna motgift" og denne har da blitt namngitt i ein eigen tekstvariabel.

Registrering av forgiftingsagens hos kvar enkelt pasient blei gjort av legane som undersøkte pasienten. Dette er i hovudsak basert på det pasienten sjølv har fortalt, men dersom pasienten anten ikkje veit sjølv, ikkje er i stand til eller nektar å oppgi agens, har legen tolka pasienten sine symptom og teikn. Til dømes har store pupiller blitt tolka som at pasienten har tatt sentralstimulerande middel, og små pupiller som mogleg opiat-/opioidforgifting. Pasienten sin kliniske tilstand har òg blitt bruka til å tolke agens, til dømes om pasienten har vore dominerande sløva eller oppvakt. Temperatur og puls gir òg ein indikasjon på kva for agens pasienten har tatt. I tillegg til å registrere kva for rusmiddel/medikament pasienten har tatt har vi registrert om pasienten i tillegg har drukke alkohol der dette har vore mogleg.

Under datainnsamlingsprosessen har vi registrert kvar pasientkontakt som eit unikt tilfelle. Det har ikkje blitt registrert dersom same pasient har vore innoim legevakta fleire gonger, sjølv om vi veit at dette er tilfellet for fleire av pasientane fordi vi har kjent igjen fleire av namna. Det er derfor viktig å hugse på at kvar kasus i datasettet vårt ikkje representerer ulike personar, men ulike pasientkontaktar. Seinare i oppgåva kjem eg til å kalle kvar pasientkontakt for eit *tilfelle*.

Manglande data

I mange av pasientjournalane har det mangla ein eller fleire variablar. Disse felte i excel-fila har vi da latt stå tomme. Dersom det ikkje har vore notert ned GCS-verdi har vi der det er mogleg tolka dette ut frå skildringa av pasienten sin oppførsel, og ført denne inn. Alle andre variablar som har mangla har blitt utelatt. Dersom det har mangla tal på respirasjonsfrekvens, men stått "normal respirasjon" har vi likevel latt dette feltet stå tomt.

Fire datoar var utilgjengelege i journalsystemet til legevakta pga omlegging av datasystemet. Disse blei derfor ikkje med i datasettet.

Dataanalyse

All dataen har blitt registrert i egne Excel-filer der kvar pasient har blitt anonymisert og har eit eige identifikasjonsnummer (EuroDEN-nummer). Variablane for kvar pasient er først inn som enten tekstvariablar, kontinuerlege variablar eller kategoriske variablar med drop-down-menyar.

Etter at all dataen var ferdig innsamla har Excel-filane blitt konvertert til csv-format for å vere compatible med programvarepakka IBM SPSS Statistics version 22 for statistisk analyse.

For å gjere det mogleg å analysere datasettet med hensyn på dei ulike rusmidla har eg oppretta variablar for kvart reseptbelagte legemiddel som kan ha verdien 0 eller 1. For å gjere det enklare å sammenlikne dei ulike gruppene med reseptbelagte legemiddel har eg vald å dele dei inn i 10 grupper. Her er ei liste over disse gruppene, med legemidla som utgjer gruppa står i parentes:

1. Benzodiazepinar (alle kjende benzodiazepinar pluss dei av ukjend type)
2. Metylfenidat
3. Z-hypnotika (zopiklone og zolpidem)
4. Gabapentin/Pregabalin
5. Buprenorfin
6. Metadon
7. B-preparat-opioid (tramadol, kodein og etylmorfin)
8. Andre reseptbelagte opioid (dolcontin, oxycontin, morfin og petidin)
9. Quetiapin
10. Andre (ketamin, modafinil og nikotintyggegummi)

I staden for å sjå på alle opiat/opioid som éi gruppe har eg delt dei inn i fire grupper: B-preparat-opioid, andre reseptbelagte opioid, buprenorfin og metadon. Dette er fordi eg mistenker at dei blir bruka av ulike pasientgrupper, og vil leite etter skilnadar i parametra for disse gruppene.

Quetiapin var det einaste antipsykotikumet som er kjend for å gi ruseffekt, og gruppa fikk derfor berre namnet *Quetiapin*.

Dei einaste reseptbelagte sentralstimulerande medikamenta som var registrerte var metylfenidat og modafinil, men sidan modafinil gir ein ruseffekt som skiller seg klinisk frå metylfenidat (og amfetamin) svakare ruseffekt enn metylfenidat¹⁷ har eg vald å sette modafinil i gruppa *Andre*, og la *Metylfenidat* vere ei eiga gruppe.

For å kunne skilje blant dei tilfella som har tatt illegale rusmiddel i tillegg til reseptbelagte har eg laga variablar for disse og sortert dei i tre grupper: Heroin, Sentralstimulerande og Andre.

I gruppa *Heroin* er alle tilfella med «ukjend opioid» inkludert. Det er mogleg at det her skjuler seg reseptbelagte opioid, men det vil vere vanskeleg å kategorisere dei annanstads enn i denne gruppa. I gruppa *Andre* finn vi hallusinogen, cannabis/cannabinoid og andre (t.d. GHB). Grunnen til at disse er samla i éi gruppe er at det var veldig få i dei enkeltstående gruppene, slik at det ikkje virka hensiktsmessig å sjå på dei kvar for seg.

Statistikk

Analysane i denne oppgåva blei gjort i IBM SPSS version 22.

For å samanlikne frekvensar er det brukt Pearsons kjikvadrattest. For å samanlikne kontinuerlege variablar er det brukt den ikkje-parametriske testen Mann-Whitney U-test. Den ikkje-parametriske testen Kruskal-Wallis-test er bruka for å samanlikne kontinuerlege variablar for fleire enn 2 grupper samtidig.

Datasikkerheit og personvern

Datamaterialet som er brukt i denne oppgåva eiast av EuroDEN/EuroDEN PLUS.

Under arbeidet med datainnsamling har eg sitte på eit kontor i lokala til Allmennlegevakta i Oslo i Storgata 40. Undervegs i arbeidet har alle pasientane som er tatt med i studien blitt anonymisert ved at dei har fått tildelt eit unikt identifikasjonsnummer (EuroDEN-nummer). Det einaste som ellers er registrert av personleg data om kvar pasient er alder og kjønn. Dei anonymiserte datafilane har eg fått overført til min personlege datamaskin under arbeidet med oppgåva. Eg har signert ein kontrakt på at eg kun kan bruke det innsamla datamaterialet til denne oppgåva og eventuelt ein artikkel om samme tema. Etter at oppgåva er ferdig, og artikkelen er blitt publisert vil eg slette datamaterialet.

Eg har signert taushetsplikt ved Allmennlegevakta i Oslo.

Etikk

Denne studien er gjort i tråd med Helsinkideklarasjonen. Samtykke frå pasientane var ikkje naudsynt fordi all dataen som er innhenta både er anonymisert og var allereie registrert i vår eigen insitusjon (Legevakta sitt journalsystem).

Prosjektet er godkjend av Personvernombodet på OUS. Personvernombodet vurderte òg at det ikkje var naudsynt å søke godkjenning frå REK (Regionale komitear for medisinsk og helsefagleg forskningsetikk).

RESULTAT

Totalt i datasettet er det registrert 2218 pasientkontaktar (heretter kalla tilfelle) over ein periode på 18 månader. Totalt er det registrert 819 tilfelle som har tatt eitt eller fleire reseptbelagte legemiddel. Dette utgjer 36,9 % av heile pasientgruppa i studien. Blant dei 819 tilfella var 191 kvinner (23,3%) og 628 menn (76,7%). Medianalderen var 37 år (interkvartilområde 28-47). For menn var medianalderen 37,5 og for kvinner 36. Disse er ikkje signifikant ulike ($p < 0,112$)

Fordeling på dei ulike legemiddelgruppene

I gruppa som har tatt reseptbelagte legemiddel er frekvensen i dei ulike legemiddelgruppene slik som i tabell 1. Prosentandelen er tatt utifrå det totale antalet som har tatt reseptbelagte legemiddel, og sidan mange av pasientane har tatt fleire enn eitt legemiddel vil disse ikkje bli 100% til sammen.

TABELL 1

Legemiddel	N (%)
Benzodiazepin	696 (85,0)
Metadon	60 (7,3)
Buprenorfin	53 (6,5)
Andre reseptbelagte opioid	35 (4,3)
Z-hypnotika	26 (3,2)
B-preparat-opioid	19 (2,3)
Metylfenidat	11 (1,3)
Gabapentin/pregabalin	8 (1,0)
Quetiapin	6 (0,7)
Andre	5 (0,6)
TOTALT	819 (100)

Som vi ser av tabellen er *benzodiazepin* det hyppigst bruka legemiddelet med 696 tilfelle som utgjer 85% av alle som har tatt reseptbelagte legemiddel. Denne gruppa skil seg frå dei andre i storleik. Den nest største gruppa er *metadon*, der det totalt er 60 pasientar (7,3%), tett etterfulgt av *buprenorfin* på 53 (6,5%) og deretter andre reseptbelagte opioid med 35 (4,3%). Dei tre sistnevnte er alle opioid, så opioid og benzodiazepin utgjorde derfor størstedelen av forgiftingane.

Deler vi opp benzodiazepina i undergrupper etter type ser vi at klonazepam er det vanlegaste med $n=411$ (59,1% av alle som har tatt benzodiazepin), etterfulgt av diazepam med 110 (15,8%), oksazepam med 64 (9,2%), flunitrazepam med 23 (3,3%) og

flurazepam med 1 (0,1%). 73 pasientar (10,5%) hadde tatt "ukjend benzodiazepin", det vil seie at typen benzodiazepin ikkje var spesifisert. Av alle som har tatt benzodiazepin var det berre 2 tilfelle som har fått motgiften flumanezil, baa to i ambulansen på veg til legevakta.

Overlapping med andre reseptbelagte legemiddel

Av alle dei 696 som hadde tatt reseptbelagte legemiddel hadde 85 (11,6 %) tatt fleire enn eitt reseptbelagt rusmiddel. Dersom vi ser på benzodiazepingruppa var den vanlegaste kombinasjonen med benzodiazepin metadon med 30 pas. (1,4%), tett etterfulgt av buprenorfin med 28 (1,3%). Kombinasjonen av benzodiazepin og andre reseptbelagte opioid blei funne hos 14 pas. (0,6%), medan dei andre kombinasjonane gjaldt for 10 eller færre.

Vitalparametre i dei ulike gruppene reseptbelagte legemiddel

Tabell 2 er ei oversikt over vitalparametra hos pasientane fordelt etter kva for legemiddel dei har tatt. I denne tabellen vil det vere overlapp mellom dei ulike legemidla, og det er ikkje tatt omsyn til om dei er kombinert med andre illegale rusmiddel. Etter å ha laga ein tilsvarande tabell med dei samme kategoriane der alle tilfelle kun hadde tatt det éine legemiddelet i kategorien, fann ein at verdiane stort sett var veldig like som i tabell 2. I den andre tabellen var det få tilfelle i kvar gruppe, og eg har derfor haldt meg til tabell 2.

TABELL 2

	BENZO- DIAZEPIN	META- DON	BUPRE- NORFIN	ANDRE RESEPT- OPIOID	Z- HYPNOTIKA	B- OPIOID	METYL- FENIDAT	GABAPENTIN/ PREGABALIN	QUETIA- PIN	ANDRE
TOTAL N(%)	696 (85)	60 (7,3)	53 (6,5)	35 (4,3)	26 (3,2)	19 (2,3)	11 (1,3)	8 (1)	6 (0,7)	5 (0,6)
ALDER MEDIAN	35	44	37	46	48,5	35	28	38	28,5	36
KVINNER N(%)	162 (23,3)	12 (20)	12 (22,6)	5 (14,3)	13 (50)	6 (31,6)	3 (27,3)	6 (62,5)	4 (66,7)	3 (42,9)
AMBU- LANSE JA N(%)	375 (53,9)	34 (56,7)	28 (52,8)	24 (68,6)	12 (46,2)	13 (68,4)	6 (54,5)	4 (50)	5 (83,3)	4 (57,1)
ETANOL JA N(%)	206 (29,6)	10 (16,7)	12 (22,6)	10 (28,6)	11 (42,3)	9 (47,4)	3 (27,3)	2 (25)	2 (33,3)	2 (28,6)
GCS MEDIAN	14	13	14	14	15	15	15	15	15	15
LÅGASTE GCS MEDIAN	13	14	13,5	13,5	15	15	14	15	15	15
PULS MEDIAN	82	81,5	80	85	88	90	106	84,5	96	85
SYST. BT MEDIAN	116	112,5	117	116,5	117	125	122	114	121,5	119
DIAS. BT MEDIAN	72	71,5	72	72	77,5	75	86,5	82	78	80,5
RESP.RATE MEDIAN	14	12	14	14	14	14	16	14 (n=4)	16	12
TEMP. MEDIAN	36,4	36,6 (n=15)	36,3	36,1 (n=11)	36,45	36,45 (n=8)	36,8 (n=3)	37,3 (n=3)	35,85 (n=2)	36,75 (n=4)
INNLAGT SOMATISK SJUKEHUS JA N(%)	188 (17)	18 (30)	5 (9,4)	7 (20)	8 (30,8)	4 (21,1)	3 (27,3)	2 (25)	-	2 (40)

I tabell 2 ser vi at alder varierer mykje mellom dei ulike legemidla. Den lågaste aldersmedianen finn vi i gruppa sentralstimulerande med 28 år, og den høgaste i gruppa Z-hypnotika med 48,5. Førehaldet mellom kjønna er lik i gruppa Z-hypnotika, men det er overvekt av menn i gruppene Benzodiazepin, Metylfenidat, Buprenorfin, Metadon, B-opioid og Andre reseptopioide. I gruppene Quetiapin og Gabapentin/Pregabalin er det overvekt av kvinner. Andelen som har komme til legevakta i ambulanse er høgast for gruppene Quetiapin (83,4%), Andre reseptopioide (68,6%) og B-opioid (68,4%) og lågast for gruppa Z-hypnotika (46,2%). Glasgow Coma Scale-medianen ligg på 14 eller 15 for alle gruppene bortsett frå metadon som har ein median på 13. Den lågaste GCS-verdien var meir variert, med median på 13 og 13,5 hos Benzodiazepin og Buprenorfin og 14 eller 15 hos dei andre.

Delen som blei lagt inn på somatisk avdeling på sjukehus varierer mykje mellom gruppene. Z-hypnotika og Metadon har ein innleggingsprosent på 30 og 30,8%, mot 9,4% i Buprenorfin. Metylfenidat og Gabapentin/pregabalin ligg òg relativt høgt, men i Benzodiazepin blei berre 17% lagt inn på somatisk avdeling. I gruppa Andre er det 40% som blei innlagt på somatisk avdeling, men i denne gruppa er det berre 5 tilfelle totalt.

Symptom og teikn i dei ulike gruppene reseptbelagte legemiddel

Tabell 3

	BENZO-DIAZEPIN	META-DON	BUPRE-NORFIN	ANDRE RESEPT-OPIOID	Z-HYPNOTIKA	B-OPIOID	METYL-FENIDAT	GABAPENTIN/PREGABALIN	QUETIA-PIN	ANDRE
OPPKAST	12 (1,7)	5 (8,3)	3 (5,7)	1 (2,9)	1 (3,8)	2 (10,5)	1 (9,1)	-	-	1 (20)
HYPERTERMI	4 (0,6)	1 (1,7)	-	-	-	-	-	-	-	1 (20)
HODEPINE	15 (2,2)	1 (1,7)	2 (3,8)	1 (2,9)	2 (7,7)	1 (5,3)	0	1 (12,5)	-	1 (20)
ANGST	17 (2,4)	1 (1,7)	3 (5,7)	1 (2,9)	1 (3,8)	2 (10,5)	2 (18,2)	1 (12,5)	1 (16,7)	1 (20)
HALLUSINASJONAR	8 (1,1)	2 (3,3)	3 (5,7)	2 (5,7)	2 (7,7)	-	2 (18,2)	-	-	-
AGITASJON	77 (11,1)	10 (16,7)	9 (17)	6 (17,1)	1 (3,8)	-	5 (45,5)	-	-	1 (20)
PSYKOSE	12 (1,7)	2 (3,3)	1 (1,9)	3 (8,6)	2 (7,7)	1 (5,3)	4 (36,4)	-	-	-
KRAMPEANFALL	4 (0,6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CEREBELLARE UTFALL	2 (0,3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PALPITASJONAR	1 (0,1)	-	-	-	-	1 (5,3)	1 (9,1)	-	3 (50)	2 (40)
BRYSTSMERTER	11 (1,6)	-	-	2 (5,7)	-	1 (5,3)	-	-	1 (16,7)	-
HYPERTENSJON	3 (0,4)	1 (1,7)	-	-	-	-	-	-	-	-
HYPOTENSJON	25 (3,6)	3 (5)	4 (7,5)	2 (5,7)	-	-	-	-	1 (16,7)	-
ARRYTMIAAR	2 (0,3)	-	-	-	1 (3,8)	-	-	-	-	-
TOTAL N	696	60	53	35	26	19	11	8	6	5

I tabell 3 er ein oversikt over dei kliniske symptoma og teikna i dei ulike gruppene med reseptbelagte legemiddel. Agitasjon var vanlegast i gruppa Metylfenidat, der 45,5% hadde dette symptomet. Det var nest vanlegast i opioidgruppene bortsett frå hos B-opioid, der det ikkje var nokon med dette. Hypertermi, krampeanfll, cerebellare utfall, arytmiar, hypertensjon forekom nesten ikkje i nokon av gruppene. Psykose forekom oftast hos

Metylfenidat med 36,4%, men var relativt uvanleg hos resten. Metylfenidat hadde òg størst andel med hallusinasjonar.

Overlapping med illegale opioid

Mange av tilfella som har tatt reseptbelagte legemiddel har tatt disse i kombinasjon med illegale rusmiddel. Av alle tilfella med reseptbelagte rusmiddel var det 377 som også hadde tatt heroin (46,0%), 100 som hadde tatt sentralstimulerande rusmiddel (12,2%) og 46 som hadde tatt andre (5,6%). Det var 296 (36,1) som ikkje hadde kombinert reseptbelagte legemiddel med illegale rusmiddel.

Det er altså 377 stk som har tatt reseptbelagte legemiddel i kombinasjon med heroin. Ein kan tenke seg at disse skil seg frå resten som har tatt reseptbelagte utan heroin og opioid, og eg har derfor vald å sammenlikne nokre av parametra for ulike kombinasjonar med og utan heroin.

TABELL 4

	RESEPT- OPIOID OG HEROIN	ALLE ANDRE RESEPT OG HEROIN	RESEPTOPIOID UTAN HEROIN	ALLE ANDRE RESEPT UTAN HEROIN	P-VERDI
TOTALT N	38	339	124	318	
ALDER (MEDIAN)	42	34 ¹	43	38	<0,001
KVINNER N(%)	10 (26,3)	71 (20,9)	24 (19,4)	86 (27)	
AMBULANSE JA N(%)	21 (55,3)	191 (56,3)	75 (60,5)	162 (50,9)	
INNLAGT SJUKEHUS JA N(%)	7 (18,4)	60 (17,7)	27 (21,8)	49 (15,4)	
ETANOL JA N(%)	8 (21,1)	42 (12,4)	33 (26,6)	162 (50,9) ¹	<0,001
GCS (MEDIAN)	14	14	14	14	
LÅGASTE GCS(MEDIAN)	13	13	14	14	
PULS (MEDIAN)	83,5	80,5	85,5	85	
SYSTOLISK BT(MEDIAN)	113,5	115,5	117	119,5	<0,044
DIASTOLISK BT(MEDIAN)	68	70	73	75	<0,001
RESPIRASJONSFREKVENS (MEDIAN)	12	12	14 ²	16 ²	<0,001
TEMPERATUR (MEDIAN)	36	36,3	36,4	36,4	

¹ Signifikant ulike frå alle dei tre andre, p<0,005

² Signifikant ulike frå alle dei tre andre, p<0,028

Her i tabell 4 er det laga fire grupper. Første gruppe består av dei tilfella som har tatt reseptbelagte opioid og heroin, andre gruppe av dei som har tatt andre reseptbelagte legemiddel og heroin, tredje gruppe av dei som har tatt reseptbelagte opioid og *ikkje* har tatt heroin og fjerde gruppe av dei som har tatt andre reseptbelagte legemiddel utanom opioid og heller ikkje har tatt heroin. I kolonna «P-verdi» står p-verdien etter at eg har testa alle fire gruppene samla mot kvarandre. (Dette gjeld også for tabell 6 og 7).

I den første gruppa (reseptopioid + heroin) er det kun 38 tilfelle, men i dei tre andre er det over 100 tilfelle. Aldersmedianen varierer frå 34 i «Alle andre resept + heroin» til 43 i «Reseptopioid + utan heroin». Den lågaste alderen er signifikant ulik alle dei tre andre. Det er ein stor forskjell på kor mange som har drukke alkohol. Av dei som ikkje har tatt reseptodioid eller heroin har 50,9% drukke alkohol, medan denne delen er på mellom 12,4 og 26,6 i dei andre tre gruppene (det er signifikant forskjell mellom den høgaste gruppa og dei andre tre). Det er òg forskjell på blodtrykket for gruppene, og her er det gruppa som korkje har tatt reseptbelate opioid eller heroin som har høgast trykk. Resten av variablane er relativt like i alle gruppene.

Symptom og kliniske teikn for kombinasjonane av opioid

TABELL 5	RESEPTOPIOID OG HEROIN	ALLE ANDRE RESEPT OG HEROIN	RESEPTOPIOID UTAN HEROIN	ALLE ANDRE RESEPT UTAN HEROIN
TOTAL N	38	339	124	318
OPPKAST N(%)	2 (5,3)	7 (2,1)	8 (6,5)	5 (1,6)
HYPERTERMI N(%)	-	2 (0,6)	1 (0,8)	2 (0,6)
HODEPINE N(%)	-	7 (2,1)	5 (4)	7 (2,2)
ANGST N(%)	-	2 (0,6)	6 (4,8)	18 (5,7)
HALLUSINASJONAR N(%)	-	1 (0,3)	7 (5,6)	8 (2,5)
AGITASJON N(%)	4 (10,5)	27 (8)	20 (16,1)	44 (13,8)
PSYKOSE N(%)	-	3 (0,9)	6 (4,8)	12 (3,8)
KRAMPEANFALL N(%)	-	2 (0,6)	-	2 (0,6)
CEREBELLARE UTFALL N(%)	-	2 (0,6)	-	-
PALPITASJONAR N(%)	-	-	1 (0,8)	6 (1,9)
BRYSTSMERTER N(%)	1 (2,6)	4 (1,2)	2 (1,6)	7 (2,2)
HYPERTENSJON N(%)	-	-	1 (0,8)	2 (0,6)
HYPOTENSJON N(%)	2 (5,3)	13 (3,8)	6 (4,8)	11 (3,5)
ARRYTMIAR N(%)	-	-	-	3 (0,9)

Når vi ser på symptom og kliniske teikn for dei same gruppene som i tabell 4 ser vi at talla her blir ganske små (for små til å gjere kji-kvadrat-test for å teste signifikant forskjell). Ein kan likevel sjå i tabellen at det er ein viss variasjon. Andelen som har vore agitert er størst i gruppa som hadde tatt reseptopioid og ikkje tatt heroin med 16,1%, og minst i gruppa som hadde tatt heroin og *ikkje* tatt reseptopioid med 8%.

Overlapping mellom benzodiazepin og opioid

Den største gruppa med reseptbelagte legemiddel i denne studien var benzodiazepin. I tabell B ser eg på denne gruppa i kombinasjon med og utan opioid. I dette tilfellet omfattar gruppa opioid *alle* typar opioid, både reseptbelagte og illegale.

TABELL 6

	BENZO OG OPIOID	BENZO UTAN OPIOID	OPIOID UTAN BENZO	IKKJE- OPIOID UTAN BENZO	P-VERDI
TOTALT N	409	287	92	31	
ALDER (MEDIAN)	34	37,5	41,5	39	p<0,05
KVINNER N(%)	88 (21,5)	74 (25,8)	17 (18,5)	12 (38,7)	
AMBULANSE JA N(%)	229 (56)	146 (50,9)	58 (63)	16 (51,6)	
INNLAGT SJUKEHUS JA N(%)	74 (18,1)	44 (15,3)	20 (21,7)	5 (16,1)	
ETANOL JA N(%)	57 (13,9) ¹	149 (51,9)	26 (28,3)	13 (41,9)	p<0,001
GCS (MEDIAN)	14	14	14	15 ²	p<0,001
LÅGASTE GCS (MEDIAN)	13	14	14	15	p<0,05
PULS (MEDIAN)	82	83,5	84	92	
SYSTOLISK BT (MEDIAN)	115	119	117	125	p<0,05
DIASTOLISK BT (MEDIAN)	70	75	72	84	p<0,001
RESPIRASJONSFREKVENS (MEDIAN)	12 ³	16	14	16	p<0,001
TEMPERATUR (MEDIAN)	36,3	36,4	36,45	36,5	

¹ Signifikant ulike frå dei tre andre, p<0,01

² Signifikant ulike frå dei tre andre, p<0,003

³ Signifikant ulike frå dei tre andre, p<0,014

Eg har i tabell 6 sammanlikna fire grupper med ulike kombinasjonar. Alle tilfella i dei fire gruppene er ein del av den overordna gruppa som har tatt ett eller fleire reseptbelagte legemiddel. Den første gruppa omfattar dei tilfella som har tatt benzodiazepin og opioid, den andre gruppa er dei som har tatt benzodiazepin og *ikkje* har tatt opioid, den tredje gruppa er dei som har tatt opioid og *ikkje* har tatt benzodiazepin, og den siste gruppa er dei som korkje har tatt benzodiazepin eller opioid, men som likevel har tatt reseptbelagt(e) legemiddel.

Den lågaste medianalderen finn vi hos gruppa som har tatt opioid og benzodiazepin, på 34 år og den høgaste finn vi i gruppa som har tatt opioid og ikkje benzodiazepin, 41,5 år. Det er ein signifikant forskjell på alder nå ein sammanliknar «opioid utan benzo»-gruppa enkeltvis med «benzo og opioid»-gruppa og «benzo utan opioid»-gruppa. Dei to høgaste medianalderane er ikkje signifikant forskjellige.

Når ein ser på variabelen respirasjonsfrekvens ser ein eit ganske klart skille mellom alle som har tatt opioid og alle som ikkje har det. Gruppene som har tatt opioid har ein respirasjonsfrekvensmedian på 12 og 14, medan dei som ikkje har tatt opioid båe har median på 16. Den lågaste respirasjonsfrekvensen hos benzodiazepin og opioid-gruppa er signifikant forskjellig frå alle dei andre gruppene. Ein ser òg at gruppa som korkje har tatt benzodiazepin eller heroin har høgast median både for GCS og lågaste GCS (15 og 15). Gruppene som ikkje har tatt opioid (både med og utan benzodiazepin) har høgast andel tilfelle som har drukke alkohol (51,9% og 41,9%) medan dei som har tatt opioid har andelar på under 28,3%.

GCS ved innkomst og lågaste GCS er båe høgast for gruppa som korkje har tatt benzodiazepin eller opioid.

Blodtrykksmedianen er høgast for dei som korkje har tatt benzodiazepin eller opioid, på 125/85. For dei andre tre gruppene ligg dette på 119/75 eller lågare.

Symptom og kliniske teikn for kombinasjonane med benzodiazepin og opioid

TABELL 7

	OPIOID OG BENZO	IKKJE- OPIOID OG BENZO	OPIOID UTAN BENZO	IKKJE-OPIOID UTAN BENZO	P-VERDI
TOTAL N	409	287	92	31	
OPPKAST N(%)	9 (2,2)	3 (1)	8 (8,7)	2 (6,5)	
HYPERTERMI N(%)	2 (0,5)	2 (0,7)	1 (1,1)	-	
HODEPINE N(%)	9 (2,2)	6 (2,1)	3 (3,3)	1 (3,2)	
ANGST N(%)	5 (1,2)	12 (4,2)	3 (3,3)	6 (19,4)	
HALLUSINASJONAR N(%)	4 (1)	4 (1,4)	4 (4,3)	4 (12,9)	
AGITASJON N(%)	38 (9,3)	39 (13,6)	13 (14,1)	5 (16,1)	p<0,001
PSYKOSE N(%)	6 (1,5)	6 (2,1)	3 (3,3)	6 (19,4)	
KRAMPEANFALL N(%)	2 (0,5)	2 (0,7)	-	-	
CEREBELLARE UTFALL N(%)	2 (0,5)	-	-	-	
PALPITASJONAR N(%)	-	1 (0,3)	1 (1,1)	5 (16,1)	
BRYSTSMERTER N(%)	5 (1,2)	6 (2,1)	2 (2,2)	1 (3,2)	
HYPERTENSJON N(%)	1 (0,2)	2 (0,7)	-	-	
HYPOTENSJON N(%)	15 (3,7)	10 (3,5)	6 (6,5)	1 (3,2)	
ARRYTMIAR N(%)	-	2 (0,7)	-	1 (3,2)	

I denne tabellen (tabell 7) er det bruka samme gruppeinndelinga som i tabell B, og sett på symptom og kliniske teikn. Det er stort sett for små tall til at ein kan teste dei mot kvarandre, men som ein generell trend ser det ut til at gruppa som korkje har tatt opioid eller benzodiazepin skiljer seg mest frå dei andre. Denne gruppa har høgast forekomst av spesielt angst, hallusinasjonar, agitasjon, psykose og palpitasjonar, variablar som er relativt like for dei tre andre gruppene.

DISKUSJON

Reseptbelagte rusmiddel

Av alle 2218 pasientkontaktane som er registrert i vårt datasett hadde 819 tatt eitt eller fleire reseptbelagte rusmiddel. Dette tilsvarar ein andel på 36,9%. Dette vil seie at det er langt vanlegare blant pasientane som kjem inn på legevakta å ha tatt illegale rusmiddel enn reseptbelagte legemiddel. Når vi ser på kor hyppig dei ulike reseptbelagte legemidla er brukt ser vi at benzodiazepin er langt vanlegare enn dei andre, og utgjer 85% av alle tilfella. Dette stemmer godt overeins med KRIPOS sin narkotika- og dopingstatistikk, som seier at benzodiazepin var den reseptbelagte stoffgruppa som blei beslaglagt hyppigast i Noreg i 2014⁶. Dersom ein ser på dei ulike typene benzodiazepinar fann vi i våre data at klonazepam utgjorde 59,1% av forgiftingane. Dette stemmer òg godt med at halvparten av den beslaglagte mengda benzodiazepin er klonazepam. Etter benzodiazepin er dei hyppigaste legemidla metadon, buprenorfin og andre reseptbelagte opioid. Alle disse er opioid, og reseptbelagte opioid blir derfor den nest hyppigaste gruppa.

Totalt for alle som har tatt reseptbelagte legemiddel er det 23,3% kvinner. Det er fleirtal av menn i alle medikamentgruppene bortsett frå i Gabapentin/pregabalin og Quetiapin, der det er høvesvis 62,5% og 66,7% kvinner. I gruppa Z-hypnotika er det 50% kvinner og menn.

Vitalparametre, symptom og kliniske teikn for reseptbelagte rusmiddelforgiftingar

Stort sett er det lite variasjon av vitalparametra i dei ulike grupene med reseptbelagte legemiddel. Metylfenidat skiljer seg litt ut med den høgaste medianpuls på 106 og eit relativt høgt medianblodtrykk på 122/86,5. Dette funnet er ikkje overraskande ettersom metylfenidat stimulerer sentralnervesystemet, og ein forventa effekt av dette er takykardi og blodtrykksstiging.

Tilfella som hadde tatt quetiapin hadde høgaste andelen som kom til legevakta med ambulanse med 83,3%. Det er totalt berre seks tilfelle i denne gruppa, så dette tallet kan vere litt misvisande. Som nummer to kom andre reseptopioid med ein andel på 68,6%. Dette kan tyde på at misbrukarar av quetiapin og opioidanalgetika er i dårlegare forfatning enn dei andre.

Quetiapin har òg den høgaste andelen som hadde palpitasjonar (50%), brystmerter (16,7%) og hypotensjon (16,7%). Som sagt er det få tilfelle i quetiapingruppa, som er ei begrensing, men ein kan tolke det som at quetiapinbrukarane har fleire symptom som både kan tyde på at dei er i dårleg helsetilstand eller vere symptom på angst.

Variabelen lågaste GCS er lågast for gruppene benzodiazepin, buprenorfin og andre reseptopioid, på høvesvis 13, 13,5 og 13,5. Grunner til dette kan vere både benzodiazepin og opioid har ein sløvande og søvnframmande effekt på sentralnervesystemet, kan gi medvitsløyse, og som ved høg inntaksdose gir ein lågre GCS-skår. Denne variabelen er dessverre berre registrert på om lag 1/3 av tilfella, det blir derfor vanskeleg å bruke denne til samanlikning av dei minste medikamentgruppene.

Det var gruppa med Z-hypnotika som oftast blei send vidare til somatisk avdeling på sjukehus. Dette kan vere fordi dei er i dårlegare form når dei kjem til legevakta (sjølv om vitalparametra ikkje tyder på dette). Z-hypnotika hadde den høgaste medianalderen (sjå neste avsnitt), og dette kan vere grunnen til at dei ofte blir lagt inn på sjukehus. Det må takast med i

betraktninga at pasientane med dei mest alvorlege forgiftingane sendast rett til sjukehus utan at dei kjem innom legevakta, og blir derfor ikkje registrert i datasettet vårt¹⁹.

Medianalderen er variert blant dei ulike medikamentgruppene. Den høgaste finn vi hos Z-hypnotika der den er 48,5 år. Dette kan komme av at Zopiklone og Zolpidem er medikament som ofte blir skrivne ut til eldre pasientar som sovemedisin. Andre reseptopioid har òg ein høg medianalder på 46 år, etterfulgt av metadon med 44. Reseptopioid er i hovudsak skrivne ut av legar mot sterke smerter, og bruk over lengre tid kan gi avhengighet. Ein kan anta at dårleg helse og til dømes kroniske sjukdommar er hyppigare blant eldre pasientar, og at dette har initiert bruk og avhengighet av reseptbelagte opioid. Dei lågaste aldersmedianane er hos metylfenidat og quetiapin med 28 og 28,5 år. Metylfenidat er eit medikament som er bruka i behandlinga av ADHD, og kan vere lett å få tak i for yngre folk. Det kan òg tenkast at metylfenidat brukast av studentar for å oppnå høgare nivå av konserntasjon og energi i studiesammanheng.

Det symptomet som generelt var hyppigast var agitasjon. Dette var vanlegast for gruppa metylfenidat, der 45,5% hadde det. I dei andre gruppene var det på mellom 0% og 17,1%. Psykoser og hallusinasjonar forekom også oftast hos metylfenidat med 36,4% og 18,2%. Metylfenidatinduserte psykoser er sjeldne, men kan forekomme ved høge doser¹⁵.

Benzodiazepin i kombinasjon med andre stoff

Når benzodiazepin ikkje er tatt aleine er den vanlegaste kombinasjonen med reseptbelagte legemiddel med opioid av ulike typer, med metadon og buprenorfin som hyppigaste tilleggsmedikament. Benzodiazepin kan dempe abstinensane av opioid og forsterke effekten, og dette kan vere årsaka til at mange velger å kombinere disse to typane. Vi ser òg at den vanlegaste kombinasjonen av benzodiazepin og illegale rusmiddel er benzodiazepin og heroin. Under definisjonen heroin har vi her inkludert alle tilfella som var registrerte med «ukjend opioid», så det er mogleg at det her skjuler seg reseptbelagte opioid. Både når vi ser på kombinasjonen av benzodiazepin med andre reseptbelagte legemiddel og av benzodiazepin og illegale rusmiddel er det opioida som er det vanlegaste. Det sistnevnte kan komme av at forgiftingar med illegale opioid er vanlegare enn med andre illegale rusmiddel, men det ser òg ut til at opioid av alle slag samman med benzo er ein populær kombinasjon.

Kombinasjonen reseptbelagte legemiddel og heroin

Av alle som hadde tatt eitt eller fleire reseptbelagte rusmiddel hadde 46% også tatt heroin. Det er mogleg at folk som er faste brukarar av heroin har ein annan levemåte enn dei som ikkje er det, og at dei til dømes har dårlegare helse. Om vi sammanliknar dei som hadde tatt reseptbelagte opioid i kombinasjon med og utan heroin finn vi at dei fleste vitalparametra som GCS, puls, blodtrykk og temperatur er ganske like. Alderen er relativt lik, men det er litt fleire av dei som ikkje har tatt heroin som har komme inn med ambulanse til legevakta (60,5% mot 55,3%). Om dette er fordi dei er sjukare eller om det er fordi dei er i ein livssituasjon der dei lettare får hjelp er vanskeleg å seie. Det er ein skilnad på kor mange som har drukke alkohol i dei to gruppene, men denne er liten (21,1% og 26,6%).

Når vi ser på dei som har tatt reseptbelagte legemiddel som *ikkje* er opioid, og sammanliknar dei som har tatt heroin og ikkje, finn vi òg like vitalparametre, men her er skilnaden på alkoholbruk større. 46,5% av dei som ikkje hadde tatt heroin hadde drukke alkohol, mot berre 12,6% hos heroinbrukarane. Det er altså dei som korkje har tatt reseptbelagte eller illegale opioidar som oftast har drukke alkohol.

Når ein ser på alle som *ikkje* har tatt heroin, og dei som *har* tatt og *ikkje* tatt reseptbelagte opioid finn ein at andelen som har drukke alkohol er 26,6% hos den eine og 50,9% hos den andre. Disse talla er signifikant ulike. Sidan dei hyppigaste reseptbelagte opioida er metadon og buprenorfin, og disse i hovudsak blir skrive ut til heroinbrukarar, kan ein tenke seg at det er færre som har drukke alkohol i denne gruppa fordi dei har eit anna rusmønster. Alkohol er dobbelt så vanleg hos dei som ikkje har tatt reseptbelagte opioid, og ein kan tolke dette som at dei er «lettare rusmiddelbrukarar», som kanskje brukar rusmiddel i samband med fest.

Både alkohol og opioid er sentraldempande, så det kan tenkast at dei som allereie har tatt reseptbelagte opioid ikkje har «behov» for alkohol.

Kombinasjonen benzodiazepin og opioid

Dei eldste opioidbrukarane har ikkje tatt benzodiazepin i tillegg, medan dei yngste har tatt benzodiazepin. Dei som ikkje har tatt benzodiazepin er altså generelt eldre enn dei som har tatt det. Dette tyder på at det er vanlegare for yngre opioidbrukarar å nytje benzodiazepin som tilleggssrusmiddel.

Respirasjonsfrekvensen er ein variabel som skiljer opioidbrukarane frå dei andre. Både gruppene som omfattar pasientar som har tatt opioid har lågre respirasjonsfrekvens enn resten. I høge doser kan opioid ha ein respirasjonshemmande effekt, så dette er ikkje eit uventa resultat.

Kombinasjonen med alkohol er sjeldnast i gruppa som har tatt benzodiazepin og opioid med berre 13,9%. I dei andre gruppene er denne andelen nesten dobbelt så stor eller meir. Dei største andelane som har drukke alkohol finn vi hos dei to gruppene som ikkje har tatt opioid. Dette kan tyde på at det er opioidbruken som er skillet her. Som tidlegare nevnt ser det ut til at opioidbrukarar har eit anna rusmønster, og sjeldnare drikk alkohol.

Når ein ser på symptom og kliniske teikn er det relativt lite variasjon mellom dei fire gruppene. På nokre av symptoma ser vi likevel at gruppa som korkje har tatt benzodiazepin eller opioid skiljer seg ut, og har litt høgare forekomst. I denne gruppa er det tre gonger så hyppig med hallusinasjonar, og heile 12,9% hadde dette. Alt i alt er agitasjon det vanlegaste symptomet (og ligg mellom 9,3% og 16,1%), men dette symptomet er relativt likt for alle gruppene. Andelen som har hatt angst er meir enn firedobla for gruppa som ikkje har tatt benzodiazepin eller opioid (19,4%) i førehald til dei andre tre gruppene. Det kan sjå ut til at både bruken av benzodiazepin og opioid har ein angstdempande effekt. I gruppa med mest angst finn vi mellom anna medikamenta metylfenidat og quetiapin, som er dei medikamenta vi tidlegare såg hadde høgast forekomst av angst av alle dei reseptbelagte legemidla. Metylfenidat er eit sentralstimulerande middel som mellom anna har nervøsitet og angst som biverknad. Ein annan biverknad for metylfenidat er takykardi og palpitasjonar, og vi ser at denne gruppa (ikkje-opioid og ikkje-benzo) har 16 gonger så mange tilfelle med palpitasjonar som dei andre.

I same gruppa er det om lag like tall på psykose som på angst; gruppa som korkje har tatt benzodiazepin eller opioid har høgast andel her òg, 19,4%. Denne gruppa er riktignok den gruppa med færrest tilfelle, men det kan sjå ut til at både bruk av opioid og benzodiazepin og bådø kan gi mindre angst enn dei andre medikamenta.

Begrensingar

Denne studien er basert på klinisk data henta frå journalar på Allmennlegevakta i Oso. Journalane er skrive av ulike sjukepleiarar og legar, og det er derfor naturleg å tenke at det vil forekomme variasjon i tolkinga av pasienten sin kliniske tilstand. Nokre av dataene er objektive, slik som temperatur, puls og blodtrykk, medan "symptoma" som blir registrert vil komme an på kva som kjem fram i samtala med pasienten.

Dersom pasientar som kjem inn med forgifting på legevakta er livstruande sjuke har det sjølv sagt blitt prioritert livreddande behandling og vidare sending til sjukehus framfor registrering av symptoma som er med i studien vår. Det vil derfor mangle ein del informasjon om dei aller sjukaste pasientane, enten fordi dei blir sendt rett vidare til sjukehus, eller fordi registrering av informasjon i journal blir nedprioritert til fordel for behandling. Dette kan føre til at enkelte gjennomsnitt/medianar i vårt datasett kan være feilaktige, som til dømes at GCS er for høg.

Sidan vi berre har registrert pasientkontaktar som har komme til legevakta i Oslo har vi gått glipp av forgiftingspasientane som har vore så dårlege at ambulansen har frakta dei direkte til sjukehus. Dette kan gjere at vårt utval gir eit friskare bilete av pasientane enn det som er tilfellet i realiteten. Om lag 700 forgiftingsstilfelle kvart år fraktast rett til sjukehus utan å gå via legevakta¹⁶. Dei aller fleste dødsfalla som skjer som følgje av overdose skjer utanfor legevakta og sjukehus¹⁷ og vil derfor heller ikkje vere registrerte i våre data.

Registrering av kva for rusmiddel ein pasient har tatt er i denne studien basert på det pasienten sjølv fortel. I mange tilfelle vil dette stemme med røyndommen, men ofte vil pasienten benekte inntak av rusmiddel, hugse feil, eller unnlata å oppgi alle rusmidla dersom det er fleire enn eitt. Ein annan feilkilde er at ein aldri kan være heilt sikker på at eit rusmiddel ein kjøper på gata er det selgaren seier det er. Det har ikkje blitt brukt urinprøver eller blodprøver for å objektivt vurdere kva for rusmiddel pasientane har i kroppen.

Innimellom vil pasienten sjølv vere usikker på kva stoff ho/han har fått i seg, og det har då blitt opp til den behandlande legen å tolke rusmidlet utifrå symptoma og kliniske kjenneteikn pasienten har, til dømes pupillestorleik.

Ein del av pasientane som i utgangspunktet har blitt tatt med i studien har gått frå legevakta før dei har fått fullstendig undersøking og behandling, mot leganes råd. På disse pasientane vil det naturlegvis mangle mykje data, og ein kan tenke seg at denne gruppa pasientar utgjer dei friskaste pasientane, sidan dei er i stand til å forlate legevakta på eige initiativ. Det er òg mogleg at denne gruppa består av dei som er minst medgjerlege, og har sterk motvilje mot å motta hjelp frå helsepersonell.

Det er fleire pasientar som regelmessig kjem til legevakta med rusmiddelforgifting. I nokre tilfelle har samme pasient vore innom legevakta fleire gonger på samme døgn. Sidan datasettet vårt er anonymisert er det ikkje mogleg å identifisere disse "gjengangarane", og ein kan derfor tenke seg at talet på pasientar som er registrert er litt høgare enn talet på unike pasientar.

Det er ikkje registrert i kva form rusmidla er tatt. Mange av dei, f.eks. benzodiazepinar kan både takast i tablettform og injiserast for raskare virkning. Det er heller ikkje registrert kva for agens som er «hovudagens», slik at dersom ein pasient kjem inn med ei benzodiazepinforgiftning og i tillegg har tatt éin tablett med ecstasy vil disse to vektast like tungt.

Når det er gjort statistisk testing av 4 ulike grupper mot kvarandre, og gruppene deretter er testa mot kvarandre i par, er det ikke gjort noen korreksjon for antal testar, og signifikante forskjeller må derfor tolkast med varsemd.

Konklusjon

Av dei som kjem inn på legevakta i Oslo med forgifting har 36,9% tatt reseptbelagte legemiddel og 85% av disse har tatt benzodiazepin. Alt i alt var det relativt små skilnadar i vitalparametra for dei ulike reseptbelagte legemidla, men basert på andelane som kom til legevakta i ambulanse og GCS kan det sjå ut til at dei som har tatt benzodiazepin og opioid er dei sjukaste. Totalt ser vi at det er flest menn som har tatt reseptbelagte legemiddel. Det ser ut til at bruk av både reseptbelagte og illegale opioid har betyding for forbruket av alkohol, som kan tyde på at opioidmisbrukarar skiljer seg frå andre i rusmønster.

Det er vanskeleg å kunne stole heilt på vitalparametra til pasientane som har tatt reseptbelagte legemiddel fordi ein stor andel har tatt både illegale og andre reseptbelagte rusmiddel i tillegg. Ettersom forgiftingar med reseptbelagte forgiftingar er eit veksande problem er det viktig å halde fram med å systematisk registrering av data for å kartlegge disse pasientane.

KILDER

- ¹ Sirius.no [internettside]. Amundsen EJ. Hvor mange bruker eller misbruker narkotika i Norge? Publisert den 26. november, 2010. Sitert 15.08.2015.
Tilgjengeleg frå: <http://www.sirus.no/hvor-mange-bruker-eller-misbruker-narkotika-i-norge/>
- ² Lund C, Vallersnes OM, Jacobsen D, Ekeberg O, Hovda KE. Outpatient treatment of acute poisonings in Oslo: poisoning pattern, factors associated with hospitalization, and mortality. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2012. 20:1.
- ³ Vallersnes OM, Jacobsen D, Ekeberg Ø, Brekke M. Patients presenting with acute poisoning to an outpatient emergency clinic: a one-year observational study in Oslo, Norway. *BMC Emerg Med.* 2015; 15: 18.
- ⁴ Sirius.no [internettside]. Rusmidler i Norge – vanedannende legemidler. Statens institutt for rusmiddelforskning: Rusmidler i Norge [sitert 30. september 2015].
Tilgjengeleg frå: <http://www.sirus.no/publikasjon/rusmidler-i-norge/4-vanedannende-legemidler/>
- ⁵ Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I, Yates C, Dines AM, Sedefov R et al. Current European data collection on emergency department presentations with acute recreational drug toxicity: Gaps and national variations. *Clinical Toxicology* 2014. 52, 1005-1012
- ⁶ Kripos – Narkotika- og dopingstatistikk 2014
<https://www.politi.no/kripos/statistikk/narkotika/>
https://www.politi.no/vedlegg/lokale_vedlegg/kripos/Vedlegg_2822.pdf
- ⁷ Skretting A, Bye EK, Vedøy TF, Lund KE. Rusmidler i Norge 2014 [Internett]. Utgiver: Statens institutt for rusmiddelforskning [sitert 30. september 2015]
I publikasjon: Rusmidler i Norge Utgitt: 2015 Prosjekt: Rusmidler i Norge
ISSN: 0802-2097 ISBN (e-publikasjon): 978-82-7171-425-3
Tilgjengeleg frå: <http://www.sirus.no/publikasjon/rapporter/2015-2/rusmidler-i-norge-2014-2/#sthash.a20PSxar.dpuf>
- ⁸ United Nations. Report of the International Narcotics Control Board for 2006. New York. Published 2007.
Tilgjengeleg frå:
https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2006/AR_06_English.pdf
- ⁹ fhi.no [internettside]. Folkehelseinstituttet. Fakta om de enkelte rusmidlene. Siter 15.08.2015. Tilgjengeleg frå:
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=List_6212&Main_6157=6263:0:25,6397&MainContent_6263=6464:0:25,6414&List_6212=6218:0:25,6415:1:0:0:::0:0

¹⁰ Sirus.no [internettside]. Rusmidler i Norge. Statens institutt for rusmiddelforskning: Rusmidler i Norge [sitert 30. september 2015]

Tilgjengeleg frå: <http://www.sirus.no/publikasjon/rusmidler-i-norge/5-narkotika/>

¹¹ Mørland J. Store medisinske leksikon [nettside]. Sist oppdatert 13.02.2009. Sitert 14.08.2015

Tilgjengeleg frå: https://sml.snl.no/sentralstimulerende_midler

¹² Wood DM, Heyerdahl F, Yates CB, Dines AM, Giraudon I, Hovda KE et al. The European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clinical Toxicology* 2014, 52:4, 239-241.

¹³ Nore AK, Ommundsen OE, Steine S. How to distinguish between illness, injury or intoxication in the emergency unit? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001. 121(9): 1055-8.

¹⁴ Jasinski DR. An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. *Journal of Psychopharmacology* 14(1) (2000) 53-60.

¹⁵ Kraemer M, Uekermann, J, Wiltfang, J, Kis, B. Methylphenidate-induced psychosis in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Report of 3 new cases and review of the literature. *Clin Neuropharm* 2010;33: 204-206

¹⁶ Heyerdahl F, Hovda KE, Bjørnaas MA, Nore AK, Figueiredo JC, Ekeberg O et al. Pre-hospital treatment of acute poisonings in Oslo. *BMC Emerg Med.* 2008 Nov 24;8:15

¹⁷ Vallersnes OM, Jacobsen D, Ekeberg Ø, Brekke M. Patients presenting with acute poisoning to an outpatient emergency clinic: a one-year observational study in Oslo, Norway. *BMC Emerg Med.* 2015; 15: 18.
