

Dynamiken i förskrivningen av opioider i Sverige 2000–2015

MARKANTA OMFÖRDELNINGAR INOM OPIOIDGRUPPEN, MEN INGEN »EPIDEMI«

I USA har den legala försäljningen av receptbelagda opioider fyrdubblats sedan sekelskiftet. Denna »opioidepidemi« har, tillsammans med ökad illegal användning av opioider, åtföljts av en dramatisk ökning av antalet opioidrelaterade dödsfall [1-5]. Hur opioider förskrivs i Sverige är hitintills ofullständigt beskrivet.

Det vetenskapliga stödet för att behandla kronisk smärta med opioider är svagt [6], inte minst gällande behandlingsperioder >2-3 år [7]. År 2002 publicerades Läkemedelsverkets rekommendationer avseende användning av opioider vid långvarig smärta [8]. Där konstaterades att sådan behandling ska användas »mycket restriktivt och endast i noggrant selekterade fall«.

Sedan dess har två viktiga regelverksförändringar införts: dels narkotikaklassades tramadol år 2007 [9, 10], dels upphörde försäljningstillståndet för dextropropoxifen år 2011 [11].

På Läkemedelsverket pågår för närvarande arbete med rekommendationer för farmakologisk behandling av långvarig smärta.

Studiens syfte var att utifrån offentligt tillgänglig aggregerad läkemedelsstatistik redovisa förändringar i förskrivning av opioider på recept till vuxna (≥30 år) i Sverige under perioden 2000–2015.

METOD

I likhet med Rhodin [12] valde vi att fokusera analyserna på vuxna (≥30 år). Från Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel hämtades detaljerad statistik över opioider uthämtade på apotek för perioden 2006–2015. Utöver preparat inom ATC-grupp N02A (opioider) hämtades också uppgifter om kodein i ATC-grupp R05DA04. Vi valde att fokusera på preparat som endast förskrivs på smärtindikation, och därmed inkluderades inte ATC-grupp N07BC (medel vid opioidberoende; metadon och sublinguallt buprenorfin).

Som komplement till statistikdatabasen hämtades uppgifter om definierade dygnsdoser (DDD, Fakta 1) och expeditionstillfällen från eHälsomyndigheten via

Emmanuel Bäckryd, med dr, överläkare, Smärt- och rehabiliteringscentrum, Region Östergötland
 ● emmanuel.backryd@regionostergotland.se

Markus Heilig, professor, Linköpings universitet

Mikael Hoffmann, överläkare, chef, NEPI (Nätverk för läkemedelsepidemiologi)

FAKTA 1. Läkemedelsmätt

Läkemedelsmätt i Socialstyrelsens statistikdatabas

DEFINIERADE DYGNSDOSER (DDD)

- är en administrativ måtenhet fastställd av WHO
- är den förmodade genomsnittliga dygnsdosen för vuxen vid medlets huvudindikation; exempelvis är 1 DDD morfin = 100 mg oralt morfin per dygn, och 1 DDD tramadol = 300 mg
- får inte förväxlas med »ekvipotens«; olika opioiders DDD-värden säger inget om deras inbördes ekvivalenta analgetiska förhållanden
- ska inte förväxlas med »prescribed daily dose« (PDD), den faktiskt förskrivna dygnsdosen
- speglar inte väldokumenterade determinanter av beroenderisk (t ex grad av receptoraktivering och upptagskinetik)
- kan hanteras på skilda sätt för kombinationstabletter respektive olika beredningsformer, t ex plåster; detta innebär risk för feltolkningar av statistik.

EXPEDITIONSTILLFÄLLEN

- är det antal tillfällen som en substans eller en läkemedelsgrupp expedieras på ett apotek
- benämns som »antal recept« i Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel
- är känsligt för andel patienter med dosförpackade läkemedel, eftersom dessa expedieras varannan vecka i stället för var tredje månad.

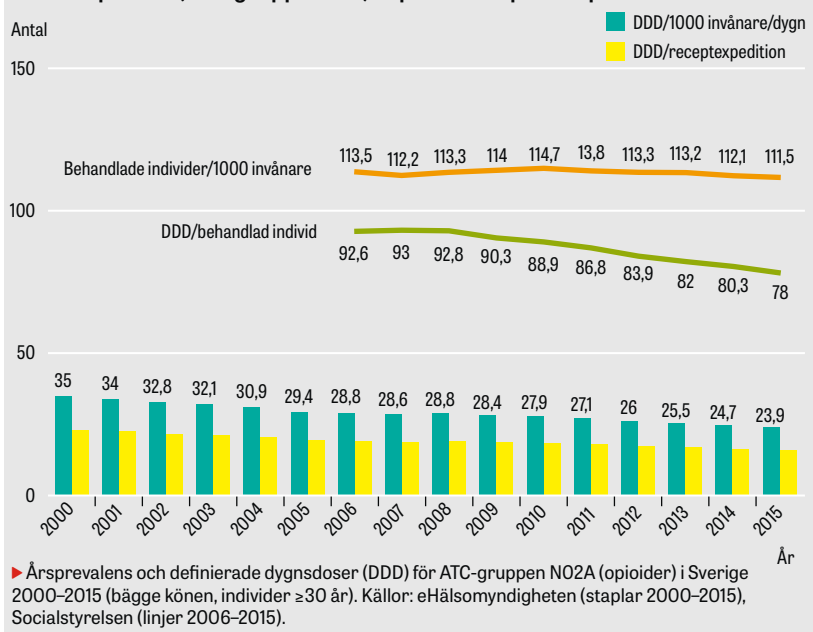
ÅRSPREVALENS

- är antalet individer som minst en gång under året hämtat ut en viss substans eller för läkemedelsgrupp minst en gång hämtat ut av minst en substans i gruppen
- benämns som »antal patienter« i Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel
- får inte summeras över grupper eller över tid, eftersom en och samma individ kan hämta ut flera olika substanser i en läkemedelsgrupp.

HUVUDBUDSKAP

- Förskrivningen av opioider i Sverige är ofullständig beskriven.
- Den sammanlagda förskrivningen av opioider, mätt som morfinekvivalenter, ökade med 22 procent under åren 2000–2006, men har därefter varit i stort sett konstant.
- Antalet individer som förskrevs opioid under perioden 2006–2015 var konstant.
- Någon uttalad »opioidepidemi« föreligger alltså inte i Sverige.
- Ett markant skifte har däremot skett mellan olika opioider: dextropropoxifen har avregistrerats och tramadolförskrivningen minskat, medan framför allt förskrivningen av oxikodon har ökat.
- Av beroendemedicinska skäl är det synnerligen viktigt att i kommande studier närmare belysa detta skifte i val av opioid.

FIGUR 1. Opioider (ATC-grupp N02A) expedierade på recept



statistikverktyget Concise/Insikt för perioden 2000–2015.

Dessa databaser innehåller offentligt tillgänglig läkemedelsstatistik, varför etisk prövning inte bedömdes vara nödvändig.

Med hjälp av mätten årsprevalens (antal individer), antal receptexpeditioner och DDD beräknades tre kvoter för att närmare analysera förändrade förskrivningsstrategier över tid:

- genomsnittligt antal DDD/behandlad individ
- genomsnittligt antal receptexpeditioner/behandlad individ (båda för 2006–2015)
- genomsnittligt antal DDD/receptexpedition (för 2000–2015).

De substanser som minst ett av åren 2006 eller 2015 hämtats ut av minst 1 promille av befolkningen studerades vidare. Dessa var morfin, oxikodon, oxikodon i kombination med naloxon, kodein (som kombinationstablett N02AA59 och i tablett enbart innehållande kodein R05DA04), ketobemidon, fentanyl, dextropropoxifen, buprenorfin, morfin i kombination med spasmolytika samt tramadol. Årsprevalensen för den exkluderade ATC-gruppen N07BC (medel vid opioidberoende; metadon och sublinguall buprenorfin) var <1/1 000 invånare ≥30 år.

Mättet DDD innebär inte ekvianalgetisk effekt

TABELL 1. Opioidförskrivningen i Sverige, totalt samt de 6 vanligaste ATC-koderna, 2006–2015. Bägge könen, individer ≥30 år. DDD = definierade dygnsdoser. Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel.

Behandlade individer/1 000 invånare, antal	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Förändring, procent
• N02A Opioider	113,5	112,2	113,3	114,0	114,7	113,8	113,3	113,2	112,1	111,5	-2
• N02AA01 Morfin	5,1	5,1	5,6	6,6	8,7	11,0	13,5	13,2	12,5	12,2	137
• N02AA05 Oxikodon	6,5	8,9	11,6	14,0	16,4	18,1	20,2	25,8	31,4	36,9	465
• N02AA59 Kodein, kombinationer	38,0	37,0	37,3	39,3	42,7	47,0	48,8	49,0	47,0	45,2	19
• N02AC04 Dextropropoxifen	23,1	23,7	24,3	22,5	13,6	2,8	0,0	0,0	0,0	0,0	-100
• N02AE01 Buprenorfin	1,2	2,0	3,0	4,0	5,1	6,6	7,0	7,6	7,8	7,6	535
• N02AX02 Tramadol	55,3	51,7	49,3	46,3	47,2	47,5	41,2	34,4	29,2	25,3	-54
DDD/1 000 invånare/dygn, antal	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Förändring, procent
• N02A Opioider	28,8	28,6	28,8	28,2	27,9	27,1	26,1	25,4	24,7	23,8	-17
• N02AA01 Morfin	1,0	0,9	1,0	1,0	1,1	1,1	1,3	1,3	1,2	1,1	10
• N02AA05 Oxikodon	1,1	1,3	1,5	1,6	1,7	1,8	1,8	2,1	2,4	2,7	150
• N02AA59 Kodein, kombinationer	11,5	11,2	11,2	11,1	11,4	11,9	11,6	11,4	11,0	10,5	-9
• N02AC04 Dextropropoxifen	3,6	3,5	3,3	3,0	2,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	-100
• N02AE01 Buprenorfin	0,2	0,3	0,3	0,4	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,0	494
• N02AX02 Tramadol	9,7	9,6	9,5	9,1	9,1	9,3	8,6	7,6	7,0	6,3	-35
DDD/behandlad individ, antal	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Förändring, procent
• N02A Opioider	92,6	93,0	92,8	90,3	88,9	86,8	83,9	82,0	80,3	78,0	-16
• N02AA01 Morfin	73,4	67,2	63,4	54,6	44,5	37,7	33,7	34,8	34,6	34,0	-54
• N02AA05 Oxikodon	59,8	52,2	47,5	42,3	37,8	35,6	32,8	29,4	27,6	26,5	-56
• N02AA59 Kodein, kombinationer	110,9	110,7	109,4	103,2	97,4	92,2	86,8	85,0	85,3	84,5	-24
• N02AC04 Dextropropoxifen	57,0	53,4	50,3	48,7	55,0	34,1	0,0	0,0	0,0	0,0	-100
• N02AE01 Buprenorfin	51,0	46,5	42,4	40,4	39,4	38,4	40,6	43,8	46,2	48,7	-5
• N02AX02 Tramadol	64,2	67,7	70,2	71,5	70,4	71,0	75,7	80,8	87,0	90,5	41

inom gruppen N02A (opioider) och måste därför tolkas med stor försiktighet vid förskjutningar mellan substanser. Med ledning av Svendsen et al [13] beräknades därför måttet orala morfinkvivalenter i mg/1 000 invånare/dygn per substans för åren 2000–2015 utgående ifrån måttet DDD/1 000 invånare/dygn (Fakta 1).

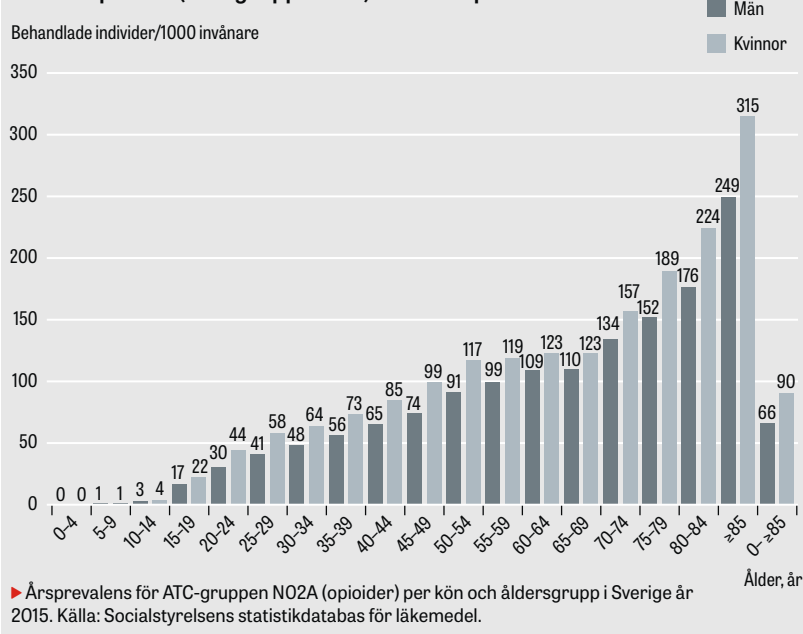
RESULTAT

Under perioden 2000–2015 utgjorde andelen receptförskrivna opioider (N02A) 92–95 procent av den totala legala försäljningen (expedition på apotek och leverans till sjukhus). Av receptförskrivna opioider expedierades 96 procent av DDD till personer ≥ 30 år. Nedanstående resultat avser receptexpedition av opioider till individer ≥ 30 år.

Under perioden 2000–2015 minskade mängden opioider mätt i DDD/1 000 invånare/dygn med 32 procent (35,0–23,9 DDD/1 000 invånare/dygn) och i DDD/receptexpedition med 36 (24,8–15,8) (staplar i Figur 1).

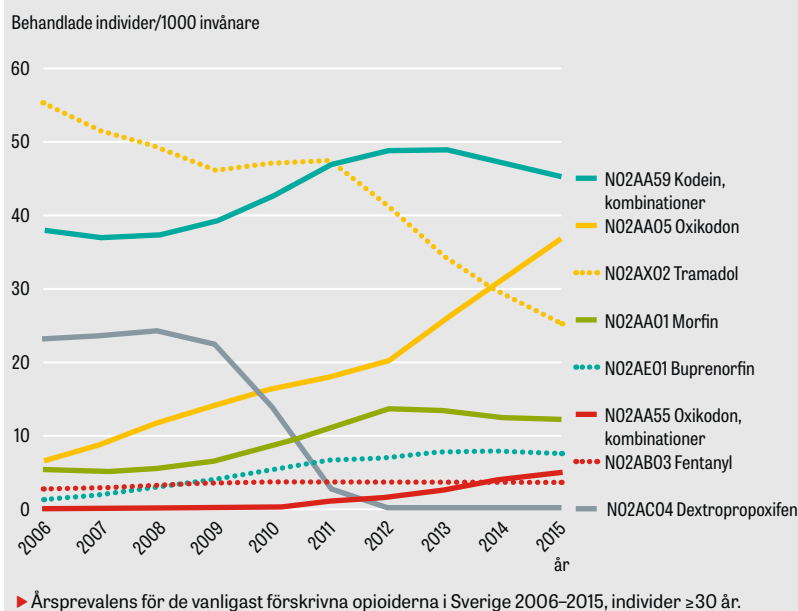
För perioden 2006–2015 finns uppgifter om antal behandlade individer per år (årsprevalens). Andelen av individer ≥ 30 år som under respektive år hämtat ut minst ett recept i gruppen N02A (opioider) var i stort sett konstant (114–112/1 000 invånare (linjer i Figur 1), medan mätten DDD/behandlad individ, DDD/1 000

FIGUR 2. Opioider (ATC-grupp N02A) mätt i årsprevalens

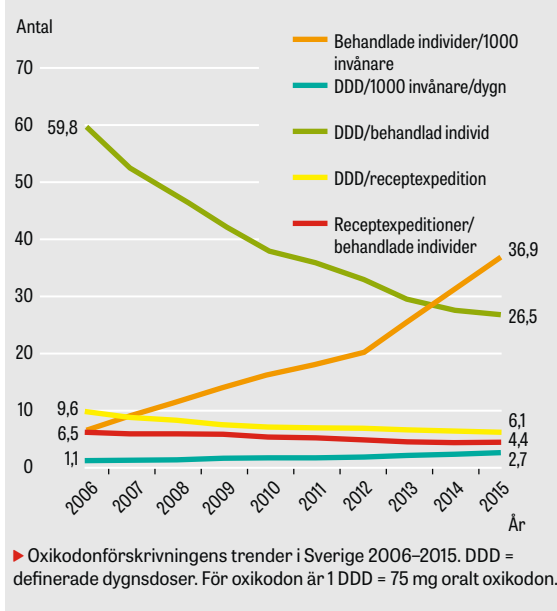


DDD/receptexpedition, antal	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Förändring, procent
● N02A Opioider	20,4	20,1	19,7	19,1	18,8	18,4	17,8	17,3	16,7	15,8	-22
● N02AA01 Morfin	12,0	11,2	11,0	10,0	8,9	7,8	7,2	7,2	7,0	6,8	-43
● N02AA05 Oxikodon	9,6	8,7	8,1	7,5	7,1	6,9	6,6	6,6	6,4	6,1	-37
● N02AA59 Kodein, kombinationer	30,8	30,4	30,2	29,3	28,5	28,1	28,0	27,3	26,9	26,5	-14
● N02AC04 Dextropropoxifen	15,8	15,4	15,0	15,0	17,3	20,3	0,0	0,0	0,0	0,0	-100
● N02AE01 Buprenorfin	12,7	10,7	9,7	9,2	8,8	8,6	8,7	10,5	11,5	12,3	-4
● N02AX02 Tramadol	19,0	19,5	19,8	20,0	19,8	20,0	20,6	21,1	21,6	21,6	14
Receptexpeditioner/1 000 invånare, antal	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Förändring, procent
● N02A Opioider	515,2	519,3	534,8	539,6	542,3	537,3	535,7	535,5	538,9	549,3	7
● N02AA01 Morfin	31,4	30,5	32,3	35,8	43,5	53,0	63,8	64,3	61,2	60,8	94
● N02AA05 Oxikodon	40,7	53,1	67,8	79,4	87,5	93,2	99,8	115,4	134,9	160,8	295
● N02AA59 Kodein, kombinationer	136,9	134,5	135,0	138,3	145,8	154,3	151,2	152,3	148,9	144,5	6
● N02AC04 Dextropropoxifen	83,0	82,2	81,1	73,1	43,3	4,6	0,0	0,0	0,0	0,0	-100
● N02AE01 Buprenorfin	4,8	8,5	13,0	17,5	23,0	29,4	32,9	31,9	31,2	30,0	528
● N02AX02 Tramadol	186,9	179,8	174,5	165,3	168,1	169,1	151,6	131,8	117,7	106,1	-43
Receptexpeditioner/behandlad individ, antal	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Förändring, procent
● N02A Opioider	4,5	4,6	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,8	4,9	9
● N02AA01 Morfin	6,1	6,0	5,8	5,4	5,0	4,8	4,7	4,9	4,9	5,0	-18
● N02AA05 Oxikodon	6,2	6,0	5,9	5,7	5,3	5,2	4,9	4,5	4,3	4,4	-30
● N02AA59 Kodein, kombinationer	3,6	3,6	3,6	3,5	3,4	3,3	3,1	3,1	3,2	3,2	-11
● N02AC04 Dextropropoxifen	3,6	3,5	3,3	3,3	3,2	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	-100
● N02AE01 Buprenorfin	4,0	4,4	4,4	4,4	4,5	4,5	4,7	4,2	4,0	4,0	-1
● N02AX02 Tramadol	3,4	3,5	3,5	3,6	3,6	3,6	3,7	3,8	4,0	4,2	24

FIGUR 3. Vanligaste opioiderna mätt i årsprevalens



FIGUR 4. Förskrivning av N02AA05 (oxikodon)



invånare/dygn och DDD/receptexpedition minskade med 16 procent, 17 procent respektive 22 procent (Tabell 1).

Detaljerade data för de sex vanligaste ATC-koderna (motsvarar 91–94 procent av total mängd opioider [N02A] mätt i DDD) för perioden 2006–2015 visas i Tabell 1. Årsprevalensen minskade för dextropropoxifen, som avregistrerades 2011, och för tramadol (-54 procent), medan den ökade för oxikodon (+465 procent), buprenorfin (+535 procent), morfin (+137 procent), fentanyl (2,6–3,5, +37 procent) och kodeinkombinationer (ATC-kod N02AA59, +19 procent).

Mängden DDD/behandlad individ minskade eller var stabil för alla opioider utom tramadol. Oxikodon minskade med 56 procent (59,8–26,5 DDD/behandlad individ), morfin minskade med 54 procent (73,4–34,0 DDD/behandlad individ) och kodeinkombinationer minskade med 24 procent (110,9–84,5 DDD/behandlad individ). För tramadol ökade mängden DDD/behandlad individ med 41 procent (64,2–90,5), medan den för fentanyl och buprenorfin var i princip oförändrad över tid (164–166 respektive 51–49 DDD/behandlad individ).

Trenderna var likartade för kvinnor och män. Årsprevalensen per åldersgrupp uppdelad på kön visas

i Figur 2. Årsprevalensen för de vanligast förskrivna opioiderna visas i Figur 3.

Helhetsbilden för perioden 2006–2015 då uppgifter om antal behandlade individer per år (årsprevalens) finns tillgänglig var således:

- Andelen behandlade var i stort sett oförändrad, men mängden mätt i DDD/1 000 invånare/dygn minskade med 17 procent.
- Dextropropoxifen avregistrerades.
- Något större andel befolkning fick kodeinkombinationer (+19 procent), men i genomsnitt mindre mängd per patient (-24 procent) mätt i DDD/behandlad individ/år.
- Lägre andel av befolkningen fick tramadol (-54 procent), men i genomsnitt större mängd mätt i DDD/behandlad individ/år (+41 procent).
- Större andel av befolkningen fick oxikodon (6,5–36,9/1 000 invånare) och morfin (5,1–12,2/1 000 invånare), men de som fick det hämtade i genomsnitt ut mindre mängd oxikodon (-56 procent) och morfin (-54 procent) mätt i DDD/behandlad individ/år.
- Andelen av befolkningen som behandlades med buprenorfin ökade från en låg nivå (1,2–7,6/1 000 invånare) med en över perioden relativt stabil genomsnittlig mängd per behandlad individ och år.

Det totala »opioidtrycket«, uttryckt som beräknade orala morfinkvivalenter i mg/1 000 invånare/dygn för opioider förskrivna på recept till personer ≥30 år, ökade med 22 procent under perioden 2000–2006 (947–1 159 mg), men har därefter varit i princip stabilt fram till 2015 (+3 procent, 1 159–1 188 mg).

DISKUSSION

Studiens viktigaste resultat är att den totala uthämtningen av opioider på apotek mätt i årsprevalens i princip var oförändrad 2006–2015, samtidigt som kraf-

»Studiens viktigaste resultat är att den totala uthämtningen av opioider på apotek mätt i årsprevalens i princip var oförändrad 2006–2015, samtidigt som kraftiga skiften skett inom opioidgruppen.«

tiga skiften skett inom opioidgruppen. Avgörande för tolkningen är också att den genomsnittliga mängden läkemedel per patient minskade eller var stabil för alla de vanligaste opioiderna utom för tramadol, där den ökade, samtidigt som det totala »opioidtrycket« i samhället (uttryckt i orala morfinekvalenter i mg/1 000 invånare/dygn) ökade med 25 procent under perioden 2000–2015 (merparten av ökningen inträffade dock under periodens första 6 år).

Metodologiska aspekter

Inom gruppen opioider har alla volymmått – årsprevalens, DDD, receptexpeditioner och kvoter bildade av dessa – problem som blir särskilt uppenbara vid kraftiga skiften mellan substanser. Tolkning av användningen av opioider bör alltså ske utifrån samtliga tillgängliga mått. Studier baserade på individdata från Läkemedelsregistret kan ge en fylligare bild genom att analys är möjlig ner på enskild expedition till individ, dessutom med möjlighet till koppling till nationella hälsodataregister [14]. Sådana studier planeras.

De påvisade skiftena i val av opioid gör att DDD-måtten över tid är mycket svårtolkade för den övergripande gruppen opioider (NO2A) (t ex DDD/1 000 invånare/dygn, Figur 1), eftersom DDD-värden för olika opioider inte är ekvianalgetiska. Med ledning av DDD och etablerade ekvipotensförhållanden mellan opioider kan förändringar av det totala »opioidtrycket« i samhället dock uppskattas genom att DDD/1 000 invånare/dygn räknas om till mg orala morfinekvalenter i mg/1 000 invånare/dygn [13].

Viktigt att notera är att även om DDD/1 000 invånare/dygn sjönk under perioden (Figur 1), ökade måttet orala morfinekvalenter i mg/1 000 invånare/dygn 2000–2006 för att sedan plana ut. Detta illustrerar hur problematiskt DDD-måttet är för gruppen opioider. Emellertid måste det också betonas att omräkning till orala morfinekvalenter i mg är en grov uppskattning, eftersom ekvipotensförhållandena är långt ifrån absoluta. Att orala morfinekvalenter i mg/1 000 invånare/dygn ökade något under 2000-talet bör därför tolkas med förnuft.

Under alla förhållanden verkar dock inte någon »opioidepidemi« av amerikanska mått föreligga.

Akuta och långvariga smärttillstånd

Tramadol användes således av färre individer över tid men i högre genomsnittlig dos per behandlad individ och år. Man kan spekulera om att detta avspeglar en minskad användning av tramadol som postoperativt akutpreparat. Den ökande genomsnittliga dosen per behandlad individ och år skulle då möjligen kunna spegla en tyngdpunktsförskjutning av tramadolförskrivningen åt »långtidsanvändare«.

Oxikodon, morfin och kodein användes å andra sidan av fler individer, men i lägre genomsnittlig dos. Särskilt påtaglig är den kraftiga ökningen av oxikodon mått i årsprevalens, samtidigt som den genomsnittliga dosen per behandlad individ och år mer än halverades (Figur 4). En möjlig förklaring till detta är ökad användning av oxikodon postoperativt.

»Svaga« och »starka« opioider

Den traditionella indelningen i »svaga« och »starka« opioider [15] är överförenklad. Tramadol och kodein

»Den patientgrupp som främst är av intresse för att bedöma risken för beroendutveckling är de individer som under längre tidsperioder behandlats med preparat med hög beroendepotential.«

är exempelvis »svaga« på olika sätt. Kodein metaboliseras till morfin [16], och behandling med kodein kan alltså ses som »lågdos morfin«. De ca 7 procent av befolkningen som har låg förmåga att metabolisera kodein till morfin får således dålig analgetisk effekt av kodein. Ultrasnabba metaboliserare förekommer också, och dessa patienter kan få uttalade bieffekter av kodein på grund av snabb omvandling till morfin [16].

Tramadol har en komplex och inte helt klarlagd farmakodynamik. Substansen utövar sin analgetiska effekt delvis via monoaminerg återupptagshämning och har i sig låg affinitet för my-opioida receptorer. Emellertid har en av dess metaboliter, O-desmetyltramadol, omkring 300 gånger högre affinitet för my-receptorerna än modersubstansen [17].

Att tramadol, dextropropoxifen och kodein traditionellt benämns som »svaga« opioider betyder inte att de saknar beroendepotential [18, 19]. Beroendepotentialen bestäms emellertid främst av två faktorer: Den maximala förmågan att aktivera my-opioida receptorer (»intrinsic activity«) och upptagshastigheten, t ex mått som »time to peak«. I båda dessa avseenden ligger såväl dextropropoxifen som tramadol långt efter morfin, oxikodon och fentanyl. Det bör stämma till eftertanke avseende den ökade exponeringen för de senare medlen. Av samma skäl som de uppvisar högre aktivitet när det gäller drogbelöning ger de betydligt högre risk för akut andningsdepression vid överdosering [17].

Den patientgrupp som främst är av intresse för att bedöma risken för beroendutveckling är de individer som under längre tidsperioder behandlats med preparat med hög beroendepotential. Att analysera om storleken på den gruppen visar några trendmässiga förändringar är sannolikt den viktigaste frågeställningen för kommande analyser. Inte minst gäller detta unga vuxna och ungdomar, eftersom låg ålder är en riskfaktor för beroendutveckling [20]. Att analysera graden av samförskrivning med antidepressiva läkemedel och bensodiazepiner torde också vara viktigt.

KONKLUSION

Även om årsprevalensdata inte visar någon explosionsartad »opioidepidemi« i Sverige, bör ovan nämnda skifte i opioidförskrivningen (med viss tillhörande ökning av »opioidtrycket« uttryckt i måttet orala morfinekvalenter i mg/1 000 invånare/dygn) stämma till eftertanke. Inte minst bör den förändrade förskrivningen av oxikodon, med en snabbt ökande andel av befolkningen som behandlas, stimulera till för-

djupade analyser av data, särskilt utifrån beaktande av risk för beroendeproblematik. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Emmanuel Bäckryd har 2016 föreläst om biomarkörforskning inom området smärta (inte produktrelaterat) för forskningspersonal på Grünenthal GmbH, Aachen, Tyskland.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:EFUE

REFERENSER

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers – United States, 1999–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(43):1487–92.
- Centers for Disease Control and prevention (CDC). CDC grand rounds: prescription drug overdoses – a U.S. epidemic. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(1):10–3.
- Chakravarthy B, Shah S, Lotfipour S. Prescription drug monitoring programs and other interventions to combat prescription opioid abuse. *West J Emerg Med*. 2012;13:422–5.
- Frieden TR, Houry D. Reducing the risks of relief – the CDC opioid-prescribing guideline. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1501–4.
- Manchikanti L, Helm S 2nd, Fellows B, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*. 2012;15 (3 Suppl):ES9–38.
- Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2226–35.
- Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006605.
- Användning av opioider vid långvarig icke cancerrelaterad smärta – rekommendationer. Information från Läkemedelsverket. 2002;1:17–28.
- Läkemedelsverket. Substansen tramadol nu narkotikaklassad på samma sätt som kodein och dextropropoxifen [pressmeddelande]. 14 maj 2008 [citerat 2 sept 2016]. <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2008/Substansen-tramadol-nu-narkotikaklassad-pa-samma-satt-som-kodein-och-dextropropoxifen/>
- LVFS 2011:14. Föreskrifter om ändring i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2009:13) om förordnande och utlämnande av läkemedel och teknisk sprit; beslutade den 12 oktober 2011. Uppsala: Läkemedelsverket; 2011.
- Läkemedelsverket. Dextropropoxifen dras bort från marknaden [pressmeddelande]. 15 feb 2010 [citerat 2 sept 2016]. <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2010/Dextropropoxifen-dras-bort-fran-marknaden/>
- Rhodin A. Ökad användning av opioider kan leda till toleransutveckling. *Läkartidningen*. 2014;111:CZW3.
- Svendson K, Borchgrevink P, Fredheim O, et al. Choosing the unit of measurement counts: the use of oral morphine equivalents in studies of opioid consumption is a useful addition to defined daily doses. *Palliat Med*. 2011;25(7):725–32.
- Wallerstedt SM, Wettermark B, Hoffmann M. The first decade with the Swedish Prescribed Drug Register – a systematic review of the output in the scientific literature. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119(5):464–9.
- Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1995;63(1):65–76.
- Zahari Z, Ismail R. Influence of cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6 (CYP2D6) polymorphisms on pain sensitivity and clinical response to weak opioid analgesics. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;29(1):29–43.
- Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician*. 2015;18(4):395–400.
- Tjäderborn M, Jönsson AK, Ahlner J, et al. Tramadol dependence: a survey of spontaneously reported cases in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(12):1192–8.
- Winstock AR, Borschmann R, Bell J. The non-medical use of tramadol in the UK: findings from a large community sample. *Int J Clin Pract*. 2014;68(9):1147–51.
- Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain – misconceptions and mitigation strategies. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1253–63.

SUMMARY

Opioid prescription changes in Sweden 2000–2015

In contrast to the well-established »opioid epidemic« in the US, very little is known about how the prescription of opioids in Sweden has developed during the last decade. Aggregated data from the open Statistical database of the Swedish Board of Health and Welfare were analyzed descriptively. The yearly prevalence of opioid prescription did not change 2006–2015, but there were dramatic shifts in the choice of opioids. During this period, dextropropoxyphene was pulled off the market. Tramadol was used by fewer individuals (–54 % over the decade), but dosages expressed as Defined Daily Dose/patient/year (DDD/pat/y) increased (+41 %). In contrast, oxycodone and morphine were used by more individuals (+465 % and +137 %, respectively), but DDD/pat/y decreased during the period (–56 % and –54 %). Studies on non-aggregated data from available registries are needed to further elucidate the circumstances and possible consequences of these shifts in opioid prescription patterns.