



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet, Institutt for farmasi

Reseptpliktige legemidler og samtidig bruk av lavdose naltrekson (LDN) hos pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom

En kvasieksperimentell reseptregisterstudie

Pia Simonsen

Masteroppgave i farmakoepidemiologi mai 2017



Forord

Denne oppgaven ble gjennomført ved forskningsgruppen klinisk farmasi og farmakoepidemiologi (IPSUM) i perioden august 2016 til mai 2017. Hovedveileder for oppgaven har vært førsteamanuensis Lars Småbrekke, og biveileder har vært dr. Philos. Guttorm Raknes.

Jeg vil rette en stor takk til min veileder, Lars Småbrekke. Tusen takk for god veiledning, spennende diskusjoner og fine samtaler. Takk for konstruktive tilbakemeldinger og ditt engasjement for min masteroppgave. Takk til Guttorm Raknes for tilbakemeldinger på tekst og et lærerikt samarbeid med artikkelarbeid. Jeg vil også takke Frode Skjold for all hjelp med Excel og SPSS.

Tusen takk til forskningsgruppen IPSUM for gode innspill, og alle de fine menneskene på F3.302 for faglige diskusjoner, lange kaffepauser og filmkvelder.

Takk til familien min, og da spesielt mamma. Dine ord har alltid betydd mye, men den siste tiden har de vært uvurderlige. Jeg hadde ikke klart dette uten deg. Takk for alt du gjør for meg.

Jeg vil takke min samboer og venninne Frida for at hun alltid har lyttet til meg og støttet meg. Jeg vil takke Torunn for fem fantastiske år – det har vært veldig godt å ha noen man kan lengte sørover med. Du er super! Stine, takk for at du alltid har troen på meg og skjemmer meg bort med komplimenter og fine ord. Din støtte har betydd veldig mye. Til slutt vil jeg takke Camilla. Tusen takk for at du er den du er, og tusen takk for at du er min bestevenninne. Jeg er så glad i deg!

Tromsø, mai 2017

Pia Simonsen

Innholdsfortegnelse

FORORD	III
INNHOLDSFORTEGNELSE	V
SAMMENDRAG	VII
FORKORTELSER	IX
1 BAKGRUNN	1
1.1 NALTREKSON	1
1.2 KRONISK INFLAMMATORISKE TARMSYKDOMMER	8
1.3 METODER FOR Å UNDERSØKE ENDRING I LEGEMIDDELBRUK OVER TID	12
2 FORMÅL	17
3 MATERIALE OG METODE	19
3.1 DATAMATERIALE	19
3.2 METODE	19
3.3 ETIKK	24
4 RESULTATER	25
4.1 DESKRIPTIVE FREMSTILLINGER	25
4.2 BEHOVSLEGEMIDLER	29
4.3 FAST LEGEMIDDELBEHANDLING	41
4.4 ANNEN LEGEMIDDELBEHANDLING	48
5 DISKUSJON	57
5.1 RESULTATER	57
5.2 MATERIALE OG METODE	60
6 KONKLUSJON	69
7 REFERANSER	71
8 APPENDIKS	75
8.1 UKENUMMER/MÅNEDNUMMER	75
8.2 LEGEMIDDELGRUPPER	76
8.3 ANALYSER	84

Sammendrag

Bakgrunn: Naltrekson er en ikke-selektiv opioidantagonist som tradisjonelt brukes til å behandle opioid- og alkoholavhengighet. Lavdose naltrekson (LDN), 3-5 mg/dag, har senere blitt brukt som «off-label» tilleggsbehandling i flere autoimmune sykdommer, inkludert kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Studiene på Crohns sykdom har vist resultater i form av bedret livskvalitet, redusert areal av betent tarm, redusert C-reaktivt protein (CRP) og lavere Crohns Disease Activity Index (CDAI).

Formål: Formålet med denne studien er å undersøke om det er en assosiasjon mellom bruk av LDN og endring i annen reseptpliktig legemiddelbruk hos pasienter med en kronisk inflammatorisk tarmsykdom.

Metode og materiale: Vi innhentet data på utleverte legemidler (762 pasienter, 35 785 resepter) fra det norske reseptregisteret (NorPD). Alle pasientene fikk minst en LDN-resept i 2013, og datoen for den første resepten ble regnet som indeksdato. Vi fulgte henting av alle andre reseptbelagte legemidler to år før og to år etter indeksdato. Utvalgte stoffer ble samlet i legemiddelgrupper valgt ut fra norske retningslinjer for behandling av IBD og klinisk relevans. Antall definerte daglige doser (DDD) for hver gruppe ble summert per uke/måned, og ukentlig/månedlig antall DDD i observasjonsperioden ble analysert ved å bruke avbrutte tidsserier, der forskjell i skjæringspunkt og stigningstall mellom pre- og post-linjen (før og etter indeksdato) ble sammenlignet.

Resultater: Vi analyserte 20 legemiddelgrupper, og fant en assosiasjon mellom bruk av LDN og endring i bruksmønster av flere legemiddelgrupper hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. I flere av gruppene finner vi en dose-responseeffekt, der de som har utløst ≥ 4 resepter på LDN har de største endringene i annen legemiddelbruk. Svake opioider viste reduksjon i antall DDD per uke etter indeksdato ($p < 0,001$), men økte til samme nivå som før indeksdato ved slutten av observasjonsperioden. Vi fant en mindre umiddelbar nedgang for sterke opioider, men økt forbruk etter indeksdato resulterte i en nettoøkning sammenlignet med nivået ved indeksdato ($p < 0,001$). «Difference-in-differences»-analyse viste statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring mellom de som utløste LDN ≥ 4 og de som utløste

LDNx1 eller LDNx2-3. For systemiske glukokortikoider fant vi en betydelig reduksjon i nivå etter indeksdato, men ingen endring i stigningstall. «Difference-in-differences»-analyse viste statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring mellom LDNx1- og LDNx2-3-gruppen og LDNx1- og LDNx \geq 4-gruppen. Statistisk signifikante forskjeller ble også funnet ved bruk av TNF- α -hemmere og i noen subgrupper av andre legemiddelgrupper for fast bruk. Vi fant også endringer i noen grupper som ikke brukes i behandling av IBD, men som antas å være klinisk relevante.

Diskusjon og konklusjon: Denne studien viste reduksjon i bruk av svake og sterke opioider etter oppstart med LDN. Reduksjonen var imidlertid ikke vedvarende, og kan være relatert til råd om å avstå fra samtidig bruk av LDN og opioider. Vi fant også bevis for endring i bruk for andre legemiddelgrupper i analysene av subgruppene, blant annet systemiske og lokale glukokortikoider, samt TNF- α -hemmere. Denne studien er større enn tidligere studier gjort på LDN og IBD, og vi har undersøkt mange legemiddelgrupper hos pasienter med ulik eksponering for LDN. Designet oppfylder også flere av Bradford Hills kausalitetskriterier, og er et bedre alternativ enn for eksempel en tverrsnittstudie. En svakhet med studien er at vi ikke har en definert kontrollgruppe og at vi ikke kan fastslå noe om kausalitet. I denne studien kan vi ikke utelukke effekt av LDN i IBD. Forutsatt at forbruk av reseptpliktige legemidler knyttet til behandling av IBD er et tilstrekkelig mål på mulige LDN-effekter, foreslår resultatene videre undersøkelse av mulige effekter av LDN i en randomisert, kontrollert studie.

Forkortelser

ARIMA	Autoregressive Intergrated Moving-Average modell
ARMA	Autoregressive Moving-Average modell
ARMAX	Autoregressive Moving-Average modell m/eksogene variabler
ATC	Anatomisk terapeutisk klassifikasjonssystem
BE	β -endorfin
CDAI	Crohns Disease Activity Index
CDEIS	Crohns Disease Endoscopy Index alvorlighetscore
CRP	C-reaktivt protein
DDD	Definerte døgndoser
DDD/TID	Definert døgndose per 1000 innbyggere per dag
DOR	δ -opioidreseptorer
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FLS	Flu-like Syndrome
FSN	French Sentinel Network
IBD	Inflammatory Bowel Disease (inflammatorisk tarmsykdom)
IBDQ	The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ITS	Interrupted time series (avbrutt tidsserie)
KOR	κ -opioidreseptorer
LDN	Lavdose naltrekson
ME	[MET ⁵]-enkefalin
MS	Multipel sklerose
MOR	μ -opioidreseptorer
NHI	French National Health Insurance
NorPD	Det norske reseptregisteret
NTX	Naltrekson
OR	Odds ratio
PPE mRNA	Preproenkefalin mRNA
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
RCT	Randomisert, kontrollert studie
RR	Relativ risiko

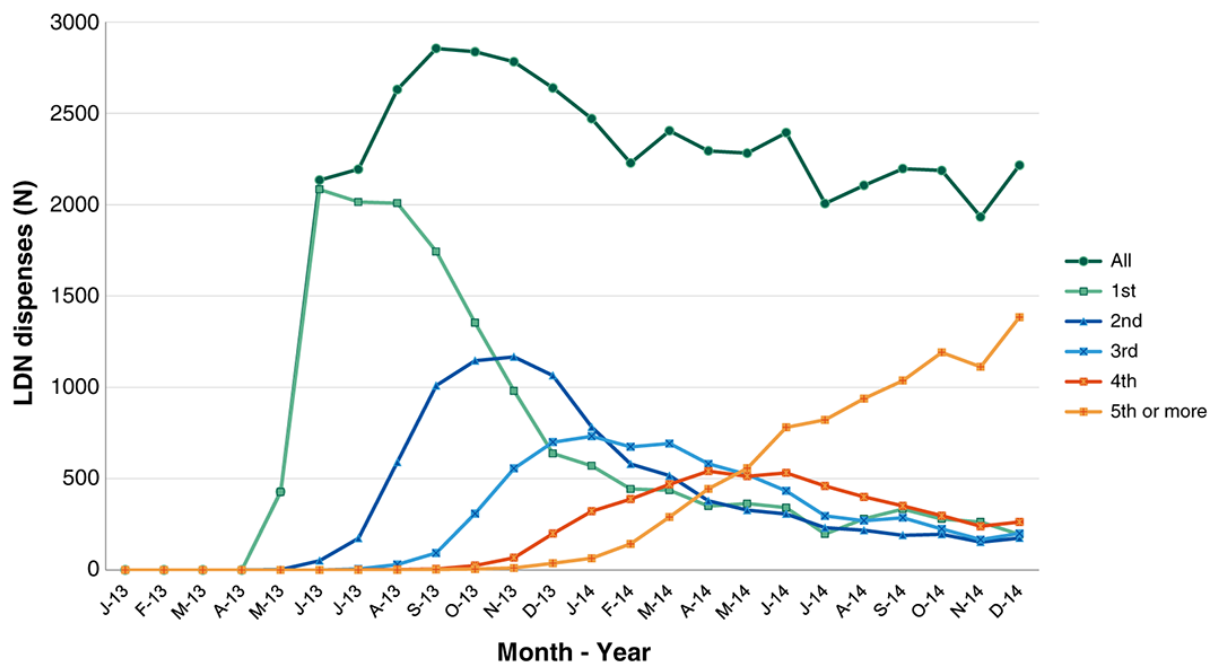
1 Bakgrunn

1.1 Naltrekson

Naltrekson (NTX) er en ikke-selektiv opioidantagonist som virker på μ -opioidreseptorer (MOR) og δ -opioidreseptorer (DOR), og mindre på κ -opioidreseptorer (KOR) (1). Legemidlet ble tidligere brukt som tilleggsbehandling av opioidavhengighet og ved alkoholisme. Revia® (NTX) var markedsført frem til 2008, men ble trukket fra markedet i hele Europa uten begrunnelse. Det har vært økt bruk av dette legemidlet ved ikke godkjente indikasjoner, og lavdose naltrekson (LDN) er utprøvd ved multippel sklerose (MS) (2, 3), Crohns sykdom (4-7), ulcerøs kolitt, HIV (8), Parkinsons sykdom, Bekhterevs sykdom, revmatoid artritt (9), kronisk smerte (10, 11), fibromyalgi (12, 13) og som tilleggsbehandling ved flere kreftformer (14). Døgndosen ved disse indikasjonene er 3-5 mg. Studiene på Crohns sykdom har vist resultater i form av bedret livskvalitet, redusert areal av betent tarm, redusert C-reaktivt protein (CRP) og lavere Crohns Disease Activity Index (CDAI). CDAI er et verktøy der pasientene svarer på spørsmål i forbindelse med sykdommen og får en score, der CDAI<150 regnes som remisjon og CDAI>450 regnes som alvorlig sykdom (15, 16). Blant de publiserte, kliniske studiene gjort på LDN er de fleste pilotstudier med lav kvalitet. Studiene har få inkluderte og behandlingen med LDN er kort. Flere av studiene skiller ikke mellom monoterapi og LDN som tilleggsbehandling, noe som gjør det vanskelig å fastslå effekten av LDN. Få av studiene er randomiserte, kontrollerte (RCT) (4, 5, 7), og flere av studiene mangler kontrollgruppe (6, 17).

1.1.1 *Epidemiologi*

Den 27. februar 2013 sendte TV2 en dokumentar om effekt av LDN, der blant annet pasienter med alvorlig multippel sklerose (MS) fortalte hvordan LDN hadde påvirket deres livskvalitet positivt (18). Dokumentaren ga økt oppmerksomhet rundt LDN og bruk av LDN hos pasienter med ulike diagnoser. Antall brukere av LDN i Norge økte fra 14 i 2012 til over 11 000 i 2013. Fra 2013 til 2014 hentet 15 297 pasienter (0,3 % av Norges totale befolkning) ut 48 006 bokser med 100 tabletter LDN. Figur 1.1 viser månedlig utlevering av LDN i perioden 2013-2014. Antall utleveringer nådde et maksimum i september 2013 (n=2855), og stabiliserte seg deretter rundt 2000-2500 utleveringer i måneden.



Figur 1.1: Antall LDN fordelt på måned (2013-2014). De ulike fargene viser antall utløste resepter. (19)

Gjennomsnittlig og median alder på pasientene var 52 år (aldersspenn fra 4 til 102 år), og 74 % av pasientene var kvinner. Det var 60 % av pasientene som hentet ut to eller flere resepter på LDN, og over en to-års periode økte antall pasienter som hentet ut fem eller flere resepter. En av fem leger forskrev LDN i 2013 eller 2014, og median daglig dose LDN ble estimert til 3,7 mg (19).

1.1.2 Foreslått virkningsmekanisme for LDN

En daglig lav dose naltrekson (3-5 mg) antas å øke uttrykket av μ -, δ - og ϵ -opioidreseptorer, i tillegg til sentralt og sirkulerende [MET⁵]-enkefalin (ME) og beta-endorfin (BE). Dette reduserer trolig inflammasjonsprosesser og kan dermed hindre progresjon av ulike autoimmune sykdommer (1).

I en eksperimentell studie på rotter fra 1995 undersøkte forfatterne responsen av preproenkefalin mRNA (PPE mRNA) og ME ved bruk av NTX (20). Det kommer ikke frem hvor mange rotter som var inkludert. Rottene fikk injisert NTX 1 mg/kg, NTX 50 mg/kg eller sterilt vann (kontrollgruppe). Forfatterne undersøkte vevsprøver for å fastslå forholdet mellom gen- og peptiduttrykk i rottens hjerne. I putamen (område i hjernen med overflod av PPE mRNA

og ME) påvirket ikke NTX PPE mRNA i noen av NTX-gruppene, og heller ikke ME-nivåene i gruppa med NTX 1 mg/kg. ME-nivåene var 67-183% høyere hos rottene som hadde fått NTX 50 mg/kg enn hos kontrollgruppa. I cerebellum var PPE mRNA-nivåene undertrykt i fem minutter til fire timer i NTX-gruppa med 1 mg/kg, men normaliserte seg etter dette. For 50 mg/kg NTX-gruppa var PPE mRNA-nivåene markert undertrykt i 24 timer. ME-nivåene var signifikant undertrykt innen fem minutter etter dosering og forholdt seg slik i fire timer hos NTX-gruppa med 1 mg/kg, men ble forhøyet til omtrent 135 % i forhold til kontrollgruppa etter 8, 16 og 24 timer. Dette støtter antagelsen om at LDN vil øke uttrykket av sentralt og sirkulerende ME. Resultatene viser at en engangseksponering av NTX kan påvirke transkripsjonelle og translasjonelle mekanismer knyttet til PPE mRNA- og peptiduttrykk, og at denne behandlingen viser et fast mønster avhengig av hvilken hjerneregion som undersøkes, legemiddeldose og/eller varighet av opioidreseptorblokkade.

1.1.3 *Effekt av LDN ved ulike sykdommer*

LDN og fibromyalgi

I en randomisert, dobbeltblindet, cross-over, placebokontrollert studie undersøkte forfatterne om LDN (4,5 mg/dag) ville redusere alvorlighetsgrad av fibromyalgi sammenlignet med placebo (13). Studiepopulasjonen besto av 31 kvinner, og alle fikk LDN i 12 uker og placebo i 4 uker. Det var ingen utvaskingsperiode i mellom LDN og placebo, noe forfatterne begrunner med at pasientene skulle være blindet for tidspunktet de byttet behandling. Oppfølgingsperioden varte i fire uker. Kvinnene svarte på «Fibromyalgia Impact Questionnaire» (FIQ), der de scoret på en skala fra 0-100. I tillegg svarte de på et spørreskjema knyttet til depresjon, og hver kveld rapporterte de symptomer ved hjelp av en håndholdt datamaskin. Resultatene viste at de som fikk LDN hadde en større reduksjon i smerte enn de som fikk placebo (28,8 % reduksjon versus 18,0 % reduksjon, $p=0,016$). LDN var også assosiert med generelt bedret tilfredshet med livet ($p=0,045$) og bedre humør ($p=0,039$), men påvirket ikke utmattelse og søvn. LDN var like godt tolerert som placebo, og ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert. Forfatterne konkluderer med at LDN har spesifikk og klinisk fordelaktig effekt på smerter i forbindelse med fibromyalgi og at legemidlet er tilgjengelig, billig, trygt og godt tolerert. De anbefaler videre at det bør utføres randomiserte, kontrollerte studier med parallelle grupper for å undersøke effekt av medikamentet. Manglende utvaskingsperiode er

en svakhet ved studien, da LDN fortsatt kan gi effekt etter bytte til placebo. Forfatterne løste dette ved å bruke de fem siste dagene i hver periode i hovedanalysen. Ved å gjøre dette kan de unngå en såkalt «bleedover-effekt», men perioden som gir grunnlag for analysen blir kort. I en slik studie må forfatterne vurdere hvilke konsekvenser det gir å ha en utvaskingsperiode mot det å justere for «bleedover-effekt». Vurderingen til forfatterne i dette tilfellet er at de heller vil bruke færre dager i analysen enn å ha en utvaskingsperiode for å unngå «bleedover-effekt».

LDN og primær progressiv multippel sklerose (PPMS)

LDN i behandling av PPMS ble undersøkt i en åpen, ikke-kontrollert studie fra Italia (2). Primærendepunktene var sikkerhet og toleranse, mens sekundærendepunktene var effekt på kramper, smerte, utmattelse, depresjon og livskvalitet. Det var 40 pasienter med PPMS i aldersgruppa 18-65 år som fikk NTX 2 mg ved leggetid hver dag i to uker, deretter ble dosen økt til 4 mg daglig. Pasientene var til kontroll i begynnelsen av studien, etter en måned, etter tre måneder, etter seks måneder (behandlingslutt) og en måned etter behandlingslutt. På kontrollene ble pasientene evaluert klinisk og biokjemisk, og i tillegg ble BE-konsentrasjon, mRNA-nivåer og ulike varianter av μ -opioidreseptorgenet analysert. To pasienter gikk ut av studien grunnet alvorlige bivirkninger, mens andre bivirkninger ble regnet som ufarlige og påvirket i liten grad livskvaliteten til pasientene. Forfatterne fant en signifikant reduksjon i kramper, økt BE-konsentrasjon, men påviste ingen assosiasjon mellom de ulike variantene av μ -opioidreseptorgenet og reduksjon i kramper. Det ble vist signifikant økning i smerter etter tre måneder ($p < 0,01$) og etter seks måneder ($p < 0,05$), og ingen signifikante forskjeller for utmattelse. Det var heller ingen signifikante forskjeller i livskvalitet og depresjon. Forfatterne konkluderer med at LDN er sikkert og godt tolerert hos pasienter med PPMS. Det ville vært interessant å sammenligne LDN med annen behandling for PPMS, siden det ble vist signifikant økning i smerter. Forfatterne skriver ikke eksplisitt om de inkluderte fikk LDN som monoterapi eller som tilleggsbehandling. Hvis LDN gis som monoterapi og pasientene vanligvis bruker smertestillende, kan dette være årsaken til økte smerter de første månedene. Flere inkluderte og en kontrollgruppe ville ha bidratt til å optimalisere studiedesignet.

LDN og Crohns sykdom

I en åpen, prospektiv pilotstudie undersøkte forfatterne sikkerhet og effekt av LDN hos pasienter med Crohns sykdom (6). De inkluderte 17 pasienter verifisert med histologiske og endoskopiske prøver, og med en CDAI-score på 220-450. Disse pasientene fikk NTX 4,5 mg hver kveld i 12 uker. Influximabbehandling ble avsluttet minimum 8 uker før studiestart, mens pasienter som brukte andre legemidler mot sykdommen, og som lå på en stabil dose fire uker før studiestart kunne fortsette behandlingen i tillegg til LDN. Hver 4. uke svarte pasientene på «The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire» (IBDQ) og en kortform av en livskvalitetsundersøkelse (SF-36). I tillegg ble det satt en CDAI-score. Dette fortsatte de med fire uker etter avsluttet LDN-behandling. Resultatene viser en reduksjon i CDAI-score ved bruk av LDN ($p=0,010$). Det var 89 % av pasientene som responderte på terapien, mens 67 % oppnådde remisjon ($p<0,001$). Studien viste også forbedret livskvalitet hos pasientene, men syv av pasientene ble plaget med søvnvansker. Forfatterne konkluderer med at LDN-behandling er trygt og effektivt hos denne pasientgruppa, men at området må forskes mer på.

I en prospektiv, dobbelblindet, blokkrandomisert placebo-kontrollert studie undersøkte forfatterne effekt av LDN-behandling ved aktiv Crohns sykdom (5). Studiepopulasjonen inkluderte 40 menn og kvinner over 18 år med en CDAI-score >220 . Pasientene ble randomisert med blokkstørrelse på fire, stratifisert etter lokalisering av sykdommen i tarmen, og CRP over eller under 2,5 mg/dl. Pasientene fikk NTX 4,5 mg eller placebo daglig i 12-24 uker. Det primære endepunktet var andelen av pasienter som oppnådde klinisk respons målt med CDAI. Remisjon ble definert som en CDAI-score under eller lik 150. Det sekundære endepunktet var tilheling verifisert ved endoskopi og biopsi. Screening ble gjort etter 12 uker. De som brukte andre legemidler for Crohns sykdom fikk være med i studien hvis de aksepterte en behandlingsprotokoll av aminosalisylater (fire uker før screening), steroider (fire uker før screening) og tiopuriner (12 uker før screening). TNF- α -hemmere var ikke tillatt å bruke under studien, og slik behandling måtte avsluttes minst åtte uker før oppstart med LDN. Resultatene viser at 88 % av pasientene behandlet med LDN hadde minst 70 poeng nedgang på CDAI-score, sammenlignet med 40 % av pasientene som fikk placebo ($p=0,009$). I tillegg viste 78 % av LDN-pasientene en endoskopisk respons med 5 poeng nedgang i Crohns Disease Endoscopy Index alvorlighetscore (CDEIS) etter 12 uker, sammenlignet med 28 % av pasientene i

placebogruppa ($p=0,008$). Det var 33 % som oppnådde remisjon med CDEIS <6 , mens bare 8 % av de placebokontrollerte oppnådde det samme. Forfatterne konkluderer med at LDN påvirker klinisk og inflammatorisk aktivitet hos pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom sammenlignet med en kontrollgruppe. Forfatterne foreslår å undersøke mulige strategier for å påvirke det endogene opioidsystemet. Dette er en godt gjennomført studie, men forfatterne foreslår å inkludere flere for å undersøke en mulig korrelasjon mellom CRP og effekt av behandling, da de påviste at de med høy CRP hadde bedre klinisk respons. Forfatterne skriver også at de inkluderte pasientene hadde høyere CDAI-scores enn pasienter i tidligere effektstudier, men at over halvparten ikke hadde respondert på eller ikke tålte TNF- α -hemmere. For å optimalisere studiedesignet kunne de ha inkludert pasienter med ulik alvorlighetsgrad av sykdommen, og stratifisert ut ifra dette for å kartlegge om effekt av LDN er avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad. Dette ville krevd en mye større studie.

1.1.4 *Bivirkninger av LDN*

Vanlige bivirkninger ved bruk av NTX er moderat kvalme, uvelhet og ubehagsfølelse i muskler og ledd. Det er også rapportert om hodepine og svimmelhet. Disse bivirkningene gjelder for dosering på 50-100 mg. Andre rapporterte bivirkninger har mest sannsynlig sammenheng med abstinensreaksjoner (21).

I en retrospektiv studie undersøkte forfatterne frekvensen av bivirkninger og effekt av LDN (17). Pasientene ($n=206$) hadde enten irritabelt tarmsyndrom (uten bakteriell overvekst i tynntarmen), kronisk idiopatisk konstipasjon eller inflammatorisk tarmsykdom, og de svarte på et spørreskjema for å evaluere bivirkninger og effekt av LDN. Pasienter med diaré fikk 2,5 mg daglig, pasienter med konstipasjon fikk 2,5 mg to ganger daglig og pasienter med inflammatorisk tarmsykdom fikk 4,5 mg daglig. Resultatene viste at 61 % av de inkluderte opplevde bivirkninger, der gastrointestinale plager dominerte. Plagene var kortvarige hos 32 % av pasientene, mens 27 % avsluttet behandlingen. Av 13 pasienter med irritabelt tarmsyndrom opplevde to forverring. Av 85 med irritabelt tarmsyndrom uten bakteriell overvekst i tarmen, opplevde 15 pasienter betydelig bedring, 32 opplevde moderat forverring, mens én pasient opplevde betydelig forverring. Av 12 pasienter med kronisk forstoppelse opplevde syv betydelig forbedring, to moderat til mild forbedring og fire pasienter opplevde

ingen endring. Forfatterne mener resultatene gir grunnlag for videre studier av effekt og bivirkninger. Det er store forskjeller mellom pasientene, og derfor bør dose-respons undersøkes nærmere. Noen bør muligens ha lavere dose for å unngå bivirkninger, mens andre bør kanskje ha høyere dose for å oppnå klinisk effekt. Siden det er rapportert få og lite alvorlige bivirkninger av NTX (50-100 mg), er det urimelig å anta at alvorlige bivirkninger vil være knyttet til en lavere dose av samme virkestoff. Studien er retrospektiv, og har en lav responsrate (58,7 %). Et retrospektivt design kan introdusere recallbias, og i denne studien kan denne typen bias muligens føre til en overestimering av frekvensen av bivirkninger. Dette kan begrunnes med at bare de som har opplevd bivirkninger svarer, og/eller at de som svarer er de som husker at de har opplevd en eller flere bivirkninger. Et spørsmål omhandlet varighet av LDN-behandling, noe som også kan være vanskelig å huske. Dette kan gi feilinformasjon om eksposisjon, og det vil være naturlig å anta at lengde på behandling kan assosieres med frekvensen av bivirkninger. En annen svakhet med studien er at det ikke kommer frem om LDN brukes som monoterapi eller som tilleggsbehandling. Artikkelen er uryddig og mangler vesentlig informasjon om blant annet studiepopulasjonen, prosedyrene og spørreskjemaet som blir brukt, noe som gjør det vanskelig å vurdere resultatene.

1.2 Kronisk inflammatoriske tarmsykdommer

Kronisk inflammatoriske tarmsykdommer, ofte forkortet IBD (Inflammatory Bowel Disease), er et samlebegrep som hovedsakelig brukes om Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Mikroskopisk kolitt går også under denne betegnelsen, men er ikke like vanlig.

1.2.1 *Epidemiologi*

Det antas at prevalensen av IBD i Norge er 0,5-1 % (22), og at prevalensen av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt er henholdsvis 1-2 og 2-3/1000 personer (23, 24). Tallene er fra 2015.

Prevalens og insidens av IBD er stabil i Nord-Europa og Nord-Amerika (områder med høy insidens), mens de forsetter å stige i områder som Sør-Europa og Asia (områder med lav insidens). IBD kan oppstå i gjennom hele livet, men debuterer oftest i 15 til 30 års alderen. Omtrent 10 % av tilfellene oppstår hos personer under 18 år. Ulcerøs kolitt forekommer muligens noe hyppigere hos menn enn hos kvinner, mens Crohns sykdom oppstår hyppigere hos kvinner enn menn (kvinne-til-mann ratio: 1,8:1). Rase og etniske forskjeller ble tidligere antatt å spille en rolle, men forskjellene er så små at man i mindre grad vektlegger dette (25, 26).

1.2.2 *Crohns sykdom*

Crohns sykdom er en kronisk inflammatorisk tarmsykdom som kan oppstå i hele mage- og tarmkanalen, hyppigst i nedre del av tynntarm og øvre del av tykktarm. Etiologien er delvis ukjent, men både arv og miljø er bidragende faktorer. Sykdommen gir vanligvis symptomer som magesmerter, ofte lokalisert i området rundt navlen og/eller på høyre, nedre del av magen, og periodevis diaré. Vekttap, blod i avføring og generelt dårligere allmenntilstand er vanlig. Det er betydelig individuell variasjon, og symptomene kan forveksles med symptomer på andre sykdommer. Crohns sykdom diagnostiseres med blodprøver, avføringsprøve og røntgenundersøkelse. Sykdommen har svingende forløp, og det er ikke uvanlig å ha perioder helt uten symptomer (remisjon) og andre perioder med mye plager (23, 27-29).

1.2.3 Behandling av Crohns sykdom

Det finnes ingen kurativ behandling, men det finnes legemidler som reduserer symptomer og som forlenger de symptomfrie periodene. Målet med medikamentell behandling er å redusere sykdomsaktivitet, begrense sykdomsutbredelse, forebygge og unngå operasjon, unngå komplikasjoner, forbedre livskvalitet og redusere mortalitet på grunn av sykdommen og komplikasjoner (30). Tabell 1.1-1.4 viser firestegsbehandlingen av Crohns sykdom.

Tabell 1.1: Oversikt over dietetisk behandling ved Crohns sykdom (Steg 1 i behandlingen) (29).

Dietetisk behandling	
Behandlingsalternativ 1	Fettreduert og fiberrik kost
	Stabilisere nivåer av vitaminer og mineraler
Behandlingsalternativ 2	Parenteral ernæring

Tabell 1.2: Oversikt over antiinflammatorisk behandling ved Crohns sykdom (Steg 2 i behandlingen) (29).

Antiinflammatorisk behandling	
Behandlingsalternativ 1	Prednisolon (40-60 mg daglig) per oralt
Behandlingsalternativ 2	Budesonid depottablett per oralt med lokal frigjøring
Behandlingsalternativ 3	Glukokortikoidklyster
Behandlingsalternativ 4	Azatioprin eller 6-merkaptopurin
Behandlingsalternativ 5	Metotreksat
Behandlingsalternativ 6	TNF- α -hemmere
Behandlingsalternativ 7	Vedolizumab

Tabell 1.3: Oversikt over annen legemiddelbehandling ved Crohns sykdom (Steg 3 i behandlingen) (29).

Annen legemiddelbehandling	
Behandlingsalternativ 1	Metronidazol og/eller ciprofloxacin
Behandlingsalternativ 2	Gallesyrebindende midler
Behandlingsalternativ 3	Loperamid
Behandlingsalternativ 4	Vitaminer, mineraler, jern

Tabell 1.4: Oversikt over kirurgisk behandling av Crohns sykdom (Steg 4 i behandlingen) (29).

Kirurgisk behandling	
Behandlingsalternativ 1	Fjerne så lite som mulig av tarmen
Behandlingsalternativ 2	Utlagt tarm

1.2.4 *Ulcerøs kolitt*

Ulcerøs kolitt skiller seg fra Crohns sykdom ved å bare være lokalisert i tykktarm og/eller endetarm. Det skilles mellom mild, moderat og alvorlig ulcerøs kolitt. Symptomene varierer ut ifra hvor stor del av tarmen som er påvirket og hvor kraftig betennelsen er, men de vanligste symptomene er gjentatte perioder med blodige, slimete avføringer og magesmerter. Hvis sykdommen kun rammer endetarmen vil avføringen være som hos en frisk person, men vil inneholde blod og slim. Hvis sykdommen derimot rammer store deler av tykktarmen vil man ha hyppige og tynne avføringer med blod flere ganger daglig. Magesmertene er ofte lokalisert på venstre side. Andre symptomer som kan forekomme ved oppbluss av sykdommen er feber, kvalme, vektreduksjon og slapphet. Noen kan også få betennelse i andre kroppsdeler, vanligst i ledd, øyne og hud. Sykdommen har et svingene forløp, og perioder uten symptomer er ikke uvanlig (31).

1.2.5 *Behandling av ulcerøs kolitt*

Det finnes ingen kurativ behandling for ulcerøs kolitt, men det finnes legemidler som reduserer symptomer og som forlenger de symptomfrie periodene. I noen tilfeller der legemiddelbehandling ikke er tilstrekkelig må det gjøres et kirurgisk inngrep der tykktarm og/eller endetarm fjernes. Tabell 1.5-1.7 viser behandling av ulcerøs kolitt etter alvorlighetsgrad.

Tabell 1.5: Oversikt over behandling av mild ulcerøs kolitt (32).

Mild ulcerøs kolitt	
Behandlingsalternativ 1	5-ASA eller sulfasalazin
Behandlingsalternativ 2	Mezalazinklyster, -stikkpiller, -skum eller glukokortikoidklyster
Behandlingsalternativ 3	Budesonid (hvis ingen effekt av behandlingsalternativ 1)

Tabell 1.6: Oversikt over behandling av moderat ulcerøs kolitt (32).

Moderat ulcerøs kolitt	
Behandlingsalternativ 1	5-ASA eller sulfasalazin
Behandlingsalternativ 2	Budesonid (hvis ingen effekt av behandlingsalternativ 1)
Behandlingsalternativ 3	Prednisolon (30-40 mg daglig) per oralt Mezalazinklyster, -stikkpiller, -skum eller glukokortikoidklyster i kombinasjon med prednisolon
Behandlingsalternativ 4	TNF- α -hemmere eventuelt i kombinasjon med azatioprin eller 6-merkaptopurin
Behandlingsalternativ 5	Vedolizumab

Tabell 1.7: Oversikt over behandling av alvorlig ulcerøs kolitt (32).

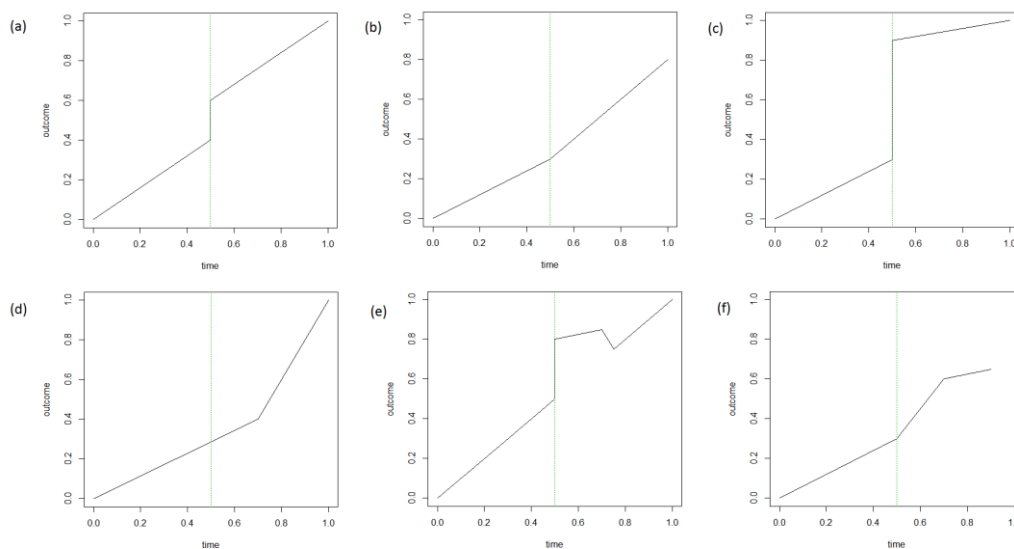
Alvorlig ulcerøs kolitt	
Behandlingsalternativ 1	Glukokortikoider parenteralt
Behandlingsalternativ 2	Infliksimab, Golimumab eller Adalimumad parenteralt
Behandlingsalternativ 3	Ciklosporin

1.3 Metoder for å undersøke endring i legemiddelbruk over tid

1.3.1 Avbrutte tidsserier (*Interrupted Time Series - ITS*)

Avbrutte tidsserier (ITS) brukes blant annet for å undersøke effekten av en intervensjon, som er implementert på et definert tidspunkt (33, 34). Målinger av et bestemt utfall over tid blir brukt til å beskrive en underliggende trend, som blir «avbrutt» av en intervensjon på et kjent tidspunkt. Det gir mulighet til å sammenligne trend før og etter intervensjonen, og om det finnes noen assosiasjon mellom intervensjon og utfall. Det optimale er at en eventuell endring skjer kort tid etter intervensjonen, da det kan være vanskelig å fastslå en assosiasjon mellom intervensjon og utfall dersom det tar lang tid å oppnå effekt. Man bør ha minimum åtte målepunkter både før og etter intervensjonen, men det er ingen bestemt grense for hvor mange målinger man må ha. Normalt vil modellen bli bedre ved økende antall punkter (35).

Ved bruk av ITS er det viktig å ha en hypotese om hvordan intervensjonen vil påvirke utfallet. Dette er gjerne basert på eksisterende litteratur og kunnskap om intervensjonen. Figur 1.2 viser eksempler på hvordan en intervensjon kan påvirke et utfall.



Figur 1.2: Eksempler på hvordan en intervensjon kan påvirke et utfall. (a) Endring i nivå; (b) Endring i stigningstall; (c) Endring i nivå og stigningstall; (d) Endring i stigningstall etter en forsinkelse; (e) Temporal endring i nivå; (f) Temporal endring i stigningstall som igjen fører til en endring i nivå. Figuren er basert på figur 2 i artikkelen «Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial» (33).

Styrker

Modellen tar hensyn til sekulære trender i tidsserien, og kan fange sesongvariasjoner. Dette betyr at man kan isolere effekt av intervensjonen fra andre årsaker. En annen styrke er at man kan undersøke trender på populasjonsnivå istedenfor på individnivå, noe som gjør at konfunderende faktorer og bias relatert til individdata unngås. Dette gjør at man ikke trenger å justere for karakteristika på individnivå. En tredje styrke ved ITS er at man kan analysere andre utilsiktede konsekvenser av intervensjonen, men dette krever at man måler flere utfall samtidig og beskriver den temporale sammenhengen mellom dem. I tillegg får man klare grafiske resultater som er enkle å tolke (35).

Svakheter

Sesongvariasjoner kan gi to hovedproblemer (33). Ulik fordeling av for eksempel vintermånedene før og etter intervensjonen vil kunne gi bias, spesielt ved korte tidsserier. I tillegg kan sesongvariasjon føre til autokorrelasjon da utfallet i en periode har en tendens til å bli mer lik utfallet i forgående periode. Autokorrelasjonen er et problem som ikke bare kan oppstå ved sesongvariasjon. I analyser av legemiddelforbruk vil jo for eksempel en uthenting av et legemiddel være avhengig av den forrige, fordi man ofte ikke henter ut en ny pakning før den første er tom. Da er de to uthentingene avhengig av hverandre. Det finnes metoder for å ta hensyn til autokorrelasjon i et datasett, og dette kalles Autoregressive Moving Average modeller (ARMA) (36). Det finnes flere varianter av ARMA-modeller, for eksempel Autoregressive Integrated Moving Average modeller (ARIMA). I ITS-analyser kan tidsvarierende konfunderende faktorer forekomme, og dette kan være en betydelig utfordring dersom den tidsvarierende konfunderende faktoren er en hendelse som oppstår på samme tidspunkt som intervensjonen. Dette kan for eksempel være andre intervensjoner eller naturlige hendelser som kan påvirke samme utfall (35). Et annet problem med ITS kan være at måling av utfallet forandrer seg i tidsperioden. Dette er særlig aktuelt ved lange observasjonsperiode.

1.3.2 *Bruk av avbrutte tidsserier*

I en studie fra Frankrike undersøkte forfatterne hvordan en landsomfattende kampanje påvirket poliklinisk forskrivning av antibiotika (37). Kampanjen ble satt i gang for å redusere bruken av antibiotika, og har blitt gjennomført hvert år fra oktober til mars siden 2002. Data ble hentet fra French National Health Insurance (NHI), en database som dekker all medisinsk behandling som tilbys av leger i poliklinikk og privat praksis, samt apotek. Ukentlig rapporter over Flu-Like Syndrome (FLS) ble hentet fra French Sentinel Network (FSN). Alle som hadde fått en eller flere resepter på systemisk antibiotika i løpet av perioden 2000-2010 ble inkludert. Antibiotikabruk i 2000-2002 ble regnet som baseline. De resterende årene ble delt inn i to perioder. Oktober til mars ble regnet som kampanjeperioden, og april til september som ikke-kampanjeperiode. Antall antibiotikaresepter per 1000 innbyggere ble summert per uke, og endringen over tid ble undersøkt ved å bruke en tidsserieanalyse. FLS ble presentert som insidens per 100 000 innbyggere. Autoregressive Moving-Average modeller med eksogene variabler (ARMAX) ble brukt for å kunne justere for FLS, og intervensjonsfunksjoner ble inkludert. ARMAX inneholder to hovedfunksjoner; autokorrelasjon (AR) og flytting av gjennomsnitt (MA) som spesifiserer stokastiske betingelser og at hver variabel er avhengig av den forrige.

I en annen studie undersøkte forfatterne effekten av en restriksjon i salg av reseptfri antibiotika på salg av andre legemidler for symptomlindring av forkjølelse (38). Studien ble utført på salgsdata fra private helsetjenester i Brasil og Mexico, og data ble samlet inn fra 2007 til 2013. Restriksjon av salg av reseptfri antibiotika ble satt i gang i 2010. Dataene ble oppgitt i kilo per aktiv substans av antibiotika (J01), hoste- og forkjølelsesmedisiner (R05), ikke-opioid analgetika (N02B) og NSAIDs (M01). De to sistnevnte ble slått sammen som en gruppe. Kilo per aktiv substans ble gjort om til DDD per 1000 innbyggere per dag (DDD/TID). Ulike grupper av antihypertensiver ble brukt som referansegruppe. Avbrutt tidsserie ble brukt som analysemetode for alle legemiddelgruppene, der oppstart med de nye retningslinjene ble regnet som intervensjonen. Hvert år før og etter intervensjonen ble delt opp i fire kvartaler. Autokorrelasjon ble testet og korrigeret for ved å bruke ARMA-modeller. Gregory-Hansen kointegreringstest ble brukt for å beskrive assosiasjonen mellom intervensjonen og utfallet.

I den første studien regnes kampanjestart i 2002 som intervensjonen, og forfatterne kan da undersøke endring i antibiotikabruk før og etter kampanjestart. Det er i tillegg et intervensjonstidspunkt hvert år fra 2002-2010, fordi året er delt opp i kampanjeperiode og ikke-kampanjeperiode. Det gjør det mulig å undersøke om det er noen endring i antibiotikabruk i de to periodene, og periodene kan sammenlignes med baseline. Avbrutt tidsserie er derfor en godt egnet metode i denne studien. Antall antibiotikaresepter er summert på ukenummer, noe som gir mange punkter i plottet både før og etter intervensjonen. Man kan anta at det finnes autokorrelasjon i dette datamaterialet, fordi en resept på antibiotika vil være avhengig av den forrige, men dette er justert for ved hjelp av ARMAX.

I den andre studien blir det brukt data fra 2007 til 2013, og intervensjonen (restriksjon i salg av reseptfri antibiotika) skjer i 2010. Avbrutt tidsserie er en godt egnet metode, og studien er godt gjennomført. Hvert år ble delt opp i fire kvartaler, noe som gir tolv punkter før og etter intervensjonen i plottet. Det er derfor kortere studietid, og færre punkter i denne studien enn den første. Antall punkter er over minimumsgrensen, og så lenge man har mange nok observasjoner per punkt er det ikke nødvendig med flere punkter. I dette tilfellet er det mange observasjoner fordi salgsdata fra to land blir brukt i analysen. Det blir også brukt en kontrollgruppe, noe som gjør det lettere å oppdage eventuelle andre faktorer som kunne ha påvirket resultatet. ARMA er brukt for å korrigere for autokorrelasjon som også er aktuelt i denne studien.

1.3.3 «Difference-in-differences»

«Difference-in-differences» er en metode som forsøker å etterligne en eksperimentell studie ved hjelp av observasjonsdata. Det gjøres ved å sammenligne den gjennomsnittlige endringen over tid i det valgte endepunktet for kasusgruppa med den gjennomsnittlige endringen over tid for kontrollgruppa. I motsetning til tidsserieestimerer eller tversnittestimerer, bruker denne analysen longitudinelle data til å måle endring i utfall mellom kasus- og kontrollgruppa. «Difference-in-differences» forutsetter at gjennomsnittlig utfall av kasus og kontroll ville fulgt parallelle linjer over tid hvis ingen hadde blitt behandlet. Denne forutsetningen vil være usannsynlig hvis pre-behandling-karakteristika som antas å være assosiert med utfallet er ujevnt fordelt mellom kasus- og kontrollgruppa (39).

1.3.4 *Reseptregisteret og bruk av legemidler*

I reseptregisteret (NorPD) kan vi se hvor mye av et legemiddel hvert enkelt individ har hentet ut fra apoteket. Det oppgis i både antall pakninger og antall definerte døgndoser (DDD). Man kan derimot ikke vite med sikkerhet at legemidlet som hentes ut på apoteket faktisk brukes. Det er mer sannsynlig at pasienter med en kronisk, alvorlig sykdom vil bruke legemidlene de henter ut enn pasienter som har en akutt, ikke alvorlig sykdom. Siden sannsynligheten er stor for at uthenting tilsvarer bruk av legemidlet hos denne pasientgruppa (pasienter med IBD), bruker vi heretter antall DDD som er hentet ut som et surrogatendepunkt for bruk.

2 Formål

Formålet med denne studien er å undersøke om det er en assosiasjon mellom bruk av LDN og endring i annen reseptpliktig legemiddelbruk hos pasienter med en kronisk inflammatorisk tarmsykdom.

Vi hadde følgende arbeidshypoteser:

- LDN påvirker bruksmønsteret av andre legemidler/legemiddelgrupper relatert til behandling av kronisk inflammatorisk tarmsykdom.
- Det er en mulig dose-responseeffekt av antall utløste LDN-resepter på bruk av andre reseptpliktige legemidler/legemiddelgrupper.
- Endring i bruk av andre legemidler er trolig mest uttalt for typiske behovslegemidler enn for legemidler/legemiddelgrupper som brukes fast.

3 Materiale og metode

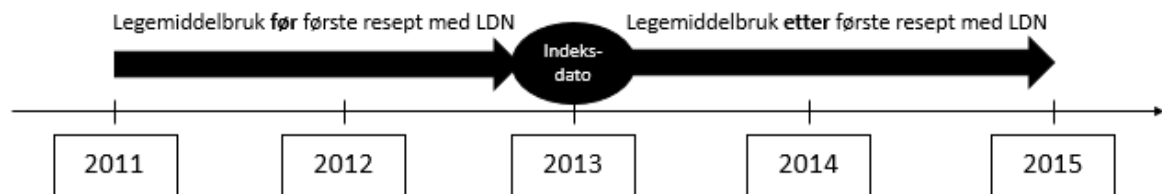
3.1 Datamateriale

Data på utlevering av legemidler til pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom er hentet fra reseptregisteret (NorPD). NorPD inneholder statistikk over reseptpliktig legemiddelbruk i Norge, og informasjon om pasienten (alder, kjønn, bosted), forskriver (alder, kjønn, profesjon) og legemidlet som er utlevert (antall pakninger, antall definerte døgndoser, utleveringsdato, hjemmel, refusjonskode) (40, 41).

3.2 Metode

3.2.1 Studiedesign

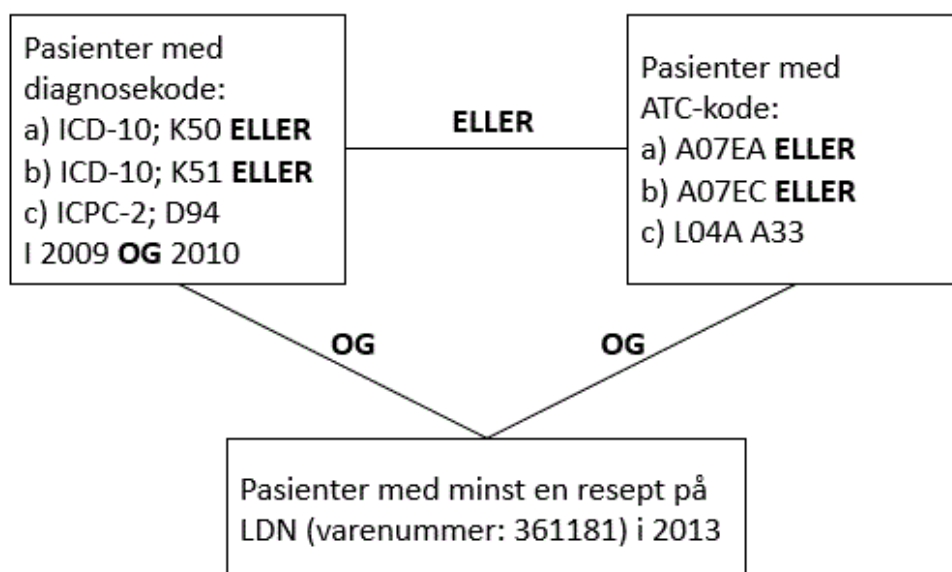
I denne studien har alle individene hentet ut minst en resept på LDN i 2013. Datoen for første uthenting av LDN regnes som indeksdato. I tillegg har vi data på uthenting av andre reseptpliktige legemidler to år før og to år etter første LDN-resept. Figur 3.1 viser en oversikt over datafangst fra 2011-15.



Figur 3.1: Oversikt over datafangst.

3.2.2 Inklusjonskriterier

Studiepopulasjonen inkluderer alle pasienter som har fått utlevert en eller flere resepter med bestemte krav til refusjonskode eller Anatomisk Terapeutisk Klassifikasjonssystemkode (ATC-kode) i 2009-10 (se figur 3.2), samt minst en resept på LDN i 2013. År 2009-10 ble brukt for å identifisere de prevalente tilfellene av IBD, og for å unngå insidente tilfeller av sykdommen ble observasjonstiden satt til 2011-15. Figur 3.2 viser inklusjonskriterier i studien.



Figur 3.2: Inklusjonskriterier i studien. ICD-10; K50 = Crohns sykdom, ICD-10; K51 = ulcerøs kolitt, ICPC-2; D94 = Crohns sykdom/ulcerøs kolitt. A07EA = Antiinflammatoriske midler ved tarmlidelser, A07EC = Aminosalisylsyrepreparater, L04A A33 = Vedolizumab.

Tabell 3.1: Nøkkelinformasjon om studien etter inklusjon.

Studiepopulasjon	762 individer
Antall utleverte resepter	35 785
Antall variabler fra NorPD	26
Kilde til studiepopulasjon	Landsomfattende (Norge)
Studieperiode	2011-2015
Klassifisering av legemidler	ATC-kode
Mål på legemiddelbruk	Definerte døgndoser (DDD)

3.2.3 Variabler

Alder

Datafilen fra NorPD inneholder kun pasientens fødselsår. Alder ved indeksdato ble derfor beregnet ved å trekke pasientens fødselsår fra 2013 (året for indeksdato). Deretter ble alder kategorisert i 10-års aldersgrupper (0-9 år, 10-19 år, 20-29 år, 30-39 år, 40-49 år, 50-59 år, 60-69 år, 70-79 år og 80-89 år).

Varenummer

LDN har varenummer 361181, og det ble brukt som grunnlag for inklusjon i kombinasjon med andre kriterier (se figur 3.2), og for å identifisere antall resepter på LDN.

Subgrupper

De inkluderte har hentet ut minst en resept på LDN ($LDN \geq 1$) i løpet av observasjonsperioden. Pasientene ble delt inn i tre subgrupper basert på antall resepter på LDN (LDN_{x1} , LDN_{x2-3} og $LDN_{x \geq 4}$). Inndelingen ble gjort for å kunne undersøke antall LDN-resepter kan assosieres med endring i reseptpliktig legemiddelbruk. Tabell 3.2 viser antall pasienter i hver subgruppe.

Tabell 3.2: Oversikt over antall pasienter i hver av subgruppene.

Antall utleveringer	Antall pasienter
<i>LDN_{x1}</i>	258
<i>LDN_{x2-3}</i>	180
<i>LDN_{x ≥ 4}</i>	324

Indeksdato

Indeksdato er datoen den første resepten på LDN ble hentet ut i 2013, og er gitt på formatet dd.mm.åååå i datasettet. Indeksdato regnes som nullpunkt (også kalt intervensjon) i den avbrutte tidsserien.

Ukenummer og månednummer

Hver legemiddeluthenting har en utleveringsdato. Utleveringsdato ble aggregert til ukenummer, fra -104 til 104, eller månednummer, fra -24 til 24. Ukenummer ble brukt i analysene av hele studiepopulasjonen ($LDN_{x \geq 1}$), og månednummer i noen av analysene av subgruppene (LDN_{x1} , LDN_{x2-3} og $LDN_{x \geq 4}$). Se appendiks 8.1 for oversikt.

ATC-kode

ATC-kode ble brukt for å aggregere enkeltsubstanser til legemiddelgrupper. Legemiddelgruppene ble valgt ut på bakgrunn av standardbehandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom i Norge og klinisk relevans (29, 32). Se tabell 3.3 for oversikt over inkluderte legemiddelgrupper og detaljert oversikt i appendiks 8.2. Alle legemidler fra de norske retningslinjene for behandling av IBD og tilhørende ATC-gruppe ble inkludert fra start. Noen legemidler ble ekskludert på grunn av for få observasjoner, mens de andre ble aggregert ut ifra frekvens (se appendiks 8.2). Hvis mulig separerte vi førstelinjebehandlingen fra resten av legemiddelgruppa. Legemidler med annen indikasjon enn IBD ble ekskludert. Legemiddelgruppene i tidsserie 9-14 står ikke i retningslinjene for behandling av IBD, men ble inkludert på grunn av klinisk relevans. Antiepileptika som smertebehandling og amitriptylin ble separert fra resten av legemiddelgruppa ved å bruke refusjonskode (og DDD for amitriptylin).

Tabell 3.3: Inkluderte ATC-grupper i analysene. Tidsserie 1-8 er valgt på bakgrunn av norske retningslinjer for behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom, og tidsserie 9-14 er valgt på bakgrunn av klinisk relevans.

Tidsserie	Ny gruppering
1	Systemiske glukokortikoider
2	Lokale glukokortikoider
3	Andre aminosalisylsyrepreparater Mesalazin
4	TNF- α -hemmere
5	Azatioprin Metotreksat
6	Nitromidazolderivater
7	Peristaltikkhemmende midler
8	Fluorokinoloner
9	Anilider Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider
10	Svake opioider
11	Sterke opioider
12	Hypnotika og sedativa Anxiolytika
13	Andre antiepileptika Antiepileptika som smertebehandling
14	Andre antidepressiva Amitriptylin

DDD

DDD ble brukt som mål på legemiddelbruk i de avbrutte tidsseriene. DDD for hvert legemiddel eller hver legemiddelgruppe ble summert på ukenummer eller månednummer.

3.2.4 Resultatpresentasjon

Deskriptivt

Deskriptive fremstillinger inkluderer alder- og kjønnsfordeling i studiepopulasjonen, samt fordeling på legemiddelgrupper. Dette er fremstilt både som antall personer/resepter og prosentvis.

Analytisk

De avbrutte tidsseriene viser summert DDD per uke/måned for hver av legemiddelgruppene som er undersøkt. Første resept på LDN (indeksdato) regnes som intervensjonen. Trendlinjen før indeksdato er ekstrapolert, og gir en stiplet linje som viser hvordan forbruket hadde blitt etter indeksdato om bruk av andre legemidler hadde fulgt samme trend som før indeksdato, og denne ekstrapolerte linjen blir heretter referert til som forventet forbruk. Endring i legemiddelbruk kan ses som endring mellom pre- og post-linja, samt forskjellen mellom forventet og observert forbruk etter indeksdato. Estimatene i tabellene er brukt til å lage trendlinjene, og koeffisientene for skjæringspunkt og stigningstall med tilhørende p-verdier beskriver endring mellom pre- og post-linja. Tabellene tolkes sammen med figurene. «Difference-in-differences» viser hvor stor forskjell i gjennomsnittlig endring det er mellom tre subgrupper (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4). P-verdier <0,05 anses statistisk signifikante.

3.2.5 Programvare for databehandling

Følgende programvarer er brukt:

- IBM SPSS Statistics 24
- R i386 3.3.2
- Microsoft Word 2016
- Microsoft Excel 2016
- Microsoft PowerPoint 2016

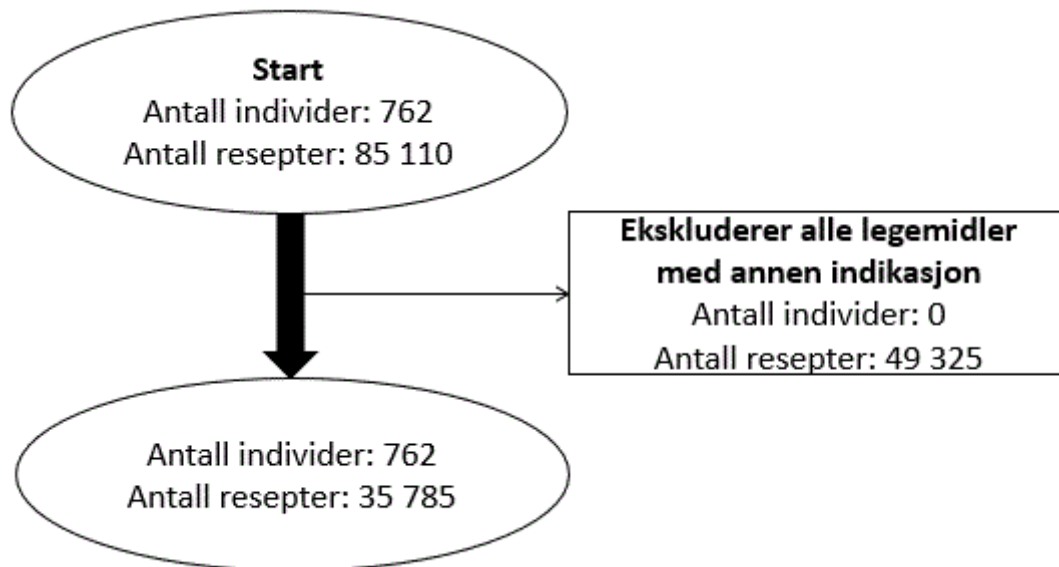
3.3 Etikk

Utlevering av data fra NorPD er regulert av forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (reseptregisteret) (42). Fødselsnummer for pasient og helsepersonellnummer for forskriver er pseudonymisert, og det behøves derfor ikke samtykke for å bruke data fra NorPD.

4 Resultater

4.1 Deskriptive fremstillinger

4.1.1 Flytskjema



Figur 4.1: Flytskjema med informasjon om eksklusjon.

Alle resepter på legemidler som ikke brukes i behandling av IBD og som ikke regnes som klinisk relevante ble ekskludert (n=49 325). Antall individer forble fortsatt det samme. Til slutt stod vi igjen med 35 785 resepter fordelt på 762 pasienter, der alle reseptene var på legemidler relatert til IBD fra 2011-15. Se figur 4.2.

4.1.2 Alder- og kjønnsfordeling

Tabell 4.1: Alder- og kjønnsfordeling ved indeksdato hos hele studiepopulasjonen.

	Mann (n)	Mann (%)	Kvinne (n)	Kvinne (%)	Total (n)	Total (%)
0-9 år	0	0,0	0	0,0	0	0,0
10-19 år	6	2,3	7	1,4	13	1,7
20-29 år	19	7,4	35	6,9	54	7,1
30-39 år	30	11,7	70	13,9	100	13,1
40-49 år	76	29,6	120	23,8	196	25,7
50-59 år	64	24,9	121	24,0	185	24,7
60-69 år	43	16,7	109	21,6	152	19,9
70-79 år	18	7,0	37	7,3	55	7,2
80-89 år	1	0,4	6	1,2	7	0,9
SUM	257	100	505	100	762	100

Tabell 4.2: Alder- og kjønnsfordeling i de tre subgruppene.

	LDNx1 (n=258)		LDNx2-3 (n=180)		LDNx≥4 (n=324)	
	Mann (%)	Kvinne (%)	Mann (%)	Kvinne (%)	Mann (%)	Kvinne (%)
0-9 år	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10-19 år	2,9	1,9	2,0	1,6	1,9	0,9
20-29 år	8,8	11,5	7,8	6,2	5,8	4,1
30-39 år	10,8	12,8	7,8	16,3	14,4	13,2
40-49 år	23,5	24,4	29,4	21,7	35,6	24,5
50-59 år	25,5	17,3	27,5	25,6	23,1	27,7
60-69 år	18,6	21,8	21,6	19,4	12,5	22,7
70-79 år	8,8	8,3	3,9	9,3	6,7	5,5
80-89 år	0,9	1,9	0,0	0,0	0,0	1,4
SUM	100	100	100	100	100	100

Av de 762 pasientene var om lag 1/3 var menn og 2/3 kvinner. Ingen var under ti år, og 83,4 % av studiepopulasjonen var i mellom 30 og 69 år. Seks kvinner og en mann var i aldersgruppa 80-89 år. Se tabell 4.1 for oversikt. Tabell 4.2 viser alder- og kjønnsfordeling i de tre subgruppene.

4.1.3 Fordeling på legemiddelgrupper

Tabell 4.3: Oversikt over antall brukere av de ulike legemiddelgruppene fordelt på kjønn. Antall pasienter vil ikke bli 762 og andel i prosent vil ikke summeres til 100 % da enkelte bruker mer enn et legemiddel.

	Mann (n)	Mann (%)	Kvinne (n)	Kvinne (%)	Total (n)	Total (%)
Systemiske glukokortikoider	152	59,1	276	54,7	428	56,2
Lokale glukokortikoider	67	26,1	121	24,0	188	24,7
Andre aminosalisylsyrepreparater	40	15,6	85	16,8	125	16,4
Mesalazin	116	45,1	175	34,7	291	38,2
TNF-α-hemmere	67	26,1	100	19,8	167	21,9
Azatioprin	48	18,7	59	11,7	107	14,0
Metotreksat	31	12,1	81	16,0	112	11,7
Nitromidazolderivater	43	16,7	80	15,8	123	16,1
Peristaltikkhemmende midler	26	10,1	57	11,3	83	10,9
Fluorokinoloner	40	15,6	74	14,7	114	15,0
Anilider	98	38,1	290	57,4	388	50,9
Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider	117	45,5	326	64,6	443	58,1
Sterke opioider	34	13,2	84	16,7	118	15,5
Svake opioider	147	57,2	334	66,1	481	63,1
Hypnotika og sedativa	81	31,5	242	47,9	323	42,4
Anxiolytika	61	23,7	161	31,9	222	29,1
Andre antiepileptika	27	10,5	65	12,9	92	12,1
Antiepileptika som smertebehandling	17	6,6	53	10,5	70	9,2
Andre antidepressiva	49	19,1	136	26,9	185	24,3
Amitriptylin	22	8,6	81	16,0	103	13,5

Tabell 4.4: Oversikt over antall resepter av de ulike legemiddelgruppene fordelt på kjønn.

	Mann (n)	Mann (%)	Kvinne (n)	Kvinne (%)	Total (n)	Total (%)
Systemiske glukokortikoider	994	9,7	1527	6,0	2521	7,0
Lokale glukokortikoider	370	3,6	592	2,3	962	2,7
Andre aminosalisylsyrepreparater	268	2,6	460	1,8	728	2,0
Mesalazin	1509	14,8	1852	7,2	3361	9,4
TNF-α-hemmere	953	9,3	1133	4,4	2086	5,8
Azatioprin	428	4,2	405	1,6	833	2,3
Metotreksat	222	2,2	509	2,0	731	2,0
Nitromidazolderivater	143	1,4	157	0,6	300	0,8
Peristaltikkhemmende midler	218	2,1	276	1,1	494	1,4
Fluorokinoloner	101	1,0	148	0,6	249	0,7
Anilider	552	5,4	2325	9,1	2877	8,0
Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider	894	8,8	2661	10,4	3555	9,9
Sterke opioider	275	2,7	1624	6,3	1899	5,3
Svake opioider	1356	13,3	3615	14,1	4971	13,9
Hypnotika og sedativa	848	8,3	3360	13,1	4208	11,8
Anxiolytika	310	3,0	1882	7,4	2192	6,1
Andre antiepileptika	155	1,5	481	1,9	636	1,8
Antiepileptika som smertebehandling	121	1,2	528	2,1	649	1,8
Andre antidepressiva	401	3,9	1496	5,8	1897	5,3
Amitriptylin	90	0,9	546	2,1	636	1,8
SUM	10208	100	25577	100	35785	100

4.2 Behovslegemidler

4.2.1 Systemiske glukokortikoider

Over halvparten av studiepopulasjonen bruker systemiske glukokortikoider og 91,5 % av reseptene i legemiddelgruppa er på prednisolon. Steroider skal ikke brukes fast over lengre perioder, og da dosen varierer ut ifra sykdomsstatus ved alle indikasjoner, definerte vi systemiske glukokortikoider som et behovslegemiddel.

Figur 4.3 og tilhørende tabell 4.5 viser hvordan LDN er assosiert med bruksmønsteret av systemiske glukokortikoider. Den avbrutte tidsserien for hele populasjonen ($LDN_{x \geq 1}$) viser en reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall. Endring i skjæringspunkt mellom pre- og postlinja kan ses på endringen i nivå rett før og rett etter indeksdato, mens stigningstallet for postlinja er lavere enn for prelinja. Reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall fører til at forbruket av systemiske glukokortikoider ligger lavere enn forventet etter indeksdato frem til slutten av observasjonsperioden. Forbruket er i tillegg lavere enn i de to årene før indeksdato. Ingen av endringene er statistisk signifikante.

ITS-analyse på de tre subgruppene ($LDN_{x=1}$, $LDN_{x=2-3}$ og $LDN_{x \geq 4}$)

Analysen av $LDN_{x=1}$ -gruppa viser økt nivå i skjæringspunkt, men redusert stigningstall. På grunn av en liten nivåforskjell i skjæringspunkt og en større reduksjon i stigningstall tar det ikke lang tid før forbruket av systemiske glukokortikoider er lavere enn forventet etter indeksdato. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket lavere enn ved starten, og det skiller over 250 DDD/uke mellom observert og forventet forbruk. Endringen i stigningstall er statistisk signifikant.

Analysen av $LDN_{x=2-3}$ -gruppa viser motsatt trend av $LDN_{x=1}$ -gruppa, noe som vises ved en reduksjon i skjæringspunkt og en økning i stigningstall. Dette fører til at forbruket er mindre enn forventet rett etter indeksdato, men at forbruket er høyere enn forventet etter i underkant av et år. Gjennomsnittlig forbruk er på sitt høyeste ved slutten av observasjonsperioden. Endringen i stigningstall er statistisk signifikant.

Analysen av LDNx \geq 4-gruppa viser samme trend som LDNx2-3-gruppa, men på grunn av større reduksjon i skjæringspunkt og mindre økning i stigningstall forblir forbruket av systemiske glukokortikoider lavere enn forventet hele perioden etter indeksdato. Forbruket er også lavere enn det var de to årene før indeksdato. Ingen av endringene er statistisk signifikante.

Tabell 4.5: Systemiske glukokortikoider. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDNx \geq 1) og de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx \geq 4).

	LDNx \geq 1		LDNx1		LDNx2-3		LDNx \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-148,891	0,081	5,380	0,892	-58,902	0,138	-95,569	0,091
Stigningstall	-1,202	0,393	-2,667	0,000	1,462	0,026	0,029	0,975

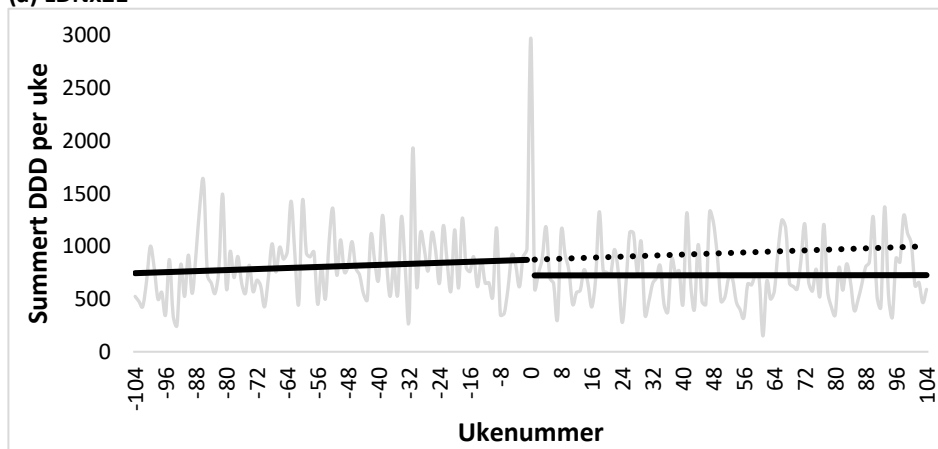
«Difference-in-differences»-analyse på de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx \geq 4)

Ved å utføre en «difference-in-differences»-analyse kunne vi sammenligne den gjennomsnittlige endringen i DDD over tid mellom subgruppene. Det er statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall mellom LDNx1- og LDNx2-3-gruppa, og LDNx1- og LDNx \geq 4-gruppa, men ikke mellom LDNx2-3- og LDNx \geq 4-gruppa. Det er ingen statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring i skjæringspunkt mellom de tre subgruppene. Se tabell 4.6.

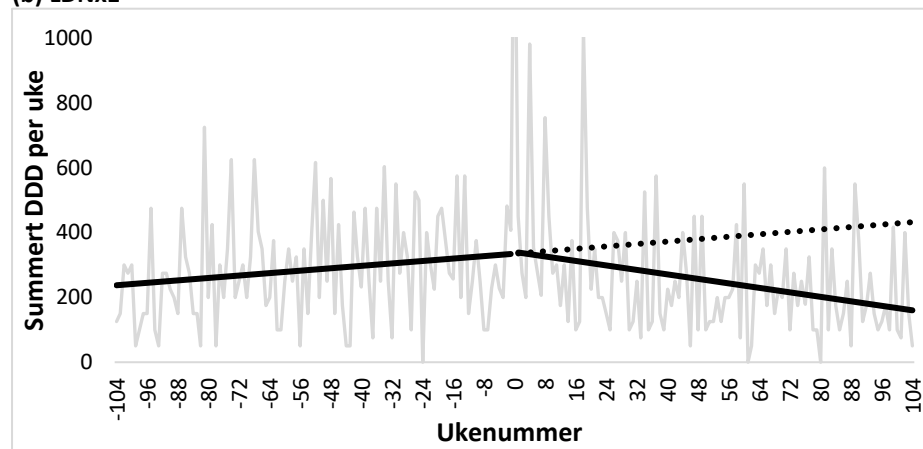
Tabell 4.6: Systemiske glukokortikoider. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx \geq 4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	4,129	(2,317-5,941)	<0,001	64,282	(-45,509-173,770)	0,250
LDNx1 vs. LDNx\geq4	2,696	(0,465-4,927)	0,018	100,949	(-34,036-235,655)	0,142
LDNx2-3 vs. LDNx\geq4	1,433	(-0,801-3,667)	0,208	36,667	(-98,405-171,416)	0,594

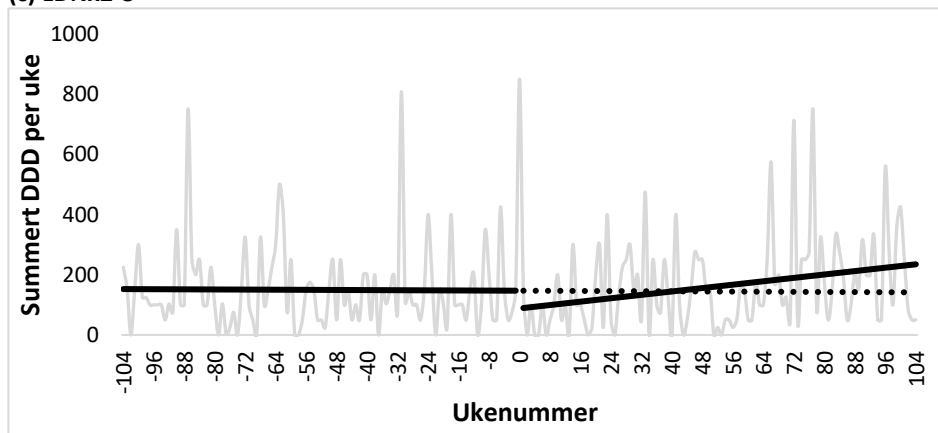
(a) LDN_x≥1



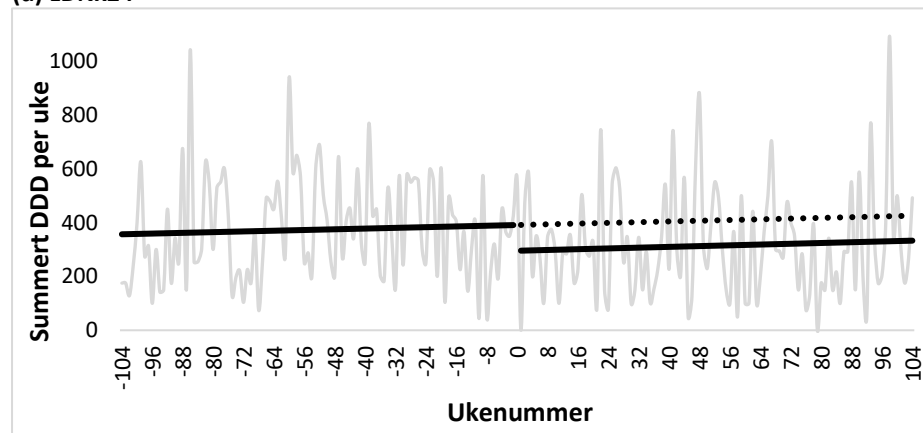
(b) LDN_x1



(c) LDN_x2-3



(d) LDN_x≥4



Figur 4.2: Systemiske glukokortikoider. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke etter indeksdato (nullpunkt).

4.2.2 Lokale glukokortikoider

Om lag en fjerdedel av alle pasientene bruker et lokalt glukokortikoid. Budesonid er førstevalg og derfor også den som brukes mest blant de inkluderte (73 % av reseptene i gruppa).

Figur 4.4 og tilhørende tabell 4.7 viser hvordan LDN er assosiert med bruksmønsteret av lokale glukokortikoider. Den avbrutte tidsserien for hele populasjonen ($LDN_{x \geq 1}$) viser en økning i skjæringspunkt og en reduksjon i stigningstall. På grunn av reduksjonen i stigningstall er forbruket lavere enn forventet etter i overkant av ett år etter indeksdato. Forbruket ender til slutt opp med å være på sitt laveste ved slutten av observasjonsperioden. Endringen i skjæringspunkt og stigningstall er ikke statistisk signifikant.

ITS-analyse på de tre subgruppene (LDN_{x1} , LDN_{x2-3} og $LDN_{x \geq 4}$)

Analysen av LDN_{x1} -gruppa viser økning i skjæringspunkt og reduksjon i stigningstall. Reduksjonen i stigningstall er statistisk signifikant. Økningen i skjæringspunkt gir høyere forbruk enn forventet frem til om lag åtte måneder, men deretter lavere forbruk enn forventet på grunn av den negative endringen i stigningstall. Forbruket er på det laveste ved slutten av observasjonsperioden, og forventet forbruk er om lag dobbelt så høyt som det observerte forbruket.

Analysen av LDN_{x2-3} -gruppa viser samme trend som LDN_{x1} , men en mindre økning i skjæringspunkt og en større reduksjon i stigningstall. Endringen i stigningstall er statistisk signifikant. Dette gjør at forbruket er lavere enn forventet etter allerede to måneder etter indeksdato, og ved slutten av observasjonsperioden er det observerte forbruket en femtedel av det forventede. Forbruket er også på sitt laveste 24 måneder etter indeksdato.

Analysen av $LDN_{x \geq 4}$ -gruppa viser både reduksjon i skjæringspunkt og stigningstall. Disse endringene gir et lavere forbruk enn forventet i hele perioden etter indeksdato. Forbruket av lokale glukokortikoider er over dobbelt så høyt ved starten av studien som ved slutten av studien. Ingen av endringene er statistisk signifikante.

Tabell 4.7: Lokale glukokortikoider. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDNx \geq 1) og de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx \geq 4).

	LDNx \geq 1		LDNx1		LDNx2-3		LDNx \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	37,611	0,199	88,367	0,147	39,398	0,580	-31,726	0,661
Stigningstall	-0,616	0,203	-10,428	0,017	-15,259	0,003	-2,763	0,581

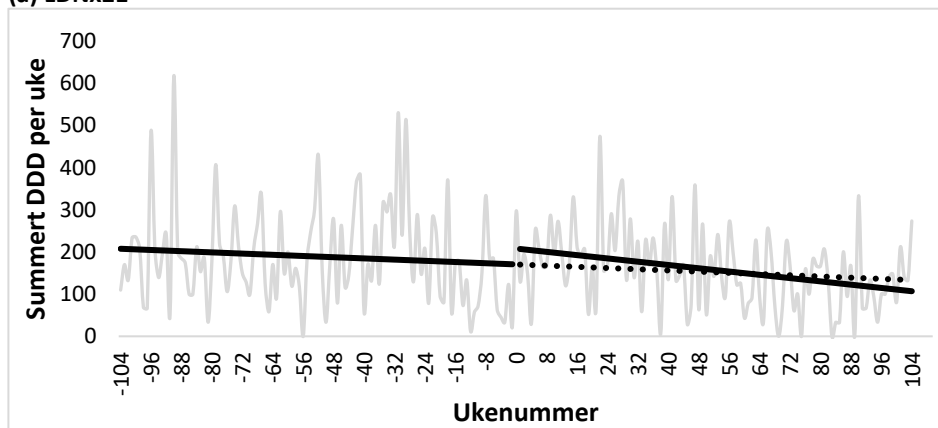
«Difference-in-differences»-analyse på de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx \geq 4)

«Difference-in-differences»-analyse på lokale glukokortikoider viser ingen statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring i hverken stigningstall eller skjæringspunkt. Se tabell 4.8.

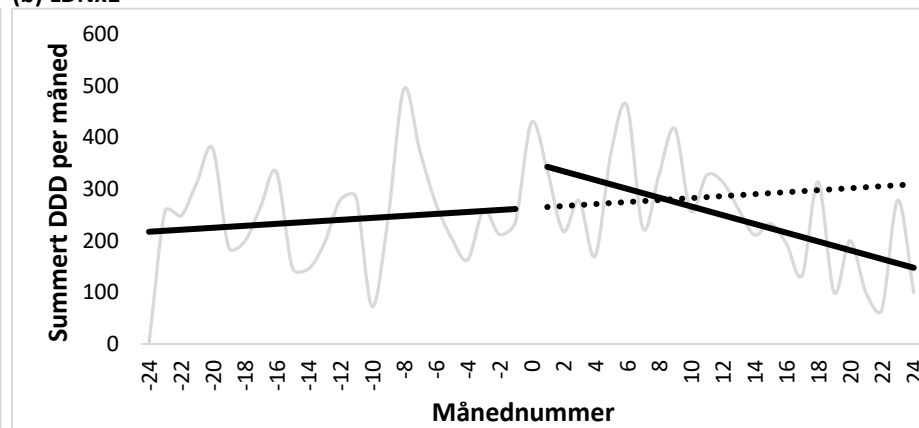
Tabell 4.8: Lokale glukokortikoider. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx \geq 4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	4,831	(-7,872-17,534)	0,455	48,969	(-133,052-230,990)	0,597
LDNx1 vs. LDNx\geq4	7,665	(-5,125-20,455)	0,240	120,093	(-63,667-303,853)	0,200
LDNx2-3 vs. LDNx\geq4	12,496	(-1,205-26,197)	0,074	71,124	(-126,922-269,170)	0,481

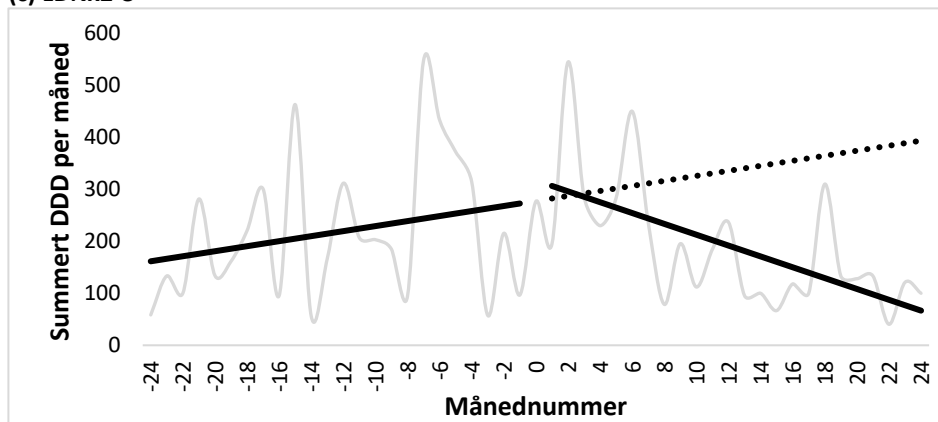
(a) LDN \times 1



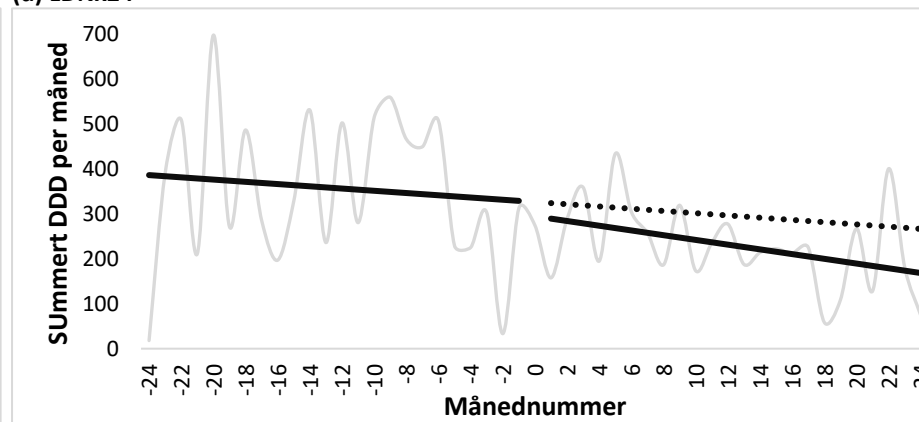
(b) LDN \times 1



(c) LDN \times 2-3



(d) LDN \times 4



Figur 4.3: Lokale glukokortikoider. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke/måned etter indeksdato (nullpunkt).

4.2.3 Svake opioider

Hele 63 % av studiepopulasjonen bruker et legemiddel i gruppa svake opioider, der 69,4 % av brukerne er kvinner. Svake opioider utgjør 13,9 % av alle reseptene, og 65 % av reseptene i gruppa er på kodeinpreparater.

Figur 4.5 og tilhørende tabell 4.9 viser hvordan LDN er assosiert med bruksmønster av svake opioider. Den avbrutte tidsserien for hele populasjonen ($LDN_{x \geq 1}$) viser en reduksjon i skjæringspunkt og en økning i stigningstall, og begge endringene er statistisk signifikante. På grunn av reduksjonen i skjæringspunkt er forbruket lavere enn forventet i omtrent et år, og deretter høyere enn forventet det siste året. Forbruket ved slutten av observasjonsperioden er litt lavere enn ved starten av observasjonsperioden, men høyere enn ved indeksdato.

ITS-analyse på de tre subgruppene (LDN_{x1} , LDN_{x2-3} og $LDN_{x \geq 4}$)

Analysen av LDN_{x1} -gruppa viser en reduksjon i skjæringspunkt og en økning i stigningstall. Endring i stigningstall er statistisk signifikant. På grunn av en liten endring i skjæringspunkt er forbruket høyere enn forventet etter drøye to måneder. Forbruket er omtrent på samme nivå på slutten som ved starten av observasjonsperioden, og forskjellen mellom forventet og observert forbruk er over 100 DDD/uke.

Analysen av LDN_{x2-3} -gruppa viser samme trend som LDN_{x1} -gruppa, men har en større reduksjon i skjæringspunkt og en mindre økning i stigningstall, noe som fører til en lengre periode med lavere forbruk enn forventet. Begge endringene er statistisk signifikante. Etter om lag ti måneder er forbruket høyere enn forventet, og ved slutten av observasjonsperioden er gjennomsnittlig forbruk omtrent 50 DDD/uke høyere enn ved studiestart.

Analysen av $LDN_{x \geq 4}$ -gruppa viser samme trend som de to andre gruppene, men på grunn av enda større reduksjon i skjæringspunkt og mindre økning i stigningstall forblir forbruket lavere enn forventet hele perioden etter indeksdato. Det er 30 DDD/uke som skiller forventet og observert forbruk ved slutten av observasjonsperioden. Endringen i skjæringspunkt er statistisk signifikant.

Tabell 4.9: Svake opioider. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDN \geq 1) og de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

	LDN \geq 1		LDN \geq 1		LDN \geq 2-3		LDN \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-95,484	0,000	-9,119	0,637	-21,129	0,048	-64,864	0,001
Stigningstall	2,014	0,000	1,128	0,000	0,554	0,002	0,331	0,278

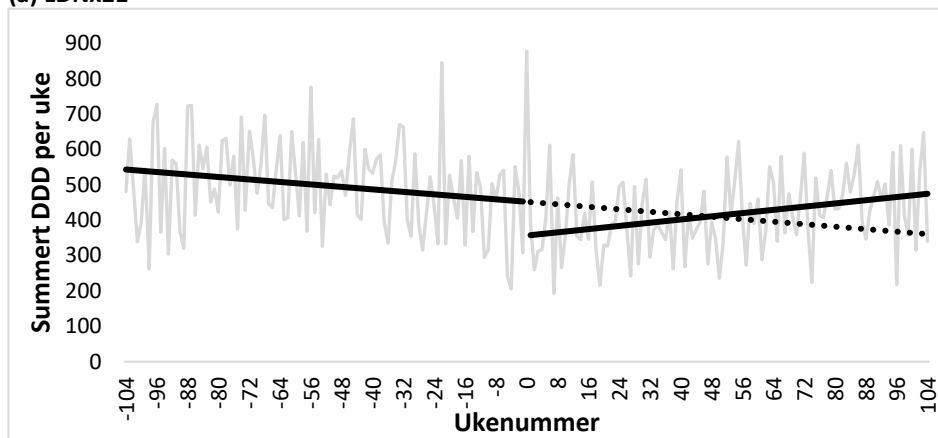
«Difference-in-differences»-analyse på de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4)

«Difference-in-differences»-analyse viser statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall mellom LDN \geq 1- og LDN \geq 4-gruppa, men ikke mellom LDN \geq 1- og LDN \geq 2-3-gruppa eller LDN \geq 2-3- og LDN \geq 4-gruppa. Skjæringspunktet som indikerer endring i nivå ga statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring mellom LDN \geq 1- og LDN \geq 4-gruppa og mellom LDN \geq 2-3- og LDN \geq 4-gruppa. Se tabell 4.10.

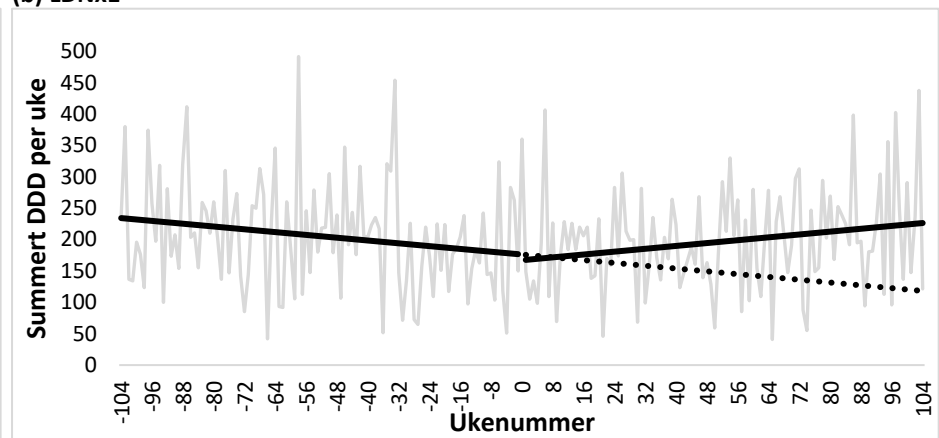
Tabell 4.10: Svake opioider. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDN\geq1 vs. LDN\geq2-3	0,574	(-0,139-1,287)	0,115	12,010	(-31,255-55,275)	0,586
LDN\geq1 vs. LDN\geq4	0,797	(-0,067-1,661)	0,071	55,745	(3,332-108,158)	0,037
LDN\geq2-3 vs. LDN\geq4	0,223	(-0,466-0,812)	0,525	43,735	(1,931-85,539)	0,040

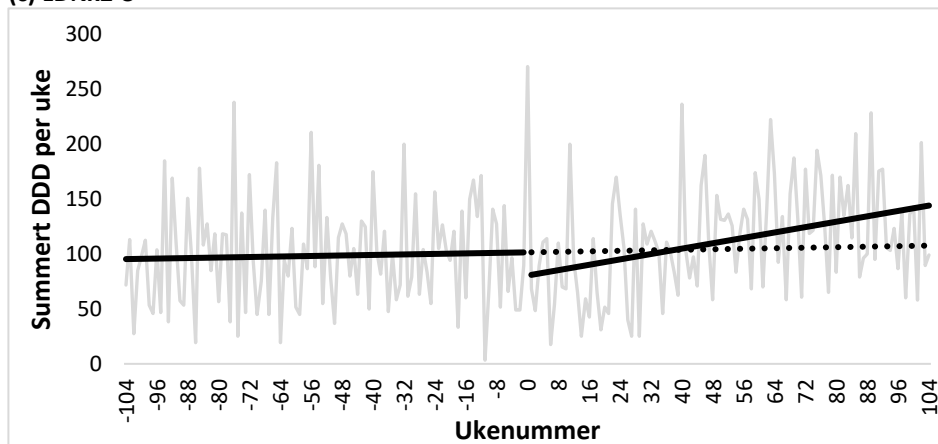
(a) LDN \geq 1



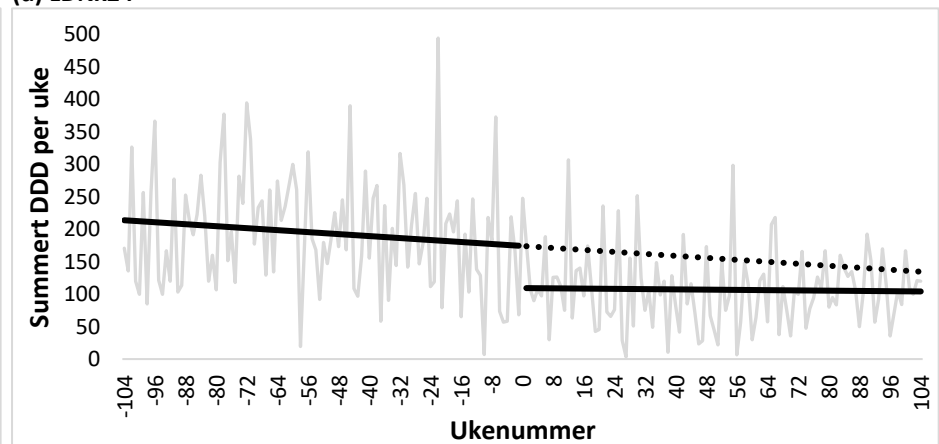
(b) LDN \geq 1



(c) LDN \geq 2-3



(d) LDN \geq 4



Figur 4.4: Svake opioidder. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke etter indeksdato (nullpunkt).

4.2.4 Sterke opioider

Om lag 15 % av de inkluderte bruker sterke opioider, og reseptene fordeler seg på flere stoffer innad i gruppa. Det er flest resepter på oksykodon og petidin som utgjør henholdsvis 22,9 og 20,4 % av alle reseptene på sterke opioider.

Figur 4.6 og tilhørende tabell 4.11 viser hvordan LDN er assosiert med bruksmønsteret av sterke opioider. Den avbrutte tidsserien for hele populasjonen ($LDN_{x \geq 1}$) viser en reduksjon i skjæringspunkt og en økning i stigningstall. Økningen i stigningstall er statistisk signifikant og fører til at forbruket er høyere enn forventet mindre enn tre måneder etter indeksdato. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket tredoblet i forhold til starten av observasjonsperioden og nærmere dobbelt så høyt som forventet.

ITS-analyse på de tre subgruppene (LDN_{x1} , LDN_{x2-3} og $LDN_{x \geq 4}$)

Analysen av LDN_{x1} -gruppa viser en økning i både skjæringspunkt og stigningstall, noe som fører til at forbruket er høyere enn forventet hele perioden etter indeksdato. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket nærmere dobbelt så høyt som forventet, og over tredoblet fra starten av observasjonsperioden. Ingen av endringene er statistisk signifikante.

Analysen av LDN_{x2-3} -gruppa viser en reduksjon i skjæringspunkt og en økning i stigningstall. Begge endringene er statistisk signifikante. Selv om forbruket reduseres rett etter indeksdato, er forbruket høyere enn forventet etter et halvt år. Endringen i stigningstall gjør at forbruket er over dobbelt så høyt som forventet ved slutten av observasjonsperioden.

Analysen av $LDN_{x \geq 4}$ -gruppa viser en reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall. Reduksjonene fører til at forbruket er lavere enn forventet hele perioden etter indeksdato. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket nesten halvparten av det forventede forbruket, men fortsatt høyere enn ved starten av observasjonsperioden. Ingen av endringene er statistisk signifikante.

Tabell 4.11: Sterke opioider. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen ($LDN_{x \geq 1}$) og de tre subgruppene (LDN_{x1} , LDN_{x2-3} og $LDN_{x \geq 4}$).

	$LDN_{x \geq 1}$		LDN_{x1}		LDN_{x2-3}		$LDN_{x \geq 4}$	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-6,033	0,589	9,439	0,291	-14,002	0,018	-1,277	0,771
Stigningstall	0,685	0,000	0,271	0,067	0,500	0,000	-0,088	0,227

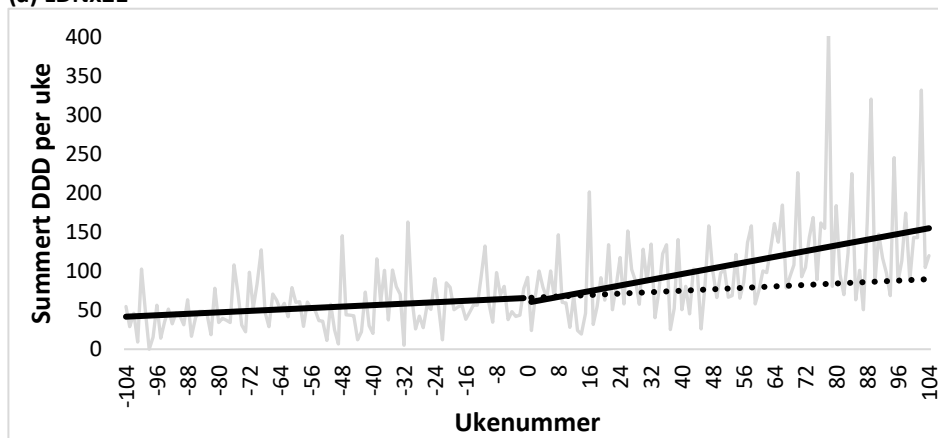
«Difference-in-differences»-analyse på de tre subgruppene (LDN_{x1} , LDN_{x2-3} og $LDN_{x \geq 4}$)

«Difference-in-differences»-analyse viser en statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall mellom LDN_{x1} - og $LDN_{x \geq 4}$ -gruppa, og mellom LDN_{x2-3} - og $LDN_{x \geq 4}$ -gruppa. Dette viser at $LDN_{x \geq 4}$ -gruppa skiller seg ut, og fra ITS-analysen kan man se at forbruket er lavere enn forventet i denne gruppa i hele perioden, mens forbruket er høyere enn forventet i store deler av tiden i de to andre gruppene. Se tabell 4.12.

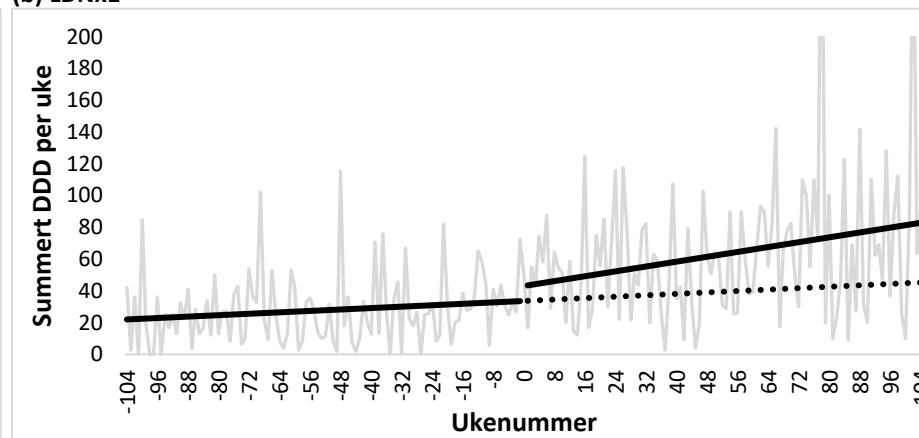
Tabell 4.12: Sterke opioider. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDN_{x1} , LDN_{x2-3} og $LDN_{x \geq 4}$).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDN_{x1} vs. LDN_{x2-3}	0,229	(-0,117-0,575)	0,194	23,441	(2,462-44,420)	0,029
LDN_{x1} vs. $LDN_{x \geq 4}$	0,359	(0,038-0,680)	0,029	10,716	(-8,789-30,221)	0,281
LDN_{x2-3} vs. $LDN_{x \geq 4}$	0,588	(0,351-0,825)	<0,001	12,725	(-1,660-27,110))	0,082

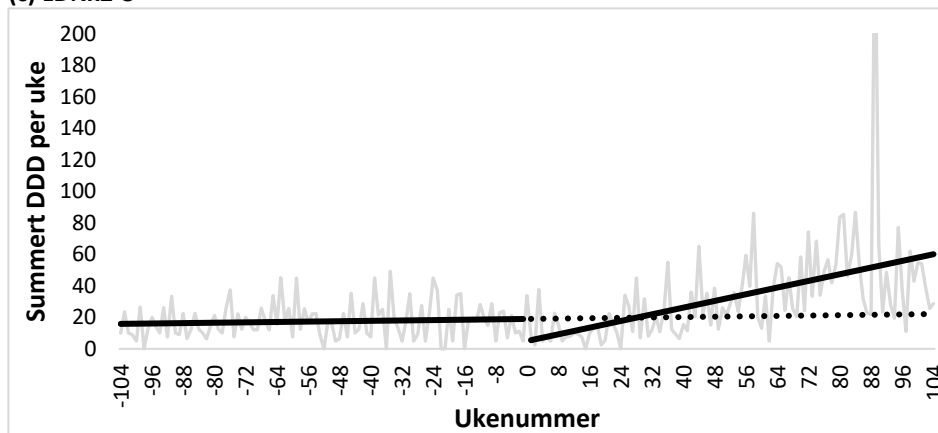
(a) LDN \times 1



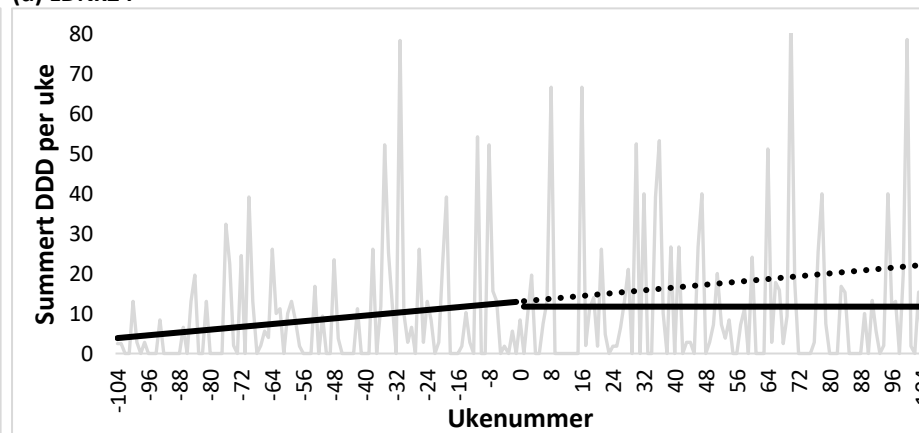
(b) LDN \times 1



(c) LDN \times 2-3



(d) LDN \times 4



Figur 4.5: Sterke opioider. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke etter indeksdato (nullpunkt).

4.3 Fast legemiddelbehandling

4.3.1 Aminosalisylsyrepreparater

Aminosalisylsyrepreparater er førstevalg i behandling av ulcerøs kolitt, og i studiepopulasjonen bruker 38 % mesalazin og 16 % andre aminosalisylsyrepreparater. Over 80 % av reseptene i denne legemiddelgruppa var på mesalazin, men da bruk av de andre stoffene i gruppa også var høy kunne vi separere mesalazin fra de andre i analysen.

Figur 4.7 (svart linje) og tilhørende tabell 4.13 viser hvordan LDN er assosiert med bruksmønsteret av andre aminosalisylsyrepreparater. Den avbrutte tidsserien for hele populasjonen ($LDN_{x \geq 1}$) viser en økning i skjæringspunkt og en reduksjon i stigningstall. Siden reduksjonen i stigningstall er såpass liten ligger forbruket over forventet i hele perioden etter indeksdato, men som vi ser av figuren er det liten forskjell mellom observert og forventet. Forbruket av andre aminosalisylsyrepreparater er nesten halvert fra starten til slutten av observasjonsperioden. Ingen av endringene er statistisk signifikante.

Figur 4.7 (grå linje) og tilhørende tabell 4.14 viser hvordan LDN er assosiert med bruksmønsteret av mesalazin. Den avbrutte tidsserien for hele populasjonen ($LDN_{x \geq 1}$) viser en reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall. Reduksjonen fører til at forbruket er mindre enn forventet hele perioden etter indeksdato, noe som er motsatt av det analysen for andre aminosalisylsyrepreparater viser. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket høyere enn ved studiestart, men lavere enn ved indeksdato. Forventet forbruk ligger over 300 DDD/uke høyere enn observert forbrukt ved studieslutt. Ingen av endringene er statistisk signifikante.

ITS-analyse på de tre subgruppene ($LDN_{x=1}$, $LDN_{x=2-3}$ og $LDN_{x \geq 4}$)

Analysen av $LDN_{x=1}$ -gruppa for andre aminosalisylsyrepreparater viser en økning i skjæringspunkt og en reduksjon i stigningstall. Forbruket ligger rett over forventet hele perioden etter indeksdato. Analysen av $LDN_{x=1}$ -gruppa for mesalazin viser en statistisk signifikant reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall, noe som betyr at forbruket er

lavere enn forventet hele perioden etter indeksdato. Forventet forbruk er om lag dobbelt så høyt som observert forbruk ved slutten av observasjonsperioden. Forbruket ved studieslutt er litt høyere enn forbruket ved studiestart.

Analysen av LDNx2-3-gruppa for andre aminosalisylsyrepreparater viser samme trend som LDNx1-gruppa, men mindre økning i skjæringspunkt og større reduksjon i stigningstall gjør at forbruket blir mindre enn forventet etter rundt et år. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket på sitt laveste. Endringene er ikke statistisk signifikante. Analysen av LDNx2-3-gruppa for mesalazin viser også samme trend som LDNx1-gruppa, men en mindre reduksjon i skjæringspunkt og stigningstall gjør at det ikke er like stor forskjell mellom forventet og observert forbruk. Forbruket ligger allikevel under forventet hele perioden etter indeksdato, men endringene er ikke statistisk signifikante.

Analysen av LDNx≥4-gruppa for andre aminosalisylsyrepreparater viser reduksjon i skjæringspunkt og stigningstall, noe som gir lavere forbruk enn forventet hele perioden etter indeksdato. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket på sitt laveste og halvparten av forventet forbruk. Analysen av LDNx≥4-gruppa for mesalazin viser samme trend som de to andre subgruppene, og forbruket ligger under forventet hele perioden etter indeksdato. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket på sitt laveste, og over 1000 DDD/måned lavere enn forventet forbruk.

Tabell 4.13: Andre aminosalisylsyrepreparater. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDNx≥1) og de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	LDNx≥1		LDNx1		LDNx2-3		LDNx≥4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	27,870	0,459	81,957	0,230	34,949	0,594	-89,387	0,343
Stigningstall	-0,064	0,918	-0,482	0,917	-3,136	0,486	-12,840	0,052

Tabell 4.14: Mesalazin. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDNx≥1) og de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	LDNx≥1		LDNx1		LDNx2-3		LDNx≥4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-212,572	0,054	-552,322	0,005	-211,751	0,208	-145,165	0,716
Stigningstall	-1,120	0,538	-51,575	0,000	-0,624	0,956	-49,563	0,076

«Difference-in-differences»-analyse på de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4)
 «Difference-in-differences»-analyse av andre aminosalisylsyrepreparater viser ingen statistisk signifikante forskjeller i gjennomsnittlig endring i noen av subgruppene, men for mesalazin er det statistisk signifikant forskjell i stigningstall mellom LDNx1- og LDNx2-3-gruppa. Se tabell 4.15 og 4.16.

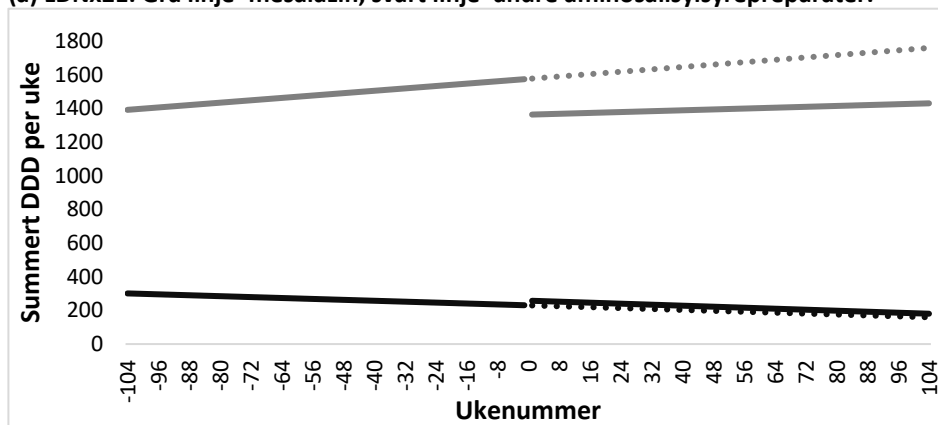
Tabell 4.15: Andre aminosalisylsyrepreparater. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	2,654	(-9,937-15,245)	0,679	47,008	(-136,945-230,961)	0,616
LDNx1 vs. LDNx≥4	12,358	(-3,147-27,863)	0,118	171,344	(-54,515-397,203)	0,137
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	9,704	(-5,653-25,061)	0,215	124,336	(-99,029-347,701)	0,275

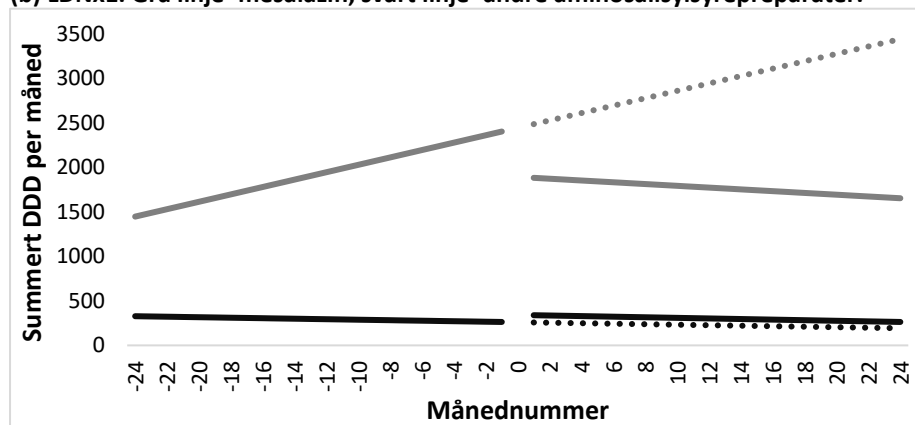
Tabell 4.16: Mesalazin. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	50,951	(17,531-84,371)	0,003	340,571	(-148,091-829,232)	0,171
LDNx1 vs. LDNx≥4	2,012	(-57,047-61,071)	0,947	407,157	(-452,799-1267,113)	0,353
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	48,939	(-9,090-106,968)	0,098	66,586	(-778,204-911,376)	0,877

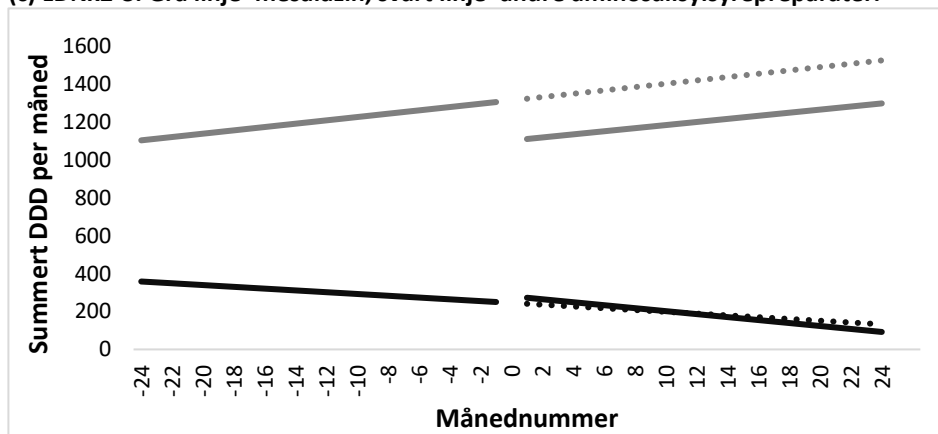
(a) LDN \geq 1. Grå linje=mesalazin, svart linje=andre aminosalisylsyrepreparater.



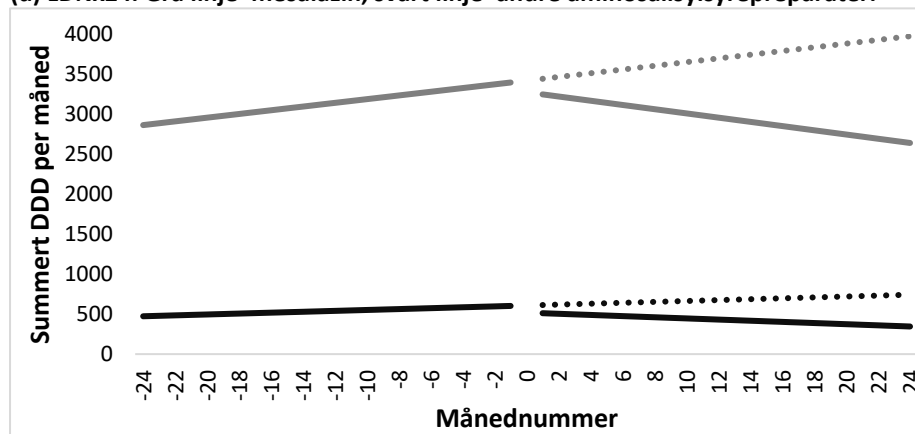
(b) LDN \geq 1. Grå linje=mesalazin, svart linje=andre aminosalisylsyrepreparater.



(c) LDN \geq 2-3. Grå linje=mesalazin, svart linje=andre aminosalisylsyrepreparater.



(d) LDN \geq 4. Grå linje=mesalazin, svart linje=andre aminosalisylsyrepreparater.



Figur 4.6: Aminosalisylsyrepreparater. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke/måned etter indeksdato (nullpunkt).

4.3.2 *TNF- α -hemmere*

Hele 22 % bruker TNF- α -hemmere i studiepopulasjonen. Andelen menn som bruker TNF- α -hemmere er høyere enn andelen kvinner. Adalimumab utgjør 57,6 % av alle reseptene i denne legemiddelgruppa.

Figur 4.8 og tilhørende tabell 4.17 viser hvordan LDN er assosiert med bruksmønsteret av TNF- α -hemmere. Den avbrutte tidsserien for hele populasjonen (LDN \geq 1) viser en reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall, og dette gir et lavere forbruk enn forventet hele perioden etter indeksdato. Ved slutten av observasjonsperioden ligger forbruket høyere enn ved studiestart og lavere enn ved indeksdato. Endringene er ikke statistisk signifikante.

ITS-analyse på de tre subgruppene (LDN \times 1, LDN \times 2-3 og LDN \times \geq 4)

Analysen av LDN \times 1-gruppa viser en økning i skjæringspunkt og en reduksjon i stigningstall, noe som gir et høyere forbruk enn forventet frem til rundt et år. Forbruket er på sitt høyeste ved slutten av observasjonsperioden. I denne tidsserien ligger det observerte forbruket ganske nært det forventede.

Analysen av LDN \times 2-3-gruppa viser en reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall, og endringen i stigningstall er statistisk signifikant. Endringene gjør at forbruket ligger under forventet hele perioden etter indeksdato. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket på sitt laveste og nesten halvparten så høyt som forventet.

Analysen av LDN \times \geq 4-gruppa viser samme trend som LDN \times 2-3-gruppa, men med en større reduksjon i skjæringspunkt og en mindre reduksjon i stigningstall. Endringen i skjæringspunkt er statistisk signifikant. Forbruket er under forventet hele perioden etter indeksdato, og forbruket er på sitt laveste rett etter indeksdato. Forbruket er lavere på slutten enn på starten av observasjonsperioden.

Tabell 4.17: TNF- α -hemmere. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDN \geq 1) og de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

	LDN \geq 1		LDN \geq 1		LDN \geq 2-3		LDN \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-61,405	0,232	11,243	0,737	-6,275	0,755	-65,348	0,026
Stigningstall	-1,007	0,236	-0,198	0,721	-0,741	0,042	-0,057	0,905

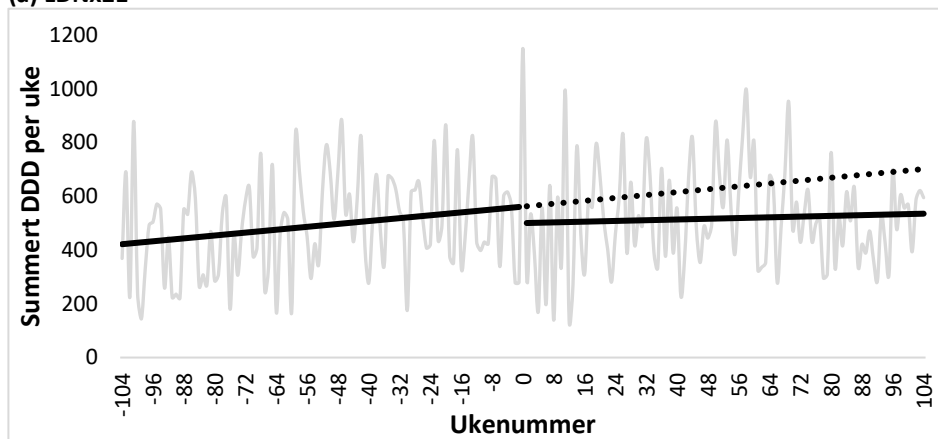
«Difference-in-differences»-analyse på de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4)

«Difference-in-differences»-analyse av TNF- α -hemmere gir ingen statistisk signifikante forskjeller i gjennomsnittlig endring i noen av subgruppene for hverken stigningstall eller skjæringspunkt. Se tabell 4.18.

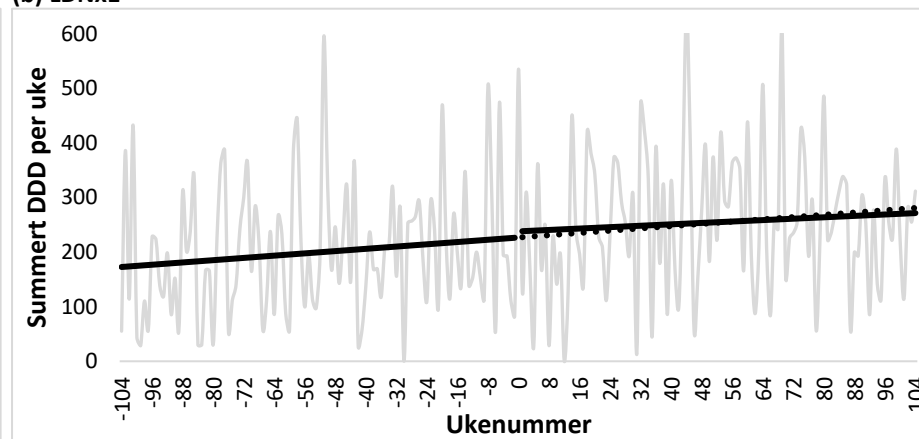
Tabell 4.18: TNF- α -hemmere. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDN\geq1 vs. LDN\geq2-3	0,543	(-0,756-1,842)	0,412	17,518	(-61,181-96,217)	0,662
LDN\geq1 vs. LDN\geq4	0,141	(-1,300-1,582)	0,848	76,591	(-10,548-163,730)	0,085
LDN\geq2-3 vs. LDN\geq4	0,684	(-0,500-1,868)	0,257	59,073	(-12,599-130,745)	0,106

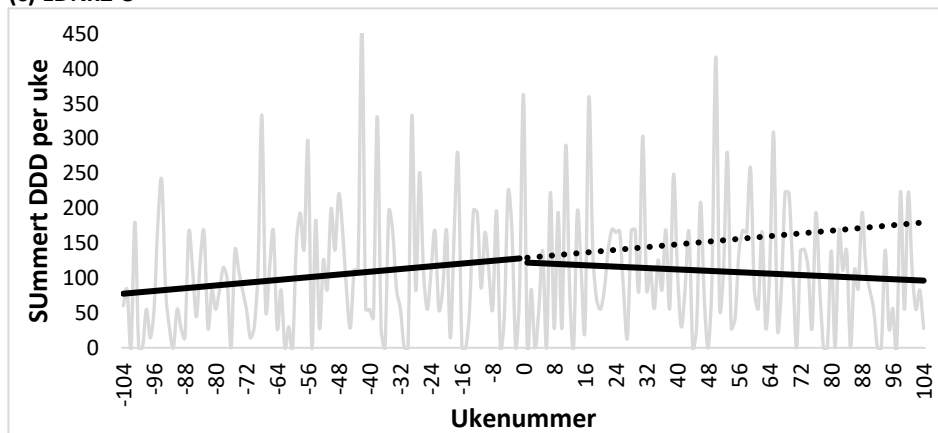
(a) LDN ≥ 1



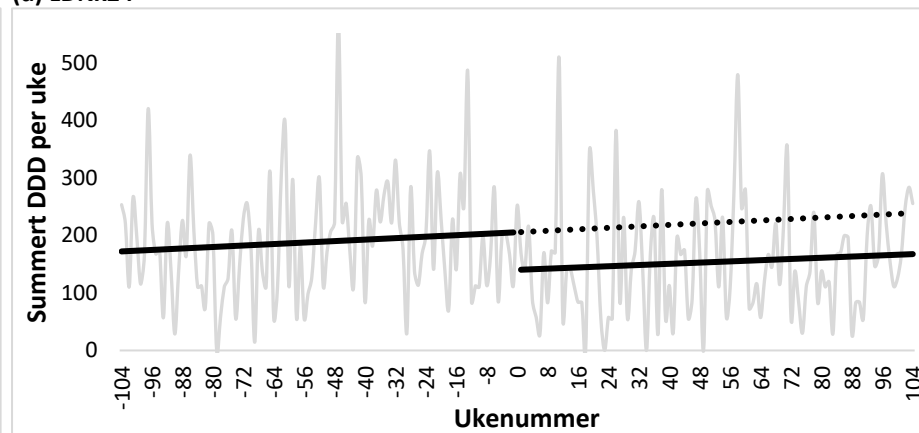
(b) LDN ≥ 1



(c) LDN $\geq 2-3$



(d) LDN ≥ 4



Figur 4.7: TNF- α -hemmere. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke etter indeksdato (nullpunkt).

4.4 Annen legemiddelbehandling

4.4.1 *Hypnotika, sedativa og anxiolytika*

Hele 42 % av studiepopulasjonen bruker et legemiddel i gruppa hypnotika og sedativa, mens 29 % bruker legemidler i gruppa anxiolytika. Zopiklon står for 68 % av alle reseptene på hypnotika og sedativa, mens oksazepam står for 59 % av alle reseptene på anxiolytika. Generelt bruker kvinner mer hypnotika, sedativa og anxiolytika enn menn.

Figur 4.9 (grå linje) og tilhørende tabell 4.19 viser hvordan LDN er assosiert med bruksmønsteret av hypnotika og sedativa. Den avbrutte tidsserien for hele populasjonen ($LDN_{x \geq 1}$) viser en økning i både skjæringspunkt og stigningstall, og det gir et forbruk som er litt høyere enn forventet hele perioden etter indeksdato. Endringene er ikke statistisk signifikante.

Figur 4.9 (svart linje) og tilhørende tabell 4.20 viser hvordan LDN er assosiert med bruksmønsteret av anxiolytika. Den avbrutte tidsserien for hele populasjonen ($LDN_{x \geq 1}$) viser en reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall. Endringen i skjæringspunkt er ikke stor, så observert og forventet forbruk ligger svært nær hverandre det første halvåret, men deretter øker forskjellen mellom observert og forventet forbruk. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket høyere enn ved studiestart, men lavere enn ved indeksdato. Ingen av endringene er statistisk signifikante.

ITS-analyse på de tre subgruppene (LDN_{x1} , LDN_{x2-3} og $LDN_{x \geq 4}$)

Analysen av LDN_{x1} -gruppa for hypnotika og sedativa viser en økning i skjæringspunkt og stigningstall, noe som betyr at forbruket ligger over forventet hele perioden etter indeksdato, men det er allikevel lavere enn ved studiestart. Endringene er ikke statistisk signifikante. Analysen av LDN_{x1} -gruppa for anxiolytika viser en reduksjon i skjæringspunkt og en økning i stigningstall, noe som gjør at forbruket er lavere enn forventet frem til ca. uke 80 etter indeksdato. Etter dette er forbruket litt høyere enn forventet, men observert og forventet

forbruk er tilnærmet likt. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket høyere enn både ved studiestart og ved indeksdato. Ingen av endringene er statistisk signifikante.

Analysen av LDNx2-3-gruppa for hypnotika og sedativa viser samme trend som LDNx1-gruppa, men har en større økning i skjæringspunkt og en mindre økning i stigningstall. Dette gir en større forskjell mellom observert og forventet forbruk. Forbruket er også på sitt høyeste etter indeksdato. Analysen av LDNx2-3-gruppa for anxiolytika viser en reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall, noe som gir et lavere forbruk enn forventet. Forskjellen mellom observert og forventet forbruk øker over tid, og ved slutten av observasjonsperioden er forbruket på sitt laveste. Ingen av endringene er statistisk signifikante.

Analysen av LDNx≥4-gruppa for hypnotika og sedativa viser en annen trend enn de to andre subgruppene, med en reduksjon i skjæringspunkt og en økning i stigningstall. Dette gir et observert forbruk som er lavere enn forventet, men at forskjellen blir mindre over tid. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket på sitt høyeste nivå. Analysen av LDNx≥4-gruppa for anxiolytika viser også en annen trend enn de to andre subgruppene, men en økning i skjæringspunkt og en reduksjon i stigningstall. Dette gjør at forbruket ligger over forventet hele perioden etter indeksdato, men forskjellen blir mindre over tid. Forbruket er på sitt laveste ved slutten av observasjonsperioden. Ingen av endringene er statistisk signifikante.

Tabell 4.19: Hypnotika og sedativa. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDNx≥1) og de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	LDNx≥1		LDNx1		LDNx2-3		LDNx≥4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	17,106	0,833	22,959	0,662	32,230	0,334	-37,871	0,503
Stigningstall	0,112	0,933	0,031	0,972	0,015	0,978	0,068	0,942

Tabell 4.20: Anxiolytika. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDNx \geq 1) og de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx \geq 4).

	LDNx \geq 1		LDNx1		LDNx2-3		LDNx \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-3,097	0,888	-5,884	0,689	-6,107	0,527	9,104	0,319
Stigningstall	-0,149	0,680	0,076	0,754	-0,182	0,253	-0,042	0,781

«Difference-in-differences»-analyse på de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx \geq 4)

«Difference-in-differences»-analyse av hypnotika, sedativa og anxiolytika gir ingen statistisk signifikante forskjeller i gjennomsnittlig endring i noen av subgruppene for hverken stigningstall eller skjæringspunkt. Se tabell 4.21 og 4.22.

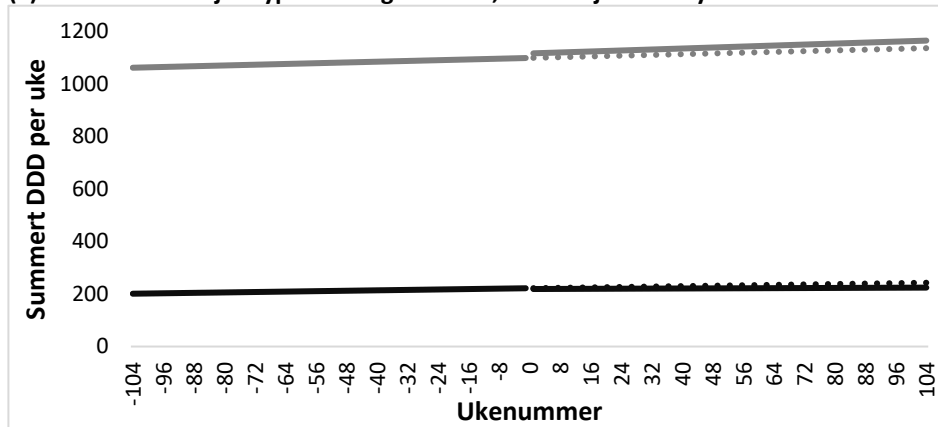
Tabell 4.21: Hypnotika og sedativa. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx \geq 4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	0,016	(-2,178-2,210)	0,989	9,271	(-112,685-131,227)	0,881
LDNx1 vs. LDNx\geq4	0,037	(-2,608-2,682)	0,978	60,83	(-90,377-212,037)	0,430
LDNx2-3 vs. LDNx\geq4	0,053	(-2,072-2,178)	0,961	70,101	(-58,610-198,812)	0,285

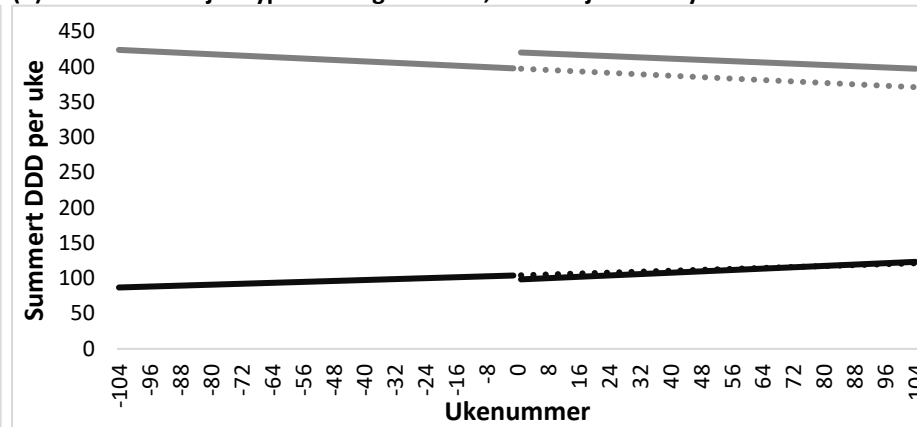
Tabell 4.22: Anxiolytika. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx \geq 4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	0,258	(-0,311-0,827)	0,373	0,223	(-34,302-34,748)	0,990
LDNx1 vs. LDNx\geq4	0,118	(-0,441-0,677)	0,679	14,988	(-18,964-48,940)	0,386
LDNx2-3 vs. LDNx\geq4	0,140	(-0,289-0,569)	0,522	15,211	(-10,857-41,279)	0,252

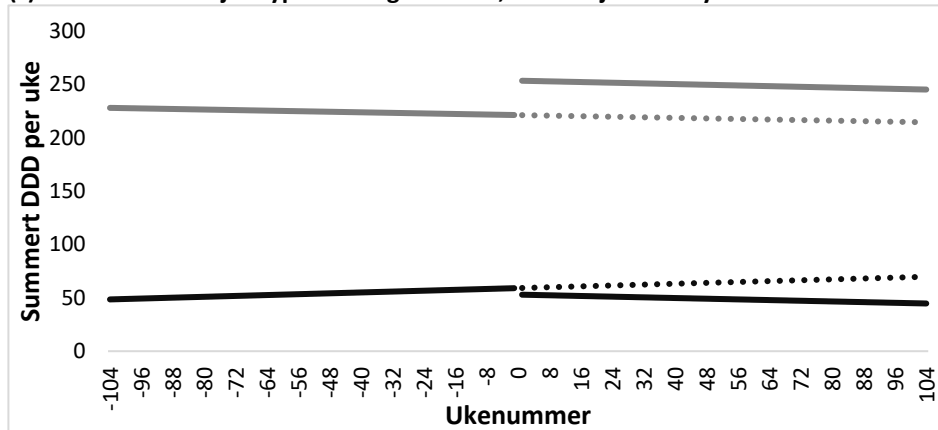
(a) LDN \geq 1. Grå linje=hypnotika og sedativa, svart linje=anxiolytika.



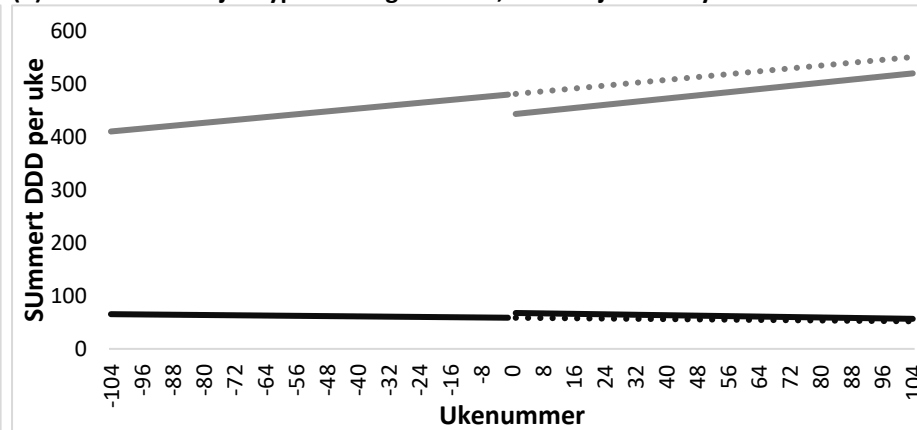
(b) LDN \geq 1. Grå linje=hypnotika og sedativa, svart linje=anxiolytika.



(c) LDN \geq 2-3. Grå linje=hypnotika og sedativa, svart linje=anxiolytika.



(d) LDN \geq 4. Grå linje=hypnotika og sedativa, svart linje=anxiolytika.



Figur 4.8: Hypnotika, sedativa og anxiolytika. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke etter indeksdato (nullpunkt).

4.4.2 *Antidepressiva*

I studiepopulasjonen er det nærmere 14 % som bruker amitriptylin og 24 % som bruker andre antidepressiva. Amitriptylin er legemidlet i gruppa som brukes mest, og utgjør 22,4 % av alle reseptene på antidepressiva. I gruppen andre antidepressiva er det flest resepter på escitalopram (19,5 %).

Figur 4.10 (grå linje) og tilhørende tabell 4.23 viser hvordan LDN er assosiert med bruksmønsteret av andre antidepressiva. Den avbrutte tidsserien for hele populasjonen ($LDN_{x \geq 1}$) viser en reduksjon i skjæringspunkt og en økning i stigningstall, noe som gir lavere forbruk enn forventet frem til ca. uke 22 etter indeksdato, og høyere forbruk enn forventet etter dette. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket lavere enn ved studiestart med høyere enn ved indeksdato.

Figur 4.10 (svart linje) og tilhørende tabell 4.24 viser hvordan LDN er assosiert med bruksmønsteret av amitriptylin. Den avbrutte tidsserien for hele populasjonen ($LDN_{x \geq 1}$) viser samme trend som andre antidepressiva med reduksjon i skjæringspunkt og økning i stigningstall. Forbruket forblir lavere enn forventet fordi økningen i stigningstall er såpass liten. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket på sitt høyeste. Endringen i skjæringspunkt er statistisk signifikant.

ITS-analyse på de tre subgruppene ($LDN_{x=1}$, $LDN_{x=2-3}$ og $LDN_{x \geq 4}$)

Analysen av $LDN_{x=1}$ -gruppa for andre antidepressiva viser en reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall, noe som gjør at forbruket er lavere enn forventet hele perioden etter indeksdato. Ved studieslutt er det nesten 500 DDD/måned mellom forventet og observert forbruk. Forbruket er litt lavere på slutten av observasjonsperioden enn ved studiestart. Endringene er ikke statistisk signifikante. Analysen av $LDN_{x=1}$ -gruppa for amitriptylin gir også reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall. Reduksjonen er mindre for dette legemidlet, noe som gjør at forskjellen mellom forventet og observert forbruk ikke er like stor. Forbruket ligger litt under forventet hele perioden etter indeksdato, men forskjellen øker over tid.

Analysen av LDNx2-3-gruppa for andre antidepressiva viser motsatt trend av LDNx1-gruppa, med økning i både skjæringspunkt og stigningstall. Dette gir høyere forbruk enn forventet hele perioden etter indeksdato, men også lavere forbruk enn ved studiestart. Ved slutten av observasjonsperioden er forbruket også lavere enn ved indeksdato. Analysen av LDNx2-3-gruppa for amitriptylin viser reduksjon i skjæringspunkt og økning i stigningstall. Økningen i stigningstall gjør at forbruket blir høyere enn forventet etter ca. ti måneder. Forbruket er på sitt høyeste ved studieslutt. Endringene er ikke statistisk signifikante.

Analysen av LDNx≥4-gruppa for andre antidepressiva viser samme trend som LDNx1-gruppa, med reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall. Reduksjonen i skjæringspunkt er statistisk signifikant. Endringene gir lavere forbruk enn forventet hele perioden etter indeksdato, og over 600 DDD/måned skiller observert og forventet forbruk ved studieslutt. Forbruket er fortsatt høyere enn ved studiestart da det var på sitt laveste. Analysen av LDNx≥4-gruppa for amitriptylin viser også reduksjon i både skjæringspunkt og stigningstall, og endringen i skjæringspunkt er statistisk signifikant. Disse endringene gir lavere forbruk enn forventet hele perioden etter indeksdato, men forbruket blir aldri så lavt som ved studiestart.

Tabell 4.23: Andre antidepressiva. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDNx≥1) og de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	LDNx≥1		LDNx1		LDNx2-3		LDNx≥4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-21,996	0,773	-39,302	0,316	169,224	0,216	-314,493	0,044
Stigningstall	1,711	0,175	-11,899	0,212	4,308	0,648	-13,758	0,194

Tabell 4.24: Amitriptylin. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDNx≥1) og de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	LDNx≥1		LDNx1		LDNx2-3		LDNx≥4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-31,369	0,033	-20,854	0,310	-11,101	0,541	-105,774	0,009
Stigningstall	0,207	0,392	-1,455	0,301	1,120	0,376	-1,459	0,589

«Difference-in-differences»-analyse på de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4)
 «Difference-in-differences»-analyse av gir statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring i skjæringspunkt mellom LDNx2-3 og LDNx≥4 for andre antidepressiva og amitriptylin, men ikke i noen av de andre subgruppene. Det er heller ingen statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall for noen av subgruppene. Se tabell 4.25 og 4.26.

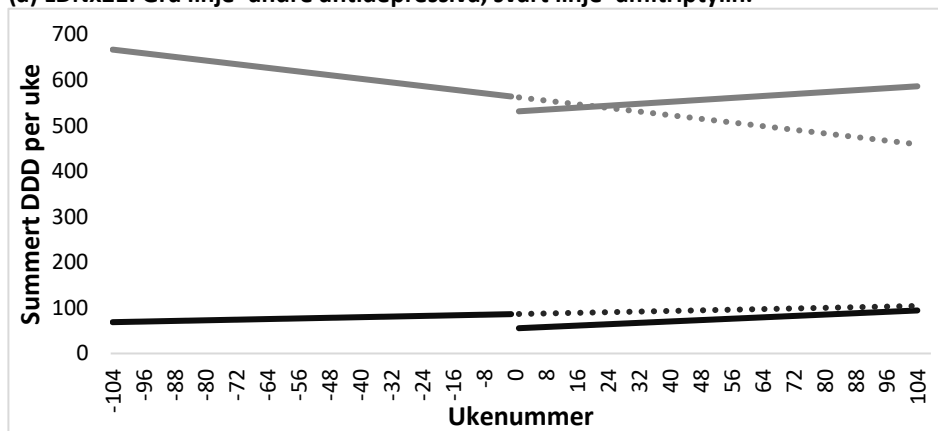
Tabell 4.25: Andre antidepressiva. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	16,207	(-9,046-41,460)	0,207	308,526	(-58,116-675,168)	0,099
LDNx1 vs. LDNx≥4	1,859	(-25,125-28,843)	0,892	175,191	(-218,895-569,277)	0,383
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	18,066	(-8,225-44,357)	0,177	483,717	(102,020-865,414)	0,013

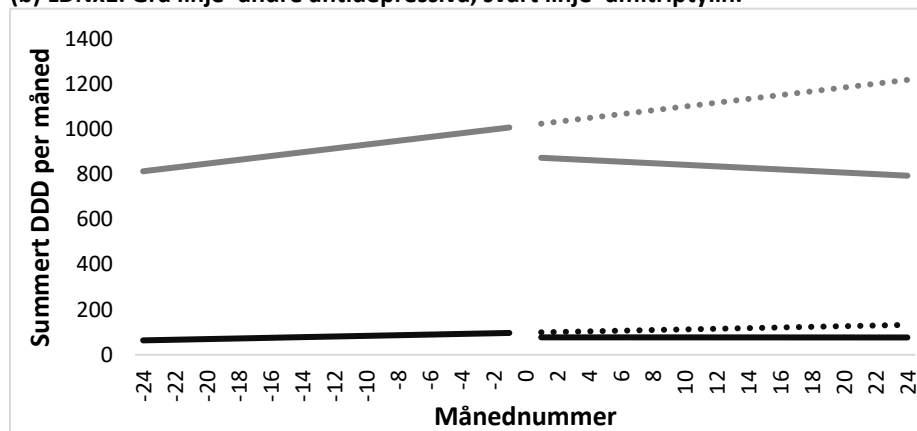
Tabell 4.26: Amitriptylin. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	2,575	(-1,100-6,250)	0,169	9,753	(-43,556-63,062)	0,719
LDNx1 vs. LDNx≥4	0,004	(-5,929-5,937)	0,999	84,920	(-1,280-171,120)	0,053
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	2,579	(-3,239-8,397)	0,384	94,673	(10,419-178,927)	0,027

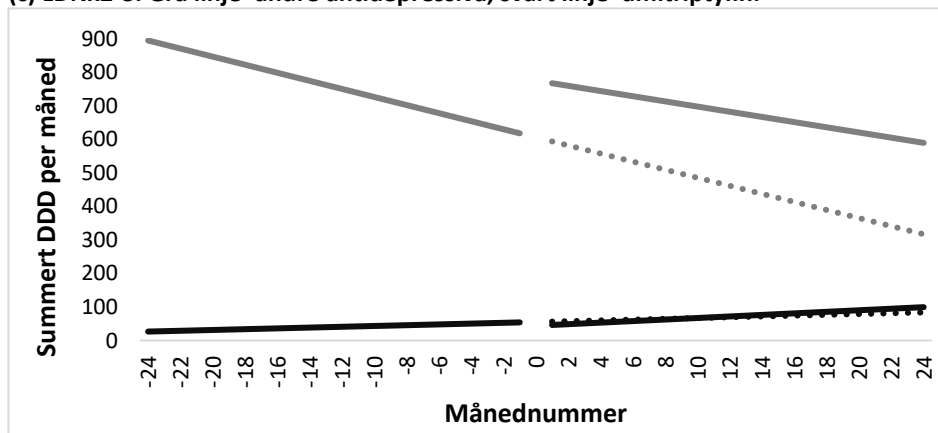
(a) LDN \geq 1. Grå linje=andre antidepressiva, svart linje=amitriptylin.



(b) LDN \geq 1. Grå linje=andre antidepressiva, svart linje=amitriptylin.



(c) LDN \geq 2-3. Grå linje=andre antidepressiva, svart linje=amitriptylin.



(d) LDN \geq 4. Grå linje=andre antidepressiva, svart linje=amitriptylin.



Figur 4.9: Antidepressiva. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke/måned etter indeksdato (nullpunkt).

5 Diskusjon

5.1 Resultater

Denne studien viste at antall utløste LDN-resepter predikerer bruksmønsteret av typiske behovslegemidler ved IBD over en observasjonsperiode på to år. Pasienter som utløste LDN_{x2-3} og LDN_{x≥4} skilte seg fra de som utløste LDN_{x1} ved å ha lavere forbruk enn forventet av systemiske glukokortikoider etter indeksdato. For lokale glukokortikoider fant vi en dose-responseeffekt, ved at perioden med lavere forbruk enn forventet øker med økende antall utløste LDN resepter. Glukokortikoider har antiinflammatorisk effekt, og hvis LDN påvirker sykdomsaktiviteten på en gunstig måte kan dette være assosiert med redusert forbruk av systemiske og lokale glukokortikoider i subgruppene som utløser mer enn en LDN-resept. At gruppa som utløser flest LDN-resepter har lavere forbruk enn forventet hele perioden er en interessant observasjon med tanke på at noen data antyder at effekten av LDN ikke er umiddelbar, men at regelmessig og langvarig bruk er nødvendig. Det er gjort tre studier på bruk av LDN ved Crohns sykdom (5-7). En prospektiv pilotstudie fra 2007 viste en statistisk signifikant reduksjon i CDAI-score ($p=0,010$) og forbedret livskvalitet hos 17 pasienter (6). Forskerne brukte CDAI-score som et mål på inflammatorisk respons av LDN, og ifølge denne studien ser det ut til at LDN har antiinflammatorisk effekt. Forfatterne i en prospektiv, dobbeltblindet, randomisert studie fra 2012 undersøkte antiinflammatorisk effekt av LDN målt ved endoskopisk og histologisk inflammasjonsscore i fire deler av tynn- og tykktarm (5). Hele 78 % av LDN-pasientene viste en endoskopisk respons med 5 poeng nedgang i CDEIS-score etter 12 uker, sammenlignet med 28 % av pasientene i placebogruppa ($p=0,008$). Det var 33 % i LDN-gruppa som oppnådde remisjon med mer enn seks poeng nedgang i CDEIS, mens tilsvarende for placebogruppa var 8 %. Etter 12 uker hadde 22 % av LDN-pasientene oppnådd remisjon, mens ingen av pasientene i placebogruppa oppnådde remisjon. Hvis CDAI- og CDEIS-score, samt redusert forbruk av glukokortikoider, er gode effektmål på inflammasjon, er det holdepunkter for at våre funn for glukokortikoider er i tråd til tidligere funn. I tillegg til resistens og avhengighet, er glukokortikoider assosiert med mange bivirkninger, for eksempel forstyrrelser i karbohydratmetabolismen, Cushings syndrom, psykiske forstyrrelser, hudendringer, vanskeligheter med sårheling, akne, fedme og andre (43, 44). Det er vist at disse bivirkningene også delvis forekommer ved bruk av budesonid, som

hovedsakelig utøver sin virkning lokalt. LDN som tilleggsbehandling eller erstatning av glukokortikoider vil kunne være gunstig på grunn av få og mindre alvorlige rapporterte bivirkninger.

For både svake og sterke opioider fant vi at LDN_x≥4-gruppa skiller seg fra de to andre subgruppene ved at forbruket er lavere enn forventet etter indeksdato. I en nylig publisert studie undersøkte forfatterne om behandling med LDN var assosiert med endring i forbruk av opioider (45). Forfatterne fant at gruppa som utløste fire eller flere LDN-resepter reduserte årlig antall utløste opioidresepter med på 46 % ($p < 0,001$). For LDN_x1- og LDN_x2-3-gruppa var den årlige reduksjonen henholdsvis 4 % ($p = 0,123$) og 15 % ($p < 0,001$). Våre funn er i samsvar med funn fra denne studien. Funnene i disse to studiene kan være et resultat av anbefalinger om å unngå samtidig bruk av opioider og LDN, men de kan også være et resultat av at LDN kan ha gunstig effekt på smerteopplevelse (11). Kroniske muskelsmerter kjennetegner fibromyalgi, og to studier viser at LDN er bedre enn placebo som smertebehandling ved fibromyalgi (12, 13).

For en del legemidler hvor man kan forvente jevn og regelmessig bruk ved kronisk sykdom var det mindre klar assosiasjon mellom antall utløste LDN-resepter og endring i bruksmønster. Vi fant at økende antall utløste LDN-resepter var assosiert med en økende tendens til redusert forbruk av TNF- α -hemmere. Tidligere studier nevner teorier om at NTX blokkerer TNF- α -syntesen (6, 46), noe som gir støtte til våre funn. Jo mer LDN pasientene bruker, jo mindre TNF- α -hemmere blir brukt. Analysen av aminosalisylsyrepreparater viste en dose-responseeffekt som gir lavere forbruk enn forventet i LDN_x≥4-gruppa. Mesalazin skilte seg ut ved at endringen i forbruk var uavhengig av LDN-eksponering, men at forbruket er lavere enn forventet etter indeksdato i alle subgruppene, med størst forskjell i LDN_x1-gruppa. En teori kan være at mesalazin erstattes med andre legemidler i gruppa hvis ønsket effekt ikke oppnås, men siden økende bruk av LDN gir redusert bruk av andre aminosalisylsyrepreparater og mesalazin ser det ikke ut til at det ene erstatter det andre. Mesalazin er dessuten førstevalg på grunn av færre bivirkninger og bedre effekt enn blant annet sulfasalazin som tradisjonelt sett har blitt brukt (47, 48).

I tillegg undersøkte vi endring i bruksmønster for noen legemiddelgrupper som ikke er direkte relatert til sykdommen, men som kan være klinisk relevante. Hypnotika og sedativa viste at persistente brukere ($LDN_{x \geq 4}$) skiller seg fra de to andre subgruppene med å ha lavere forbruk enn forventet etter indeksdato. Den samme subgruppa skiller seg ut for anxiolytika, men for denne legemiddelgruppa økte forbruket mer enn forventet etter indeksdato. Vi har ikke informasjon som kan forklare hvorfor vi ser disse endringene, men preparatomtalen (SPC) for Naltrexone POA Pharma opplyser om at samtidig bruk av NTX og blant annet hypnotika, sedativa og anxiolytika skal vurderes nøye (49). I tillegg opplyses det om at angst og søvnløshet er vanlige bivirkninger av dette legemidlet. Vi vet derimot ikke om rapporterte bivirkninger av 50 mg NTX kan ekstrapoleres til LDN. En studie av LDN hos pasienter med IBD viste at syv av sytten pasienter opplevde bivirkninger av LDN i form av søvnevansker (6), mens to andre studier ikke fant forskjell i søvnforstyrrelser mellom LDN- og placebogruppa (5, 7). En studie av LDN hos pasienter med fibromyalgi viste statistisk signifikant høyere rapportering av merkelige drømmer for LDN-gruppa enn for placebogruppa (13). En alternativ forklaring på den motsatte trenden mellom de to gruppene kan være at hypnotika og sedativa blir erstattet med anxiolytika.

For antidepressiva kan vi se LDN_{x1} - og $LDN_{x \geq 4}$ -gruppa viser en lik trend, men at LDN_{x2-3} -gruppa skiller seg fra de to andre med høyere forbruk enn forventet hele eller deler av perioden etter indeksdato. LDN_{x2-3} -gruppa har færrest inkluderte personer ($n = 180$) av de tre gruppene, og tilfeldig variasjon kan være en forklaring på at denne gruppa skiller seg ut. Bruksmønsteret av amitriptylin og andre antidepressiva følger samme trend i alle subgruppene, så det ser ut til at LDN påvirker bruksmønsteret av alle antidepressiva på samme måte, uavhengig av indikasjon. På bakgrunn av våre funn og antatt virkningsmekanisme for LDN vil det være interessant å undersøke LDN som behandling av depresjon i fremtiden.

I kapittel 5.2.12 vil kausalitet i studien bli diskutert ved bruk av Bradford Hills kausalitetskriterier.

5.2 Materiale og metode

5.2.1 *Reseptregisteret og «bruk»*

I denne studien regnes antall uthentede DDD som et surrogatendepunkt for bruk. Vi har ikke informasjon om i hvilken grad antall uthentede DDD tilsvarer bruk, da vi ikke vet om legemidlene blir brukt av pasienten. Det er rimelig å anta at pasienter med kronisk sykdom bruker legemidlene som blir hentet ut, fordi kontinuerlig behandling er nødvendig for å holde sykdommen under kontroll. Behandling av akutt sykdom gir ikke like stor sannsynlighet for at det som blir hentet ut tilsvarer bruk. I denne studien vil flere av legemidlene være aktuelle for kronisk bruk, men det er rimelig å anta at det er litt større usikkerhet om periodisk eller kronisk bruk i dataene for peristaltikkhemmende midler, smertestillende, opioider og glukokortikoider. Det begrunnes i at disse legemidlene er typiske behovslegemidler, og doseringen avhenger av sykdomsstatus. Det er sjelden at disse legemidlene ikke brukes, men variasjon i antall DDD trenger ikke framkomme i dataene. Selv om det finnes en viss usikkerhet, er antall uthentende DDD det nærmeste man kommer en tilnærming til bruk fordi det ville vært altfor ressurskrevende å måle direkte bruk i en retrospektiv studie.

5.2.2 *Studiepopulasjon og inklusjonskriterier*

Siden dette er en reseptregisterstudie har vi data på alle LDN-resepter fra apotek i Norge, men vi har ikke data fra sykehus og sykehjem. Pasienter som bare får behandling utenfor primærhelsetjenesten blir derfor ikke inkludert i studien. Vi har en antagelse om at det er få som bare behandles i sykehus, men at muligens noen har sykehusopphold i løpet av perioden på grunn av forverring.

Personer ble inkludert i studien på bakgrunn av bestemte refusjonskoder eller ATC-koder relatert til IBD i årene 2009-2010, samt at de måtte ha hentet ut minst en LDN-resept i 2013. Personer med IBD som ikke er registrert i NorPD med gjeldende refusjonskode eller ATC-kode blir derfor ikke inkludert. Ved å sette inklusjonskriteriene til 2009-2010 unngår man å få med insidente tilfeller av sykdommen siden observasjonsperioden er fra 2011-2015. Vi ønsket å bare inkludere prevalente tilfeller fordi vi har en antagelse om at insidente tilfeller gir større variasjon i legemiddelbruk. LDN fikk varenummer 15. mai 2013, og ble derfor bare registrert i NorPD etter denne datoen. Derfor ble indeksdato valgt til å være første resept på LDN med

dette varenummeret i 2013. Selv om LDN ikke fikk varenummer før 15. mai kan noen pasienter ha brukt LDN før dette ved å knuse 50 mg NTX-tabletter, løse de i vann og måle opp riktig dose ved hjelp av sprøyte (50). Det er sannsynlig at disse pasientene vil bytte til den registrerte LDN fra 15. mai (hvis de fortsatte behandlingen), og derfor er det også sannsynlig at de fleste er inkludert i våre analyser. Det kan derfor være en viss usikkerhet om brukerne blir allokert til korrekt LDN-gruppe, og om eventuelle endringer i annen legemiddelbruk kunne ha skjedd på et tidligere tidspunkt. En del av pasientene i LDNx1- eller LDNx2-3-gruppa kan derfor være klassifisert i en gruppe med for få LDN-resepter. Misklassifisering i eksposisjonen vil kunne introdusere bias og muligens føre til en underestimert effekt av LDN i IBD (51). Etter at TV2 sendte dokumentaren om LDN 27. februar 2013, økte antall brukere av LDN i Norge fra 14 i 2012 til over 11 000 i 2013 (19). I vårt datasett fant vi fem resepter på Naltrexone POA Pharma 50 mg, der en av reseptene ble uthentet før 15. mai 2013. Dette tyder på at det var svært få som brukte LDN før det ble markedsført den 15. mai, og sannsynligheten for misklassifisering i eksposisjon er derfor liten.

Vi har ikke skilt mellom ulcerøs kolitt og Crohns sykdom i denne studien. Det hadde vært interessant å undersøke om det er noen forskjell mellom de to sykdommene, men refusjonskode ICPC-2 skiller ikke mellom disse to typene IBD. Siden de aller fleste resepter kommer fra primærhelsetjenesten som bruker ICPC-2, er det umulig å skille mellom ulcerøs kolitt og Crohns sykdom i denne studien. Hvis vi kunne ha separert de to sykdommene ville vi hatt en utfordring med for få observasjoner per sykdom til å gjøre en ITS-analyse. Den samme utfordringen med for få observasjoner gjorde at vi ikke kunne stratifisere etter kjønn i analysene våre.

Til sammen var det 35 785 resepter fordelt på 762 pasienter i datasettet, og observasjonsperioden var fem år. På bakgrunn av prevalens av IBD og antall LDN-brukere i Norge er dette et stort datasett. Datasettet egner seg for en ITS-analyse fordi det er mange resepter fordelt på en lang periode og at det er mulig å registrere utløste resepter med samme tidsintervall. Vi ønsket å gjøre en tilleggsanalyse på individbaserte data, men det var ikke mulig på grunn av for få resepter per pasient i hver legemiddelgruppe.

Alle i datasettet har fått minst en resept på LDN, og vi har derfor ingen kontrollgruppe med personer som ikke har fått LDN. Det ville vært interessant å ha en kontrollgruppe for å undersøke om det finnes forskjell mellom brukere og ikke-brukere. Ved å bruke «difference-in-differences»-analyse kunne vi studere forskjell i gjennomsnittlig endring mellom subgruppene. LDNx1-subgruppa er det nærmeste vi kommer en kontrollgruppe siden det er rimelig å anta at én utlevering ikke vil gi store utslag på annen legemiddelbruk. I flere av «difference-in-differences»-analysene fant vi at LDNx \geq 4-gruppa skilte seg fra LDNx1- og LDNx2-3-gruppa. I noen av analysene skilte også LDNx2-3- seg fra LDNx1-gruppa. Dette støtter antagelsen om at LDNx1 kan regnes som en kontrollgruppe. Vi fant likevel noen mindre endringer i LDNx1-gruppa, og det hadde derfor vært interessant og hatt en kontrollgruppe med pasienter med IBD som ikke bruker LDN. En kontrollgruppe ville styrket studien ved at man kunne sammenligne hele IBD-populasjonen som brukte LDN med hele IBD-populasjonen uten LDN, og samtidig gjort analyse på subgruppene.

5.2.3 *Aggregering av legemiddelgrupper*

Norsk Legemiddelhåndbok ble brukt som kilde for å velge relevante legemiddelgrupper for analysene. Her er legemiddelbehandling klassifisert etter grad av sykdom, og vi kan inkludere de aller fleste legemidlene som brukes uavhengig av sykdomsstatus. Denne informasjonen ble holdt opp mot andre kilder (52), men disse anga færre legemidler for behandling av IBD. For å ikke gå glipp av noen legemidler valgte vi å inkludere flere legemidler i samme legemiddelgruppe hvis det bare stod et legemiddel i legemiddelhåndboka. For eksempel brukes systemiske glukokortikoider i behandling av Crohns sykdom, og prednisolon er den absolutt mest brukte (92 %), men vi inkluderte resten av gruppa i tillegg.

Alle legemiddelgrupper som var nevnt i behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom ble inkludert fra start. Vi så på frekvensen av utleveringer av hvert legemiddel i hver ATC-gruppe og aggregerte gruppene på bakgrunn av dette. Noen grupper måtte ekskluderes på grunn av for få observasjoner (selektive immunsuppressiver, kalsineurinhemmere, purinanaloger og midler som øker utskillelsen av gallesyre), og et legemiddel ble ekskludert på grunn av annen indikasjon (triamcindon). Siden det var få observasjoner i disse gruppene var det umulig å analysere dem i en ITS fordi det ble altfor mange uker med nullverdier etter hverandre. Det er

mulig å gjennomføre analysen hvis det er enkeltuker med nullverdier, men ikke hvis det er mange etter hverandre slik som i noen av gruppene.

Vi valgte også å analysere noen grupper som ikke står i de norske retningslinjene for behandling av IBD, men som vi antar har klinisk relevans. Disse gruppene er smertestillende, opioider, hypnotika og sedativa, antiepileptika og antidepressiva. Smertestillende og opioider ble valgt fordi IBD har et bredt sykdomsbilde med betennelse og smerte, mens hypnotika og sedativa ble inkludert fordi vi antar at kronisk sykdom kan påvirke livskvalitet som igjen kan påvirke søvn og tilfredshet (53). Antiepileptika og antidepressiva ble først og fremst inkludert fordi begge gruppene har legemidler som av og til brukes i smertebehandling hvis annen behandling ikke gir ønsket effekt. Karbamazepin (Tegretol®), pregabalin (Lyrica®), gabapentin (Neurontin®) og amitriptylin (Sarotex®) ble derfor separert fra resten av legemiddelgruppa i analysen, slik at vi kunne oppdage eventuelle forskjeller i endring i bruksmønster ut ifra indikasjon. Siden amitriptylin både brukes som smertestillende og antidepressivum, måtte vi skille de fra hverandre med å bruke refusjonskode og DDD. Se appendiks 8.2.4. For de tre antiepileptiske legemidlene er det ingen bestemt forskjell i DDD mellom de ulike indikasjonene, så der fikk vi bare skilt de fra hverandre med å bruke refusjonskode for smerte (ICD-10/ICPC-2 = -71). Da kan vi ha feilklassifisert noen som mangler refusjonskode eller har feil refusjonskode.

5.2.4 *Definisjon av tid*

Hver legemiddelutlevering har en utleveringsdato. Fordi det ikke er legemiddelutlevering på hver eneste dato i løpet av observasjonsperioden, ble dagene aggregert til ukenummer. Dette ble gjort for å unngå å ha mange nullverdier i tidsserien. Når vi skulle gjøre tilleggsanalysene på LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4 var det for få observasjoner i hver subgruppe til å bruke ukenummer, så vi valgte heller å bruke månednummer. Det ble vurdert å summere antall DDD for hver gruppe per 14. dag for å få flere punkter, men dette egnet seg ikke på grunn av at det ofte var flere nullverdier etter hverandre. Da ville man uansett ikke unngått å få flere punkter uten observasjon. For noen av subgruppene kunne vi summert per 14. dag, men vi vurderte at det er lettere å sammenligne LDNx1-, LDNx2-3- og LDNx≥4-gruppa hvis de har samme enhet på x-aksen.

5.2.5 *Indeksdato*

Indeksdato blir definert som nullpunkt i tidsserien. ITS-analysen på flere av legemiddelgruppene ga oss en høy topp på nullpunktet. Denne toppen indikerer høy uthenting av legemidler på dette punktet. Årsaken til denne toppen er at nullpunktet er det eneste punktet i tidsserien som alle pasientene har til felles. Sannsynligheten er stor for at man henter ut andre legemidler hvis man først er på apoteket for å hente ut første resept på LDN.

På grunn av denne toppen vurderte vi om vi skulle inkludere nullpunktet i analysen eller ikke. Vi undersøkte hvordan estimatene ble både med og uten dette punktet, og i legemiddelgruppene med store topper rundt indeksdato ga det betydelig forandring i estimatene. I utgangspunktet var tid null inkludert i den estimerte pre-linjen, og denne linjen hadde derfor høyere stigningstall om vi inkluderte nullpunktet. Da ble også forskjellene mellom pre- og post-linjen mye større. Ut ifra dette vurderte vi at det var best å bruke analysene der nullpunktet ikke er med i analysene. Ved å inkludere nullpunktet er det mer sannsynlig at det hadde oppstått type-I feil, altså at vi finner en forskjell som ikke er reell.

5.2.6 *Brukere av LDN og kategorisering av subgrupper etter antall utleveringer*

I flere av legemiddelgruppene ser vi at ulik eksponering for LDN (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4) påvirker legemiddelbruk forskjellig. I analysene av hele populasjonen (LDNx≥1) er trendlinjene et gjennomsnitt av trendlinjene for subgruppene, der subgruppa med flest pasienter (LDNx≥4) dominerer. I legemiddelgruppene der man observerer store forskjeller mellom subgruppene, vil de stratifiserte analysene gi mer informasjon enn analysen av hele studiepopulasjonen. I subgruppene kan vi se flere statistisk signifikante endringer i legemiddelbruk, men for hele populasjonen er det bare endring i bruk av opioider som er statistisk signifikant. Aggregering av subgrupper kan føre til tap av informasjon. Dette gjelder hovedsakelig for LDNx≥4, fordi denne gruppa inneholder pasienter som har fått alt fra fire resepter til 15 resepter på LDN.

5.2.7 ITS og «difference-in-differences»

I ITS-analysene på flere av legemiddelgruppene ser vi forskjeller i bruksmønster mellom de tre subgruppene, men «difference-in-differences»-analysene viser ikke alltid signifikant forskjell i endring i bruksmønster. For eksempel ser vi en dose-responseeffekt i ITS-analysen av TNF- α -hemmere, men «difference-in-differences» gir ingen signifikant forskjell i endring i bruksmønster mellom noen av subgruppene. Grunnen til dette kan være at «difference-in-differences»-analysen ikke er like sensitiv for å oppdage forskjeller.

5.2.8 Sesongvariasjon

Tidsserieanalyse kan gi problemer med sesongvariasjon, men siden vi har en indekssdato som er felles for alle, nuller vi ut effekten av sesongvariasjon i denne studien. Sesongvariasjon ville uansett ikke vært av betydning i denne studien da eksisterende kunnskap ikke tyder på at sykdomsstatus av IBD avhenger av sesong, men at individuelle faktorer avgjør at hvert individ har ulikt sykdomsbilde.

5.2.9 Autokorrelasjon

Hvis man utløser en resept på legemiddel en dag, er det naturlig å anta at man ikke henter ut samme legemiddel neste dag. Derfor vil en observasjon på et gitt tidspunkt avhenge av den forrige observasjonen, noe som kalles for autokorrelasjon. I vår studie bruker vi antall utløste DDD av et legemiddel som mål på endring i legemiddelbruk, og det er derfor åpenbart at dette datasettet kan være preget av autokorrelasjon. Ved å benytte en ARIMA-modell i analysen vil man ta hensyn til dette.

5.2.10 Multippel testing

Multippel testing betyr at man gjør flere hypotesetester på samme datasett, og dette gir større sannsynligheten for å gjøre en type-I-feil. For å kontrollere for type-I-feil kan man justere p-verdien for antall hypotesetester. «Family-wise error rate» (FWER) gir sannsynligheten for at minst et analyseresultat er falsk positivt. Vi analyserte 20 legemiddelgrupper fire ganger (med subgrupper), noe som betyr at vi utførte 80 hypotesetester på samme datasett. Med signifikansnivå på 95 % gir dette en FWER på 0,98, noe som betyr at det er 98 % sannsynlighet for å gjøre minst en type-I-feil. Det finnes ingen fasitsvar på hvor mange hypotesetester som

skal til før man bør korrigere for multipl testing. Vi har valgt å ikke korrigere da aktuelle metoder ikke egner seg godt i vårt tilfelle. «Bonferroni» er meget konservativ, og «false discovery rate» (FDR) øker sannsynligheten for type-I-feil, noe vi ikke ønsker grunnet høy persannsynlighet for type-I feil (personlig meddelelse: L. Småbrekke). Det er derfor viktig å ha den høye FWER'en i tankene når resultatene tolkes.

5.2.11 *Bias og konfunderende faktorer*

Reseptregisteret som datakilde gir oss muligheten til å samle data på personer som representerer hele den norske befolkning. I denne studien er det satt strenge inklusjonskriterier for å unngå insidente tilfeller av IBD, og derfor er alle som oppfyller krav til ATC- og refusjonskode etter 2010 ekskludert. Dette kan gi seleksjonsbias i studien, fordi vi har en antagelse om at det er større varians i legemiddelbruk hos personer med nylig oppdaget IBD. I videre forskning ville det vært interessant å undersøke både insidente og prevalente tilfeller av IBD.

Siden vi bruker reseptregisteret som datakilde i denne studien har vi ikke data på eventuelle konfunderende faktorer. Vi kan blant annet ikke utelukke andre hendelser rundt indeksdato som kan påvirke resultatet. Dette kan for eksempel være andre intervensjoner som påvirker samme utfall, eller naturlige hendelser som kan påvirke utfallet. I en større, lignende studie med data på individnivå eller i en RCT ville det være aktuelt å undersøke betydningen av mulige konfunderende faktorer.

5.2.12 *Kausalitet*

For å vurdere kausalitet i denne studien brukes Bradford Hills kausalitetskriterier (54).

Temporal sekvens

Selv om denne studien er en registerstudie kan vi si at vi har en temporal sekvens. Vi følger de samme pasientene over en bestemt tidsperiode fra 2011-15, og vi vet at pasientene blir eksponert for LDN for første gang i 2013 (i de alle fleste tilfellene, som tidligere diskutert i kapittel 5.2.2). Vi studerer endring i reseptpliktig legemiddelbruk etter at pasientene har blitt eksponert for LDN, og kan derfor si at eksposisjon skjer før utfall.

Styrken av assosiasjonen

Vi har hverken målt relativ risiko (RR) eller odds ratio (OR) i denne studien, og kan derfor ikke si noe om styrken av assosiasjonen mellom eksposisjon og utfall.

Dose-responsforhold

Det ble gjort analyser på tre subgrupper av LDN-brukere, LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4, og i flere av gruppene kan vi se at antall utløste LDN-resepter påvirker bruksmønsteret av annen reseptpliktig legemiddelbruk. Vi kan se et dose-responsforhold både for lokale glukokortikoider, samt sterke og svake opioider. Dette ses ved at jo mer LDN pasientene eksponeres for, jo større endring i forbruk av andre reseptpliktige legemidler. Oftest er det de som bruker mest LDN (LDNx≥4) som skiller seg fra de to andre gruppene. Dette ses for blant annet TNF- α -hemmere, hypnotika og sedativa og anxiolytika.

Reproduserbarhet

Det kan bli vanskelig å bruke eksakt samme studiedesign på et annet datamateriale, fordi vi har fått med denne «tsunamien» av nye LDN-brukere i 2013 i observasjonsperioden vår. Den store oppmerksomheten rundt LDN i 2013 vil mest sannsynlig ikke skje igjen, og det blir derfor vanskelig å få så mange nye LDN-brukere samlet i en tidsperiode slik som vi har i denne studien. Et alternativ kan være å undersøke LDN og endring i reseptpliktig legemiddelbruk på individnivå siden indeksdatoene blir mer spredt.

Biologisk plausibilitet

Daglig bruk av LDN antas å øke uttrykket av opioidreseptorer, i tillegg til sentralt og sirkulerende [MET⁵]-enkefalin (ME) og beta-endorfin (BE). Dette reduserer trolig inflammasjonsprosesser, og kan dermed hindre progresjon av ulike autoimmune sykdommer. Siden inflammasjon er fremtredende i sykdomsbildet til IBD er det ikke urimelig at pasientene kan ha mindre behov for sykdoms- og symptommodifiserende legemidler hvis LDN har antiinflammatorisk effekt.

Andre forklaringer

En alternativ forklaring på endringen i bruksmønster i flere av legemiddelgruppene kan være at LDN ble startet opp fordi pasientene ikke oppnådde tilstrekkelig effekt av daværende

behandling, og at LDN var et forsøk på å få bedre kontroll på sykdommen. Vi har ikke undersøkt om pasientene bytter til behandling med et annet legemiddel rundt indeksdato.

Opphør av eksponering

Det er umulig å fastslå hva som hadde skjedd med forbruket av de ulike legemiddelgruppene hvis pasientene ikke hadde blitt eksponert for LDN. Det nærmeste vi kommer en teori er den stiplede linjen i plottene som viser forventet forbruk etter indeksdato dersom forbruket hadde fortsatt i samme trend som før indeksdato. Vi ser forskjeller mellom forventet og observert forbruk i flere av legemiddelgruppene, så vi kan anta at forbruket ikke hadde blitt det samme dersom vi teoretisk sett hadde fjernet eksponering med LDN.

Koherens med tidligere funn

Dette er diskutert i kapittel 5.1. De få studiene som er gjort tidligere viser at LDN har effekt, og hvis endring i reseptpliktig legemiddelbruk er et godt effektmål kan vi ikke utelukke at LDN har effekt i vår studie.

Spesifisitet av assosiasjonen

Når en eksposisjon er assosiert med bare et utfall kan vi si at assosiasjonen er spesifikk. Vi kan ikke si at eksposisjonen er assosiert med bare et utfall i vår studie.

Vi kan se at vår studie oppfyller flere av Bradford Hills kausalitetskriterier, men man skal være forsiktig med å konkludere om kausalitet i observasjonsstudier. Vi kan derimot hevde at vi kan stole mer på resultatene i en studie med et kohortdesign enn et tverrsnittdesign, men at det optimale designet ville vært en RCT.

5.2.13 *Generaliserbarhet*

Selv om denne studien ble utført på den norske befolkningen under ekstraordinære forhold når en «tsunami» av nye LDN-brukere rammet landet i 2013, tror vi at det var en unik mulighet for farmakoepidemiologiske undersøkelser av effekt av LDN i IBD. Det kohortlignende designet, med observasjon både før og etter oppstart av LDN, og tre grupper med forskjellig LDN-eksponering, skal kunne fange endringer i reseptpliktig legemiddelbruk forårsaket oppstart av LDN.

6 Konklusjon

I denne studien har vi funnet en assosiasjon mellom bruk av LDN og endring i bruksmønster av flere legemiddelgrupper hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Vi har påvist endringer i bruksmønster av behovsmedisiner som lokale og systemiske glukokortikoider og sterke og svake opioider. I flere av disse gruppene finner vi en dose-responseeffekt, der de som har utløst ≥ 4 resepter på LDN har de største endringene i annen legemiddelbruk. Dette tyder på at antall utløste LDN-resepter har betydning for endring i bruksmønster. For legemidler hvor man kan forvente jevn og regelmessig bruk var det en mindre klar assosiasjon mellom antall utløste LDN-resepter og endring i bruksmønster, men TNF- α -hemmere viser en dose-responseeffekt og forbruk av mesalazin ligger under forventet nivå uansett antall LDN-resepter. Vi ser også endringer i noen grupper som ikke brukes i behandling av IBD, men som antas å være klinisk relevante. De signifikante endringene i studien må tolkes med varsomhet, og må ses i lys av mulige tilfeldige funn på grunn av multippel testing.

Vi kan ikke utelukke effekt av LDN i IBD i denne studien. Forutsatt at forbruk av reseptpliktige legemidler knyttet til behandling av IBD er et relevant mål på en mulig LDN-effekt, gir resultatene holdepunkter for å undersøke mulige effekter av LDN i en randomisert, kontrollert studie.

7 Referanser

1. Brown N, Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life. *Medical hypotheses*. 2009;72(3):333-7.
2. Gironi M, Martinelli-Boneschi F, Sacerdote P, Solaro C, Zaffaroni M, Cavarretta R, et al. A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2008;14(8):1076-83.
3. Sharafaddinzadeh N, Moghtaderi A, Kashipazha D, Majdinasab N, Shalbfan B. The effect of low-dose naltrexone on quality of life of patients with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Multiple sclerosis*. 2010;16(8):964-9.
4. Matters GL, Harms JF, McGovern C, Fitzpatrick L, Parikh A, Nilo N, et al. The opioid antagonist naltrexone improves murine inflammatory bowel disease. *J Immunotoxicol*. 2008;5(2):179-87.
5. Smith JP, Bingaman SI, Ruggiero F, Mauger DT, Mukherjee A, McGovern CO, et al. Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2011;56(7):2088-97.
6. Smith JP, Stock H, Bingaman S, Mauger D, Rogosnitzky M, Zagon IS. Low-dose naltrexone therapy improves active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):820-8.
7. Smith JP, Field D, Bingaman SI, Evans R, Mauger DT. Safety and tolerability of low-dose naltrexone therapy in children with moderate to severe Crohn's disease: a pilot study. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(4):339-45.
8. Wang X, Douglas SD, Peng JS, Metzger DS, O'Brien CP, Zhang T, et al. Naltrexone inhibits alcohol-mediated enhancement of HIV infection of T lymphocytes. *Journal of leukocyte biology*. 2006;79(6):1166-72.
9. Katz N, Hale M, Morris D, Stauffer J. Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. *Postgraduate medicine*. 2010;122(4):112-28.
10. Ghai B, Bansal D, Hota D, Shah CS. Off-label, low-dose naltrexone for refractory chronic low back pain. *Pain medicine*. 2014;15(5):883-4.
11. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clinical rheumatology*. 2014;33(4):451-9.
12. Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain medicine*. 2009;10(4):663-72.
13. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(2):529-38.
14. Singleton PA, Moss J, Karp DD, Atkins JT, Janku F. The mu opioid receptor: A new target for cancer therapy? *Cancer*. 2015;121(16):2681-8.

15. Calculation of Crohn's Disease Activity Index PubMed Health; 2011 [sitert 2016.09.26]. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0048967/>.
16. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976;70(3):439-44.
17. Ploesser J, Weinstock LBM, Thomas EP. Low dose naltrexone: side effects and efficacy in gastrointestinal disorders. Int J Pharm Compd. 2010;14(2):171-3.
18. Skard K. Ukjent medisin kan gi håp for tusenvis av pasienter: TV2; 2014 [sitert 2016.10.20]. Tilgjengelig fra: <http://www.tv2.no/a/5308901/>.
19. Raknes G, Smabrekke L. A sudden and unprecedented increase in low dose naltrexone (LDN) prescribing in Norway. Patient and prescriber characteristics, and dispense patterns. A drug utilization cohort study. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2017;26(2):136-42.
20. Zagon IS, McLaughlin PJ. Gene-peptide relationships in the developing rat brain: the response of preproenkephalin mRNA and [Met5]-enkephalin to acute opioid antagonist (naltrexone) exposure. Brain research Molecular brain research. 1995;33(1):111-20.
21. L5.4.1.4 Naltrekson: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2016 [sitert 2016.09.07]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/54776/?ids=54777#i54777>.
22. T12.6 Inflammatorisk tarmsykdom: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2016 [sitert 2016.09.27]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/17359>.
23. Johannessen T. Crohns sykdom: Norsk Helseinformatikk AS; 2015 [sitert 2016.09.27]. Tilgjengelig fra: <http://nhi.no/foreldre-og-barn/ungdom/sykdommer/crohns-sykdom-2189.html?page=2>.
24. Johannessen T. Ulcerøs kolitt: Norsk Helseinformatikk AS; 2015 [sitert 2016.09.27]. Tilgjengelig fra: <http://nhi.no/foreldre-og-barn/ungdom/sykdommer/ulceros-kolitt-2241.html>.
25. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004;126(6):1504-17.
26. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. Inflammatory bowel diseases. 2006;12 Suppl 1:S3-9.
27. Nylenna M. Crohns sykdom: Helsedirektoratet; 2015 [sitert 2016.09.20]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/mage-og-tarm/crohns-sykdom>.
28. Crohns sykdom: Ferring Legemidler AS; 2016 [sitert 2016.09.20]. Tilgjengelig fra: <http://www.ibd.as/crohns-sykdom/>.
29. T12.6.2 Crohns sykdom: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2016 [sitert 2016.09.07]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/s%C3%B8ker/+%2BCrohns+%2Bsykdom/17490>.
30. Moum B. Diagnostikk og behandling 2001 [sitert 2016.09.20]. Tilgjengelig fra: <http://tidsskriftet.no/2001/01/diagnostikk-og-behandling/prognose-og-behandling-ved-kronisk-inflammatorisk-tarmsykdom>.

31. Ulcerøs kolitt: Ferring Legemidler AS; 2016 [sitert 2016.09.20]. Tilgjengelig fra: <http://www.ibd.as/ulceros-kolitt/>.
32. T12.6.1 Ulcerøs kolitt: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2016 [sitert 2016.09.07]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/17377?expand=1>.
33. Lopez Bernal J, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol*. 2016.
34. Linden A, Adams JL. Applying a propensity score-based weighting model to interrupted time series data: improving causal inference in programme evaluation. *J Eval Clin Pract*. 2011;17(6):1231-8.
35. Penfold RB, Zhang F. Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. *Acad Pediatr*. 2013;13(6 Suppl):S38-44.
36. Nelson BK. Statistical methodology: V. Time series analysis using autoregressive integrated moving average (ARIMA) models. *Acad Emerg Med*. 1998;5(7):739-44.
37. Bernier A, Delarocque-Astagneau E, Ligier C, Vibet MA, Guillemot D, Watier L. Outpatient antibiotic use in France between 2000 and 2010: after the nationwide campaign, it is time to focus on the elderly. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):71-7.
38. Santa-Ana-Tellez Y, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HG, Wirtz VJ. Effects of over-the-counter sales restriction of antibiotics on substitution with medicines for symptoms relief of cold in Mexico and Brazil: time series analysis. *Health Policy Plan*. 2016;31(9):1291-6.
39. Abadie A. Semiparametric Difference-in-Differences Estimators. *The Review Of Economic Studies*. 2005;72(1):1-19.
40. Reseptregisteret (NorPD): Folkehelseinstituttet; 2016 [sitert 2016.10.11]. Tilgjengelig fra: <http://reseptregisteret.no/>.
41. Furu K. Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD) – new opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway *Norwegian journal of Epidemiology*. 2008;18(2):129-36.
42. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret). Helse- og omsorgsdepartementet; 2016 [sitert 2016.12.12]. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-10-17-1246?q=reseptregisteret>.
43. Curkovic I, Egbring M, Kullak-Ublick GA. Risks of inflammatory bowel disease treatment with glucocorticosteroids and aminosalicylates. *Dig Dis*. 2013;31(3-4):368-73.
44. Gabryel M, Skrzypczak-Zielinska M, Kucharski MA, Slomski R, Dobrowolska A. The impact of genetic factors on response to glucocorticoids therapy in IBD. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(6):654-65.
45. Raknes G, Smabrekke L. Low-dose naltrexone and opioid consumption: a drug utilization cohort study based on data from the Norwegian prescription database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2017.

46. Greeneltch KM, Haudenschild CC, Keegan AD, Shi Y. The opioid antagonist naltrexone blocks acute endotoxic shock by inhibiting tumor necrosis factor-alpha production. *Brain Behav Immun.* 2004;18(5):476-84.
47. L12.9.1.2 Mesalazin: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2016 [sitert 2017.10.05]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/71760>.
48. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci.* 2002;47(3):471-88.
49. Legemiddelverket. SPC: Naltrexone POA Pharma: 2014 [sitert 2016.03.05]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/spc-naltrexone-poa-pharma-poa-pharma-580745>.
50. Raknes G, Giverhaug T. [Naltrexone--high expectations to low dosages]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2011;131(8):844-6.
51. Skurtveit S, Selmer R, Tverdal A, Furu K, Nystad W, Handal M. Drug exposure: inclusion of dispensed drugs before pregnancy may lead to underestimation of risk associations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(9):964-72.
52. Rugtveit J, Stabel N. 5.16 Inflammatorisk tarmsykdom (IBD) Helsedirektoratet; 2009 [sitert 2017.09.05]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/mage-tarm-lever-ern%C3%A6ring/inflammatorisk-tarm>.
53. Megari K. Quality of Life in Chronic Disease Patients. *Health Psychol Res.* 2013;1(3):e27.
54. Gordis L. *Epidemiology.* 5. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. 250-3 p.

8 Appendiks

8.1 Ukenummer/månednummer

Navn på legemiddel/legemiddelgruppe	LDNx≥1 (n = 762)	LDNx1 (n = 258)	LDNx2-3 (n = 180)	LDNx≥4 (n = 324)
Systemiske glukokortikoider	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer
Lokale glukokortikoider	Ukenummer	Månednummer	Månednummer	Månednummer
Andre aminosalisylsyrepreparater	Ukenummer	Månednummer	Månednummer	Månednummer
Mesalazin	Ukenummer	Månednummer	Månednummer	Månednummer
TNF- α -hemmere	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer
Azatioprin	Ukenummer	Månednummer	Månednummer	Månednummer
Metotreksat	Ukenummer	Månednummer	Månednummer	Månednummer
Nitromidazolderivater	Ukenummer	Månednummer	Månednummer	Månednummer
Peristaltikkhemmende midler	Ukenummer	Månednummer	Månednummer	Månednummer
Fluorokinoloner	Ukenummer	Månednummer	Månednummer	Månednummer
Anilider	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer
Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer
Sterke opioider	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer
Svake opioider	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer
Hypnotika og sedativa	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer
Anxiolytika	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer	Ukenummer
Andre antiepileptika	Ukenummer	Månednummer	Månednummer	Månednummer
Antiepileptika som smertebehandling	Ukenummer	Månednummer	Månednummer	Månednummer
Andre antidepressiva	Ukenummer	Månednummer	Månednummer	Månednummer
Amitriptylin	Ukenummer	Månednummer	Månednummer	Månednummer

8.2 Legemiddelgrupper

8.2.1 Behovslegemidler

ATC-nummer	Virkestoff	Frekvens (n)	Frekvens (%)	Ny gruppering	Begrunnelse for eksklusjon
H02AB Systemiske glukokortikoider					
H02AB01	Betametason	2	0,1	1	
H02AB02	Deksametason	5	0,2	1	
H02AB04	Metylprednisolon	47	1,8	1	
H02AB06	Prednisolon	2386	90,8	1	
H02AB07	Prednisolon	18	0,7	1	
H02AB08	Triamcindon	108	4,1	-	Annen indikasjon
H02AB09	Hydrokortison	42	1,6	1	
H02AB10	Kortison	21	0,8	1	
A07EA Lokalt virkende glukokortikoider					
A07EA01	Prednisolon	192	20,0	2	
A07EA02	Hydrokortison	66	6,9	2	
A07EA06	Budesonid	704	73,2	2	
A07DA Peristaltikkhemmende preparater					
A07DA03	Loperamid	462	93,5	9	
A07DA53	Loperamid + simetikon	32	6,5	9	
J01MA Fluorokinoloner					
J01MA01	Ofloxacin	5	2,0	10	
J01MA02	Ciprofloxacin	244	98,0	10	
N02BE Anilider					
N02BE01	Paracetamol	2876	100	11	
N02BE51	Paracetamol + koffein/ASA	1	0	11	
M01A Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider					
M01AB01	Indometacin	5	0,1	12	

M01AB05	Diklofenak	823	22,9	12
M01AB55	Diklofenak + misoprostol	80	2,2	12
M01AC01	Piroksikam	65	1,8	12
M01AC06	Meloxicam	46	1,3	12
M01AE01	Ibuprofen	1111	30,9	12
M01AE02	Naproxen	365	10,1	12
M01AE03	Ketoprofen	113	3,1	12
M01AE52	Naproxen + esomeprazol	415	11,5	12
M01AH01	Celekoksib	113	3,1	12
M01AH05	Eterikoksib	267	7,4	12
M01AX01	Nabumeton	56	1,6	12
M01AX05	Glukosamin	142	3,9	12
N02A Opioider				
N02AB01	Ketobemidon	308	4,5	13
N02AB02	Petidin	388	5,6	13
N02AB03	Fentanyl	148	2,2	13
N02AE01	Buprenorfin	339	4,9	13
N02AG02	Ketobemidon+spasmolytika	89	1,3	13
N02AX02	Tramadol	1705	24,8	14
N02AX06	Tapentadol	3	0	13
N02AX52	Tramadol + paracetamol	13	0,2	14
N02AA01	Morfin	144	2,1	13
N02AA05	Oksykodon	434	6,3	13
N02AA55	Oksykodon + nalokson	46	0,7	13
N02AA59	Kodein	3253	47,4	14

8.2.2 Fast legemiddelbehandling

ATC-nummer	Virkestoff	Frekvens (n)	Frekvens (%)	Ny gruppering	Begrunnelse for eksklusjon
A07EC Aminosalisylsyrepreparater					
A07EC01	Sulfasalazin	522	12,8	3	
A07EC02	Mesalazin	3361	82,2	4	
A07EC03	Olsalazin	129	3,2	3	
A07EC04	Balsalazid	77	1,9	3	
L04AA Selektive immunsuppressiver					
L04AA06	Mykofenolsyre	16	7,2	-	For få observasjoner
L04AA13	Leflunomid	176	79,3	-	For få observasjoner
L04AA24	Abatacept	24	10,8	-	For få observasjoner
L04AA27	Fingolimod	1	0,5	-	For få observasjoner
L04AA31	Teriflunomid	5	2,3	-	For få observasjoner
L04AB TNF-α-hemmere					
L04AB01	Etanercept	525	19,9	5	
L04AB04	Adalimumab	1519	57,6	5	
L04AB05	Certolizumab	303	11,5	5	
L04AB06	Golimumab	291	11	5	
L04AD Kalsineurinhemmere					
L04AD01	Ciklosporin	25	69,4	-	For få observasjoner
L04AD02	Takrolimus	11	30,6	-	For få observasjoner
L04AX Andre immunsuppressiver					
L04AX01	Azatioprin	833	67,4	6	
L04AX03	Metotreksat	403	32,6	7	
L01BB Purinanaloger					
L01BB02	Merkaptopurin	94	100	-	For få observasjoner
P01AB Nitroimidazolderivater					
P01AB01	Metronidazol	294	98,0	8	

P01AB02	Tinidazol	1	0,3	8
P01AB03	Ornidazol	5	1,7	8
C10AC Midler som øker utskillelsen av gallesyre				
C10AC01	Kolestyramin	122	81,3	- For få observasjoner
C10AC02	Kolestipol	28	18,7	- For få observasjoner

8.2.3 Annen legemiddelbehandling

ATC-nummer	Virkestoff	Frekvens (n)	Frekvens (%)	Ny gruppering	Begrunnelse for eksklusjon
N05C Hypnotika og sedativa					
N05CD02	Nitrazepam	359	8,5	15	
N05CD03	Flunitrazepam	21	0,5	15	
N05CF01	Zopiklon	2866	68,1	15	
N05CF02	Zolpidem	412	9,8	15	
N05CH01	Melatonin	550	13,1	15	
N06BA Anxiolytika					
N05BA01	Diazepam	887	40,5	16	
N05BA04	Oksazepam	1304	59,5	16	
N05BA12	Alprazolam	1	0,1	16	
N03A Antiepileptika					
N03AE01	Klonazepam	107	8,3	17	
N03AF01	Karbamazepin	104	8,1	18	
N03AG01	Valproinsyre	55	4,3	17	
N03AG03	Aminobutyriksyre	2	0,2	17	
N03AX09	Lamotrigin	158	12,3	17	
N03AX11	Topiramat	22	1,7	17	
N03AX12	Gabapentin	388	30,2	18	

N03AX14	Levetiracetam	15	1,2	17
N03AX16	Pregabalin	434	33,8	18
N06A Antidepressiva				
N06AB03	Fluoksetin	47	1,5	19
N06AB04	Citalopram	149	4,7	19
N06AB05	Paroksetin	129	4,1	19
N06AB06	Sertralin	236	7,5	19
N06AB10	Escitalopram	612	19,5	19
N06AG02	Moklobemid	31	1,0	19
N06AX01	Oksitriptan	14	0,4	19
N06AX03	Miaserin	269	8,6	19
N06AX11	Mirtazapin	178	5,7	19
N06AX12	Bupropion	101	3,2	19
N06AX16	Venlafaksin	302	9,6	19
N06AX21	Duloksetin	121	3,8	19
N06AA04	Klomipramin	21	0,7	19
N06AA06	Trimipramin	181	5,8	19
N06AA09	Amitriptylin	703	22,4	20
N06AA10	Nortriptylin	16	0,5	19
N06AA12	Doksepin	35	1,1	19

8.2.4 Syntaks: legemiddelgrupper

* Encoding: UTF-8.

IF (ATCkode='H02AB01') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='H02AB02') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='H02AB04') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='H02AB06') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='H02AB07') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='H02AB09') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='H02AB10') ATC_ny= 1 .

IF (ATCkode='A07EA01') ATC_ny= 2 .
IF (ATCkode='A07EA02') ATC_ny= 2 .
IF (ATCkode='A07EA06') ATC_ny= 2 .

IF (ATCkode='A07EC01') ATC_ny= 3 .
IF (ATCkode='A07EC02') ATC_ny= 4 .
IF (ATCkode='A07EC03') ATC_ny= 3 .
IF (ATCkode='A07EC04') ATC_ny= 3 .

IF (ATCkode='L04AB01') ATC_ny= 5 .
IF (ATCkode='L04AB04') ATC_ny= 5 .
IF (ATCkode='L04AB05') ATC_ny= 5 .
IF (ATCkode='L04AB06') ATC_ny= 5 .

IF (ATCkode='L04AX01') ATC_ny= 6 .
IF (ATCkode='L04AX03') ATC_ny= 7 .
IF (ATCkode='L01BA01') ATC_ny= 7 .

IF (ATCkode='P01AB01') ATC_ny= 8 .
IF (ATCkode='P01AB02') ATC_ny= 8 .
IF (ATCkode='P01AB03') ATC_ny= 8 .

IF (ATCkode='A07DA03') ATC_ny= 9 .
IF (ATCkode='A07DA53') ATC_ny= 9 .

IF (ATCkode='J01MA01') ATC_ny= 10 .
IF (ATCkode='J01MA02') ATC_ny= 10 .

IF (ATCkode='N02BE01') ATC_ny= 11 .
IF (ATCkode='N02BE51') ATC_ny= 11 .
IF (ATCkode='M01AE01') ATC_ny= 12 .
IF (ATCkode='M01AE02') ATC_ny= 12 .
IF (ATCkode='M01AE03') ATC_ny= 12 .

IF (ATCkode='M01AE14') ATC_ny= 12 .
IF (ATCkode='M01AE52') ATC_ny= 12 .
IF (ATCkode='M01AH01') ATC_ny= 12 .
IF (ATCkode='M01AH05') ATC_ny= 12 .
IF (ATCkode='M01AX01') ATC_ny= 12 .
IF (ATCkode='M01AX05') ATC_ny= 12 .
IF (ATCkode='M01AB01') ATC_ny= 12 .
IF (ATCkode='M01AB05') ATC_ny= 12 .
IF (ATCkode='M01AB55') ATC_ny= 12 .
IF (ATCkode='M01AC01') ATC_ny= 12 .
IF (ATCkode='M01AC01') ATC_ny= 12 .

IF (ATCkode='N02AB01') ATC_ny= 13 .
IF (ATCkode='N02AB02') ATC_ny= 13 .
IF (ATCkode='N02AB03') ATC_ny= 13 .
IF (ATCkode='N02AC54') ATC_ny= 13 .
IF (ATCkode='N02AE01') ATC_ny= 13 .
IF (ATCkode='N02AG02') ATC_ny= 13 .
IF (ATCkode='N02AX02') ATC_ny= 14 .
IF (ATCkode='N02AX06') ATC_ny= 13 .
IF (ATCkode='N02AX52') ATC_ny= 14 .
IF (ATCkode='N02AA01') ATC_ny= 13 .
IF (ATCkode='N02AA05') ATC_ny= 13 .
IF (ATCkode='N02AA55') ATC_ny= 13 .
IF (ATCkode='N02AA59') ATC_ny= 14 .

IF (ATCkode='N05CD02') ATC_ny= 15 .
IF (ATCkode='N05CD03') ATC_ny= 15 .
IF (ATCkode='N05CF01') ATC_ny= 15 .
IF (ATCkode='N05CF02') ATC_ny= 15 .
IF (ATCkode='N05CH01') ATC_ny= 15 .
IF (ATCkode='N05BA01') ATC_ny= 16 .
IF (ATCkode='N05BA04') ATC_ny= 16 .
IF (ATCkode='N05BA12') ATC_ny= 16 .

IF (ATCkode='N03AE01') ATC_ny= 17 .
IF (ATCkode='N03AF01') ATC_ny= 17 .
IF ((ATCkode='N03AF01') & (RefusjonKodeICDNr = '-71' | RefusjonKodeICPCNr='-71')) ATC_ny= 18 .
IF (ATCkode='N03AG01') ATC_ny= 17 .
IF (ATCkode='N03AG03') ATC_ny= 17 .
IF (ATCkode='N03AX09') ATC_ny= 17 .
IF (ATCkode='N03AX11') ATC_ny= 17 .
IF (ATCkode='N03AX12') ATC_ny= 17 .
IF ((ATCkode='N03AX12') & (RefusjonKodeICDNr = '-71' | RefusjonKodeICPCNr='-71')) ATC_ny= 18 .
IF (ATCkode='N03AX14') ATC_ny= 17 .
IF (ATCkode='N03AX16') ATC_ny= 17 .
IF ((ATCkode='N03AX16') & (RefusjonKodeICDNr = '-71' | RefusjonKodeICPCNr='-71')) ATC_ny= 18 .

IF (ATCkode='N06AB03') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AB04') ATC_ny= 19 .

```

IF (ATCkode='N06AB05') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AB06') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AB07') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AG02') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AX01') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AX03') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AX11') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AX12') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AX16') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AX21') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AX26') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AA04') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AA06') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AA09') ATC_ny= 19 .
IF ((ATCkode='N06AA09') & (OrdinasjonAntallDDD=13.333 | RefusjonKodeICDnr = '-71' |
RefusjonKodeICPCNr='-71')) ATC_ny= 20 .
IF (ATCkode='N06AA10') ATC_ny= 19 .
IF (ATCkode='N06AA12') ATC_ny= 19 .

```

EXECUTE .

VALUE LABELS

ATC_ny

- 1 'Systemiske glukokortikoider'
- 2 'Lokale glukokortikoider'
- 3 'Andre aminosalisylsyrepreparater'
- 4 'Mesalazin'
- 5 'TNF- α -hemmere'
- 6 'Azatioprin'
- 7 'Metotreksat'
- 8 'Nitromidazolderivater'
- 9 'Peristaltikkhemmende midler'
- 10 'Fluorokinoloner'
- 11 'Anilider'
- 12 'Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider'
- 13 'Sterke opioider'
- 14 'Svake opioider'
- 15 'Hypnotika og sedativa'
- 16 'Anxiolytika'
- 17 'Andre antiepileptika'
- 18 'Antiepileptika som smertebehandling'
- 19 'Andre antidepressiva'
- 20 'Amitriptylin' .

EXECUTE .

8.3 Analyser

8.3.1 Avbrutte tidsserier: tabeller

Tabell 8.1: Azatioprin. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDN \geq 1) og de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

	LDN \geq 1		LDN \geq 1		LDN \geq 2-3		LDN \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-25,208	0,438	-73,192	0,388	-1,904	0,971	-60,681	0,447
Stigningstall	-0,655	0,223	-9,917	0,098	-7,635	0,039	-7,938	0,150

Tabell 8.2: Metotreksat. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDN \geq 1) og de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

	LDN \geq 1		LDN \geq 1		LDN \geq 2-3		LDN \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	84,417	0,045	132,602	0,255	240,457	0,000	28,272	0,748
Stigningstall	0,976	0,159	5,996	0,455	-3,921	0,373	6,337	0,300

Tabell 8.3: Nitromidazolderivater. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDN \geq 1) og de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

	LDN \geq 1		LDN \geq 1		LDN \geq 2-3		LDN \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-2,421	0,343	-10,105	0,047	1,296	0,853	-4,664	0,633
Stigningstall	0,093	0,029	0,234	0,495	-0,082	0,873	0,962	0,158

Tabell 8.4: Peristaltikkhemmende midler. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDN \geq 1) og de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

	LDN \geq 1		LDN \geq 1		LDN \geq 2-3		LDN \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-17,688	0,255	-43,362	0,086	-14,143	0,745	-1,402	0,967
Stigningstall	0,535	0,038	2,195	0,200	1,072	0,723	1,177	0,616

Tabell 8.5: Fluorokinoloner. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDN \geq 1) og de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

	LDN \geq 1		LDN \geq 1		LDN \geq 2-3		LDN \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-8,404	0,087	-9,453	0,525	-5,158	0,228	-6,230	0,543
Stigningstall	0,079	0,332	0,825	0,425	0,014	0,963	1,081	0,129

Tabell 8.6: Anilider. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDN \geq 1) og de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

	LDN \geq 1		LDN \geq 1		LDN \geq 2-3		LDN \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	1,660	0,964	5,013	0,843	2,828	0,847	-5,444	0,802
Stigningstall	-0,478	0,432	0,073	0,862	0,042	0,861	-0,589	0,102

Tabell 8.7: Antiinflammatoriske og revmatiske midler, ekskl. steroider. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDN \geq 1) og de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

	LDN \geq 1		LDN \geq 1		LDN \geq 2-3		LDN \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-144,601	0,200	-17,056	0,716	-24,378	0,613	-73,605	0,179
Stigningstall	0,462	0,754	1,215	0,117	-0,529	0,507	-0,215	0,811

Tabell 8.8: Andre antiepileptika. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDN \geq 1) og de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

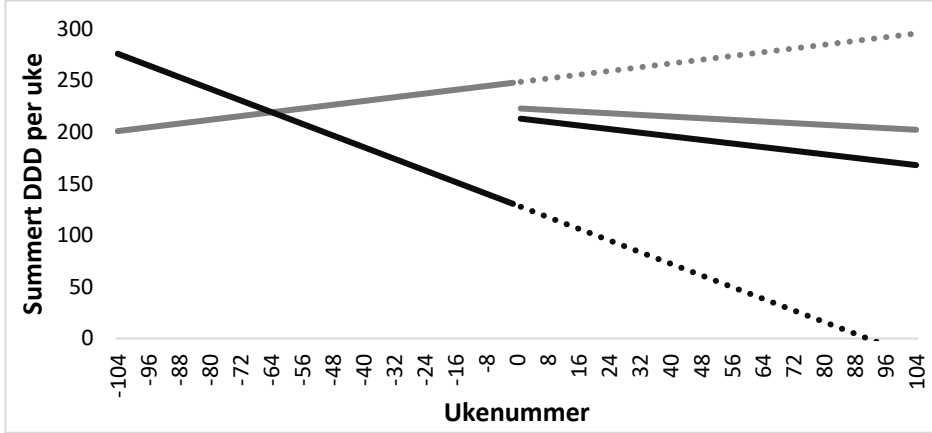
	LDN \geq 1		LDN \geq 1		LDN \geq 2-3		LDN \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-27,979	0,159	-110,49	0,017	45,501	0,184	-35,713	0,346
Stigningstall	-0,002	0,996	-2,793	0,368	-0,834	0,724	-3,060	0,247

Tabell 8.9: Antiepileptika som smertebehandling. Avbrutt tidsserie. Endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for hele populasjonen (LDN \geq 1) og de tre subgruppene (LDN \geq 1, LDN \geq 2-3 og LDN \geq 4).

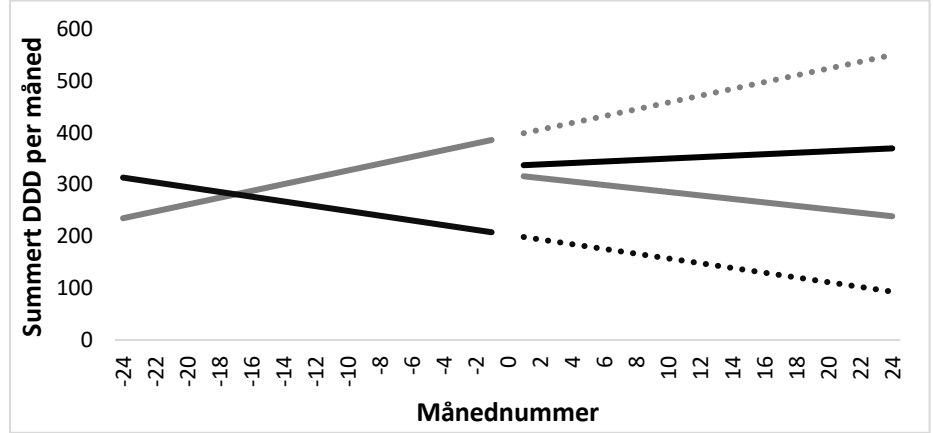
	LDN \geq 1		LDN \geq 1		LDN \geq 2-3		LDN \geq 4	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-28,758	0,310	-98,892	0,044	35,873	0,444s	-78,635	0,180
Stigningstall	-0,862	0,067	-9,350	0,007	-9,736	0,005	-3,341	0,404

8.3.2 Avbrutte tidsserier: plott

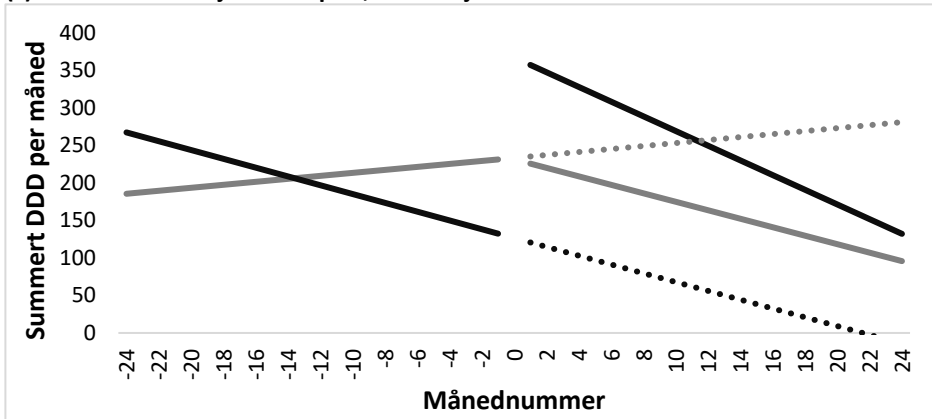
(a) LDN \geq 1. Grå linje=azatioprin, svart linje=mesalazin.



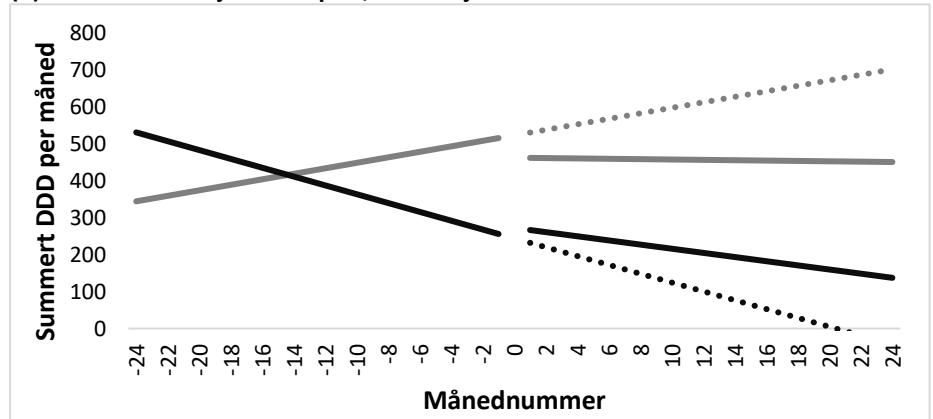
(b) LDN \geq 1. Grå linje=azatioprin, svart linje=mesalazin.



(c) LDN \geq 2-3. Grå linje=azatioprin, svart linje=mesalazin.

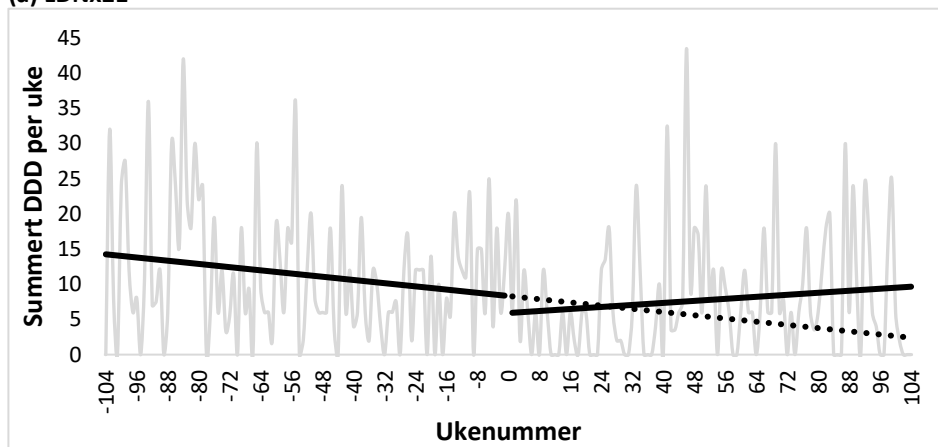


(d) LDN \geq 4. Grå linje=azatioprin, svart linje=mesalazin.

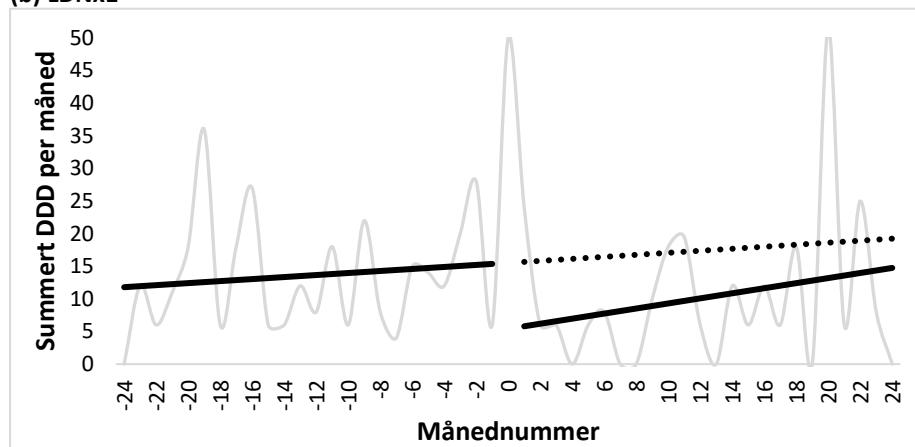


Figur 8.1: Andre immunsuppressiver. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke/måned etter indeksdato (nullpunkt).

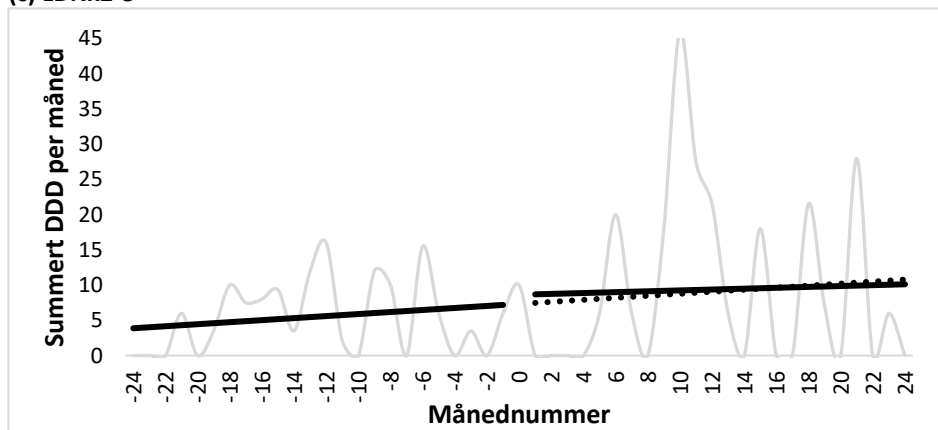
(a) LDN_x≥1



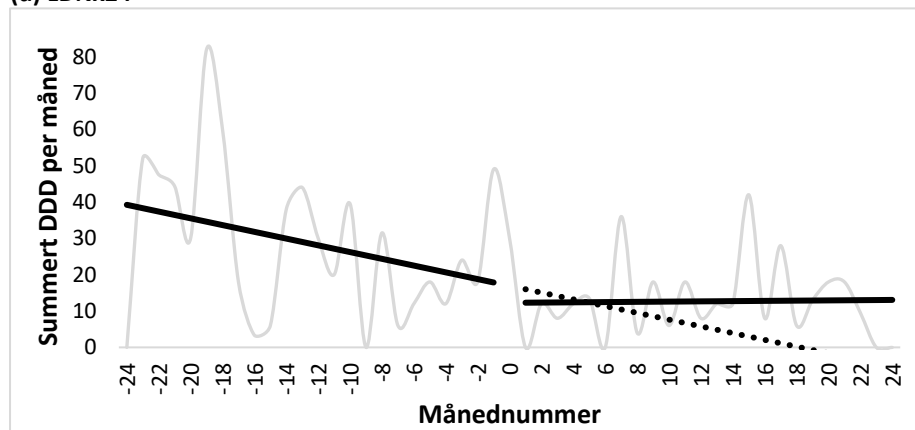
(b) LDN_x1



(c) LDN_x2-3

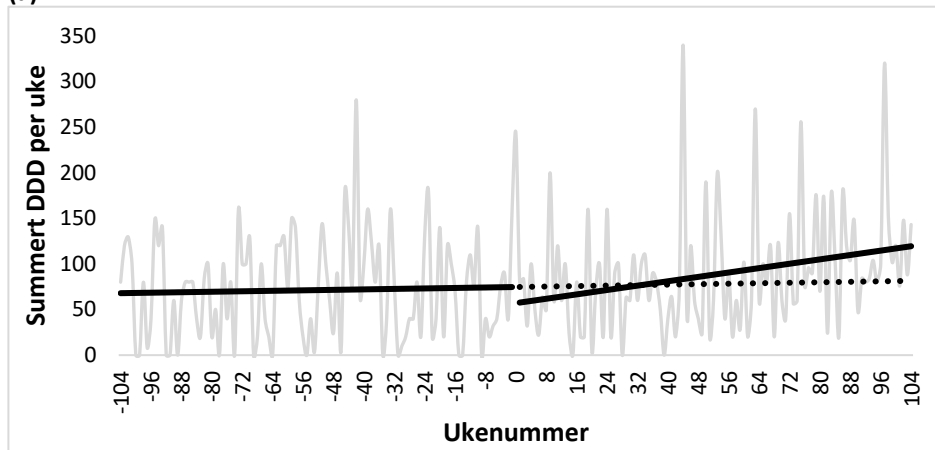


(d) LDN_x≥4

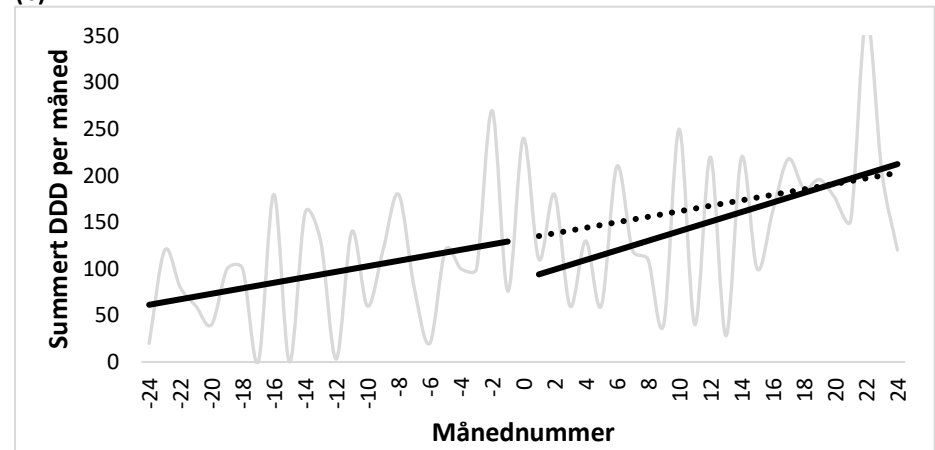


Figur 8.2: Nitromidazolderivater. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke/måned etter indeksdato (nullpunkt).

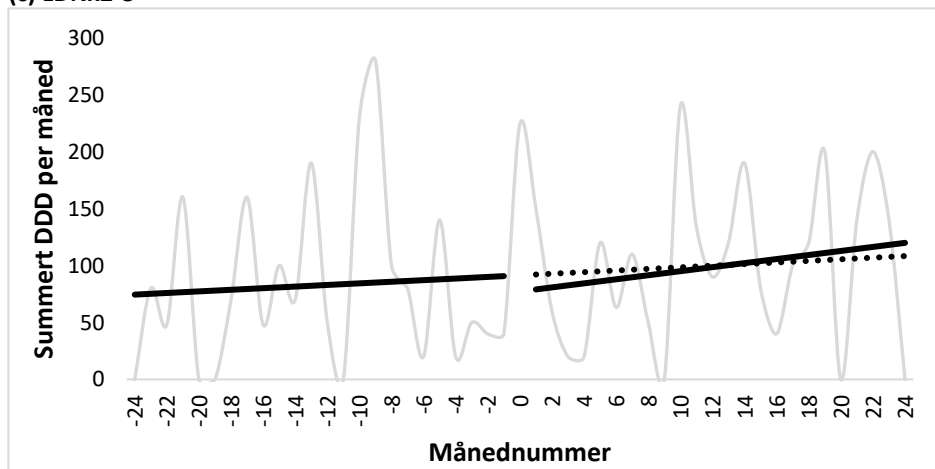
(a) LDN_x≥1



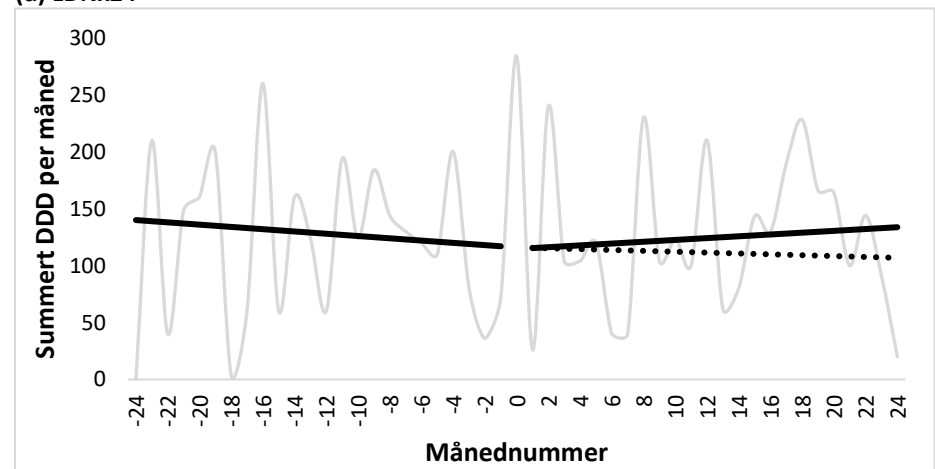
(b) LDN_x1



(c) LDN_x2-3

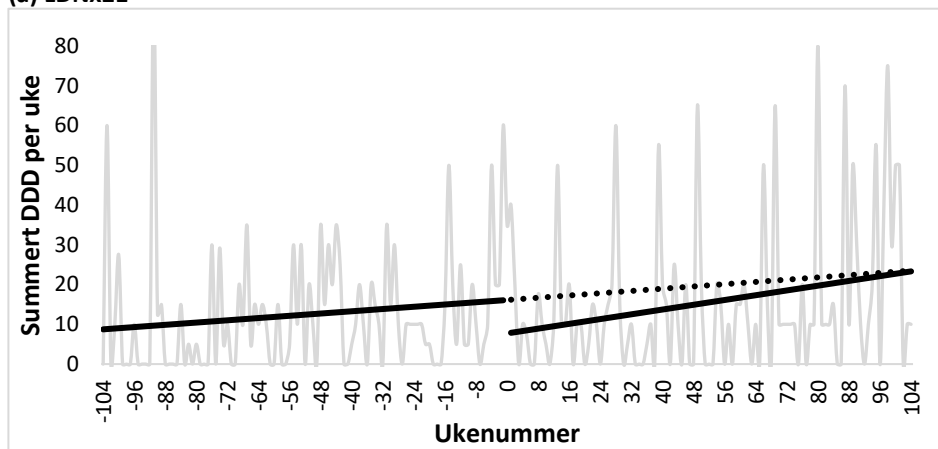


(d) LDN_x≥4

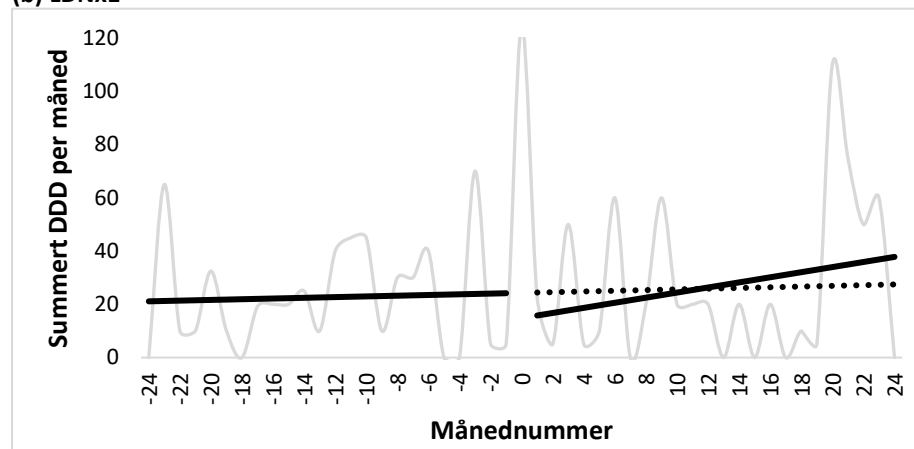


Figur 8.3: Peristaltikkhemmende midler. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke/måned etter indeksdato (nullpunkt).

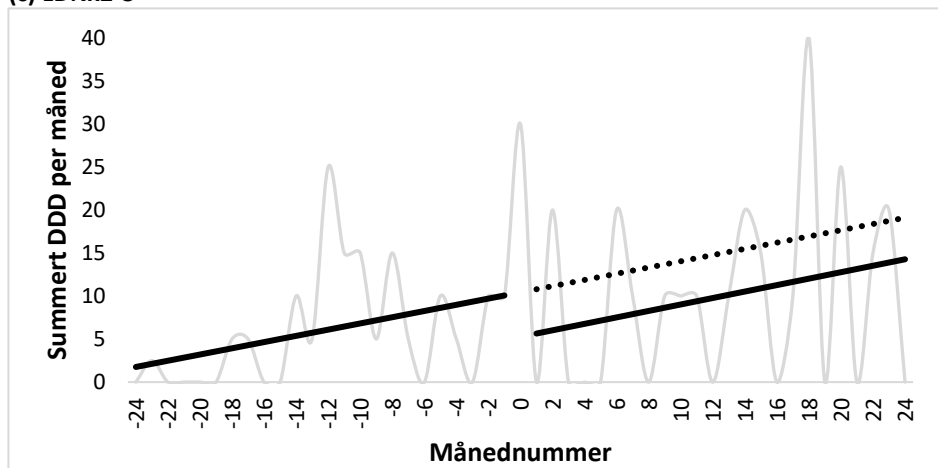
(a) LDN_x≥1



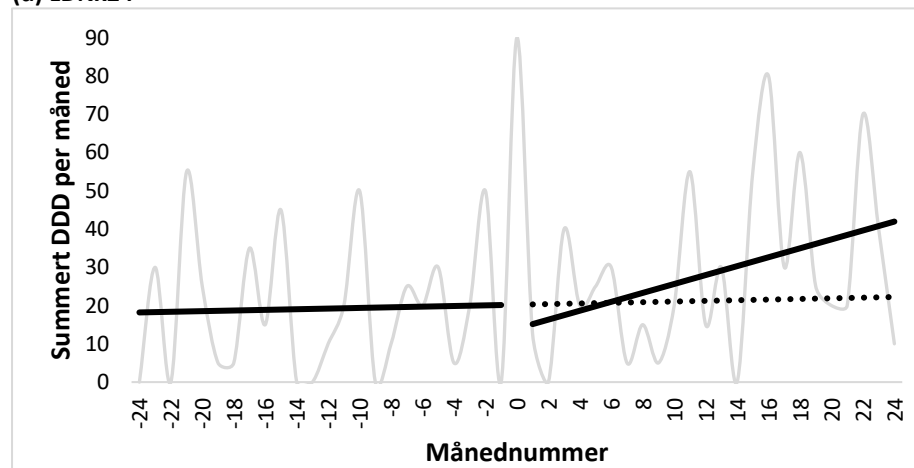
(b) LDN_x1



(c) LDN_x2-3

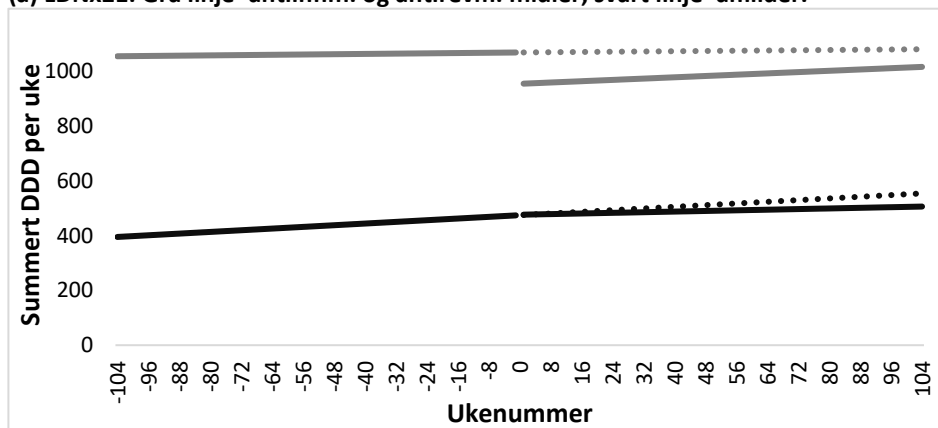


(d) LDN_x≥4

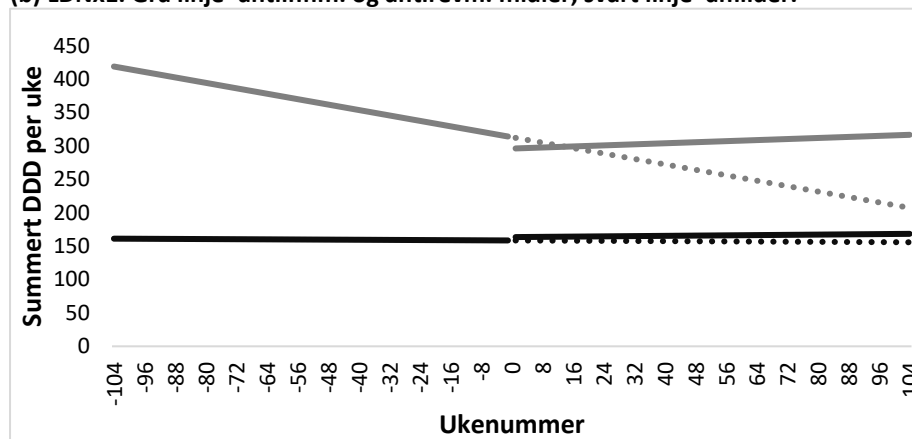


Figur 8.4: Fluorokinoloner. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke/måned etter indeksdato (nullpunkt).

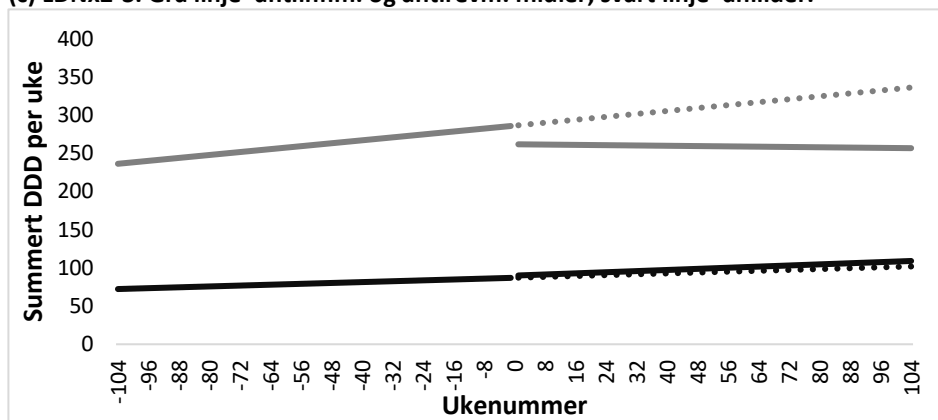
(a) LDN \geq 1. Grå linje=antiinflam. og antirevm. midler, svart linje=anilider.



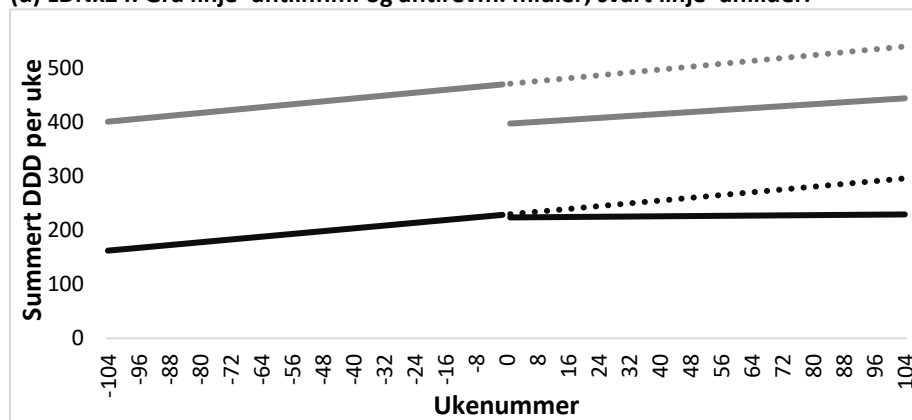
(b) LDN \geq 1. Grå linje=antiinflam. og antirevm. midler, svart linje=anilider.



(c) LDN \geq 2-3. Grå linje=antiinflam. og antirevm. midler, svart linje=anilider.

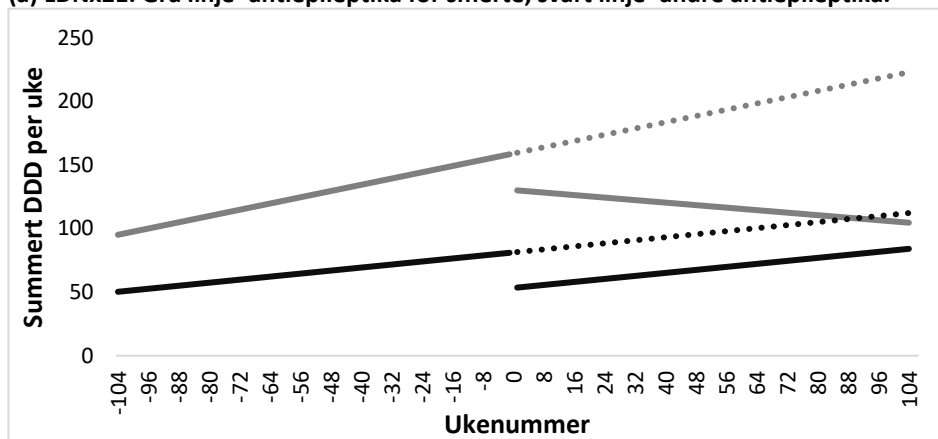


(d) LDN \geq 4. Grå linje=antiinflam. og antirevm. midler, svart linje=anilider.

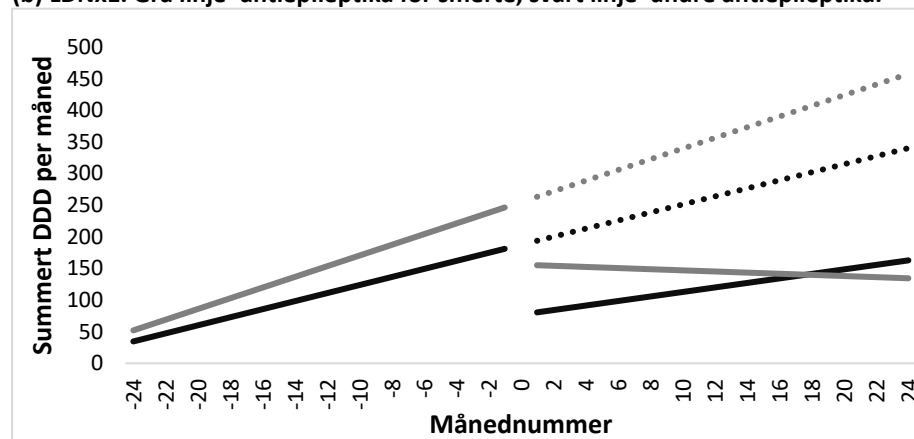


Figur 8.5: Smertestillende midler. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke/måned etter indeksdato (nullpunkt).

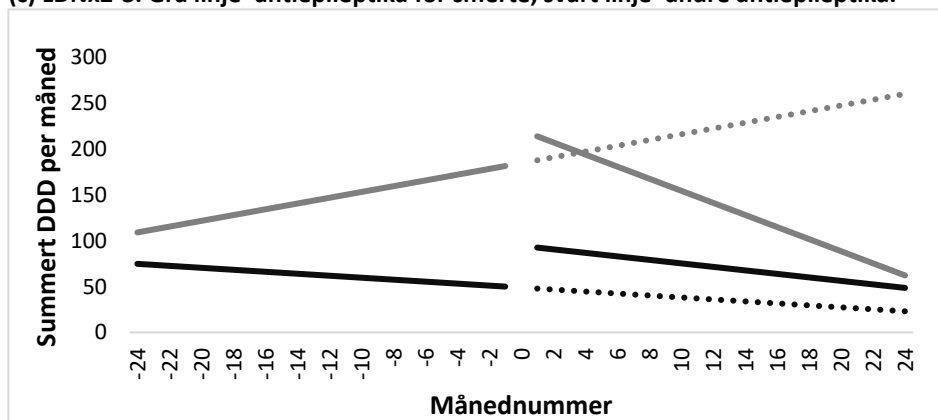
(a) LDN \geq 1. Grå linje=antiepileptika for smerte, svart linje=andre antiepileptika.



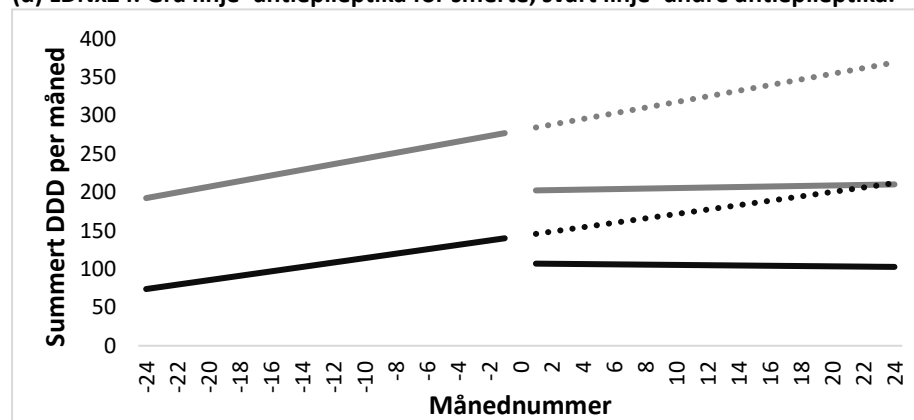
(b) LDN \geq 1. Grå linje=antiepileptika for smerte, svart linje=andre antiepileptika.



(c) LDN \geq 2-3. Grå linje=antiepileptika for smerte, svart linje=andre antiepileptika.



(d) LDN \geq 4. Grå linje=antiepileptika for smerte, svart linje=andre antiepileptika.



Figur 8.6: Antiepileptika. Avbrutt tidsserie som viser endring i summert antall DDD per uke/måned etter indeksdato (nullpunkt).

8.3.3 «Difference-in-differences»

Tabell 8.10: Azatioprin. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	2,282	(-11,220-15,784)	0,740	71,288	(-122,965-265,541)	0,471
LDNx1 vs. LDNx≥4	1,979	(-13,707-17,665)	0,804	12,511	(-214,050-239,072)	0,914
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	0,303	(-12,457-13,063)	0,963	58,777	(-127,444-244,998)	0,535

Tabell 8.11: Metotreksat. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	9,917	(-7,910-27,744)	0,275	107,841	(-150,466-366,148)	0,412
LDNx1 vs. LDNx≥4	0,341	(-19,283-19,965)	0,973	104,330	(-179,531-388,191)	0,471
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	10,258	(-4,375-24,891)	0,169	212,171	(-0,511-424,853)	0,051

Tabell 8.12: Nitromidazolderivater. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	0,316	(-0,885-1,517)	0,605	11,404	(-5,560-28,162)	0,182
LDNx1 vs. LDNx≥4	0,728	(-0,746-2,202)	0,332	5,441	(-15,922-26,804)	0,617
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	1,044	(-0,606-2,694)	0,215	5,960	(-17,456-29,376)	0,617

Tabell 8.13: Peristaltikkhemmende midler. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	1,123	(-5,649-7,895)	0,745	29,219	(-56,780-115,218)	0,505
LDNx1 vs. LDNx≥4	1,018	(-4,633-6,669)	0,724	41,960	(-40,502-124,422)	0,318
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	0,105	(-7,364-7,574)	0,978	12,741	(-95,190-120,672)	0,817

Tabell 8.14: Fluorokinoloner. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	0,811	(-1,283-2,905)	0,447	4,295	(-25,863-34,370)	0,780
LDNx1 vs. LDNx≥4	0,256	(-2,179-2,691)	0,836	3,223	(-31,952-38,325)	0,857
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	1,067	(-0,417-2,551)	0,158	1,072	(-20,535-22,627)	0,922

Tabell 8.15: Anilider. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	0,031	(-0,917-0,979)	0,949	2,185	(-55,235-59,605)	0,940
LDNx1 vs. LDNx≥4	0,662	(-0,417-1,741)	0,229	10,457	(-55,008-75,922)	0,754
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	0,631	(-0,218-1,480)	0,145	8,272	(-43,211-59,755)	0,752

Tabell 8.16: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ekskl. steroider. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	1,744	(-0,215-3,703)	0,081	7,322	(-111,158-125,802)	0,903
LDNx1 vs. LDNx≥4	1,430	(-0,795-3,655)	0,207	56,549	(-78,046-191,144)	0,410
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	0,314	(-1,854-2,482)	0,776	49,227	(-81,944-180,398)	0,461

Tabell 8.17: Andre antiepileptika. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	1,959	(-5,630-9,548)	0,612	155,991	(46,147-265,835)	0,005
LDNx1 vs. LDNx≥4	0,267	(-7,643-8,177)	0,947	74,777	(-39,614-189,168)	0,200
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	2,226	(-4,662-9,114)	0,525	81,214	(-17,780-180,208)	0,108

Tabell 8.18: Antiepileptika som smertebehandling. Avbrutt tidsserie. «Difference-in-differences». Forskjell i gjennomsnittlig endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før og to år etter første resept på LDN for de tre subgruppene (LDNx1, LDNx2-3 og LDNx≥4).

	Stigningstall (95 % KI)		p	Skjæringspunkt (95 % KI)		p
LDNx1 vs. LDNx2-3	0,386	(-6,063-6,835)	0,906	134,765	(4,053-265,477)	0,043
LDNx1 vs. LDNx≥4	6,009	(-4,097-16,115)	0,243	20,257	(-126,608-167,122)	0,787
LDNx2-3 vs. LDNx≥4	6,395	(-3,677-16,467)	0,213	114,508	(-31,040-260,056)	0,123

8.3.4 Syntaks: ITS

De to syntaksene nedenfor er felles for alle legemiddelgruppene, bare «OrdinasjonAntallDDD» endrer seg ut ifra hvilket nummer legemiddelgruppa har. I dette tilfellet gjelder syntaks for gruppe 1: systemiske glukokortikoider (uke og måned).

* Encoding: UTF-8.

PREDICT THRU END.

* Time Series Modeler.

TSMODEL

```
/MODELSUMMARY PRINT=[MODELFIT]
/MODELSTATISTICS DISPLAY=YES MODELFIT=[ SRSQUARE]
/MODELDETAILS PRINT=[ PARAMETERS]
/SERIESPLOT OBSERVED FORECAST
/OUTPUTFILTER DISPLAY=ALLMODELS
/SAVE PREDICTED(Predicted)
/AUXILIARY CILEVEL=95 MAXACFLAGS=24
/MISSING USERMISSING=EXCLUDE /MODEL DEPENDENT=OrdinasjonAntallDDD_1
INDEPENDENT=Ukenummer Ukenummer_phase Ukenummer_interact
  PREFIX='Model'
/ARIMA AR=[1] DIFF=0 MA=[0]
  TRANSFORM=NONE CONSTANT=YES
/AUTOOUTLIER DETECT=OFF.
```

PREDICT THRU END.

* Time Series Modeler.

TSMODEL

```
/MODELSUMMARY PRINT=[MODELFIT]
/MODELSTATISTICS DISPLAY=YES MODELFIT=[ SRSQUARE]
/MODELDETAILS PRINT=[ PARAMETERS]
/SERIESPLOT OBSERVED FORECAST
/OUTPUTFILTER DISPLAY=ALLMODELS
/SAVE PREDICTED(Predicted)
/AUXILIARY CILEVEL=95 MAXACFLAGS=24
/MISSING USERMISSING=EXCLUDE /MODEL DEPENDENT=OrdinasjonAntallDDD_1
INDEPENDENT=Måned_nummer Månednummer_phase Månednummer_interact
  PREFIX='Model'
/ARIMA AR=[1] DIFF=0 MA=[0]
  TRANSFORM=NONE CONSTANT=YES
/AUTOOUTLIER DETECT=OFF.
```