



UiT Norges arktiske universitet

Institutt for Farmasi

**Validering av selvrapportert legemiddelbruk hos deltakere med koronarsykdom i Tromsøundersøkelsen**

-

Kieu Nhi Lise Truong

Masteroppgave i Farmasi. FAR-3911. Mai 2020



## Forord

Denne masteroppgaven ble gjennomført hos forskningsgruppen Klinisk farmasi og farmakoepidemiologi (IPSUM) ved Institutt for Farmasi, UiT Norges arktiske universitet. Oppgaven ble skrevet i perioden August 2019 til Mai 2020. Hovedveileder for oppgaven var PhD-student Elisabeth Pedersen og biveileder var førsteamanuensis Marit Waaseth.

Jeg vil først rette en stor takk til mine veiledere Elisabeth Pedersen og Marit Waaseth for gode veiledninger, diskusjoner og konstruktive tilbakemeldinger. Jeg vil også takke Kristian Svendsen og statistiker Frode Skjold for all hjelp med statistikk og SPSS. Uten deres hjelp, støtte og innspill hadde ikke oppgaven vært slik den er nå. Jeg setter pris på at dere var tilgjengelige til enhver tid jeg trengte hjelp. Det har vært en inspirerende, lærerik og utfordrende periode å ha jobbet med masteroppgaven gjennom året.

Til slutt vil jeg takke min familie, venner og kjæreste. Tusen takk for at dere har stilt opp med støtte og oppmuntring gjennom arbeidet med masteroppgaven.

Tromsø, Mai 2020

Kieu Nhi Lise Truong



# Innholdsfortegnelse

Forord .....	II
Sammendrag .....	VI
Forkortelser .....	VIII
1 Introduksjon .....	1
1.1 Hjerte- og karsykdommer.....	1
1.2 Risikofaktorer.....	4
1.3 Behandling og retningslinjer .....	8
1.4 Tromsøundersøkelsen.....	11
1.5 Validitet og reliabilitet .....	11
2 Mål .....	17
3 Materialer og metoder .....	19
3.1 Tromsø 7 .....	19
3.2 Reseptregisteret .....	19
3.3 Studiepopulasjon og design.....	20
3.4 Variabler.....	22
3.5 Datanalyser.....	28
3.6 Etikk .....	32
4 Resultater.....	33
4.1 Karakteristika ved studiepopulasjon .....	33
4.2 Validering av forhåndsdefinerte svaralternativer mot fritekst .....	35
4.3 Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret.....	38
4.4 Faktorer assosiert med uoverensstemmelser .....	42
5 Diskusjon.....	45
5.1 Validering av forhåndsdefinerte svaralternativer mot fritekst .....	45
5.2 Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret.....	48
5.3 Faktorer assosiert med uoverensstemmelser .....	51
5.4 Metodediskusjon .....	54
5.5 Videre forskning.....	64
6 Konklusjon .....	65
7 Referanseliste .....	67
8 Appendiks.....	77

8.1	Spørsmål i Tromsø 7 (Q1).....	78
8.2	Spørsmål i Tromsø 7 (Q2).....	82
8.3	Resultater fra sensitivitetsanalysen .....	85
8.4	Korrelasjonsmatrise og VIF .....	87
8.5	Nivået av overensstemmelse for kovariater .....	89
8.6	Forhåndsdefinerte svaralternativer mot fritekst .....	90
8.7	Selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret (6mnd) .....	92
8.8	Selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret (3mnd) .....	97
8.9	Selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret (12mnd) .....	102

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Hjerte- og karsykdommer er en fellesbetegnelse for sykdommer som involverer hjerte og blodårer. Det er en ledende årsak til død over hele verden. Flere epidemiologiske studier utføres for å undersøke årsakene til den økte sykdomsbelastningen. Ved å studere befolkningens mønster av legemiddelbruk og videre korrigere for feilbruk, kan vi redusere risikoen for nye hendelser og progresjon av etablerte sykdommer. For å danne pålitelige konklusjoner av slike studier, må validering av informasjonskildene utføres. I studier som undersøker legemiddelbruk, blir ofte selvrapporterte data validert mot mer objektive gullstandarder.

**Formål:** Å validere selvrapportert bruk av kardiovaskulære legemidler hos deltakere med koronarsykdom i den syvende Tromsøundersøkelsen.

**Metode:** Dette er en tversnittstudie basert på data fra Tromsø 7, utført i 2015-16. Studiepopulasjonen består av deltakere med selvrapportert koronarsykdom (N = 1483). I undersøkelsen ble forhåndsdefinerte svaralternativer først sammenlignet med legemidler oppgitt i fritekst. Data fra undersøkelsen ble koblet opp mot opplysninger om uthentede resepter fra Reseptregisteret. Hovedanalysen ble utført for et 6 måneders tidsvindu for uthenting av legemidler før deltakelse i Tromsøundersøkelsen, med en sensitivitetsanalyse for 3 og 12 måneder. Relabiliteten mellom informasjonskildene ble beregnet ved hjelp av Cohens kappa ( $\kappa$ ), mens validitet ble målt ved hjelp av sensitivitet og spesifisitet. Indeksene  $p_{pos}$  og  $p_{neg}$  ble beregnet for å kontrollere for kappa-paradokser. En binær logistisk regresjon ble utført for å studere assosiasjonen mellom ulike kovariater og uoverensstemmelse mellom de to informasjonskildene for legemiddelbruk.

**Resultater:** Overensstemmelsen mellom forhåndsdefinerte svaralternativer og legemidler listet opp i fritekst var moderat for alle legemiddelklassene. Overensstemmelsen mellom selvrapportert data og opplysninger fra Reseptregisteret varierte fra moderat til nesten perfekt overensstemmelse. En lavere utdanning, å bo uten ektefelle eller samboer, høyere alder og lavere BMI var signifikant assosiert med høyere uoverensstemmelser mellom selvrapportert data og Reseptregisteret.

**Konklusjon:** Validiteten av selvrapportert data varierte mellom de ulike kardiovaskulære legemidlene, men var generelt god når sammenholdt med Reseptregisteret.





## Forkortelser

<b>ACB</b>	Aorto-koronar bypass-kirurgi
<b>ACE</b>	Angiotensin-konverterende enzym
<b>AIC</b>	Akaike information criteria
<b>ApoA1</b>	Apolipoprotein A1
<b>ApoB</b>	Apolipoprotein B
<b>ASA</b>	Acetylsalisylsyre
<b>ATC</b>	Anatomisk Terapeutisk Kjemisk
<b>AT2</b>	Angiotensin-2
<b>BMI</b>	Kroppsmasseindeks
<b>DALYs</b>	Disability-adjusted life years
<b>DDD</b>	Definerte døgndoser
<b>DPIA</b>	Personvernkonsekvensvurdering
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FDR</b>	False discovery rate
<b>FWER</b>	Family-wise error rate
<b>HDL</b>	High-density lipoprotein
<b>KI</b>	Konfidensintervall
<b>LDL</b>	Low-density lipoprotein
<b>NPV</b>	Negativ prediktiv verdi
<b>NSTEMI</b>	Hjerteinfarkt uten ST-elevasjon i elektrokardiogram

<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PCI</b>	Perkutan koronar intervensjon
<b>P<sub>neg</sub></b>	Proporsjonale negative overensstemmelser
<b>P<sub>pos</sub></b>	Proporsjonale positive overensstemmelser
<b>PPV</b>	Positiv prediktiv verdi
<b>Q1</b>	Første spørreskjema
<b>Q2</b>	Andre spørreskjema
<b>REK</b>	Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
<b>SD</b>	Standardavvik
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>STEMI</b>	Hjerteinfarkt med ST-elevasjon i elektrokardiogram
<b>VIF</b>	Variance inflation factor
<b>WHO</b>	World Health Organization

# 1 Introduksjon

Personer med etablert hjerte- og karsykdom, som for eksempel koronarsykdom, har økt risiko for nye kardiovaskulære hendelser. Mange studier viser en tendens til utilstrekkelig behandling, dårlig etterlevelse til legemiddelregimer og ikke-optimale risikofaktorprofiler ved sekundærprevensjon (1-5). Dette er en økende belastning for både enkeltindivider og samfunnet. For å undersøke omfanget av legemiddelproblemer i den norske befolkningen, er validerte spørreskjemaer ofte brukt. Å undersøke validiteten av legemiddelbruk i et spørreskjema kan si noe om vi kan stole på det som oppgis av legemidler, og dermed studier basert på det.

## 1.1 Hjerte- og karsykdommer

Hjerte- og karsykdommer, også kalt kardiovaskulære sykdommer, er en fellesbetegnelse for sykdommer som involverer hjerte og blodårer (6). Sykdommene er inndelt i to hovedformer, kalt for koronarsykdom og cerebrovaskulær sykdom (hjerneslag). Koronarsykdom er igjen inndelt i to kategorier, hjerteinfarkt og angina pectoris (7).

### 1.1.1 Epidemiologi

Hjerte- og karsykdommer er et utbredt helseproblem og en ledende årsak til død over hele verden (6, 8). World Health Organization (WHO) har i 2016 angitt at 17,9 millioner mennesker dør årlig på grunn av hjerte- og karsykdom, hvorav 17 millioner er premature dødsfall (personer under 70 år) (6). European Society of Cardiology (ESC) har vist at mer enn 4 millioner slike dødsfall årlig er forårsaket av hjerte- og karsykdom i Europa (8).

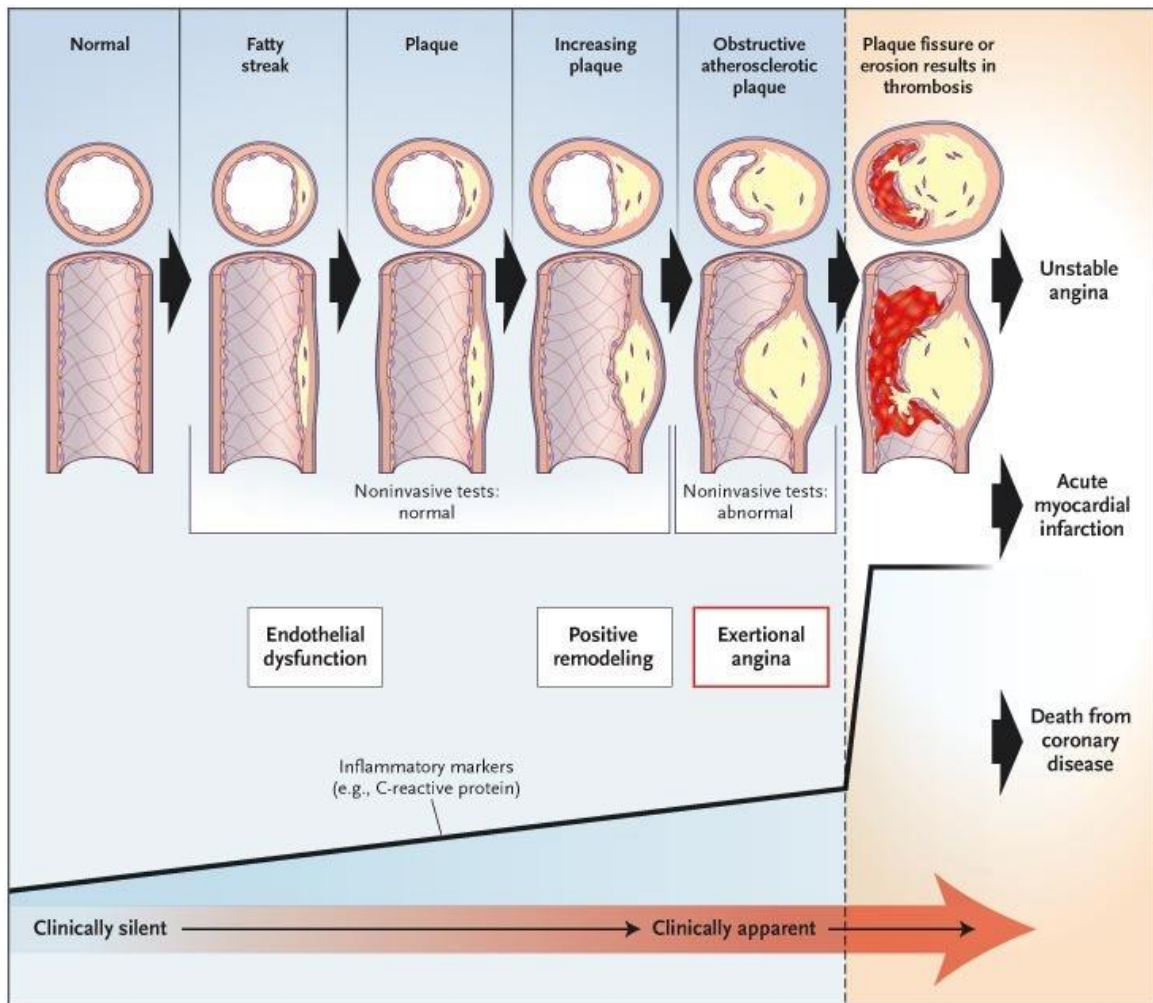
Kardiovaskulær sykdom er den vanligste dødsårsaken. Det er et problem i både industriland og utviklingsland til tross for økende fokus på primær- og sekundærprevensjon. I 2012 var det estimert at omtrent 80 % av Europas dødsfall av hjerte- og karsykdom forekom i utviklingsland (1, 7). De siste tiårene har den totale mortaliteten av hjerte- og karsykdom imidlertid falt i mange europeiske land, spesielt i land med høy bruttonasjonalinntekt (1, 9). Til tross for den avtagende mortaliteten, står kardiovaskulær sykdom likevel for mer enn 64 millioner disability-adjusted life years (DALYs) i Europa (10). En DALY er definert som tap av ett år med god helse (11). I Europa er de totale helsekostnadene forbundet med disse sykdommene estimert til en sum av 210 billioner euro årlig, inklusivt direkte helsekostnader,

tap av produktivitet og til uformell omsorg av individer med hjerte- og karsykdom. Av denne summen utgjør 59 billioner euro koronarsykdom (10).

I Norge var det omtrent 342 000 pasienter som led av hjerte- og karsykdom i 2018. Av disse pasientene hadde omtrent 13 200 pasienter diagnosen hjerteinfarkt (12). De siste årene har insidensen av hjerteinfarkt per 100 000 innbyggere per år vært avtagende grunnet bedre håndtering av risikofaktorer, tidligere diagnostikk og bedre terapeutiske behandlinger (13). Mortaliteten av hjerte- og karsykdom i Norge var på det høyeste i 1970-årene, men har siden vært i en tilbakegang, spesielt for hjerteinfarkt og andre iskemiske hjertesykdommer. Den totale mortaliteten av hjerte- og karsykdom er høyere blant de eldre aldersgruppene, og med en høyere mortalitet hos menn sammenlignet med kvinner, spesielt i alderskategoriene over 75 år (13). Ifølge Reseptregisteret i 2018 var det omtrent 1,13 millioner personer som var brukere av ett eller flere kardiovaskulære legemidler (anatomisk terapeutisk kjemisk (ATC) kode C) i Norge (14). Antall av pasienter som lider av hjerte- og karsykdom forventes å øke de følgende årene, på grunn av økende antall eldre blant befolkningen. Det er imidlertid anslått at sykdommene vil være av mindre alvorlighetsgrad og med lavere mortalitet. Lavere mortalitet kommer av en nedgang i risikofaktorer, bedre forebygging og tidligere identifisering, samt medisinske og teknologiske framskritt (13).

### **1.1.2 Koronarsykdom**

Koronarsykdom er karakterisert av innsnevring av blodårer (kransarterier), som normalt har i oppgave å tilføre blod og oksygen til hjertemuskulaturen. Den primære årsaken til koronarsykdom er aterosklerose, en avleiringsprosess som utvikles sakte over tid på innsiden av arterieveggene. Ateroskleroseprosessen starter med en oppbygging av plakk som består av betennesceller, kolesterol, lipider og kalsium som over tid stivner og fører til tykkere blodårevegger (15). Avhengig av graden av plakkvekst og okklusjon, vil pasienter få en reduksjon eller totalt fravær av blodstrømning og oksygentilførsel til hjertemuskulaturen. En plakkruptur vil kunne lede til dannelsen av en trombe, som igjen fører til risiko for utvikling av akutte hendelser som akutt hjerteinfarkt (15, 16). Den aterosklerotiske prosessen er presentert i Figur 1. Konsekvensene av koronar aterosklerose er angina pectoris, akutt hjerteinfarkt eller i verstefall død. Både miljømessige og genetiske faktorer kan øke risikoen for, og progresjonen ved, aterosklerose (se 1.2 Risikofaktorer) (17).



**Figur 1** Progresjon av koronar aterosklerose fra den stille fasen til en akutt hendelse. Gjengitt med tillatelse fra (16), Copyright Massachusetts Medical Society.

Angina pectoris er en sykdomstilstand karakterisert ved brystmerter og ubehag i brystkassen. Det oppstår når aterosklerose resulterer i utilstrekkelig oksygentilførsel til hjertemuskulaturen. Angina er kategorisert i to tilstander, stabil og ustabil angina (18). Stabil angina er karakterisert av forutsigbare brystmerter ved anstrengelse (ofte varighet < 15 min), som lindres ved hvile eller inntak av nitroglyserin (16, 18). Ustabil angina er karakterisert av uforutsigbare brystmerter, som oppstår ved mindre eller ingen anstrengelse. Tilstanden er ofte av lengre varighet (> 15 min) og inntak av nitroglyserin har ofte mindre eller manglende effekt (18, 19). Den sistnevnte typen av angina krever øyeblikkelig hjelp for å unngå videre komplikasjoner, da ustabil angina kan være en forløper til hjerteinfarkt.

Hjerteinfarkt er en sykdomstilstand karakterisert av sterke brystmerter og vedvarende trykk over brystet, som ofte utstråles til venstre arm. Disse symptomene oppstår ofte sammen med andre atypiske symptomer som dyspné, kvalme og svakhet (20). Utvikling av aterosklerose ved denne tilstanden resulterer i en alvorlig redusert eller opphevet blodtilførsel, som medfører at deler av hjertemuskulaturen dør. Det døde muskelvevet blir erstattet av et bindevev som ikke lenger har evnen til å trekke seg sammen og resulterer dermed i en varig skade på hjertemuskulaturen. Hjerteinfarkt er klassifisert i to typer, hjerteinfarkt uten ST-elevasjon i elektrokardiogram (NSTEMI) og hjerteinfarkt med ST-elevasjon i elektrokardiogram (STEMI). Alle tilfeller av hjerteinfarkt krever øyeblikkelig hjelp da det i mange tilfeller kan lede til alvorlige konsekvenser og i verstefall død (18).

All koronarsykdom, inkludert angina og hjerteinfarkt, er relatert til tap av produktivitet og livskvalitet (21-23). En tidlig identifisering, diagnostisering, og behandling av sykdommene og risikofaktorene er dermed essensielt.

## **1.2 Risikofaktorer**

Hjerte- og karsykdommer rammer mennesker med økende hyppighet ved tilstedeværelsen av en eller flere risikofaktorer (1, 24). Et av hovedpunktene ved implementering av prevensjonsregimer, er å håndtere risikofaktorer. Ved å håndtere risikofaktorer kan morbiditet og mortalitet reduseres, samtidig som livskvalitet forbedres og livslengde økes. Alder og kjønn er kjente risikofaktorer som en ikke har mulighet til å kontrollere. Risikofaktorer som er kontrollerbare inkluderer hypertensjon, hyperkolesterolemi, røyking, diabetes, overvekt eller fedme, fysisk inaktivitet og psykososiale faktorer (24). Komorbiditet og kombinasjon av flere risikofaktorer har ofte en negativ påvirkning på prognosen og risikoen for koronarsykdom. Å sørge for en optimal risikofaktorprofil er dermed viktig for å unngå ytterligere risikoøkning. En optimal risikofaktorprofil er definert som ingen risikofaktorer, altså et total kolesterol < 4,7 mmol/L, blodtrykk < 120/80 mmHg, ikke-røyker og ikke-diabetiker (25).

### **1.2.1 Alder og kjønn**

Koronarsykdom rammer flere eldre enn yngre mennesker. Økende alder er assosiert med økende eksponering for risikofaktorer og et progressivt tap av en rekke fysiologiske prosesser i kroppen (26, 27). Påvirkning av alder på hjertet og det arterielle systemet inkluderer økt

arteriell fortykning og stivhet, og endotelial dysfunksjon. Dette er faktorer som utgjør en større risiko for utvikling av aterosklerose, hypertensjon, slag og atrieflimmer (27). Selv om alder er kjent som en ikke-kontrollerbar risikofaktor, kan risikoen assosiert med økende alder likevel reduseres ved å håndtere andre sameksisterende risikofaktorer (28, 29). Framingham Heart Study viste at livstidsrisikoen ved 40-årsalderen var høyere enn ved 70-årsalderen. En økende alder var assosiert med en lavere livstidsrisiko, på grunn av redusert levetid for å utvikle andre risikofaktorer og økt betydning av andre konkurrerende dødsårsaker (30). En annen studie som undersøkte innvirkning av den aldrende befolkningen på koronarsykdom, viste at insidensen var høyest blant personer 65 år og eldre. Økende andel eldre blant befolkningen førte til betydelige økninger i både morbiditet og helsekostnader (31).

Kjønn er en annen ikke-kontrollerbar risikofaktor for koronarsykdom. Menn rammes oftere enn kvinner, da menn har en tendens til å utvikle koronarsykdom tidligere i livet enn kvinner. Forskningen har til nå ikke klart å endelig fastslå mekanismen bak denne kjønnseffekten (32). Ifølge en finsk studie var insidensen av koronarsykdom tre ganger høyere og mortaliteten fem ganger høyere hos menn enn hos kvinner. Risikodifferansen blant kjønn i denne studien var antatt å skyldes forskjeller i ratio mellom high-density lipoprotein (HDL) og total kolesterol, samt røyking (26). Andre studier har prøvd å undersøke påstanden om at østrogen hos kvinner fungerer som en beskyttende faktor mot koronarsykdom (33-35). Per i dag anses kjønnsforskjellene å være mest fremtredende blant yngre personer, spesielt hos individer under 60 år (36).

### **1.2.2 Andre risikofaktorer**

Tilstedeværelsen av en eller flere risikofaktorer øker risikoen for koronarsykdom. Forståelse og håndtering av de kontrollerbare faktorene er dermed avgjørende for å forhindre ytterligere morbiditet og mortalitet. Livstidsrisikoen ved en optimal risikofaktorprofil (ingen risikofaktorer), er betydelig lavere enn en ikke-optimal risikofaktorprofil (en eller flere risikofaktorer) (25). I dag viser mange studier at kontrollerbare risikofaktorer er direkte relatert med en økt risiko for koronarsykdom og andre hjerte- og karsykdommer (1, 24).

En livsstilsendring kan bidra til å unngå mer enn tre-fjerdedeler av risikoen for akutt hjerteinfarkt, gjeldende for alle kjønn, alder, etnisiteter og geografiske områder i verden (37). Et slikt funn er basert på INTERHEART-studien, en studie utført i 52 ulike land. Studien

undersøkte assosiasjonen mellom akutt hjerteinfarkt og ni ulike risikofaktorer. Resultatene viste at røyking, forhøyet apolipoprotein B / apolipoprotein A1 (ApoB/ApoA1) ratio, hypertensjon, diabetes, abdominal fedme og psykososiale faktorer var assosiert med en økt risiko for akutt hjerteinfarkt. Et daglig inntak av frukt og grønnsaker, fysisk aktivitet og alkoholinntak var derimot forbundet med en lavere risiko. Alle risikofaktorene var signifikant assosierte med akutt hjerteinfarkt, med unntak av alkohol (37). En annen studie viste også at endringer i kontrollerbare risikofaktorer utgjorde 66 % av insidensreduksjonen av både fatal og ikke-fatal koronarsykdom i populasjonen (38).

### **1.2.3 NORRISK 2**

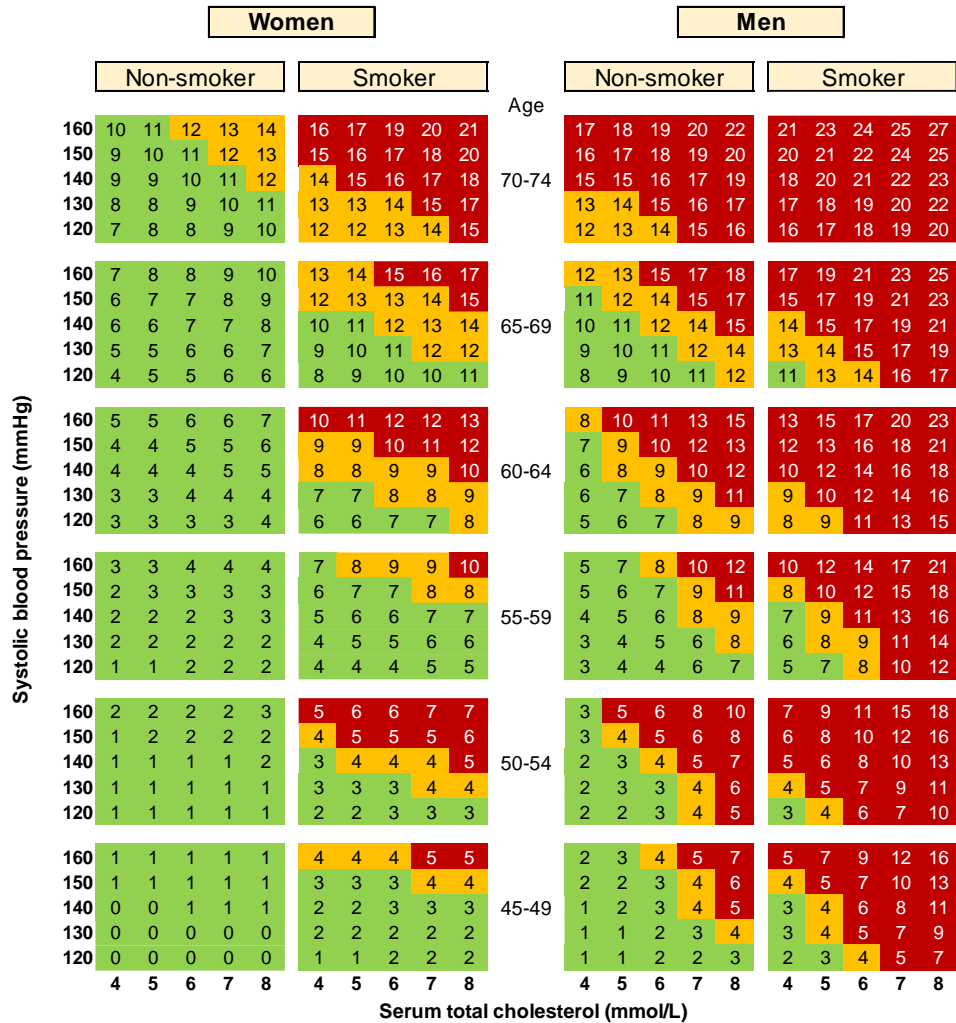
NORRISK 2 er en risikomodell som angir tiårsrisiko (i %) for akutt hjerteinfarkt og hjerneslag i den norske befolkningen (39). Det er en modell som ligner den europeiske SCORE-modellen (1). Risikofaktorer som inngår i beregningen av tiårsrisikoen er serum totalkolesterol, HDL-kolesterol, røyking, systolisk blodtrykk, bruk av antihypertensiva og familiehistorikk på prematur død av koronarsykdom (39). Tiårsrisikoen for akutt hjerteinfarkt eller hjerneslag for femårs aldersgrupper er presentert i Figur 2. Modellen presenterer tiårsrisiko ved hjelp av tre risikokategorier. Rød representerer høy risiko, oransje representerer medium risiko og grønn representerer lav risiko. En score innenfor rød sone indikerer at legemiddelterapi bør vurderes dersom livsstilsendring ikke gir tilstrekkelig effekt etter 3-12 måneder. Den røde risikozonen varierer med ulike aldersgrupper og vurdering av behandling skjer individuelt (39, 40).

En svakhet med modellen er at risikoberegningen ikke tar hensyn til andre risikofaktorer som ikke inngår i modellen. En multiplikasjonsfaktor av disse risikofaktorer må dermed kartlegges og inkluderes inn i den primære risikoberegningen for å få et komplett bilde. Grunnrisikoen fra tabellen blir da multiplisert med en multiplikasjonsfaktor som anslår betydningen av de ulike tilleggsfaktorene. Helsedirektoratets hjemmeside inneholder en risikokalkulator basert på NORRISK 2 for beregning av tiårsrisiko ved spesifikke aldre (39, 40).



# NORRISK 2

Ten-year risk of acute cerebral stroke or myocardial infarction



Age specific 10-year risk categories (%)			
Risk category	Age (years)		
	45-54	55-64	65-74
high	5.0+	10.0+	15.0+
medium	4.0-4.9	8.0-9.9	12.0-14.9
low	<4.0	<8.0	<12.0

**Figur 2** Tiårsrisiko for akutt hjerteinfarkt eller hjerneslag hos femårs aldersgrupper, gjeldende for menn og kvinner med HDL-kolesterol over 1,3 mmol/l hos kvinner og over 1,0 mmol/l hos menn, ved fravær av behandling med antihypertensiva og tidlige historikk på prematur koronarsykdom i familien (39).

## **1.3 Behandling og retningslinjer**

I 2019 publiserte Helsedirektoratet nasjonale retningslinjer for forebygging og behandling av hjerte- og karsykdommer, og herunder koronarsykdom (40). Retningslinjene anbefaler primær- og sekundærforebyggende tiltak, inkludert kartlegging av levevaner og råd om livsstilstiltak. Ved akutte tilfeller av koronarsykdom er medikamentell trombolyse eller invasive kirurgiske inngrep ved hjelp av perkutan koronar intervensjon (PCI) eller aorto-koronar bypass-kirurgi (ACB) de mest aktuelle behandlingene for å åpne den innsnevrede koronararterien. PCI er en prosedyre der en setter inn en stent for å blokke ut blodårene (41). Veiledende frist for start av utredning for koronarsykdom eller bryst smerter er 12 uker, men individuelle forhold hos enkelte pasienter tas med i vurderingen (42).

### **1.3.1 Ikke-farmakologisk behandling**

Helsedirektoratet anbefaler på det sterkeste livsstilsråd om røykeslutt og mer fysisk aktivitet som primær- og sekundærprevensjon (40). Implementering av en sunnere livsstil gjennom røykeslutt, sunnere diett med høyt inntak av frukt og grønnsaker, lavere alkoholinntak, daglig 30-60 minutters fysisk aktivitet og å opprettholde en sunn vekt vil kunne bidra til å redusere risikoen for tilbakevendende hendelser og mortalitet av koronarsykdom (36). Til tross for flere tiltak for å bedre sekundærprevensjon ved hjelp av livsstilsråd, fortsetter et stort flertall av pasienter med koronarsykdom å ha en ikke-optimal livsstil. Et bedre utredningsprogram for å sørge for bedre håndtering av livsstil og levevaner er dermed viktig for å redusere risikoen for nye hendelser (3, 4).

### **1.3.2 Farmakologisk behandling**

Farmakologisk behandling av hjerte- og karsykdom blir inndelt inn i primær- og sekundærforebygging (40). Primærforebyggende legemidler omfatter først og fremst statiner og andre kolesterolsenkende legemidler, som skal tilbys til personer med høy livstidsrisiko for hjerte- og karsykdom. Acetylsalisylsyre (ASA) og eventuelt andre platehemmere er lite anbefalt, da det øker blødningsrisikoen og må vurderes individuelt opp mot risikoen for utvikling av sykdom. Av sekundærforebyggende legemidler ved etablert koronarsykdom anbefales både bruk av ASA og/eller andre platehemmere, statiner og/eller andre lipidssenkende, angiotensin konverterende enzym hemmere (ACE-hemmere) eller angiotensin 2-blokkere (AT2-blokker), betablokkere og eventuell annen blodtrykksbehandling. Den

endelige legemiddelterapien tilpasses individuelt etter sykdommens alvorlighetsgrad og risiko for nye hendelser (40).

### **1.3.2.1 Kolesterolenkende legemidler**

Statiner og andre kolesterolenkende legemidler er en hjørnestein i forebyggende behandling av koronarsykdom. Anbefalte behandlingsmål er low-density lipoprotein (LDL)-kolesterol < 2,5 mmol/l, eller et lavere mål på < 1,8 mmol/l ved etablert eller påvist aterosklerotisk hjerte- og karsykdom (36, 40). Statiner er kompetitive hemmere av HMG-CoA-reduktase, et enzym involvert i biosyntesen av kolesterol (43, 44). Den beskyttende effekten av statiner kommer gjennom kolesterolreduksjon, hovedsakelig av LDL-kolesterol. I tillegg til kolesterolreduksjon har statiner også andre gunstige effekter som å forsterke funksjonen av endotelceller, bedre stabiliteten av aterosklerotiske plakk og platehemmende effekt (44).

Alle statiner anses som likeverdige såfremt pasientene oppnår en tilstrekkelig LDL-kolesterolreduksjon (45). Andre typer kolesterolenkende legemidler legges til når monoterapi med statiner ikke gir tilstrekkelig effekt. Per dags dato finnes flere statiner og andre kolesterolenkende legemidler på markedet, men atorvastatin og simvastatin er de mest forskrevne kolesterolenkende legemidlene i Norge (14). Atorvastatin gir en 16 % risikoreduksjon for død eller kardiovaskulære hendelser. Et intensivt regime (høydose) av atorvastatin gir bedre beskyttelse mot død framfor et standard regime (lavdose) ved akutte tilfeller av koronarsykdom (46). Simvastatin har i liket med atorvastatin vist gunstige effekter. Ifølge en randomisert studie ga simvastatin en reduksjon i totalkolesterol (-25 %) og LDL-kolesterol (-35 %), og økning i HDL-kolesterol (+8 %) i løpet av en gjennomsnittlig 5,4 års oppfølgingsperiode. Overlevelsen etter seks år var betydelig høyere i simvastatingruppen (91,3 %) enn i placebogruppen (87,6 %) (47). Andre kliniske studier av statiner og kombinasjonsregimer har vist lignende resultater (44).

### **1.3.2.2 Platehemmere**

Platehemmere er en sentral del av sekundærprofylaksen av alle aterosklerotiske hjerte- og karsykdommer. Alle med koronarsykdom skal tilbys behandling med enten ASA eller annen P2Y<sub>12</sub>-hemmer (for eksempel klopidogrel, tikagrelor eller prasugrel) (40). Standardregime etter påvist diagnose eller akuttbehandling er livslang behandling med ASA 75 mg daglig i monoterapi. Ved intoleranse for ASA anbefales ofte klopidogrel 75 mg daglig som et

alternativ med tilsvarende effekt (40). ASA sin beskyttende effekt mot aterosklerose kommer via irreversibel hemming av COX-1, noe som resulterer i hemming av blodplateaggregering (18).

En metaanalyse av randomiserte studier viste at ASA-brukere hadde 13 færre dødsfall og 37 færre ikke-dødelig hjerteinfarkt per 1000 pasienter over en femårs periode sammenlignet med ikke-brukere av ASA (48). I denne studien var monoterapi med ASA anbefalt hos pasienter med etablert koronarsykdom, mens dobbelt platehemming i inntil 12 måneder var anbefalt hos pasienter med akutt koronarsykdom eller PCI (48). De generelle retningslinjer i dag anbefaler på samme vis dobbel platehemming med ASA og en P2Y12-hemmer i inntil 12 måneder etter PCI. Når det gjelder behandlingsvarigheten, har andre studier undersøkt om kortere (3 til 6 måneder) eller lengre (18 til 48 måneder) varighet er mer gunstig. Studiene fant at lang terapivarighet reduserte den iskemiske risikoen ytterligere, men ulempen var den økte blødningsrisikoen. En generell anbefaling er dermed en terapivarighet 6-12 måneder etter en PCI, men individuelle forhold må tas hensyn til under den kliniske vurderingen (49).

### **1.3.2.3 Antihypertensiva**

Ved påvist koronarsykdom skal antihypertensiva tilbys til alle med blodtrykk  $\geq 140/90$  mmHg. Behandlingsmålet tilpasses individuelt avhengig av den underliggende sykdommen, men det generelle målet er et blodtrykk  $< 140/90$  mmHg eller  $< 135/80$  ved diabetes. Valg av type antihypertensiva og intensitet av behandling tilpasses individuelt etter prognose (40, 50). Aktuelle valg inkluderer ACE-hemmere, AT2-blokkere, betablokkere, tiazider og kalsiumantagonister. Virkningsmekanisme og grad av blodtrykksreduksjon varierer med type antihypertensiva. Antihypertensiva senker blodtrykket, og reduserer derved belastningen på hjertet. Betablokkere virker i tillegg ved å hemme beta-reseptorer, noe som reduserer hjertets arbeidsbelastning gjennom en negativ kronotropisk og inotropisk effekt (50).

Alle fem hovedklasser av antihypertensiva beskytter mot nye hendelser av koronarsykdom og har relativt lik effekt i risikoreduksjon, med unntak av betablokkere som har ekstra gunstig effekt i årene etter et nytt hjerteinfarkt (51). En studie viste at reduksjon av systolisk og diastolisk blodtrykk på henholdsvis 10/5 mmHg ved primærprevensjon reduserte risikoen for koronarsykdom med 21 %. Ved etablert koronarsykdom bidro en reduksjon på 10/5 mmHg til

en risikoreduksjon for nye hendelser på 24 %. Det er derfor anbefalt med blodtrykksreduksjon hos pasienter med koronarsykdom eller hypertensjon (51).

## **1.4 Tromsøundersøkelsen**

Hjerte- og karsykdommer er et av hovedtemaene for Tromsøundersøkelsen.

Tromsøundersøkelsen er en prospektiv studie som startet i 1974 og er en av de mest omfattende helseundersøkelsene gjennomført i Norge. Det er en populasjonsbasert helseundersøkelse og forskningsstudie, som har som mål å gi kunnskap om folkehelseproblemer både nasjonalt og internasjonalt (52). Tromsø er den største byen i Nord-Norge, og befinner seg 69° nord, ca. 400 km nord for polarsirkelen (53). Utgangspunktet for Tromsøundersøkelsen var å studere kardiovaskulære sykdommers mortalitet og å utvikle forebyggende tiltak for disse sykdommene. Over tid har imidlertid flere kroniske sykdommer og tilstander blitt inkludert, blant annet atrieflimmer, venøs tromboembolisme, diabetes mellitus, osteoporose og benbrudd. I dag består Tromsøundersøkelsen av syv ulike undersøkelser, referert til som Tromsø 1-7. Alle er utført i tidsperioden mellom 1974-2016 (53). Totalt 45 473 personer har deltatt i minst en av de sju undersøkelsene som er gjennomført (52). I de nyeste rundene av Tromsøundersøkelsen, Tromsø 4-7, inkluderte undersøkelsene også et ”andre besøk” for utvalgte deltakere to til fire uker senere. Gjennom årene har Tromsøundersøkelsen vært inkludert i både internasjonale og nasjonale prosjekter for å muliggjøre større prospektive studier (52, 53).

## **1.5 Validitet og reliabilitet**

Epidemiologiske studier, herunder farmakoepidemiologiske, utføres for tiden i større grad enn tidligere (54). Økte helsekostnader, legemiddelbruk og datatilgjengelighet inspirerer forskere til å utføre flere farmakoepidemiologiske studier (54). En farmakoepidemiologisk studie er avhengig av kvaliteten til informasjonskilden de bruker for å danne pålitelige konklusjoner. For å undersøke kvaliteten av slike kilder, utføres valideringsstudier. En valideringsstudie undersøker som oftest både validitet og reliabilitet, som henholdsvis sier noe om informasjonskilden måler det den har til hensikt å måle og hvor pålitelig informasjonskilden er (55).

Validitet kan deles inn i intern og ekstern validitet. Intern validitet omhandler om en måler det en ønsker å måle, altså om studieresultatene er valide for studiepopulasjonen (56, 57). Ekstern validitet omhandler derimot om studiens resultater er generaliserbare til andre studiepopulasjoner. Det er flere faktorer som kan påvirke den interne og eksterne validiteten, som for eksempel systematiske målefeil og seleksjonsbias. Bias kan resultere i feiltolkning av resultatene og dermed medføre dårligere validitet (56, 57). I kvantitativ forskning kan validiteten måles gjennom flere former som for eksempel face validity, innholdsvaliditet, konstruktvaliditet og kriterievaliditet (58). Face validity er et konsept der en utfører en subjektiv vurdering av et måleinstrument (58-60). Et eksempel er å se på hvor fornuftig et spørreskjema er uten å bruke statistiske analyser. Innholdsvaliditet er der en undersøger om nødvendige verktøy er tilstede i måleinstrumentet, som for eksempel om et spørreskjema inneholder spørsmål som måler alle sider ved konseptet en undersøger. Konstruktvaliditet sier noe om måleinstrumentet, som for eksempel et spørreskjema, måler det den faktisk er ment til å måle basert på underliggende hypoteser. Kriterievaliditet vil si at validiteten blir bestemt ved hjelp av et kriterium, som for eksempel sensitivitet og spesifisitet (58-60). Sensitivitet og spesifisitet sier noe om et måleinstrumentets evne til å identifisere sanne eksponerte og ikke-eksponerte sammenlignet med en gullstandard (61, 62). Valg av gullstandard avhenger av formålet til en studie og det finnes ingen universelt akseptert gullstandard (63).

Reliabilitet sier noe om en informasjonskildes pålitelighet og hvor konsistente resultatene er (59). En høy reliabilitet er en forutsetning for å oppnå god validitet (64). Det finnes ulike former av reliabilitetsmåling, som test-retest reliabilitet, intern konsistens reliabilitet og interrater reliabilitet (60, 64). Test-retest reliabilitet vil si at en måler reliabiliteten over tid ved å utføre de samme målingene på de samme studiedeltakerne ved to ulike tidspunkter. Intern konsistens reliabilitet sier noe om korrelasjonen mellom ulike elementer innad i en test eller måleinstrument som er ment til å måle det samme. Interrater reliabilitet sier noe om graden av samsvar mellom to eller flere informasjonskilder. En interrater reliabilitet kan beregnes ved hjelp av kappastatistikk, som beregner nivået av overensstemmelse korrigert for tilfeldighet (60, 64, 65). Ved mangel på reliabilitet mellom informasjonskildene, vil validiteten kunne bli påvirket. Det er dermed viktig at en informasjonskilde både er reliabel og valid.

### 1.5.1 Informasjonskilder

Valg av informasjonskilde avhenger av formålet til en studie. Et formål kan være å undersøke befolkningens legemiddeleksposisjon, etterlevelse, prevalens eller trender i risikofaktorer. Å måle legemiddelbruk kan gjøres på ulike måter. I dag brukes ofte kilder som spørreskjemaer, pasientintervju, pasientjournal, elektroniske monitorsystemer, refusjonsdatabaser, apotekregister, sykeushistorikk, forskrivningsregister, legemiddellister eller annet medisinsk register for å måle legemiddelbruk (66). Alle kilder har sine fordeler og ulemper.

Spørreskjemaer og pasientintervjuer som involverer bruk av selvrapporterte data er, utbredt over hele verden. Selvrapporterte data innhentet via spørreskjemaer er enkelt å bruke, kan inkludere mange sosiodemografiske variabler og gir raskt informasjon om deltakerne. Det er en relativt billig datainnsamlingsmetode som kan brukes til å estimere selvmedisineringsmønstre og etterlevelseshesproblemer (67). En kan selv bestemme hvordan et spørreskjema skal være strukturert og mengden informasjon som innhentes er dermed teoretisk ubegrenset. En ulempe med slike data er derimot recall error og bias (63, 68-71). Deltakerne må være villige til å svare og i stand til å huske (72). Dersom informasjonen ikke er korrekt, risikerer en feilklassifisering, feilaktige resultater og/eller redusert styrke i studien (68). Motvilje mot å rapportere legemiddelbruk grunnet stigmatisering kan også resultere i feilklassifisering (73). Dette er ofte et problem som oppstår ved bruk av legemidler mot psykiske lidelser.

Registerdata som refusjonsdatabaser, apotekregister, sykeushistorikk eller forskrivningsregister er alternativer til mer objektive informasjonskilder. Registrering av legemidler som er utlevert, refundert eller forskrevet er alle viktige for studier som ønsker å måle befolkningens mønster av legemiddelbruk. Avhengig av hvilket land man gjennomfører studier i, vil de ulike registerdataene inneholde ulik informasjon. Alle land har sine egne forskningslovgivninger, utleveringsforskrifter og refusjonspraksiser. I et land som Norge vil et godt alternativ være Reseptregisteret. Reseptregisteret er en lett tilgjengelig og god kilde for å innhente store mengder data over en lengre periode (74). I en slik informasjonskilde er definisjonen av legemiddelbruk lik for alle individer. Reseptregisteret er ofte ansett som en mer komplett informasjonskilde enn selvrapportert data, da det utelukker recall error og bias (75-77). Et ulempe med å bruke Reseptregisteret er derimot sekundær non-adherence. En person som har hentet ut legemidlet, har ikke nødvendigvis brukt det. Data og statistikk fra et

slikt register er dermed underlagt sine begrensinger, men utgjør en verdifull kilde for å undersøke befolkningens legemiddeleksposisjon (78).

### **1.5.2 Valideringsstudier**

I dag finnes det mange valideringsstudier med ulike formål og design. For studier der selvrapportert data er validert mot ulike registerdata, har reliabiliteten og validiteten vist til å variere med type legemiddelklasse, studiepopulasjon, studiedesign og tidsvindu (63, 68, 70, 73, 74, 77, 79-92). Studier som har undersøkt ulike legemiddelklasser har vist en tendens til høyere reliabilitet og validitet for legemidler brukt mot kroniske sykdommer enn legemidler som smertestillende, antidepressiva og stemningsstabiliserende legemidler (68, 71, 72, 79, 87, 91). En forklaring kan være at legemidler brukt mot kroniske sykdommer oftere brukes på daglig basis, mens legemidler som smertestillende brukes ved behov eller kan kjøpes over disk. Et legemiddel som brukes ved behov vil ikke alltid ansees som nåværende legemiddelbruk og dermed ikke rapporteres. At et legemiddel kan kjøpes reseptfritt over disk fører til at en risikerer å underestimere prevalensen av legemiddelbruk, som følge av at det ikke fanges opp i registerdataene. For legemidler som antidepressiva og stemningsstabiliserende legemidler, er problemet ofte relatert til stigmatisering. Bruk av antidepressiva og stemningsstabiliserende legemidler kan anses som negativt i ulike sosiale sammenhenger. Dette kan resultere i at deltakere ikke rapporterer bruk av legemidlet til tross for at de faktisk bruker det.

Flere studier har validert selvrapporterte kardiovaskulære legemidler ved hjelp av målinger på reliabilitet og validitet (67, 68, 71, 79, 93). Studiene har vist en høy reliabilitet med kappa-koeffisienter opptil nesten perfekt overensstemmelse, og høy validitet med en sensitivitet og spesifisitet på 80-100 %. Studier hvor det kun var målt reliabilitet og ikke validitet av selvrapporterte kardiovaskulære legemidler viste også en betydelig til nesten perfekt overensstemmelse (72, 76, 83, 91). Av ulike sosiodemografiske faktorer har høyere alder, lavere inntekt, å være ugift, dårligere helse og lavere utdanningsnivå vist seg å være assosiert med en lavere reliabilitet (72, 84, 94). En studie av Guénette et al. har også vist at reliabiliteten varierer med type legemiddelkaraktistika, som administrasjonsform, frekvens av orale doser og daglig bruk. Her var uoverensstemmelsen signifikant høyere for alle andre administrasjonsformer enn tabletter. En dosering som krevde mer enn én dose daglig var assosiert med høyere risiko for uoverensstemmelser (95).



Når det gjelder studiedesign og metode, har de fleste studiene utført reliabilitetsmålinger ved hjelp av ujustert overensstemmelse ( $p_0$ ) og kappastatistikk, og validitet ved hjelp av sensitivitet og spesifisitet. Selv om analysemetodene ofte har vært like, har metoden for å definere en bruker fra registerdataene ofte vært ulike. Noen studier har brukt fikserte tidsvinduer (69, 71, 79, 80, 89, 91, 94) og andre «legend time duration»-tilnærminger (80, 93). Et fiksert tidsvindu vil si at legemiddeluthenting blir basert på om deltakeren har hentet ut legemidlet innenfor en definert tid, som for eksempel 3 eller 6 måneder tilbake i tid. En legend time duration vil si at det beregnes en periode (start- og sluttdato) for legemiddeluthenting basert på antall enheter av uthentet legemiddel og forskrevet daglig dose. En deltaker blir definert som bruker dersom indeksdatoen faller innenfor perioden (74). En studie av Sjahid et al. sammenlignet en legend time duration metode med et fiksert tidsvindu på 6 måneder, og viste relativt like kappa-koeffisienter (82). En annen studie der fikserte tidsvinduer på 3 og 6 måneder ble sammenlignet, viste høyere kappa-koeffisienter og lavere sensitivitet jo lengre uthentingsperioden var (79).

Per dags dato er det ikke publisert noen valideringsstudier for legemiddelbruk blant koronarpasienter i Tromsøundersøkelsen. Det er dermed et stort behov for å utføre slike valideringsstudier. Denne masteroppgaven er en del av et større forskningsprosjekt («Barriers to optimal medication therapy and treatment goal achievement among persons with coronary heart disease») der måling av legemiddelbruk er en essensiell variabel. Det er derfor ønsket å undersøke reliabiliteten og validiteten av legemiddelbruk blant koronarpasienter definert i hovedinformasjonskilden Tromsø 7.



## 2 Mål

Hovedmålet med denne oppgaven er å vurdere reliabiliteten og validiteten av selvrapportert legemiddelbruk i den syvende Tromsøundersøkelsen blant personer med koronarsykdom, mer spesifikt personer med hjerteinfarkt, stent eller bypass, eller angina pectoris.

Delmål som vi ønsker å undersøke i henhold til denne problemstillingen:

1. Er det overensstemmelse mellom deltakernes avkryssing på forhåndsdefinerte svaralternativer (antihypertensiva, diuretika, kolesterolsenkende legemidler og ASA) og hva de lister opp av legemidler i fritekst?
2. Er det overensstemmelse mellom selvrapportert legemiddelbruk og objektivt registrerte opplysninger fra Reseptregisteret?
3. Hva karakteriserer personer hvor opplysningene ikke stemmer overens?



## **3 Materialer og metoder**

### **3.1 Tromsø 7**

Den syvende Tromsøundersøkelsen (Tromsø 7) ble utført i 2015-16. Alle innbyggere i Tromsø kommune i alderen 40 år og oppover (N = 32 591) ble invitert til å delta i undersøkelsen. Alle deltakere ble sendt en invitasjon med en informasjonsbrosjyre og 4-siders spørreskjema (Q1), som de kunne svare på enten i papirform eller elektronisk. Invitasjonen ble sendt ut to uker før foreslått tid for oppmøte. Spørreskjemaet kunne fylles ut enten på forhånd eller på selve undersøkelsesdagen. Brukernavn og passord for digital utfylling av spørreskjema var vedlagt invitasjonen. Et andre spørreskjema (Q2) og kroppskart var videre tilgjengelig via spørreskjemaportalen (96).

Undersøkelsen inkluderte to screeningsbesøk, et første besøk (hovedundersøkelse av alle deltakere, N = 21 083) og et andre besøk (spesialundersøkelse av et tilfeldig utvalg, N = 8346). I hovedundersøkelsen gjennomgikk deltakerne noen enkle spørsmål, målinger og kliniske undersøkelser. Målinger inkluderte høyde og vekt, midje- og hofteomkrets, og blodtrykk og puls. Kliniske undersøkelser ble utført i etterkant med blodprøver, bakterieprøver fra nese og hals, spyttprøver, smertefølsomhet, tannsjekk, samt registrering av fysisk aktivitet og kosthold. Spesialundersøkelsen hos et tilfeldig utvalg ble gjennomført noen uker etter hovedundersøkelsen. Deltakelsesraten var på 65 %, med totalt 21 083 menn og kvinner i alderen 40-99 år som deltok (96).

### **3.2 Reseptregisteret**

Reseptregisteret er et pseudonymt register som inneholder informasjon om alle legemidler utlevert på resept i Norge fra og med 1. januar 2004 (14, 78). Registeret inneholder uthenting av legemidler på resept, med årlige oppdateringer av foregående års data i mars eller april (78). Det inkluderer ikke kjøp av reseptfrie legemidler på apotek eller dagligvarebutikk, eller legemiddelbruk på individnivå i institusjoner som sykehus og sykehjem. I og med at registeret er pseudonymt vil ingen få utlevert helseopplysninger tilknyttet et spesifikt fødselsnummer eller navn (14). Legemiddelbruken til et enkeltindivid kan knyttes opp mot andre databaser,

uten å utlevere personopplysninger. Registeret er regulert i Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret) (14).

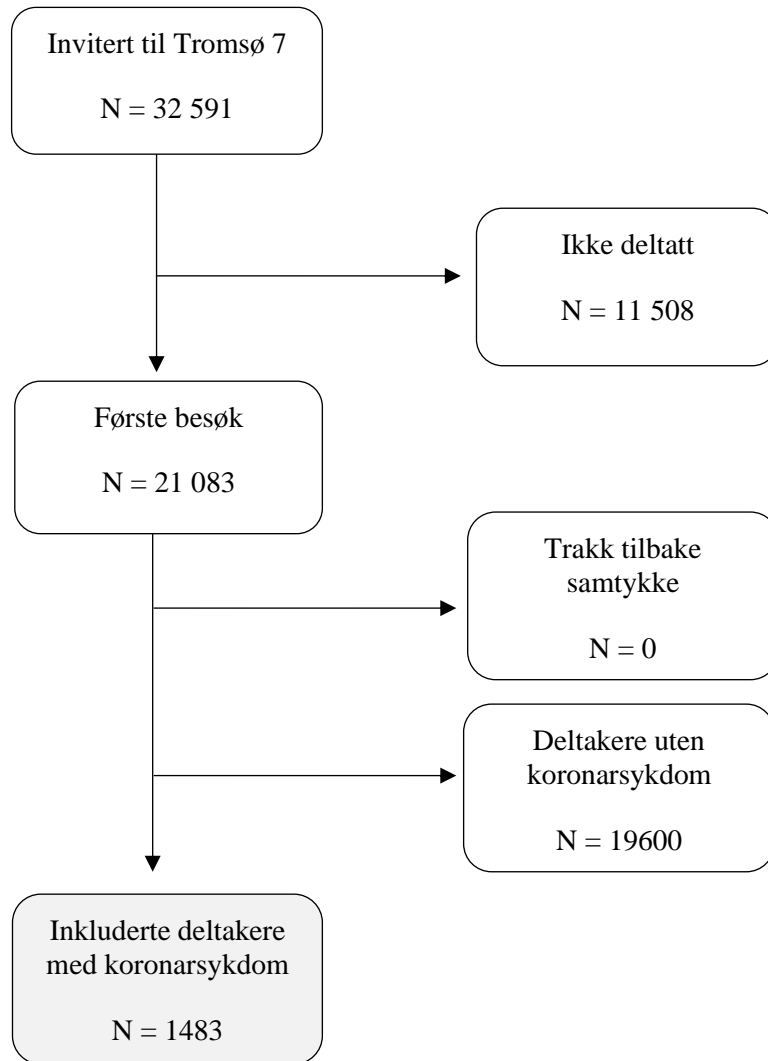
I dag blir alle resepter registrert elektronisk og opplysninger sendes automatisk inn i pseudonymisert form til Reseptregisteret. Uten å søke om særskilt tillatelse er det mulig å hente ut fem typer data eller måltall fra registeret, tilgjengelig via en søkeside på nettet. Det er antall brukere, antall brukere per 1000 innbyggere (prevalens per 1000), befolkningsgrunnlag, omsetning i kroner og omsetning i definerte døgndoser (DDD) (14). Ved å søke om særskilt tillatelse, som gjort i denne oppgaven, kan mer detaljert informasjon og måltall utleveres.

### 3.3 Studiepopulasjon og design

Denne masteroppgaven er en tversnittstudie basert på data fra Tromsø 7, med kobling til Reseptregisteret. Studiepopulasjonen består av deltakere med koronarsykdom (N = 1483) fra første besøk i Tromsø 7 (Figur 3). Det vil si deltakere med hjerteinfarkt, angina pectoris eller de med gjennomgått bypass eller stent. For å identifisere deltakere med koronarsykdom ble følgende spørsmål stilt i spørreskjemaet (se appendiks 8.1 og 8.2)

- «Har du eller har du hatt Hjerteinfarkt?»
- «Har du eller har du hatt Angina pectoris (hjertekrampe)?»
- «Har du gjennomgått operasjon (bypass) av trange blodårer (kransårer) til hjertet?»
- «Har du gjennomgått utblokking (stenting) av trange blodårer (kransårer) til hjertet?»

Alle deltakere som svarte «Ja», «Ja, nå» eller «Før, ikke nå» til ett eller flere av spørsmålene ble ansett som å ha koronarsykdom og inkludert i studien.



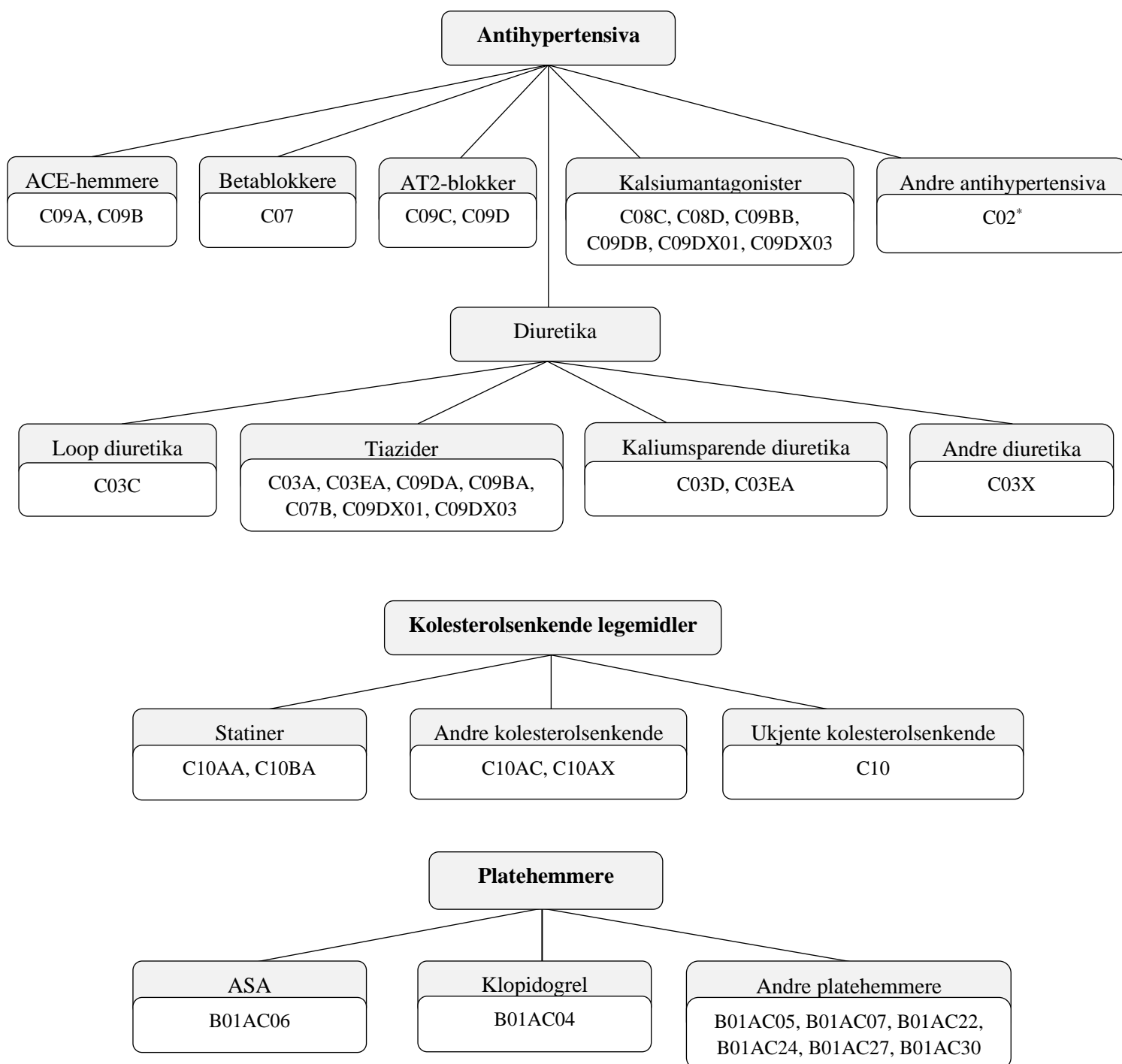
**Figur 3** Flyttdiagram av studiepopulasjonen.

### 3.4 Variabler

Alle legemidler fra Tromsøundersøkelsen og Reseptregisteret ble kodet i henhold til anatomisk terapeutisk kjemisk (ATC) klassifiseringssystem (97). ATC-koder for kardiovaskulære legemidler ble definert som antihypertensiva (ATC kode C02), diuretika (C03), kolesterolsenkende legemidler (C10) og platehemmere (B01AC) på et overordnet nivå. En mer detaljert oversikt over ATC-koder som inngår i de ulike legemiddelklassene er vist i Figur 4. Alle de større legemiddelklassene som antihypertensiva, kolesterolsenkende legemidler og platehemmere inkluderer de mindre legemiddelklassene.



## ATC-koder for kardiovaskulære legemidler



**Figur 4** ATC-koder som ble inkludert for Tromsøundersøkelsen og Reseptregisteret.

Forkortelser: ACE, angiotensin-konverterende enzym; ASA, acetylsalisylsyre; AT2, angiotensin-2.

\* inkluderer deltakere som kun svarte "blodtrykksmedisin" i fritekst uten å spesifisere navn eller type.

Informasjon om selvrapportert legemiddelbruk var innhentet ved hjelp av spørreskjema. En deltaker ble definert som bruker eller ikke-bruker av kardiovaskulære legemidler ved hjelp av tre ulike spørsmål (Tabell 1). Det første spørsmålet var en avkrysning for ulike legemiddelkategorier. Det andre spørsmålet var en fritekst der deltakere kunne liste opp alle legemidler brukt regelmessig de siste fire ukene. Det siste spørsmålet var til hjelp for å identifisere brukere av lavdose ASA. En deltaker ble definert som bruker av kardiovaskulære legemidler dersom de henholdsvis svarte «Nå», «Ja» eller hadde listet opp ett eller flere av kardiovaskulære legemidler i fritekst (se Figur 4).

**Tabell 1** Liste over spørsmål stilt for å definere en kardiovaskulær legemiddelbruker eller ikke-legemiddelbruker.

Spørsmål	Svaralternativer (koding i SPSS)
(1) «Bruker du eller har du brukt, noen av følgende medisiner?»	«Aldri» (0)
Medisin mot høyt blodtrykk	«Nå» (1)
Kolesterolsenkende medisin	«Før, ikke nå» (2)
Vanndrivende medisin	
(2) «Har du siste året regelmessig brukt Acetylsalisylsyre lav dose som brukes som blodfortynnende middel»	«Nei» (0) «Ja» (1)
(3) «Skriv alle medisiner (reseptfrie og reseptbelagte) du har brukt regelmessig siste 4 uker»	Fritekst (ATC-koder)

Datasettet fra Tromsøundersøkelsen var koblet til Reseptregisteret. Alle koblinger ble gjort ved hjelp av unike løpenummer og deltakernes dispenserte legemidler, utleveringsdato, antall utleveringer og mengde dispensert i DDD ble registrert for tre ulike fikserte tidsvinduer. De tre fikserte tidsvinduene var på 3 måneder, 6 måneder og 12 måneder tilbake i tid fra oppmøtedato i Tromsø 7. Hovedanalysen ble utført for et 6 måneders tidsvindu, mens et 3 og 12 måneders tidsvindu ble brukt for å gjøre en sensitivitetsanalyse. Tidsvinduene ble valgt på bakgrunn av reglementet om maksimum 90 dagers legemiddelutlevering for refusjonsresepter (98). I hvert av tidsvinduene ble en deltaker definert som bruker dersom vedkommende hadde

hentet ut en total mengde DDD som tilsvarte minst 50 % etterlevelse i løpet av tidsperioden (minst halvparten av dagene). De ulike definisjonene for hvert enkelt tidsvindu er presentert i Tabell 2. Betablokkere ble definert med en lavere grense, siden median antall DDD hentet ut i totalpopulasjonen var lavere sammenlignet med andre legemidler. Én DDD av metoprolol er definert som 150 mg (99), men i dagens praksis er vanlig dosering mellom 50-100 mg daglig (40). Da over 80 % av de som brukte betablokkere brukte metoprolol, og trolig i lavere døgndoser enn 150 mg, valgte vi å definere en egen grense for betablokkere. En separat definisjon med henholdsvis  $\geq 22,50$ , 45 eller 90 DDD for de ulike tidsvinduene ble dermed definert for denne preparatgruppen (Tabell 2). Den justerte DDD for metoprolol tilsvarende derfor 75 mg. Variabelen for legemiddeluthenting ble videre dikotomisert til 0 (*definisjon: Nei, ikke hentet ut legemidlet*) og 1 (*definisjon: Ja, hentet ut legemidlet*) for de ulike legemiddelklassene (se Figur 4).

**Tabell 2** Definisjonen for bruker av kardiovaskulære legemidler i de ulike tidsvinduene med utgangspunkt i reseptuttak.

Tidsvindu	Antall dager (cut-off)	Mengde DDD
3 måneder	$\leq 92$ dager	$\geq 45$ DDD <sup>a</sup> eller $\geq 22,50$ DDD <sup>b</sup>
6 måneder	$\leq 183$ dager	$\geq 90$ DDD <sup>a</sup> eller $\geq 45$ DDD <sup>b</sup>
12 måneder	$\leq 365$ dager	$\geq 180$ DDD <sup>a</sup> eller $\geq 90$ DDD <sup>b</sup>

**Forkortelser:** DDD, definerte døgndoser.

<sup>a</sup> definisjonen gjelder for alle legemidler utenom betablokkere.

<sup>b</sup> definisjonen gjelder kun betablokkere

### 3.4.1 Avhengige variabler

De avhengige variablene i regresjonsanalysene var «Nivå av overensstemmelse» for antihypertensiva, kolesterolsenkende legemidler og platehemmere. Dette er dikotome kategoriske variabler med følgende kategorier:

- «Overensstemmelse» (*definisjon: legemiddelbruk eller ikke legemiddelbruk i både Tromsø 7 og Reseptregisteret*)
- «Ikke overensstemmelse» (*definisjon: ikke samsvar i status av legemiddelbruk mellom Reseptregisteret og Tromsø 7*)

Variablene beskriver nivået av overensstemmelse mellom våre to informasjonskilder, selvrappert legemiddelbruk (Tromsø 7) og legemiddelopplysninger fra Reseptregisteret for de tre ulike legemiddelklassene. Selvrappert legemiddelbruk er en sammensatt variabel av forhåndsdefinerte svaralternativer og legemidler listet opp i fritekst.

### 3.4.2 Kovariater

En liste over kovariater inkludert i regresjonsanalysene er presentert i Tabell 3. Kovariatene ble valgt basert på klinisk relevans og funn fra tidligere studier. Multikolinearitet ble undersøkt ved hjelp av korrelasjonsmatriser og variance inflation factor (VIF), for å unngå inklusjon av kovariater som var sterkt korrelerte. Modeller med ulike sett av kovariater ble sammenlignet ved hjelp av akaike information criteria (AIC). AIC ble beregnet ved hjelp av formelen under, hvor  $L$  er den empiriske likelihood,  $\log_e$  er den naturlige logaritmefunksjonen, og  $p$  er antall parametere i modellen (100, 101).

$$AIC = -2 \log_e(L) + 2p$$

Ved sammenligning av to modeller, var en reduksjon på to eller flere AIC-enheter brukt som en indikator for en bedre modell. Jo lavere AIC, jo bedre anses modellen å være (101).

**Tabell 3** Liste over kovariater inkludert i regresjonsanalysene.

Kovariater
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alder (år)</li><li>• Kjønn (mann eller kvinne)</li><li>• BMI (vekt / høyde<sup>2</sup>)</li><li>• Helsesituasjon («Hvordan vurderer du din egen helse sånn i alminnelighet?»)</li><li>• Hukommelse («Synes du at din hukommelse har blitt dårligere?»)</li><li>• Kardiovaskulær komorbiditet («Har du eller har du hatt hypertensjon / hjertesvikt / atrieflimmer / slag?»)</li><li>• Helsetjenester («Hvis du har besøkt lege / apotek de siste 12 måneder, hvor mange ganger har du besøkt?»)</li><li>• Utdanning («Hva er din høyeste fullførte utdanning?»)</li><li>•inntekt («Hva var din husstands samlede bruttoinntekt siste år? Ta med alle inntekter fra arbeid, trygder, sosialhjelp og lignende»)</li><li>• Bor med ektefelle / samboer («Bor du med en ektefelle eller samboer?»)</li><li>• Fysisk aktivitet («Angi bevegelse og kroppslig anstrengelse i din fritid det siste året. Hvis aktiviteten varierer gjennom året, ta et gjennomsnitt»)</li></ul>

**Forkortelser:** BMI = kroppsmasseindeks, dvs. kg/m<sup>2</sup>.

## 3.5 Datanalyser

Dataanalyser ble utført ved hjelp av IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25 for Windows.

Deskriptiv statistikk med frekvens- og krystabeller ble brukt for å beskrive studiepopulasjonens karakteristika og prevalens av legemiddelbruk. Disse resultatene ble oppgitt som antall, prosent, gjennomsnitt og standardavvik.

### 3.5.1 Reliabilitet og validitet

Vi utførte reliabilitets- og validitetsmålinger for analysene. Den første analysen var en intern sammenligning av data fra Tromsø 7, mellom spørsmål med forhåndsdefinerte svaralternativer og legemidler listet opp i fritekst, hvor deltakere med manglende data ble ekskludert fra analysen. Legemidler listet opp i fritekst ble ansett som gullstandarden i analysen av kriterievaliditet. Informasjonen fra disse to informasjonskildene ble så slått sammen til én variabel for hver legemiddelklasse, og videre sammenlignet med uthentinger fra Reseptregisteret som gullstandard. Ingen deltakere hadde manglende data ved den eksterne sammenligningen med Reseptregisteret, siden deltakere som ikke rapporterte legemiddelbruk i spørreskjemaet ble definert som ikke-brukere. Separate analyser ble utført for hvert tidsvindu definert fra Reseptregisteret (se Tabell 2). Analyser ble utført på gruppenivå, basert på ulike ATC-koder.

#### 3.5.1.1 Reliabilitet

Kappastatistikk ble brukt for å måle graden av overensstemmelse mellom informasjonskildene, korrigert for tilfeldighet. Kappastatistikk måler overensstemmelse som en verdi mellom -1 (minimum) og +1 (maksimum) (65). Formel for beregning av kappa er vist nedenfor, der  $p_0$  representerer den observerte sannsynligheten for overensstemmelse og  $p_e$  representerer den forventede sannsynligheten for overensstemmelse ved tilfeldighet (102).

$$\kappa = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e}$$

Cohens kappa ( $\kappa$ ) brukes ofte for å undersøke overensstemmelse mellom to kilder og to responskategorier, ved bruk av nominale variabler. Tolkning av Cohens kappa ( $\kappa$ ) ifølge Landis og Koch er angitt i Tabell 4 (102). Desto nærmere verdien er 1, desto bedre er

overensstemmelsen mellom de to informasjonskildene. En verdi nærmere 0 tilsvarer derimot ingen eller dårlig overensstemmelse.

**Tabell 4** Cohens kappa ( $\kappa$ ) tolkning av Landis og Koch (102)

Kappa statistikk	Nivå av overensstemmelse
< 0,00	Ingen
0,00 – 0,20	Litt (slight)
0,21 – 0,40	Noenlunde (fair)
0,41 – 0,60	Moderat (moderate)
0,61 – 0,80	Betydelig (substantial)
0,81 – 1,00	Nesten perfekt (almost perfect)

### 3.5.1.2 Kappa-paradokser

Ved en skjevfordeling i prevalensen mellom legemiddelbrukere og ikke-legemiddelbrukere, vil de marginale totalene av en krysstabell bli ubalansert ( $n_1$  og  $n_2$ ; samt  $m_1$  og  $m_2$ ) (se Figur 5). En ubalanse i de marginale totalene vil resultere i at  $p_e$  blir høyere, noe som fører til kappa-paradokser. Når  $p_e$ , en faktor som inngår i kappaberegningen, blir høyere vil kappa-koeffisienten bli lavere. To  $p_0$ -verdier som er like vil dermed kunne resultere i to ulike kappa-koeffisienter (103).

Det finnes to typer av paradokser som kan resultere i lavere kappa-koeffisienter. Det første paradokset er når symmetrisk ubalanserte marginale totaler konverterer en relativ høy  $p_0$  til en lavere kappa-koeffisient. Det andre paradokset er når asymmetrisk ubalanserte marginale totaler gir høyere verdier av kappa-koeffisienter enn de mer symmetrisk ubalanserte marginale totaler (Figur 5). Eneste måten for å unngå paradokser er å ha symmetrisk balanserte marginale totaler, som vil si cirka like mange i  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $m_1$  og  $m_2$ . Dette er sjeldent tilfelle i en reell verden (103, 104). Figur 5 viser hvordan ulike scenarioer med og uten paradokser ser ut ved ulike marginale totaler.

Ikke paradokser (ideelt)				Paradokser (ikke ideelt)							
Symmetrisk balanserte marginale totaler				Usymmetrisk ubalanserte marginale totaler				Asymmetrisk ubalanserte marginale totaler			
	Ja	Nei	Total		Ja	Nei	Total		Ja	Nei	Total
Ja	40	9	49 (m <sub>1</sub> )	Ja	80	10	90	Ja	25	35	60
Nei	6	45	51 (m <sub>2</sub> )	Nei	5	5	10	Nei	5	35	40
Total	46 (n <sub>1</sub> )	54 (n <sub>2</sub> )	100 (N)	Total	85	15	100	Total	30	70	100

**Figur 5** Scenarioer med og uten paradokser ved ulike marginale totaler (103).

Vi håndterte paradoksene ved å inkludere to separate indekser,  $p_{pos}$  (proporsjonale positive overensstemmelser) og  $p_{neg}$  (proporsjonale negative overensstemmelser) i tolkningen av kappa.  $p_{pos}$  beskriver informasjonskildenes grad av samsvar for legemiddelbrukere, mens  $p_{neg}$  beskriver informasjonskildenes grad av samsvar for ikke-legemiddelbrukere. Formel for beregning av indeksene er vist under, der a representerer sanne positive, d representerer sanne negative og N representerer totalpopulasjonen (104).

$$p_{pos} = \frac{2a}{N+(a-d)} \quad \text{og} \quad p_{neg} = \frac{2d}{N-(a-d)}$$

Ved å beregne differansen mellom disse to indeksene ( $p_{pos} - p_{neg}$ ), vil vi kunne se om det er en skjevfordeling i prevalensen mellom legemiddelbrukere og ikke-legemiddelbrukere.

Størrelsen og fortegnet på differansen mellom  $p_{pos}$  og  $p_{neg}$  indikerer i hvilken grad kappa-koeffisientene er påvirket av paradokser og hva det skyldes. En stor differanse indikerer en høy  $p_e$  som derved konverterer en høy  $p_0$  til en lavere kappa-koeffisient. Et positivt fortegn antyder at en lavere kappa-koeffisient kommer av mangel på identifikasjon av de som faktisk ikke bruker legemidlene (ikke-legemiddelbruker), mens et negativt fortegn antyder at en lavere kappa-koeffisient kommer av mangel på identifikasjon av de som faktisk bruker legemidlene (legemiddelbruker) (104).



### 3.5.1.3 Validitet

Validiteten av spørsmålene i spørreskjemaet ble målt ved hjelp av sensitivitet og spesifisitet, som representerer testegenskapene til legemiddelspørsmålene. Sensitivitet måler hvor korrekt spørreskjemaet identifiserer legemiddelbrukere (sanne positive) sammenlignet med en gullstandard. Spesifisitet måler hvor korrekt spørreskjemaet identifiserer ikke-legemiddelbrukere (sanne negative) sammenlignet med en gullstandard (61, 62).

Når en deltaker blir klassifisert som bruker eller ikke-bruker ifølge spørreskjemaet, vil sannsynligheten for at dette er korrekt bli målt ved hjelp av prediktive verdier. En positiv prediktiv verdi (PPV) måler sannsynligheten for at en som blir klassifisert som legemiddelbruker faktisk er bruker, mens en negativ prediktiv verdi (NPV) måler sannsynligheten for at en som blir klassifisert som ikke-legemiddelbruker faktisk er ikke-bruker (61, 62). Formler for beregning av sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier er angitt i Figur 6 (62). Alle verdiene (sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier) blir målt som en verdi mellom 0 til 1 eller 0 til 100 %.

		Reseptregister		
		Legemiddelbruk	Ikke legemiddelbruk	Total
Spørreskjema	Legemiddelbruk	A (sann positiv)	B (falsk positiv)	m <sub>1</sub>
	Ikke legemiddelbruk	C (falsk negativ)	D (sann negativ)	m <sub>2</sub>
	Total	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	N

Sensitivitet = $\frac{A}{n_1}$	Spesifisitet = $\frac{D}{n_2}$	PPV = $\frac{A}{m_1}$	NPV = $\frac{D}{m_2}$
--------------------------------	--------------------------------	-----------------------	-----------------------

**Figur 6** Krysstabell med formel for beregning av sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier (62).

### **3.5.2 Logistisk regresjon**

En binær logistisk regresjon ble brukt for å estimere assosiasjonen mellom ulike kovariater og våre tre avhengige variabler («Nivå av overensstemmelse» for antihypertensiva, kolesterolsenkende legemidler og platehemmere). Vi undersøkte kovariatene for multikolinearitet og den endelige modellen ble valgt basert på AIC. Analysen ekskluderte deltakere med manglende data på minst én av kovariatene. Studiepopulasjon i denne analysen ble derfor redusert til 926. Odds ratioer (OR) med 95 % konfidensintervaller (KI) ble beregnet.

Signifikansnivået ble satt til å være 5 %. Alle verdier som falt under dette nivået ble ansett for å være ikke signifikante.

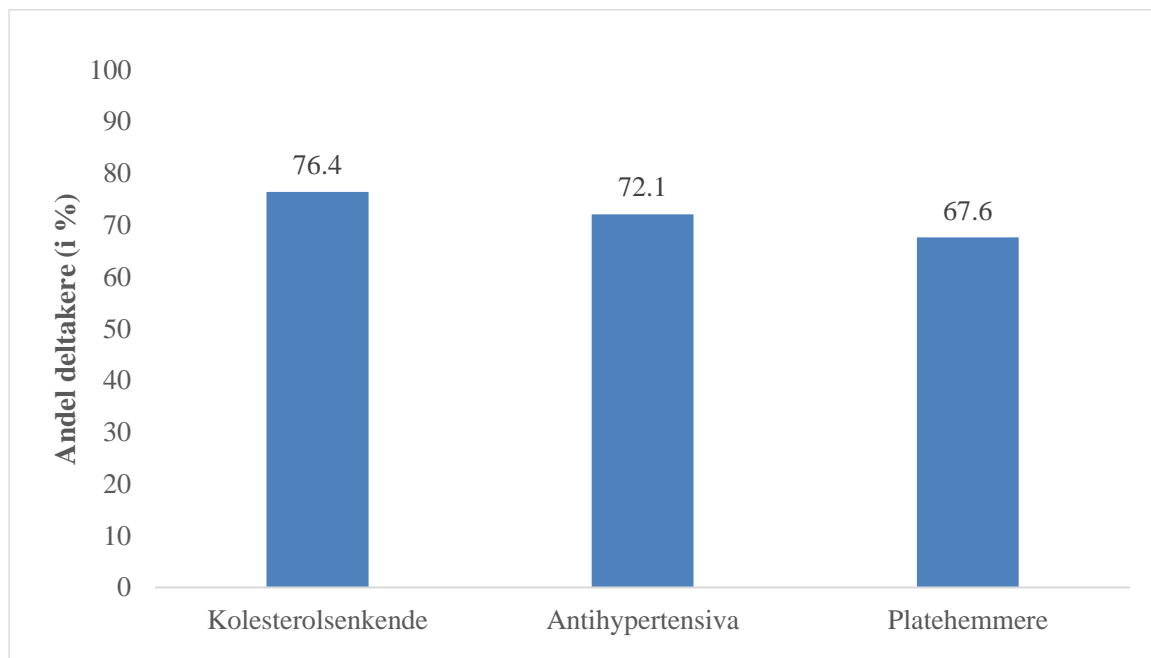
### **3.6 Etikk**

Tromsøundersøkelsen og forskningsprosjektet denne studien er en del av («Barriers to optimal medication therapy and treatment goal achievement among persons with coronary heart disease») er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk i Nord-Norge (REK Nord). Forskningsprosjektets REK nummer er 2015/1775. Alt arbeid med opplysninger og sammenkoblinger fra Tromsøundersøkelsen er underlagt taushetsplikt og konfidensialitet. Deltakelse i undersøkelsen var frivillig og samtykkebasert. Et skriftlig samtykke ble signert ved oppmøte og deltakerne kunne trekke tilbake samtykket når de ønsket (52). En personvernkonsekvensvurdering (DPIA) er godkjent og validert fra institusjonens ledelse for det overordna forskningsprosjektet og inkluderer denne masteroppgaven.

## 4 Resultater

### 4.1 Karakteristika ved studiepopulasjon

Studiepopulasjonens karakteristika er presentert i Tabell 5. Det var totalt 1483 deltakere som hadde koronarsykdom og som ble inkludert i studien. Blant disse deltakerne var det flest menn og flest i alderen 60-79 år. Gjennomsnittlig BMI i studiepopulasjonen var 28,4. Av type koronarsykdom, var det en større andel deltakere med hjerteinfarkt og gjennomgått stent enn deltakere med angina pectoris og bypass. Prevalensen av selvrapportert legemiddelbruk var høy for både kolesterolsenkende legemidler, antihypertensiva og platehemmere (se Figur 7). En deltaker kan ha flere av sykdomstilstandene og bruke flere av legemidlene samtidig. Nesten halvparten av deltakerne rapporterte god helse, mens bare en av ti hadde dårlig helse. Vi slo sammen utmerket og god helse, samt veldig dårlig og dårlig helse i de videre analysene grunnet få deltakere i de mest ekstreme kategoriene. Utdanningsnivået fordelte seg med cirka en tredel hver på henholdsvis grunnskole, videregående skole og høyere utdanning. De to utdanningsnivåene for universitet eller høyskole ble lagt sammen til en kategori for de videre analysene.



**Figur 7** Prevalens av selvrapportert legemiddelbruk i totalpopulasjonen (N = 1483).

**Tabell 5** Karakteristika ved studiepopulasjonen (N = 1483).

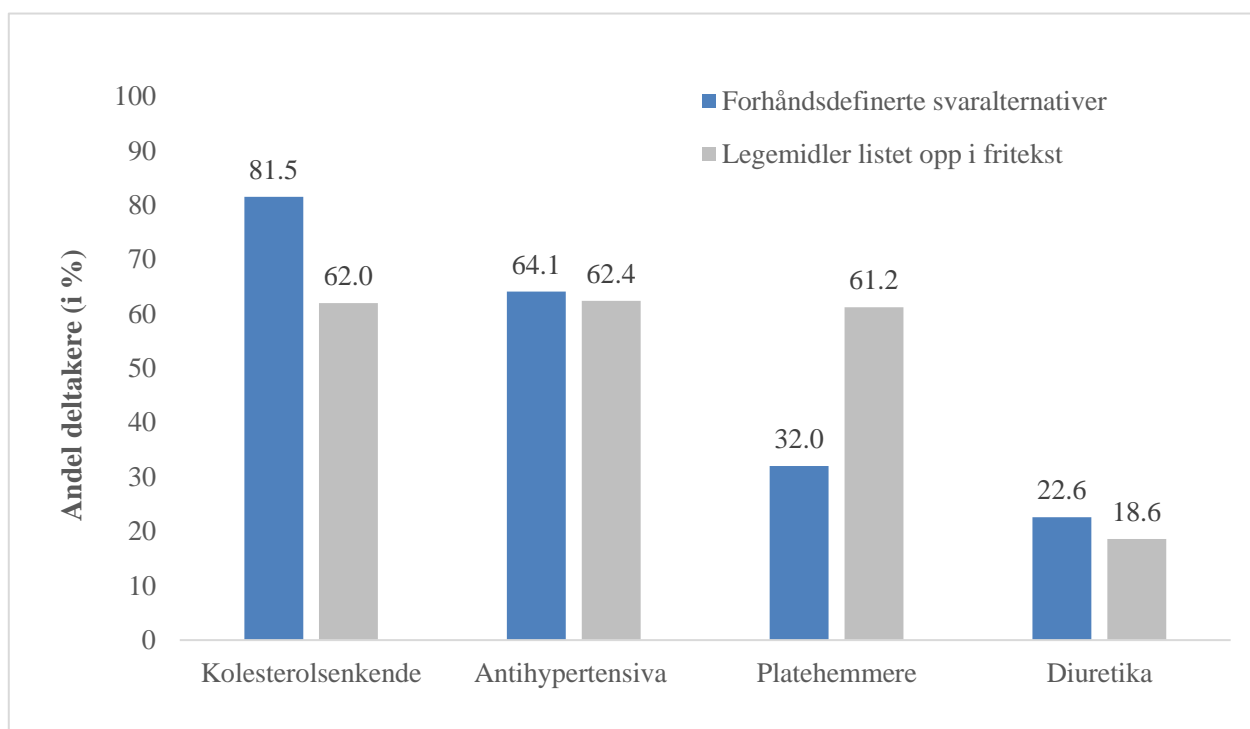
	<b>Totalpopulasjon (N = 1483)</b>
<b>Alder, år (gjennomsnitt (SD))</b>	68,7 (10,8)
<b>Alder (N (%))</b>	
40-49 år	84 (5,7)
50-59 år	198 (13,4)
60-69 år	460 (31,0)
70-79 år	495 (33,4)
80-89 år	228 (15,4)
90-96 år	18 (1,2)
<b>Kjønn (N (%))</b>	
Kvinne	446 (30,1)
<b>BMI (gjennomsnitt (SD))</b>	28,4 (4,5)
<b>Koronarsykdom (N (%))</b>	
Hjerteinfarkt	753 (42,7)
Angina Pectoris	466 (31,4)
Bypass	595 (40,1)
Stent	946 (63,8)
<b>Utdanningsnivå (N (%))</b>	
Grunnskole / delvis videregående utdanning (opptil 10 år)	544 (36,7)
Videregående utdanning (minimum 3 år)	417 (28,1)
Tertiær utdanning, kort: høyskole / universitet mindre enn 4 år	242 (16,3)
Tertiær utdanning, lang: høyskole / universitet 4 år eller mer	216 (14,6)
Manglende data	64 (4,3)
<b>Selvrapportert helse (N (%))</b>	
Veldig dårlig	12 (0,8)
Dårlig	141 (9,5)
Verken god eller dårlig	602 (40,6)
God	640 (43,2)
Utmerket	65 (4,4)
Manglende data	23 (1,6)

**Forkortelser:** BMI, kroppsmasseindeks; N, antall deltakere; SD, standardavvik.

## 4.2 Validering av forhåndsdefinerte svaralternativer mot fritekst

Resultater av å applisere validitet og reliabilitetsmål for å undersøke overensstemmelsen mellom forhåndsdefinerte svaralternativer og legemidler listet opp i fritekst er vist i Tabell 6. Prevalensen for legemiddelbruk stratifisert på ulike legemiddelklasser var høyere for forhåndsdefinerte svaralternativer enn legemidler listet opp i fritekst, med unntak av platehemmere (se Figur 8). Ujustert overensstemmelse ( $p_0$ -verdier), som ikke er korrigert for tilfeldighet, var mellom 77,2 til 82,8 % for ulike legemiddelklasser. Høyest  $p_0$  var observert for ASA (82,8 %) og diuretika (81,0 %), mens lavest var observert for antihypertensiva og kolesterolsenkende legemidler (77,2 %). Reliabilitetsmålinger med Cohens kappa ( $\kappa$ ) viste moderat overensstemmelse for alle legemiddelklassene, med en kappa-koeffisient som varierte mellom 0,440 til 0,546.

Sensitiviteten var høy (> 80 %) for legemiddelklassene antihypertensiva, kolesterolsenkende legemidler og ASA, men ikke for diuretika (65,6 %). Spesifisiteten varierte mer mellom de ulike legemiddelklassene, med noe lavere spesifisitet (< 80 %) for alle klassene utenom diuretika (84,7 %). Positive prediktive verdier (PPV) var lavest for diuretika (0,507) og høyest for ASA (0,846). Negative prediktive verdier (NPV) var generelt sett høye, med lavest verdier for antihypertensiva (0,763) og høyest for kolesterolsenkende legemidler (0,958). Differansen mellom  $p_{\text{pos}}$  og  $p_{\text{neg}}$  varierte fra -0,306 til 0,286 og var størst for diuretika og kolesterolsenkende legemidler.



**Figur 8** Prevalens av legemiddelbruk for forhåndsdefinerte svaralternativer og legemidler listet opp i fritekst i studiepopulasjonen (N = 1483).

**Tabell 6** Overensstemmelse mellom forhåndsdefinerte svaralternativer og legemidler listet opp i fritekst.

Legemidler	Total (N)*	p <sub>0</sub> (N (%))	κ (95 % KI)	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	PPV	NPV	p <sub>pos</sub>	p <sub>neg</sub>	p <sub>pos</sub> - p <sub>neg</sub>
Antihypertensiva	1411	1089 (77,2)	0,496 (0,449-0,543)	85,0	63,5	0,802	0,709	0,795	0,624	0,171
Diuretika	1338	1084 (81,0)	0,453 (0,396-0,510)	65,6	84,7	0,507	0,911	0,572	0,878	-0,306
Kolesterolsenkende	1425	1100 (77,2)	0,440 (0,395-0,485)	99,0	39,6	0,739	0,958	0,846	0,560	0,286
ASA	606	502 (82,8)	0,546 (0,470-0,622)	92,8	57,8	0,846	0,763	0,885	0,658	0,227

**Forkortelser:** ASA, acetylsalisylsyre; κ, Cohens kappa; KI, konfidensintervall; N, antall deltakere; NPV, negativ prediktiv verdi; P<sub>0</sub>, ujustert overensstemmelse; p<sub>neg</sub>, proporsjonale negative overensstemmelser; p<sub>pos</sub>, proporsjonale positive overensstemmelser; PPV, positiv prediktiv verdi.

\* Totalpopulasjonen ekskludert de som hadde manglende data. Antall deltakere med manglende data var 72 for antihypertensiva, 145 for diuretika, 58 for kolesterolsenkende legemidler og 877 for ASA.

### 4.3 Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret

Resultatene av undersøkelsen av overensstemmelse mellom selvrapportert legemiddelbruk og uthentinger fra Reseptregisteret er vist i Tabell 7. Prevalensen av legemiddelbruk var høyere for Reseptregisteret enn for selvrapportert legemiddelbruk for alle legemiddelklasser utenom diuretika, kaliumsparende diuretika, antihypertensiva og kolesterolsenkende legemidler (Figur 9). Ujustert overensstemmelse ( $p_0$ -verdier) varierte fra 78,2 til 99,2 % for de ulike legemiddelklassene. Høyest  $p_0$  var observert for kaliumsparende diuretika (99,2 %) og klopido­grel (98,5 %), og lavest for betablokkere (78,2 %) og statiner (78,8 %).

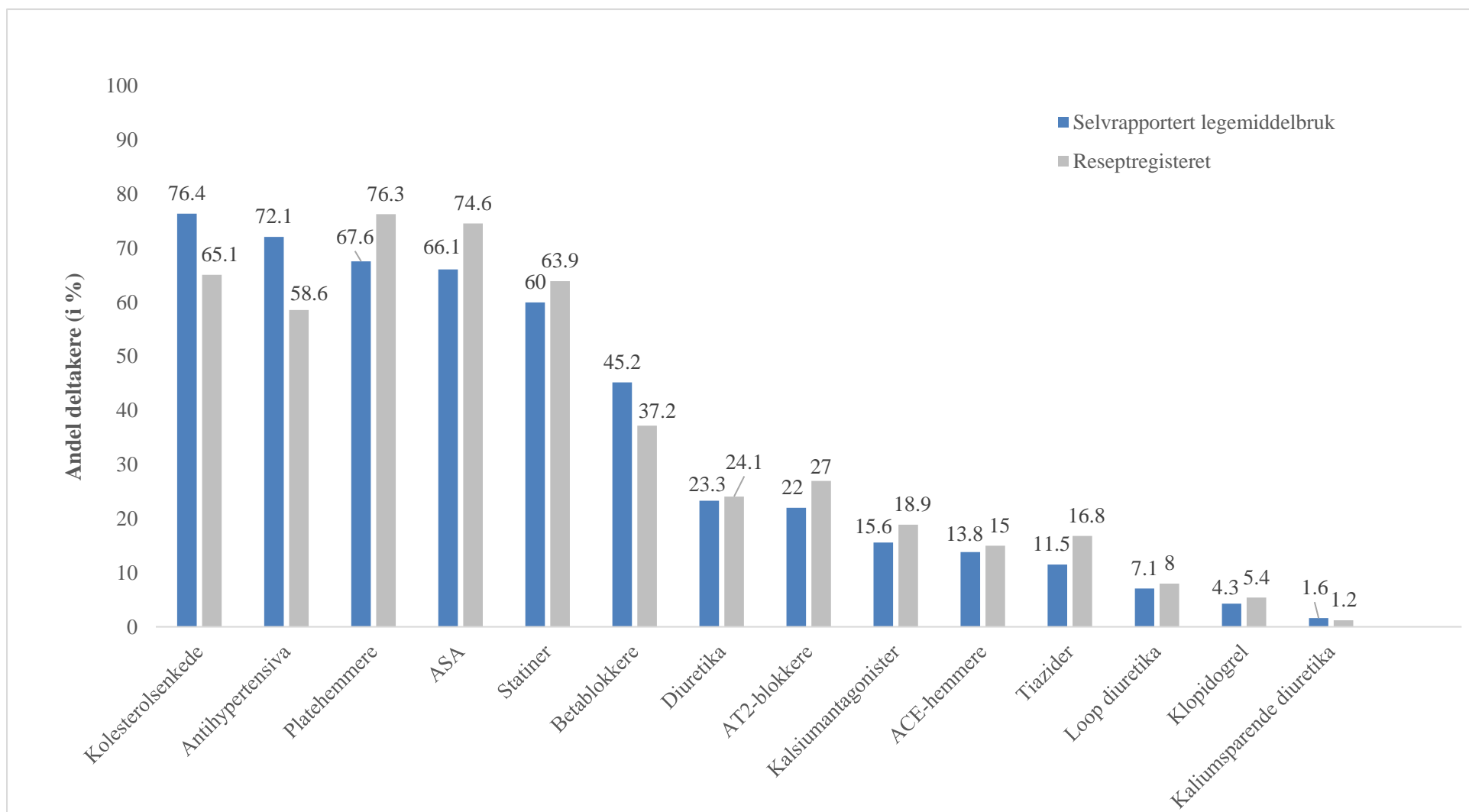
Reliabilitetsmålinger med Cohens kappa ( $\kappa$ ) viste alt fra moderat til nesten perfekt overensstemmelse, avhengig av legemiddelklasse. Den laveste kappa-koeffisienten var observert for statiner ( $\kappa$ : 0,550) med moderat overensstemmelse og høyest for klopido­grel ( $\kappa$ : 0,840) med nesten perfekt overensstemmelse. Når det gjelder validitet, viste de fleste legemiddelklasser en sensitivitet eller spesifisitet nærmere, eller over, 80 %. Sensitiviteten var lavest for tiazider (66,7 %) og høyest for kolesterolsenkende legemidler (97,3 %).

Spesifisiteten var lavest for antihypertensiva (62,1 %) og høyest for klopido­grel (99,8 %). PPV var lavest for betablokkere, mens NPV var lavest for statiner, ASA og platehemmere. Alle andre legemiddelklasser hadde høye prediktive verdier. Differansen mellom  $p_{\text{pos}}$  og  $p_{\text{neg}}$  varierte mellom -0,180 til 0,149 og var relativt liten for alle legemiddelklassene.

Resultatene fra sensitivitetsanalysen (se appendiks 8.3) viste at  $p_0$  ble høyere med lengre uthentingsperiode (12 måneder), mens kappa-koeffisienter ble lavere for begge de alternative tidsvinduene. Alle legemiddelklasser utenom betablokkere hadde høyest nivå av overensstemmelse i et 6 måneders tidsvindu, altså hovedanalysen. Det var flere legemiddelklasser som nådde nesten perfekt overensstemmelse i dette tidsvinduet sammenlignet med de andre. Validitetsmålene viste at sensitiviteten ble lavere og spesifisiteten høyere med lengre uthentingsperiode. Forandringer i sensitivitet og spesifisitet mellom de ulike tidsvinduene var derimot små, da de fleste endringer var under 2-3 prosentpoeng. Eneste unntak var for platehemmere, der spesifisiteten ble betydelig høyere med lenger uthentingsperiode. De prediktive verdiene viste at PPV ble høyere og NPV ble lavere med lengre tidsvindu. For de separate indeksene  $p_{\text{pos}}$  og  $p_{\text{neg}}$  viste et 6 måneders



tidsvindu å gi mindre differanser sammenlignet med de andre tidsvinduene. Alle differanser mellom  $p_{\text{pos}}$  og  $p_{\text{neg}}$  var derimot små for alle tidsvinduene.



**Figur 9** Prevalens av henholdsvis selvrapportert legemiddelbruk og uthentinger fra Reseptregisteret for et 6 måneders tidsvindu (N = 1483).

**Tabell 7** Overensstemmelse mellom selvrappert legemiddelbruk og legemiddeluthenting fra Reseptregisteret (6-måneders fiksert tidsvindu med over 90 DDD (eller 45 DDD for betablokkere)) for totalpopulasjonen (N = 1483).

Legemidler	P <sub>0</sub> (N (%))	κ (95 % KI)	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	PPV	NPV	P <sub>pos</sub>	P <sub>neg</sub>	P <sub>pos</sub> - P <sub>neg</sub>
ACE-hemmere	1415 (95,4)	0,814 (0,771-0,857)	80,7	98,0	0,878	0,966	0,841	0,973	-0,132
AT2-blokkere	1387 (93,5)	0,825 (0,792-0,858)	78,8	99,0	0,966	0,927	0,868	0,957	-0,089
Betablokkere	1160 (78,2)	0,553 (0,510-0,596)	81,5	76,3	0,670	0,875	0,735	0,815	-0,080
Kalsiumantagonister	1407 (94,9)	0,821 (0,782-0,860)	77,6	98,9	0,944	0,948	0,852	0,969	-0,117
Tiazider	1395 (94,1)	0,757 (0,710-0,804)	66,7	99,6	0,971	0,937	0,790	0,965	-0,175
Loop diuretika	1439 (97,0)	0,788 (0,727-0,849)	76,3	98,8	0,849	0,980	0,804	0,984	-0,180
Kaliumsparende diuretika	1471 (99,2)	0,710 (0,553-0,867)	83,3	99,4	0,965	0,943	0,852	0,969	-0,117
Diuretika	1359 (91,6)	0,769 (0,730-0,808)	81,0	95,0	0,838	0,940	0,823	0,945	-0,122
Antihypertensiva	1217 (82,1)	0,612 (0,571-0,653)	96,2	62,1	0,782	0,920	0,863	0,741	0,122
Statiner	1168 (78,8)	0,550 (0,507-0,593)	80,4	75,9	0,855	0,686	0,829	0,721	0,108
Kolesterolsenkende	1264 (85,2)	0,648 (0,608-0,689)	97,3	62,7	0,830	0,926	0,896	0,747	0,149
ASA	1291 (87,1)	0,692 (0,653-0,731)	85,6	91,2	0,966	0,684	0,908	0,782	0,126
Klopidogrel	1461 (98,5)	0,840 (0,773-0,907)	76,3	99,8	0,953	0,987	0,847	0,992	-0,145
Platehemmere	1294 (87,3)	0,687 (0,646-0,728)	86,0	91,5	0,970	0,669	0,911	0,773	0,138

**Forkortelser:** ACE, angiotensin-konverterende enzym; ASA, acetylsalisylsyre; AT2, angiotensin-2; κ, Cohens kappa; KI, konfidensintervall; N, antall deltakere; NPV, negativ prediktiv verdi; P<sub>0</sub>, ujustert overensstemmelse; p<sub>neg</sub>, proporsjonale negative overensstemmelser; p<sub>pos</sub>, proporsjonale positive overensstemmelser; PPV, positiv prediktiv verdi.

#### 4.4 Faktorer assosiert med uoverensstemmelser

Binær logistisk regresjon viste at flere kovariater var assosiert med uoverensstemmelser mellom selvrapportert legemiddelbruk og Reseptregisteret (Tabell 8). Ingen kovariater var assosiert med uoverensstemmelser blant alle legemiddelklassene. Analysen for antihypertensiva viste at videregående utdanning (OR 1,73, 95 % KI 1,13 – 2,67) sammenlignet med universitetsutdanning var assosiert med en høyere uoverensstemmelse, mens høyere kroppsmasseindeks (BMI) (OR 0,94, 95 % KI 0,89 – 0,98) og å bo med ektefelle eller samboer (OR 0,57, 95 % KI 0,35 – 0,92) var assosiert med en lavere uoverensstemmelse. Analysen for kolesterolsenkende legemidler viste at høyere alder (OR 1,05, 95 % KI 1,02 – 1,07), samt grunnskoleutdanning (OR 1,83, 95 % KI 1,10 – 3,03) og videregående utdanning (OR 1,62, 95 % KI 1,00 – 2,62) sammenlignet med universitetsutdanning var assosiert med en høyere uoverensstemmelse. Når det gjelder platehemmere, var ingen kovariater signifikant assosiert med uoverensstemmelser.

Ingen av kovariatene var sterkt korrelerte med hverandre (se appendiks 8.4). Distribusjonen av overensstemmelser og uoverensstemmelser for de ulike kategoriske kovariatene er vist i appendiks 8.5.

**Tabell 8** Odds ratioer (med 95% KI) for faktorer assosiert med uoverensstemmelser mellom selvrappert legemiddelbruk og Reseptregisteret (N=926<sup>a</sup>).

	Antihypertensiva			Kolesterolsenkende			Platehemmere		
	OR	P-verdi	95 % KI	OR	P-verdi	95 % KI	OR	P-verdi	95 % KI
<b>Alder</b>	1,015	0,149	(0,995-1,035)	<b>1,048</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>(1,024-1,072)</b>	1,020	0,147	(0,993-1,048)
<b>Kjønn</b>	<i>0,641</i>	<i>0,063</i>	<i>(0,401-1,025)</i>	0,845	0,510	(0,512-1,394)	0,600	0,130	(0,310-1,162)
<b>BMI</b>	<b>0,935</b>	<b>0,005</b>	<b>(0,893-0,980)</b>	1,016	0,509	(0,970-1,064)	1,006	0,838	(0,949-1,067)
<b>Helsesituasjon</b>									
God <sup>a</sup>	Ref.	-	-	-	-	-	-	-	-
Verken god eller dårlig	0,769	0,197	(0,516-1,146)	0,939	0,766	(0,621-1,421)	0,665	0,143	(0,385-1,147)
Dårlig	0,947	0,883	(0,463-1,940)	1,002	0,997	(0,457-2,196)	1,080	0,872	(0,422-2,762)
<b>Hukommelse</b>	1,185	0,366	(0,820-1,711)	1,035	0,861	(0,703-1,525)	0,947	0,828	(0,582-1,542)
<b>Kardiovaskulær komorbiditet</b>	<i>0,687</i>	<i>0,066</i>	<i>(0,461-1,025)</i>	0,849	0,467	(0,546-1,320)	0,668	0,131	(0,395-1,128)
<b>Helsetjenester</b>									
Konsultasjoner hos lege	0,994	0,850	(0,938-1,054)	0,959	0,218	(0,897-1,025)	0,995	0,902	(0,917-1,080)
Konsultasjoner i apotek	1,030	0,119	(0,992-1,070)	0,998	0,940	(0,945-1,053)	0,964	0,371	(0,890-1,044)
<b>Utdanning</b>									
Høyskole / Universitet <sup>b</sup>	Ref.	-	-	-	-	-	-	-	-
Videregående	<b>1,734</b>	<b>0,012</b>	<b>(1,128-2,665)</b>	<b>1,621</b>	<b>0,050</b>	<b>(1,001-2,624)</b>	1,106	0,731	(0,622-1,968)
Grunnskole	1,185	0,498	(0,725-1,936)	<b>1,828</b>	<b>0,019</b>	<b>(1,103-3,030)</b>	0,937	0,843	(0,494-1,780)
<b>Inntekt</b>									
751000 – over 1 million kr <sup>b</sup>	Ref.	-	-	-	-	-	-	-	-
351 – 750 000 kr	0,783	0,293	(0,497-1,235)	1,045	0,863	(0,635-1,718)	0,977	0,942	(0,529-1,806)
0 - 350 000 kr	0,594	0,160	(0,287-1,228)	0,661	0,291	(0,306-1,427)	1,278	0,603	(0,507-3,224)
<b>Bo med ektefelle / samboer</b>	<b>0,571</b>	<b>0,022</b>	<b>(0,354-0,921)</b>	1,250	0,416	(0,730-2,139)	0,824	0,551	(0,437-1,555)
<b>Fysisk aktivitet</b>									
Fritidsidrett <sup>b,c</sup>	Ref.	-	-	-	-	-	-	-	-
Gå eller sykle ≥ 4 timer pr. uke	1,172	0,492	(0,746-1,841)	1,007	0,976	(0,629-1,613)	0,927	0,794	(0,523-1,641)
Stillesittende aktivitet	1,531	0,148	(0,859-2,729)	0,945	0,859	(0,510-1,752)	0,841	0,664	(0,384-1,841)

**Merknader:** Signifikante verdier ( $p \leq 0,05$ ) er markert i fet skrift og nær signifikante ( $p \leq 0,10$ ) er markert i kursiv.

**Forkortelser:** BMI, kroppsmasseindeks; KI, konfidensintervall; N, antall deltakere; OR, odds ratio; P-verdi, signifikansverdi.

<sup>a</sup> Antall deltakere med manglende data var 557, <sup>b</sup> referanse kategori, <sup>c</sup> tung hagearbeid, hard trening ≥ 4 timer pr. uke.



## 5 Diskusjon

Legemidler mot kroniske sykdommer som koronarsykdom brukes ofte daglig. Siden vår studiepopulasjon inkluderte deltakere med koronarsykdom, forventer vi en høy prevalens av legemiddelbruk og høy validitet av selvrapporterte kardiovaskulære legemidler. Vår studie viste en høy prevalens av legemiddelbruk, og god reliabilitet og validitet for de fleste selvrapporterte kardiovaskulære legemidler. Reliabilitetsmålingen viste en moderat overensstemmelse mellom forhåndsdefinerte svaralternativer og legemidler listet opp i fritekst, og moderat til nesten perfekt overensstemmelse mellom selvrapportert legemiddelbruk og Reseptregisteret. Validiteten av selvrapportert legemiddelbruk var høy med en sensitivitet og spesifisitet nærmere, eller over, 80 %. Det samme gjaldt ikke for resultater mellom forhåndsdefinerte svaralternativer og legemidler listet opp i fritekst. Faktorer assosiert med nivået av uoverensstemmelser mellom selvrapportert legemiddelbruk og Reseptregisteret var alder, BMI, utdanning og å bo med ektefelle eller samboer.

### 5.1 Validering av forhåndsdefinerte svaralternativer mot fritekst

Kappa-koeffisienter for analysene mellom forhåndsdefinerte svaralternativer og legemidler listet opp i fritekst var lavere enn forventet. Det er normalt forventet høy overensstemmelse ved en intern sammenligning av et spørreskjema, men i dette tilfellet observerte vi moderat overensstemmelse. Årsaker til en moderat overensstemmelse kan komme av at deltakere ikke ønsket å repetere legemiddelbruken i flere spørsmål, og at deltakere husket indikasjonen men ikke navn på legemidlet eller motsatt. Når en deltaker har rapportert bruk av et legemiddel i ett spørsmål, kan vedkommende tenke at det er unødvendig å liste opp legemidlet igjen i det neste spørsmålet om legemiddelbruk. At en deltaker kun husket indikasjonen (for eksempel legemidler mot høyt blodtrykk), men ikke navn på legemidlet (for eksempel Candersartan) kan ha medført at deltakerne kun svarte på de forhåndsdefinerte svaralternativer og ikke fritekst. Legemidler listet opp i fritekst kan dermed mangle informasjon om legemiddelbruk sammenlignet med forhåndsdefinerte svaralternativer. Den motsatte situasjonen, der deltakere husket navn men ikke indikasjonen, kan ha ført til at forhåndsavkryssede alternativer mangler informasjon sammenlignet med legemidler listet opp i fritekst.

En masteroppgave av Fouad undersøkte reliabiliteten av selvrapporterte anti-osteoporose legemidler i Tromsø 6 og fant en betydelig overensstemmelse ( $\kappa$ : 0,75) (105). Sammenlignet med denne studien viste vår studie en mye lavere overensstemmelse ( $\kappa$ : 0,440–0,546), noe som kan skyldes at vi undersøkte andre legemiddelklasser og pasientgrupper. Fouads studie var begrenset til studiedeltakere med osteoporose som brukte anti-osteoporoselegemidler, mens vår studie var begrenset til studiedeltakere med koronarsykdom som brukte kardiovaskulære legemidler. Siden vi undersøkte en annen pasientgruppe og andre legemiddelklasser, var det forventet å få ulike resultater. Variasjon i reliabilitet mellom ulike pasientgrupper kan skyldes at deltakere har ulike studiekarakteristika og ulik evne til å oppfatte spørsmål (106). Når det gjelder legemiddelklasser, har flere studier vist at reliabiliteten og validiteten varierer med ulike legemiddelklasser, som for eksempel mellom kardiovaskulære legemidler (ATC kode C) og legemidler mot bensykdommer (ATC kode M05) (67, 83). Legemidler som brukes mot bensykdommer, som for eksempel osteoporose, kan ha en annen administrasjonsform og doseringsregime sammenlignet med kardiovaskulære legemidler. Et annet problem som kan ha medført lavere kappa-koeffisienter i vår studie sammenlignet med Fouads studie, er at våre resultater til en viss grad er påvirket av kappa-paradokser. De høye kappa-koeffisientene i Fouads studie kan ha kommet av at paradokser ikke var tilstede. Det var ikke mulig å undersøke dette siden paradokser verken var håndtert eller diskutert i Fouads studie.

Studien vår viste synlige kappa-paradokser for resultatene av diuretika og kolesterolsenkende legemidler. Dersom vi sammenligner overensstemmelsen for antihypertensiva med kolesterolsenkende legemidler, har begge en  $p_0$  på 77,2 %, men kappa-koeffisienten for kolesterolsenkende legemidler er lavere enn for antihypertensiva. Det samme gjelder for diuretika og ASA, der det til tross for relativ lik  $p_0$  likevel resulterer i en lavere kappa-koeffisient for diuretika. Korreksjonsprosessen hvor en justerer for tilfeldig overensstemmelse kan ha vært årsak til noe av reduksjonen, men det kan også ha vært på grunn av kappa-paradokser som konverterer en høy  $p_0$  til en lavere kappa-koeffisient. Paradoksene kan observeres gjennom å se på differansen mellom  $p_{\text{pos}}$  og  $p_{\text{neg}}$ , som viser at differansen er størst for kolesterolsenkende legemidler (0,286) og diuretika (-0,306). For kolesterolsenkende legemidler skyldes dette mangel på identifikasjon av ikke-legemiddelbrukere, mens det for diuretika skyldes mangel på identifikasjon av legemiddelbrukere. En skjevfordeling mellom brukere og ikke-brukere er dermed årsak til paradoksene. En studie av Guénette et al. viste i



likhet med vår studie at kappa-koeffisientene var påvirket av fordelingen mellom brukere og ikke-brukere (95). Studien viste en tendens til lavere  $p_{\text{pos}}$  enn  $p_{\text{neg}}$  og en suboptimal overensstemmelse kom av mangel på identifikasjon av non-adherente deltakere. Definisjonen av  $p_{\text{pos}}$  i denne studien var non-adherent overensstemmelse, mens  $p_{\text{neg}}$  var adherent overensstemmelse. Selv om definisjonen av  $p_{\text{pos}}$  og  $p_{\text{neg}}$  i denne studien var ulik vår, var prinsippet for håndtering av paradoksene det samme.

Den interne valideringen ble utført ved å sammenligne forhåndsdefinerte svaralternativer mot legemidler listet opp i fritekst som gullstandard. Validitetsmålene indikerte en høy sensitivitet og lav spesifisitet for alle legemiddelklasser utenom diuretika. Spørsmålet med forhåndsdefinerte svaralternativer var dermed god til å identifisere legemiddelbrukere, men ikke like god til å identifisere ikke-brukere ved bruk av fritekst-spørsmålet som gullstandard. For diuretika, var spørsmålet derimot bedre til å identifisere ikke-brukere enn brukere. De prediktive verdiene indikerte at ni av ti deltakere som rapporterte ikke-bruk av diuretika faktisk var ikke-brukere, mens kun halvparten av deltakerne som rapporterte bruk av diuretika faktisk var brukere.

En masteroppgave av Ntiamoah viste en sensitivitet på 55 % og spesifisitet på 98 % når forhåndsdefinerte svaralternativer ble validert mot legemidler listet opp i fritekst for anti-osteoporoselegemidler i Tromsø 6 (107). Sammenlignet med denne studien, viste våre resultater en høyere sensitivitet (65,6–99,0 %), men lavere spesifisitet (39,6–84,7 %). Årsaken til en høyere sensitivitet i vår studie kan komme av at de forhåndsdefinerte svaralternativene i stor grad identifiserer de samme kardiovaskulære legemidlene som de listet opp i fritekst, i motsetning til Ntiamoahs studie hvor de forhåndsdefinerte svaralternativene i større grad identifiserer bisfosfonater og ikke andre anti-osteoporose legemidler som er rapportert i fritekst. En lavere spesifisitet i vår studie kan komme av at vår studiepopulasjon var begrenset til deltakere med koronarsykdom, i motsetning til Ntiamoahs studie som hadde en mer generell studiepopulasjon (alle deltakere i Tromsø 6). En studiepopulasjon med koronarsykdom har en mindre andel ikke-brukere og er dermed mer sensitiv til antall falske positive, noe som kan gi lavere spesifisitet. For en mer generell studiepopulasjon, er andel ikke-brukere derimot mye høyere og en må ha et relativt høyt antall av falske positive for at spesifisiteten skal bli lav.

Resultatene fra den interne sammenligningen mellom spørsmål med forhåndsdefinerte svaralternativer og legemidler listet opp i fritekst indikerer at det ikke holder å kun bruke ett spørsmål for å definere legemiddelbruk fra Tromsø 7. Å kun bruke ett spørsmål vil sannsynligvis lede til dårlig reliabilitet og validitet av selvrapportert informasjon. Det er dermed viktig å bruke begge spørsmålene for å innhente nok informasjon om legemiddelbruk.

## **5.2 Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret**

Prevalensen av selvrapporterte kardiovaskulære legemidler i denne studien var høy, noe som var forventet i denne studiepopulasjonen. Det var fra 67 til 76 % av deltakerne som rapporterte bruk av antihypertensiva, kolesterolsenkende legemidler eller platehemmere. Sammenlignet med andre valideringsstudier viste vår studie en høyere prevalens av legemiddelbruk (68, 79, 93). En høyere prevalens i vår studie skyldes trolig at vi spesifiserte studiepopulasjonen til deltakere med koronarsykdom. De andre studiene var ikke begrenset til deltakere med koronarsykdom eller lignende sykdommer. En studie av Bhaskara et al. (108) validerte kolesterolsenkende legemidler i en aterosklerotisk risikogruppe og fant, i likhet med vår studie, en relativt høy prevalens av kolesterolsenkende legemidler med 62 %. En annen tverrsnittstudie av Kotseva et al. (3), der pasienter under 80 år med koronarsykdom ble inkludert, var prevalensen av legemiddelbruk 95 % for antihypertensiva, 84 % for kolesterolsenkende legemidler og 93 % for platehemmere. Alle prevalensestimaterne i denne studien var høyere sammenlignet med vår studie. Årsaken til en høyere prevalens kan komme av at de spesifiserte et tidsintervall for identifikasjon av koronararteriehendelser (fra  $\geq 6$  måneder til  $< 2$  år før intervjudato). Deltakere med koronarsykdom i vår studie var derimot ikke begrenset til et spesifikt tidsintervall, noe som betyr at en deltaker kan ha hatt et hjerteinfarkt for mange år siden. En deltaker som har hatt et hjerteinfarkt for over 10 år siden vil muligens bruke færre legemidler enn en deltaker som nylig har hatt et hjerteinfarkt.

Legemidler som tas daglig er ofte lettere å huske og dermed mer korrekt rapportert (87, 109). Siden vi i vår studie undersøkte legemidler brukt daglig mot kroniske sykdommer, forventet vi relativt høye kappa-koeffisienter. Kappa-koeffisientene fra vår studie ( $\kappa$ : 0,550-0,840) var sammenlignbare med enkelte studier (76, 83), men lavere enn det som er rapportert av mange

andre studier (71, 72, 79, 88, 91). En av studiene som viste lignende resultater, var studien av Richardson et al (83). Denne studien viste relativt like kappa-koeffisienter for legemiddelklassene diuretika, kalsiumkanalblokkere, ACE-hemmere og antitrombotika ( $\kappa$ : 0,73-0,78). Definisjonen av en bruker i registeret var her definert som  $\geq 3$  uthentinger innen en 6 måneders periode og  $\geq 1$  uthenting den siste måneden. En slik definisjonen er ulik vår definisjon, som er basert på antall DDD, men formålet med å hente ut deltakere som hadde brukt legemidlene relativt daglig var det samme. En studie som derimot viste høyere kappa-koeffisienter enn vår studie, var en studie av Hafferty et al (79). Her viste kappa-koeffisientene opptil nesten perfekt overensstemmelse for antihypertensiva ( $\kappa$ : 0,90), kolesterolsenkende legemidler ( $\kappa$ : 0,95) og ASA ( $\kappa$ : 0,84) ved et 6 måneders tidsvindu. Årsaken til lavere kappa-koeffisienter i vår studie, til tross for at lignende informasjonskilder og tidsvinduer var brukt, kan komme av at informasjonskildenes data i seg selv varierer fra land til land og at definisjonen av en legemiddelbruker varierer mellom studie til studie. Det er dermed forventet ulike kappa-koeffisienter i ulike studier, siden alle studiene har ulik studiepopulasjon og studiedesign. Faktorer som kan ha ført til lavere kappa-koeffisienter i vår studie er at definisjonen av en legemiddelbruker er ulik mellom de to informasjonskildene, dårlig etterlevelse til legemiddelregimene og recall bias som fører til at deltakere husker feil ved selvrapporing. Definisjonen av en bruker ved selvrapporing er basert på en bestemt dato uavhengig av uthentingsdatoen, mens det ved Reseptregisteret er basert på uthentingsdatoen og antall definerte døgndoser (DDD).

En legemiddelklasse som skilte seg ut med en lavere overensstemmelse enn resten var betablokkere ( $\kappa$ : 0,550). Lav overensstemmelse her kan trolig skyldes hvordan vi definerte en bruker i Reseptregisteret. Deltakere som brukte lavere doser enn den definerte døgndosen (DDD), eller som var midlertidige eller behovsbrukere kan ha hentet en mengde legemiddel som var for liten til å oppfylle kriteriet for DDD. Observasjonen av at betablokkere hadde høyest andel falske positive brukere, tyder på det (se appendiks 8.7). Det var dermed flere deltakere som rapporterte bruk av legemidlet i spørreskjemaet, men som ikke ble definert som bruker ifølge Reseptregisteret. En finsk studie av Haapea et al. (73) viste i likhet med vår studie et lignende problem for betablokkere. Kappa-koeffisienten for betablokkere i deres studie var på 0,55 og årsaken til en lavere verdi kom trolig av en overrapportering. Det var flere deltakere som selvrapporterte legemidlet, men som ikke hadde data for uthenting av legemidlet i registeret. Ifølge Haapea kunne en overrapportering skyldes definisjonen og

tidsvindu for kobling av selvrapportert data til registerdata, eller at betablokkere var for billige til å ha rett til refusjon og dermed ikke kom fram i registerdataene (73). At betablokkere ikke hadde rett til refusjon, var ikke et problem i vår studie, siden det norske Reseptregisteret inkluderer alle resepter både med og uten refusjon. Problemet med tidsvindu og definisjon for legemiddelbruk var derimot likt med vår studie.

Problemer med kappa-paradokser var sannsynligvis et mindre problem, siden differansen mellom  $p_{\text{pos}}$  og  $p_{\text{neg}}$  var relativt liten. De største differansene mellom  $p_{\text{pos}}$  og  $p_{\text{neg}}$  var observert for legemiddelklassene med en lav prevalens av bruk, som for eksempel klopidogrel med en prevalens på 4,3 %, loop diuretika på 7,1 % og tiazider på 11,5 %. En lav prevalens er i seg selv et problem, da det kan medføre en ubalanse i de marginale totalene. Ved en ubalanse i de marginale totalene, vil det som tidligere nevnt, kunne resultere i lavere kappa-koeffisienter.

Validitetsmålingene viste tilfredsstillende resultater for de fleste legemiddelklassene. Alle legemiddelklasser utenom tiazider, antihypertensiva og kolesterolsenkende legemidler hadde en sensitivitet og spesifisitet nærmere eller over 80 %. Det indikerer at selvrapportert bruk av de fleste legemiddelklasser blant koronarpasienter er valid sammenlignet med Reseptregisteret. Spørreskjemaet var dermed god til å identifisere både legemiddelbrukere og ikke-brukere generelt, men dårligere til å identifisere brukere av tiazider, og til å identifisere ikke-brukere av antihypertensiva og kolesterolsenkende legemidler.

Det er flere faktorer som kan ha ført til en lavere sensitivitet eller spesifisitet for tiazider, antihypertensiva og kolesterolsenkende legemidler. Tiazider sin lave sensitivitet (66,7 %) kan komme av at deltakerne hadde byttet til et annet legemiddel eller overrapporterte legemiddelbruken som følge av social desirability bias. Dersom en deltaker byttet til et annet legemiddel før spørreskjemaet var utfyllt, kan de ha risikert å skrive feil navn i fritekstspørsmålet. Et eksempel er en deltaker som tidligere har brukt et preparat uten tiazider (Atacand), men som skiftet til et kombinasjonspreparat med tiazider (eksempel Atacand Plus) i etterkant. En slik deltaker kan ende opp med å skrive Atacand istedenfor Atacand Plus ved rapportering av legemiddelbruk i spørreskjemaet, noe som bare tilsvarer bruk av en angiotensin-II-reseptorblokker (AT2-blokker). I Reseptregisteret vil det derimot vises uthenting av en AT2-blokker og et tiazid. Dette kan forklare hvorfor vi har mange falske negative brukere av tiazider. En social desirability bias er en form for responsbias, der

deltakere har en tendens til å svare på spørsmålene på en måte som andre vil se positivt på (95). Det vil i dette tilfellet si at deltakere rapporterer bruk av legemidlet selv om de faktisk ikke bruker det. At antihypertensiva og kolesterolsenkende legemidler hadde en lav spesifisitet (62,1-62,7 %), kan komme av at de inkluderte flere underklasser av legemidler. Når flere underklasser av legemidler med noe lavere spesifisitet blir lagt sammen til én stor legemiddelklasse, vil antall falske positive bli mye høyere. Alle falske positive fra hver og en underklasse blir da omgjort til ett stort tall for falske positive i den endelige legemiddelklassen, noe som kan medføre at spesifisiteten blir betydelig lavere.

En studie av Dolja-Gore et al. (71) validerte selvrapporert legemiddelbruk med registerdata for et 6 måneders tidsvindu, og viste høyere sensitivitet og spesifisitet for tiazider, AT2-blokkere, betablokkere og statiner sammenlignet med vår studie. Her var sensitiviteten fra 80 til 89 % og spesifisiteten fra 98,5 til 99 % (71). Studien av Hafferty et al. (79) viste også høyere sensitivitet og spesifisitet for antihypertensiva, kolesterolsenkende legemidler og ASA for et 6 måneders tidsvindu enn vår studie. At vår studie viste lavere sensitivitet og spesifisitet for både de mindre og større legemiddelklassene kan komme av at vi hadde ulik definisjon på en legemiddelbruker fra Reseptregisteret og at vi fokuserte på deltakere med koronarsykdom. Andre metodologiske problemer som rekkefølgen og formuleringen av spørsmålene stilt i spørreskjemaet kan også ha påvirket validiteten. Formuleringen av spørsmålene stilt i vårt spørreskjema vil trolig være annerledes enn spørsmålene stilt i de andre studienes spørreskjemaer. Dersom de andre studiene inkluderte flere legemiddelspesifikke spørsmål, kan dette ha økt recallnøyaktigheten og dermed gitt bedre validitet (110).

### **5.3 Faktorer assosiert med uoverensstemmelser**

Funn i studien viste at utdanning, å bo med ektefelle eller samboer, alder og BMI var signifikant assosiert med graden av uoverensstemmelser mellom selvrapporert legemiddelbruk og Reseptregisteret. En lavere utdanning (grunnskole eller videregående) var assosiert med en høyere odds for uoverensstemmelser sammenlignet med høyere utdanning (høyskole eller universitet), men ikke gjennomgående for alle tre legemiddelklassene. En slik assosiasjon var forventet siden deltakere med lavere utdanning antas å ha mindre kunnskap om legemidlene sine, noe som kan ha en negativ påvirkning på etterlevelsen av legemidler.

Ved en dårlig etterlevelse av legemiddelregimene, vil deltakerne trolig rapportere legemiddelbruken annerledes, noe som kan resultere i flere uoverensstemmelser sammenlignet med Reseptregisteret. En prospektiv kohortstudie undersøkte effekten av ulike utdanningsnivåer på selvrapportert etterlevelse av et antihypertensivt legemiddelregime (111). Her var både videregående og grunnskoleutdanning assosiert med en dårligere etterlevelse av antihypertensiva sammenlignet med høyere utdanninger. Selv om etterlevelse i prinsippet er noe annerledes enn en uoverensstemmelse, antyder det likevel at en deltaker rapporterer bruk av antihypertensiva dårligere når utdanningsnivået blir lavere. Når det gjelder kolesterolsenkende legemidler, viste en studie av Bhaskara et al. (108) at overensstemmelsen var dårligere ved lavere utdanning. Personer med grunnskoleutdanning var mindre sannsynlig til å rapporterte bruk av kolesterolsenkende legemidler korrekt sammenlignet med de med høyere utdanning (108). Andre valideringsstudier har også vist lik trend for andre legemiddelklasser enn kardiovaskulære legemidler. Studiene har vist en trend der lavere utdanningsnivå er assosiert med mer uoverensstemmelser for legemidler som antidepressiva, antiepileptika og bisfosfonater (73, 86).

Å bo med ektefelle eller samboer var assosiert med en lavere odds for uoverensstemmelser for antihypertensiva. Dette stemte med våre forventninger, siden det å ha en samboer indikerer at en annen person i huset kan hjelpe deltakerne med å huske hvilke legemidler de bruker og hvordan de tar dem. En studie av Caskie et al. (73) undersøkte overensstemmelsen mellom selvrapporterte legemidler og legemidler rapportert i et register, og viste lignende resultater. Studien viste at deltakere som var gift hadde mindre sannsynlighet for å utelate å rapportere et legemiddel som var registrert i registeret.

Høyere alder var assosiert med en høyere odds for uoverensstemmelser for kolesterolsenkende legemidler. En odds ratio (OR) på 1,05 indikerte en fem prosentpoeng økning i OR per ett år økning i alder. Ved en 10-årsøkning i alder antyder dette en OR på 1,50, som kan kalles en sterk assosiasjon. En slik assosiasjon kan skyldes at man ved høyere alder husker dårligere og blir mer skeptiske til å bruke statiner, noe som kan medføre til en dårligere etterlevelse av legemiddelregimene og derved flere uoverensstemmelser. En eldre person har ofte dårligere hukommelse sammenlignet med en yngre person, noe som kan føre til at de glemmer å rapportere bruk av legemidlet (112). At deltakere blir mer skeptiske, kan relateres til de generelle retningslinjer i dag, som sier at behandling med statiner hos eldre

personer (over 75 år) krever spesielle avveininger i forhold til nytte og risiko (40). Nyttens av å bruke statiner kan ofte være lavere enn den risikoen de opplever ved en høyere alder. Risikoen for alvorlige bivirkninger som rabdomyolyse er ofte høyere hos de over 75 år som følge av polyfarmasi og legemiddelinteraksjoner, nedsatt legemiddelmetabolisme, lavere muskelmasse og mer skjørhet, tidligere operasjoner, og andre multisystem sykdommer (40). Da det er mange risikofaktorer som øker hyppigheten av bivirkninger ved statinbruk ved høyere alder, vil etterlevelsen sannsynligvis være dårligere. Etterlevelsen vil ha en betydning for overensstemmelsen mellom selvrappotering og Reseptregisteret, siden bruksdefinisjonen i Reseptregisteret avhenger av at deltakerne etterlever legemiddelregimene. At vi kun fant en signifikant assosiasjon for kolesterolsenkende legemidler, men ikke antihypertensiva og platehemmere, som i utgangspunktet viste lik trend, kan skyldes et styrkeproblem. Studien av Bhaskara et al., viste at en høyere alder var assosiert med en dårligere overensstemmelse for kolesterolsenkende legemidler (108). Personer i alderen 76 år og oppover hadde en 26 % mindre sannsynlighet for å rapportere legemiddelbruken korrekt sammenlignet med de i alderen 66 til 71 år.

En høyere BMI var assosiert med en lavere odds for uoverensstemmelser for antihypertensiva. Her viste hver enhet økning i BMI til å være assosiert med en seks prosentpoeng reduksjon i OR. Denne assosiasjonen var uforventet og det er uklart hva som kan være årsaken til resultatet. Personlig ville vi forventet at en høyere BMI var assosiert med en høyere odds for uoverensstemmelser. De med høyere BMI har ofte dårligere helse og er ofte mer utsatt for andre sykdommer som diabetes mellitus type II, hypertensjon og andre hjerte- og karsykdommer (113). Desto flere sykdommer en har, desto flere legemidler må en ofte bruke. Polyfarmasi er vist til å være relatert til en dårligere etterlevelse og svekket kognitiv funksjon (114, 115). Dårlig etterlevelse til legemiddelregimene og svekket hukommelse vil sannsynligvis føre til flere uoverensstemmelser mellom selvrappotering og Reseptregisteret. At vi i dette tilfellet fant det motsatte av det vi forventet, kan komme av at vi utførte multiple tester som medførte til en større risiko for å begå en type 1-feil (se 5.4.9 Multippel testing). Assosiasjonen som vi fant for BMI kan dermed være en type 1-feil, som vil si en signifikant assosiasjon som egentlig ikke finnes.

Vår studie viste ingen signifikante assosiasjoner for kjønn, familieinntekt, helse og komorbiditet, noe som har blitt funnet i andre studier (72, 79, 83, 94). Det kan skyldes at vi

utførte en annen type regresjonsanalyse, hadde manglende data og ikke-kontrollerte konfunderende variabler. Manglende data medførte en redusert studiepopulasjon, og kan ha resultert i redusert styrke og bias i studien (se 5.4.5 Manglende data). Redusert styrke indikerer at det er større sannsynlighet for å utføre en type 2-feil, som betyr at en feilaktig beholder en nullhypotese som ikke er korrekt. Det blir dermed vanskeligere å finne signifikante assosiasjoner. At vi muligens lot vær å inkludere variabler som kunne være konfundere, kan ha introdusert bias i studien (se 5.4.8 Kovariater og konfunderende faktorer).

## 5.4 Metodediskusjon

### 5.4.1 Kappastatistikk og paradokser

Kappastatistikk ble brukt for å måle reliabiliteten mellom informasjonskildene. Dette er en metode som er sensitiv for bias og prevalens, og kan medføre paradokser i resultatene. Paradoksene vil resultere i at reliabiliteten mellom informasjonskildene blir dårligere, da kappa-koeffisientene blir lavere. Vi håndterte dette ved å rapportere to separate indekser,  $p_{pos}$  og  $p_{neg}$ , som også er rapportert av andre studier (73, 95). Indeksene sier noe om hvor problemet med paradokser ligger og hva det skyldes. Det er omdiskutert om andre alternative metoder bør brukes for å håndtere eller unngå paradokser. Noen eksempler er prevalens- og biasjustert kappa (PABAK), AC1-indeks, B-statistikk eller BP-koeffisient (116). PABAK er et mål som i teorien skal justere for bias og prevalens, men har blitt omtalt som noe misvisende siden formelen på  $2p_0 - 1$  kun sier noe om den ideelle situasjonen der ingen prevalens eller bias effekter er tilstede og ikke noe om den reelle situasjonen der variasjoner i prevalens er vanlig (116, 117). AC1-indeks og B-statistikk har vist noe bedre resultater under ulike scenarioer, men er mer kompleks og er ikke tilgjengelig i statistiske programvarer (64, 116). Det finnes ingen fasit på hvilken metode som er best, da alle metoder har sine fordeler og ulemper. Vi valgte å bruke kappastatistikk til tross for ulempene, siden dette er metoden som er mest brukt.

### 5.4.2 Tidsvinduer og sensitivitetsanalyse

Vi undersøkte tre ulike tidsvinduer for å inkludere både insidente og prevalente legemiddelbrukere. De fikserte tidsvinduene var basert på reglementet om utlevering av maksimalt 3 måneders forbruk av gangen for refusjonsresepter i Norge. ASA som blir



forskrevet på hvit resept faller ikke under denne kategorien. Deltakere som brukte ASA kan dermed ha hentet ut for mer enn 3 måneders forbruk av gangen. De kortere tidsvindue kan dermed ha unngått å fange opp deltakere som hentet ut legemidlet for en stund tilbake i tid. Vi antar at dette var et mindre problem, da kun 47 ASA-brukere hadde hentet ut mer enn 100 tabletter av gangen i løpet av en ettårsperiode. Deltakere vil normalt hente ut ASA sammen med sine andre medisiner som de kun får for 3 måneders forbruk av gangen.

Sensitivitetsanalysen med 3 og 12 måneders tidsvindu viste dårligere resultater enn hovedanalysen med et 6 måneders tidsvindu. Alle kappa-koeffisientene var generelt høyere og differansen mellom  $p_{pos}$  og  $p_{neg}$  mindre ved bruk av et 6 måneders tidsvindu. En annen studie har i likhet med vår studie vist at et 6 måneders tidsvindu gir bedre resultater sammenlignet med andre tidsvinduer (71). Studien viste også en trend i lavere sensitivitet og høyere spesifisitet ved å velge lengre uthentingsperiode til å definere legemiddelbruk. Trenden antyder at spørreskjemaet blir bedre til å identifisere de som faktisk er ikke-brukere (sanne negative), men dårligere til å identifisere de som faktisk er brukere (sanne positive) med lengre uthentingsperiode. En slik trend kan skyldes at en lengre uthentingsperiode gir større risiko for å feilklassifisere en ikke-bruker (tidligere bruker, men ikke nå) som nåværende bruker. Fritekst-spørsmålet om legemiddelbruk var spesifisert som regelmessig bruk de siste fire ukene. Dette kan forårsake uoverensstemmelser sammenlignet med Reseptregisteret, siden definisjonen av en bruker er ulik i de to informasjonskildene. En deltaker som blir definert som bruker i Reseptregisteret, med utgangspunkt i uthenting innen en 6 måneders periode, er ikke nødvendigvis en bruker ifølge spørsmålet om nåværende bruk de siste fire uker. Deltakeren kan ha sluttet å bruke legemidlet eller byttet til et annet legemiddel mellom 6 måneder før og fire uker før spørreskjemaet. En deltaker blir da definert som bruker ifølge Reseptregisteret, men ikke ifølge selvrapporing. Vi observerte dermed høyere antall falske negative med lenger uthentingsperiode. Dette kan forklare hvorfor sensitiviteten blir lavere med lenger uthentingsperiode, selv om endringene er minimale. For spesifisiteten, var det i likhet med sensitiviteten, minimale endringer med unntak av platehemmere. Spesifisiteten hos platehemmere ble betydelig høyere med lenger uthentingsperiode. Det kan skyldes at dobbelt platehemming oftest brukes innenfor en begrenset tidsperiode på 12 måneder. Spørsmålet om platehemmere blir dermed bedre til å identifisere ikke-brukere enn Reseptregisteret, da de sannsynligvis har sluttet å bruke legemidlet etter en stund.

### 5.4.3 Gullstandarder

Fritekst-spørsmålet ble brukt som gullstandard for den interne sammenligningen av de to spørsmålene i spørreskjemaet. Fritekst-spørsmålet inkluderer alle underklasser av legemidler, i motsetning til spørsmålet med forhåndsdefinerte svaralternativer som kun spesifiserer én stor legemiddelklasse. Spørsmålet med forhåndsdefinerte svaralternativer tillot kun at deltakere kunne svare «Aldri», «Nå» eller «Før, ikke nå» for legemidler mot høyt blodtrykk, kolesterolsenkende medisin, vandrivende medisin eller andre hjertemedisiner. Det var ingen mulighet for å spesifisere hvilket legemiddel dette gjaldt. Fritekst-spørsmålet tillot derimot at deltakerne kunne spesifisere et legemiddelnavn og en kunne dermed fange opp mer detaljert informasjon om mindre legemiddelklasser. Siden vi i denne studien var ute å identifisere flest mulig legemidler og mest mulig detaljer, var fritekst-spørsmålet brukt som gullstandard.

Reseptregisteret ble brukt som gullstandard for den eksterne sammenligningen.

Informasjon om legemiddeleksposisjon fra en slik informasjonskilde er ikke utsatt for recall bias (63, 68, 70, 74, 77, 118). Reseptregisteret er allment anerkjent som et mer komplett register sammenlignet med andre informasjonskilder som refusjonsdatabaser eller forskrivningsregister. Et slikt register sørger for at deltakeren faktisk har hentet ut legemidlet på apoteket, i motsetning til andre som kun sier om et legemiddel er refundert eller forskrevet på resept. At en deltaker faktisk har hentet ut legemidlet gir en større sannsynlighet for at vedkommende bruker det. Annen informasjon om legemidlet, som styrke, varighet, tidspunkt for uthenting og forskriverspesialist, er også tilgjengelig. I Norge inkluderer Reseptregisteret også registrering av resepter uten refusjon, noe som er en fordel da det gjør det mulig å innhente informasjon om legemidler som ikke er refundert på blåresepter (som for eksempel ASA). Det gir oss en enkel, relativt raskt og billig måte for å innhente objektiv informasjon om legemiddeleksposisjon for en stor populasjon.

Selv om Reseptregisteret ofte er ansett som en god informasjonskilde, er den ikke fullstendig med tanke på sann legemiddelbruk (68). En kan ikke fastslå bruk av et legemiddel på basis av et kjøp (77). En deltaker som ikke bruker legemidlet, men som har hentet det ut vil bli feilklassifisert som bruker. En deltaker som bruker legemidlet, men som har hentet andre steder enn på apotek vil bli feilklassifisert som ikke-bruker. Uansett situasjon, vil det lede til

en feilklassifisering av deltakerne som gir bias i effektestimaterne. Reseptregisteret sier noe om mengden legemiddel som antageligvis blir brukt, men ikke noe om det sanne tidspunktet for legemiddelbruk (67). Reseptregisteret mangler dessuten informasjon om legemidler kjøpt over disk, legemidler brukt på sykehus eller sykehjem, samt legemidler mottatt direkte fra lege eller familie. Dette kan resultere i en underestimerting av prevalensen for legemiddelbruk. Informasjonen om bruk av ASA, som også kan kjøpes over disk, kan for eksempel være manglende. I vår studie vil dette være et mindre problem, da kun et fåtall bruker reseptfri ASA som en erstatning for lavdose ASA. At Reseptregisteret ikke inkluderer legemidler brukt på sykehus eller sykehjem vil også være et mindre problem, siden sykehus- og sykehjemspasienter i liten grad deltar i Tromsøundersøkelsen.

#### **5.4.4 Definerte døgndoser (DDD)**

DDD, den definerte døgndosen, er ifølge WHO definert som ”den antatte gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen per dag for et legemiddel brukt ved dets hovedindikasjon hos voksne” (99). Definisjonen av en bruker i Reseptregisteret var basert på antall DDD som tilsvarte minst 50 % etterlevelse i løpet av tidsvinduet. Ved å benytte denne definisjon kunne vi utelukke engangsbrukere eller behovsbrukere. Definisjonen ville samtidig inkludere kroniske brukere, da de fleste med koronarsykdom bruker kardiovaskulære legemidler daglig. Vi satte dermed en grense for antall DDD, for å definere deltakere som hadde brukt legemidlene relativt fast. En ulempe med å bruke en slik definisjon, er at DDD, den definerte døgndosen, ikke nødvendigvis representerer den sanne døgndosen hos deltakere med dårlig etterlevelse, de som hamstrer store mengder legemidler, har endringer i doseringer over tid eller hos de som generelt bruker andre doser enn den definerte døgndosen. Dårlig etterlevelse til et legemiddelregime vil kunne føre til forlenget eller redusert tidsvindu enn det det egentlig skal være. At en deltaker bruker en annen døgndose enn den definerte døgndosen, vil kunne resultere i enten under- eller overestimerting av etterlevelsen.

En underestimerting av etterlevelsen forekommer når deltakere bruker lavere doser enn den definerte døgndosen, som for eksempel under 20 mg for atorvastatin. En deltaker som bruker halvparten av den definerte døgndosen (10 mg) og som har hentet ut en mengde legemiddel som tilsvarer 90 DDD, vil få en underestimert etterlevelse på 50 % til tross for at de har 100 % etterlevelse, men fortsatt bli definert som bruker. En deltaker som derimot bruker  $\frac{1}{4}$  av den definerte døgndosen (5 mg) og som har hentet ut en mengde legemiddel som tilsvarer 45

DDD, vil få en underestimert etterlevelse som faller under 50 % og dermed ikke bli definert som bruker. En overestimert etterlevelse kan oppstå hvis deltakere bruker høyere doser enn den definerte døgndosen, som for eksempel over 20 mg for atorvastatin. En deltaker som bruker dobbelt av den definerte døgndosen (40 mg), men som kun har hentet ut en mengde legemiddel som tilsvarer 90 DDD, vil få en overestimert etterlevelse på 50 % til tross for at de har lavere etterlevelse. En slik deltaker vil bli definert som bruker til tross for at de ikke skulle vært det. En variasjon i døgndosen brukt hos ulike deltakere kan føre til feilklassifisering av deltakere i ulike retninger. Da Reseptregisterdataene ikke inneholdt noe informasjon om dosering, hadde vi ingen mulighet for å vite om én DDD ifølge Reseptregisteret faktisk tilsvarte den sanne døgndosen for deltakeren.

Å generere legemiddelepisoder eller inkludere antall resepter hadde vært alternative metoder for å definere legemiddelbrukere fra Reseptregisteret. Når det gjelder antall resepter, kunne vi ha spesifisert at en deltaker måtte ha et visst antall resepter (for eksempel minst to) i løpet av uthentingsperioden for å bli definert som bruker. Vi definerte ikke en grense for dette, men undersøkte likevel mønsteret for antall resepter blant hele studiepopulasjonen.

Gjennomsnittlig antall resepter var to eller mer per 6 måneder for de fleste legemiddelklassene. For definisjonen av en legemiddelepisode kunne vi ha inkludert en definisjon for startdato, sluttdato og antall DDD (119). En studie av Gardarsdottir et al. viste at ulike metoder for å definere en legemiddelepisode (varierende lengder og å inkludere overlappende dager) påvirket utfallets effektestimater (120). En fordel med å bruke legemiddelepisoder er at det gjør at vi kan beregne punktprevalens, men ulempen er at det fort blir komplekst når flere legemidler inkluderes (119).

#### **5.4.5 Manglende data**

Manglende data var et problem ved den interne sammenligningen av de to spørsmålene i spørreskjemaet og regresjonsanalysen. Tromsøundersøkelsens datasett var ikke komplett og manglet informasjon på flere variabler. Manglende data kan ha oppstått ved at deltakerne ikke svarte på alle spørsmålene i spørreskjemaet, eller ved feil i manuell punching av data ved legemidler listet opp i fritekst. En komplett-kasus-analyse ble utført og deltakere som hadde manglende data i en eller flere av variablene ble ekskludert fra analysen. En slik analyse er uproblematisk dersom dataen er missing completely at random (MCAR)(121). Ved en slik situasjon vil ikke manglende data innføre bias i studien, men presisjonen vil muligens bli

dårligere. Dersom informasjonen er missing not at random (MNAR) eller missing at random (MAR), vil manglende data kunne innføre bias og dårligere presisjon (121). Analysens studiepopulasjon vil ikke lenger være representativ for den originale studiepopulasjonen eller kildepopulasjonen. Dette gir en form for seleksjonsbias, redusert styrke i studien og brede konfidensintervaller. En studie som simulerte effekten av ulike kappa-koeffisienter på et datasett med manglende data, viste at Cohens kappa basert på en komplett-kasus-analyse var en av metodene med minst bias og lavest standardavvik ved både MCAR og MNAR (122). En komplett-kasus-analyse med Cohens kappa ble dermed brukt for reliabilitetsmåling.

Av de ulike legemiddelklassene som var undersøkt i den interne sammenligningen, viste ASA flest manglende data med en totalpopulasjon på 606 brukere. Dette kan komme av at avkryssningsspørsmålet om lavdose ASA var stilt i Q2, mens andre spørsmål om legemiddelbruk var stilt i Q1 (se appendiks 8.1 og 8.2). Q2 var det mer omfattende spørreskjemaet som ble utdelt elektronisk til deltakerne og hadde en mindre deltakelsesrate. En mindre deltakelsesrate i Q2 kan komme av at deltakere ikke var komfortable med å svare på et elektronisk skjema, noe som medførte mer manglende data. En annen årsak kan ha vært av formuleringen til det innledende spørsmålet om bruk av smertestillende og betennelsesdempende midler. Det var kun deltakere som hadde svart «Ja» på det innledende spørsmålet om smertestillende og betennelsesdempende midler som gikk videre til ASA-spørsmålet. Informasjon kan dermed vært tapt da de ikke tenkte på lavdose ASA som smertestillende eller betennelsesdempende, selv om dette var spesifisert.

Problemet med manglende data i regresjonsanalysen var observert gjennom odds ratioenes (OR) brede konfidensintervaller (KI). Studiepopulasjonen i denne analysen var redusert til 926 og indikerer en redusert statistisk styrke. Da manglende data var et problem i flere av analysene, hadde en alternativ tilnærming vært imputering. Imputering, enten singel eller multipl, er en prosess der en erstatter manglende data med imputerte verdier (123). Imputering har sine ulemper og kan innføre bias dersom en velger feil imputeringsmodell og variabler til å inngå i prosessen. Å utføre imputering løser dermed ikke alle problemer, selv om det ofte er bedre enn en komplett-kasus-analyse.

#### 5.4.6 Spørreskjema

Selvrapportert informasjon er utsatt for recall eller memory bias (69, 124). Kvaliteten av informasjonen påvirkes av deltakernes villighet og evne til å rapportere korrekt informasjon. Desto lenger tilbake i tid en undersøger sykdomsstatusen eller legemiddeleksposisjonen, desto større sannsynlighet for at deltakerne husker feil. Hos eldre, der den kognitive funksjonen ofte er svekket, er dette et enda større problem. Siden vi i denne studien inkluderte en større andel eldre deltakere, kan det ha resultert i at deltakere rapporterte å ikke ha en sykdom eller ikke bruke et legemiddel til tross for at de hadde eller brukte det. En endring i deltakernes oppførsel og tendens til å svare på spørsmål på en måte som andre vil se positiv på, omtalt som social desirability bias, kan også forekomme (95). Dette kan lede til at deltakere rapporterer bruk av legemidlene selv om de faktisk ikke bruker det. Dersom informasjonen ikke er korrekt rapportert, risikerer vi feilklassifisering av deltakerne og informasjonsbias i de påfølgende statistiske analysene. En under- eller overestimering av legemiddelbruken kan resultere i feilaktige prevalensestimater som videre påvirker reliabiliteten og validiteten, mens underestimering av sykdomsprevalensen kan føre til at færre deltakere blir inkludert og dermed redusert styrke i studien (68).

At spørsmålene i spørreskjemaet hadde en varierende spørsmålsstruktur og ble sammenslått til én variabel for selvrapportert legemiddelbruk er en fordel. Ved spørsmål om legemiddelbruk var det stilt både legemiddelspesifikke spørsmål med avkrysningsalternativer og spørsmål om nåværende legemiddelbruk de siste fire uker. Å stille slike spørsmål vil redusere risikoen for recall bias. Ved å spesifisere indikasjoner eller legemidler, vil en deltaker ha større sannsynlighet for å huske riktig. En deltaker vil ofte huske at de har brukt et legemiddel for en spesifikk indikasjon eller formål, men kanskje ikke huske navnet. Samtidig vil et legemiddel som er brukt for en kort periode tilbake i tid være lettere å huske enn et legemiddel brukt for over ett år siden. Desto lengre tilbake i tid legemidlet er brukt, desto større risiko for at deltakeren husker feil. Studier har vist at lukkede eller legemiddelspesifikke spørsmål øker nøyaktigheten og reduserer recall bias sammenlignet med å bruke åpne spørsmål (85, 94, 110, 118). En av studiene viste at sensitiviteten for indikasjonsspesifikke spørsmål var 88 %, mens åpne spørsmål hadde en sensitivitet på 41 % (110). Ved at vi i denne studien la sammen to spørsmål om legemiddelbruk til én variabel, gjorde det mulig å innhente mer nøyaktig informasjon om legemiddelbruk.

Spørreskjemaet tillot maksimalt 20 legemidler ved listing i fritekst, i motsetning til Reseptregisteret som ikke hadde en maksimalgrense. Dersom en deltaker brukte mer enn 20 legemidler, kan dette ha ført til uoverensstemmelser mellom de to informasjonskildene. Dette var imidlertid ikke et problem, da kun én person rapporterte 20 legemidler.

#### **5.4.7 Valg av legemiddelklasser**

At vi har valgt å se på legemidler som brukes relativt regelmessig (kardiovaskulære legemidler), er fordelaktig i forhold til å øke recallnøyaktigheten av selvrapporert informasjon og å bruke Reseptregisteret som gullstandard. Flere studier har vist at kronisk brukte legemidler, spesielt mot kardiovaskulære sykdommer eller diabetes, har en høyere reliabilitet og validitet sammenlignet med legemidler brukt ved behov eller i korte perioder (som for eksempel smertestillende) (67, 83, 109). Legemidler brukt mot kroniske sykdommer har en tendens til høyere recallnøyaktighet siden deltakeren bruker det over en lengre periode og på et daglig basis. Når deltakerne bruker legemidlene daglig vil de lettere huske hvilke legemidler de bruker. For legemidler brukt periodisk eller sporadisk, er recallnøyaktigheten ofte dårligere da legemiddelbruken ikke implementeres som et like viktig moment i livet (85, 91). En dårlig recallnøyaktighet ved selvrapportering kan resultere i flere uoverensstemmelser sammenlignet med Reseptregisteret. Det er dermed enklere å undersøke reliabiliteten og validiteten for legemidler som brukes relativt regelmessig over tid, siden deltakerne i større grad husker hvilke legemidler de brukte og etterlever legemiddelregimene bedre.

#### **5.4.8 Kovariater og konfunderende faktorer**

At vi inkluderte og justerte for relevante sosiodemografiske variabler i regresjonsanalysen er en fordel. Recallnøyaktigheten og overensstemmelsen mellom informasjonskilder er tidligere vist å variere med type legemiddelklasse, helsetilstand, klinisk setting, sykdomsalvorlighet, demografiske karakteristika og tidspunkt for legemiddelbruk (108). Komorbiditet og deltakernes mentale eller psykiske helsestatus har ofte en stor betydning for om en deltaker rapporterer å bruke et legemiddel eller ikke. Et komplekst legemiddelregime og dårlig kognitiv funksjon er ofte assosiert med en lavere recallnøyaktighet (108). At vi har tatt hensyn til slike variabler i vår analyse er en fordel siden effektestimaterne blir mer pålitelige.

Kovariater som ble inkludert i analysen var basert på klinisk relevans, funn fra andre studier og AIC-verdier. Ved å basere på klinisk relevans og funn fra andre studier hadde vi mulighet

til å trekke inn relevante kovariater som kunne være assosiert med utfallet. Når det gjelder modellseleksjon, var AIC-verdier brukt. Fordelen med AIC er at det gir et estimat på kvaliteten av ulike modeller og tar hensyn til risikoen for å overtilpasse en modell (101). En slik modellseleksjon gjør det mulig for oss å trekke ut den beste modellen med tanke på kvalitet og kompleksitet.

Konfunderende variabler kan ha blitt utelatt fra analysen siden vi ikke brukte en metode for å identifisere disse. Det hadde i teorien vært ideelt å bruke en DAG-modell til å identifisere mulige konfundere, mediatorer og kollidere. Problemet med en slik modell, er at en eksponering- og utfallsvariabel er nødvendig for å danne en fullstendig modell. Siden vi i denne studien ikke hadde en klar eksponeringsvariabel, var det vanskelig å lage en DAG-modell. Vi kan dermed ha risikert å ekskludere mulige konfunderende variabler og dermed ha bias i assosiasjonsestimatene. Dette kan resultere i fire scenarier: over- eller underestimering av styrken til en effekt, å finne en effekt som egentlig ikke er der eller maskering av en effekt som egentlig finnes.

#### **5.4.9 Multipel testing**

Multipel testing vil si repeterte hypotesetester på det samme datamaterialet. Dette øker sannsynligheten for type 1-feil (falske positive), som vil si at en feilaktig forkaster en nullhypotese som er korrekt. En kan håndtere for multipel testing ved hjelp av ulike metoder. Bonferroni korreksjon er en klassisk metode som kontrollerer for family-wise error rate (FWER) ved å justere signifikansnivået ( $\alpha$ ) for antall hypotesetester ( $m$ ). Det er en konservativ metode som ikke egner seg ved mange tester (125, 126). False discovery rate (FDR) er en metode som sier noe om en forventet andel type 1-feil blant forkastede nullhypoteser eller forventede falske positive rater. Det er en mindre konservativ metode, men øker sannsynligheten for en type 1-feil. Siden det ikke finnes et fasitsvar for hvor mange hypotesetester som må til før en utfører korreksjon og alle metoder har sine ulemper, valgte vi å kun beregne FWER. FWER sier noe om sannsynligheten for minst én type 1-feil (125, 126). Ved 33 hypotesetester tilsvarer dette en FWER på 0,82. FWER-verdien indikerer at det er 82 % sannsynlighet for å begå minst én type 1-feil eller finne minst ett falskt positivt resultat. Noen av de signifikante assosiasjonene fra Tabell 8 kan dermed være et resultat av en type 1-feil, noe som betyr at vi fant en signifikant assosiasjon som egentlig ikke finnes.



#### 5.4.10 Studiedesign og studiepopulasjon

Denne studien var basert på et tverrsnittdesign. Et tverrsnittdesign er det mest relevante studiedesignet som kan brukes til å måle validitet og reliabilitet mellom flere informasjonskilder. En ulempe med et slikt design er at man ikke har mulighet til å måle sykdomsinsidens eller å etablere temporale forhold mellom eksposisjon og utfall. At vi ikke kunne etablere en kausal sammenheng i denne studien var av mindre betydning siden vi utførte en ren valideringsstudie.

Studiepopulasjonen var basert på deltakere med selvrapportert koronarsykdom fra Tromsøundersøkelsen, en stor populasjonsbasert studie med høy deltakelsesrate, lang oppfølgingsperiode og mange registrerte variabler. En begrensning med en slik studiepopulasjon er ekstern validitet, siden resultatene ikke uten videre kan generaliseres til deltakere utenfor studien. Den eksterne validiteten var derimot av mindre betydning siden målsetningen med studien var å undersøke den interne validiteten av spørsmålene i spørreskjemaet.

Seleksjonsbias kan ha oppstått siden de som deltok i studien sannsynligvis var i gjennomsnitt mer aktive og hadde bedre helse enn de som ikke deltok. Personer som deltar i spørreundersøkelser er ofte de med bedre helse, mens de som ikke deltar ofte har dårligere helse (127). Personer som er svake, skrøpelige eller innlagt på sykehjem har ofte vanskeligheter med å møte opp på slike undersøkelser. At vi ikke har med personer som er mer alvorlige syke kan medføre en underestimering av prevalensen av sykdom og legemiddelbruk. En underestimering av sykdomsprevalensen vil føre til at studiepopulasjonen, begrenset til personer med koronarsykdom, blir mindre enn det den kunne ha vært. Dersom studien vår inkluderte de mer alvorlige syke slik at prevalensen for sykdom og legemiddelbruk ble høyere, hadde estimatene på reliabilitet kunne vært lavere. De som er mer alvorlige syke vil sannsynligvis bruke mange flere legemidler, noe som gjør det vanskeligere å huske alle legemidlene korrekt. Disse personene vil i større grad risikere å glemme å rapportere ett eller flere legemidler ved spørreskjemaet, som dermed resulterer i flere uoverensstemmelser og lavere reliabilitet.

## 5.5 Videre forskning

Ved å koble selvrapporterte data til administrative registerdata kan vi øke effektiviteten av ulike helseforskningsstudier (128). For studier der en undersøger forholdet mellom legemidler og sykdom, er validiteten av selvrapportert data ofte en bekymring da en feilklassifisering raskt fører til non-valide risikoestimer. Funn fra denne studien kan bli brukt for å gi et estimat om hvor pålitelige dataene fra Tromsø 7 er. Det er en fordel for forskere som ønsker å bruke Tromsø 7 som hovedkilde til informasjon om legemiddeleksponering med hensikt å undersøke selvmedisineringsmønstre, om behandlinger følger retningslinjer eller til å undersøke faktorer assosiert med etterlevelse. Dette kan være spesielt hensiktsmessig for forskningsprosjektet «Barriers to optimal medication therapy and treatment goal achievement among persons with coronary heart disease» som denne studien er en del av. Barriers-prosjektet ønsker å identifisere faktorer som hindrer optimal legemiddelbehandling. Faktorer tilknyttet dette kan være legemiddelbrukernes etterlevelse og om legemiddelregimene følger behandlingsretningslinjene. Videre forskning som gjøres innenfor dette prosjektet kan gjøres med stor grad av pålitelighet, siden vi i denne studien har funnet at selvrapportert legemiddelbruk er valid.

Det er begrenset forskning på reliabilitet og validitet av andre selvrapporterte legemidler og sykdommer i Tromsøundersøkelsen. En mulighet til videre forskning er å gjennomføre tilsvarende reliabilitet- og validitetsmålinger for legemidler som antidiabetika, antirevmatika, stoffskiftemedisiner, antidepressiva, smertestillende og andre legemidler som brukes relativt regelmessig. Siden flertallet av valideringsstudiene i dag er begrenset til én eller noen få legemiddelklasser, vil det være nyttig å undersøke validiteten for et større omfang og variasjon av legemidler. Når det gjelder ulike sykdommer, vil det være interessant å undersøke forskjellen i reliabilitet og validitet mellom en studiepopulasjon som er spesifisert til deltakere med kroniske sykdommer (eksempel osteoporose eller hjertesykdom) sammenlignet med deltakere som har psykiske lidelser (eksempel depresjon eller angst). Å undersøke for ulike legemidler eller sykdommer kan være fordelaktig for forskere som ønsker å bruke slik data til å utføre ulike helseforskningsstudier.

## 6 Konklusjon

Reliabiliteten og validiteten av selvrapportert legemiddelbruk hos studiedeltakere med koronarsykdom varierer med ulike legemiddelklasser. Den interne sammenligningen mellom forhåndsdefinerte svaralternativer og legemidler listet opp i fritekst viste moderat overensstemmelse. Den eksterne sammenligningen mellom selvrapportert legemiddelbruk og Reseptregisteret viste fra moderat til nesten perfekt overensstemmelse for de ulike kardiovaskulære legemidlene. Den eksterne sammenligningen viste høyere sensitivitet og spesifisitet sammenlignet med den interne sammenligningen. Vi har funnet at et lavere utdanningsnivå, å bo uten ektefelle eller samboer, høyere alder og lavere BMI er prediktorer for uoverensstemmelse mellom selvrapportert legemiddelbruk og Reseptregisteret.

Funn i denne studien antyder at selvrapporterte data i Tromsøundersøkelsen er reliable og valide sammenholdt med Reseptregisteret. Videre forskning er nødvendig for å vurdere reliabiliteten og validiteten av andre legemidler og sykdommer som ikke er inkludert i vår studie.



## 7 Referanseliste

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal* 2012;33(13):1635-701.
2. Jortveit J, Halvorsen S, Kaldal A, Pripp AH, Govatsmark RES, Langørgen J. Unsatisfactory risk factor control and high rate of new cardiovascular events in patients with myocardial infarction and prior coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders* 2019;19(1):71-.
3. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019;26(8):824-35.
4. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European Journal of Preventive Cardiology* 2016;23(6):636-48.
5. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: The Heart and Soul Study. *The Journal of the American Medical Association Internal Medicine* 2007;167(16):1798-803.
6. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internett]. Genève: World Health Organization [oppdatert 15.05.2017; lest 14.08.2019]. Tilgjengelig fra: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
7. PHAST. Coronary heart disease [Internett]. England: Public Health Action Support Team [lest 14.05.2019]. Tilgjengelig fra: [https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/disease-causation-diagnostic/2b-epidemiology-diseases-phs/chronic-diseases/coronary-heart-disease?fbclid=IwAR2DMi0lr1lyZF\\_SNojMhjHA8wyGco3CBjxBtP51VAUvvdI8UIKevKNkEgk#CHD](https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/disease-causation-diagnostic/2b-epidemiology-diseases-phs/chronic-diseases/coronary-heart-disease?fbclid=IwAR2DMi0lr1lyZF_SNojMhjHA8wyGco3CBjxBtP51VAUvvdI8UIKevKNkEgk#CHD)
8. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal* 2016;37(42):3232-45.
9. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *European Heart Journal* 2018;39(7):508-79.
10. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017 Edition*. Brussels: European Heart Network; 2017.
11. WHO. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY) [Internett]. Genève: World Health Organization [lest 25.01.2020]. Tilgjengelig fra: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/)
12. FHI. Hjerte- og karregisteret [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 2018; lest 14.08.2019]. Tilgjengelig fra: <http://statistikk.fhi.no/hkr/>
13. Ariansen I, Selmer RM, Sakshaug S. Hjerte- og karsykdommer i Norge [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 09.08.2018; lest 14.08.2019]. Tilgjengelig fra:

<https://fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/Hjerte-kar/?fbclid=IwAR0ZuyehbO-cYBZijBLlhLAQ6pUqcP2qCZN6g96HTD37SEAGLAGri298y9Y>

14. FHI. Velkommen til Reseptregisteret [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 2019; lest 24.08.2019]. Tilgjengelig fra: <http://www.reseptregisteret.no/default.aspx>
15. Ambrose JA, Singh M. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000Prime Reports* 2015;7:08.
16. Abrams J. Chronic Stable Angina. *New England Journal of Medicine* 2005;352(24):2524-33.
17. Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, Elosua R. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *The Application of Clinical Genetics* 2014;7:15-32.
18. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology. 8 utg. England: Elsevier Ltd.; 2016.
19. Cairns JA, Fantus IG, Klassen GA. Unstable angina pectoris. *American Heart Journal* 1976;92(3):373-86.
20. Lu L, Liu M, Sun R, Zheng Y, Zhang P. Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2015;72(3):865-7.
21. Goreishi A, Shajari Z, Mohammadi Z. Chronic Ischemic Heart Disease Affects Health Related Quality of Life. *Cardiology Research* 2012;3(6):264-70.
22. Luengo-Fernández R, Leal J, Gray A, Petersen S, Rayner M. Cost of cardiovascular diseases in the United Kingdom. *Heart* 2006;92(10):1384-9.
23. Liu JLY, Maniadakis N, Gray A, Rayner M. The economic burden of coronary heart disease in the UK. *Heart* 2002;88(6):597-603.
24. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association* 2017;18(3):109-14.
25. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime Risks of Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine* 2012;366(4):321-9.
26. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease. *Circulation* 1999;99(9):1165-72.
27. North BJ, Sinclair DA. The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease. *Circulation Research* 2012;110(8):1097-108.
28. Dhingra R, Vasan RS. Age as a Cardiovascular Risk Factor. *The Medical clinics of North America* 2012;96(1):87-91.
29. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *The Lancet* 2008;371(9623):1547-9.
30. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *The Lancet* 1999;353(9147):89-92.
31. Odden MC, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Goldman L, Bibbins-Domingo K. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *The American Journal of Medicine* 2011;124(9):827-33 e5.
32. Bots SH, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *British Medical Journal Global Health* 2017;2(2):e000298.
33. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine* 2003;349(6):523-34.

34. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *New England Journal of Medicine* 2007;356(25):2591-602.
35. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 2018;25(11):1262-74.
36. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2019.
37. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 2004;364(9438):937-52.
38. Mannsverk J, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Løchen M-L, Rasmussen K, Thelle DS, et al. Trends in Modifiable Risk Factors Are Associated With Declining Incidence of Hospitalized and Nonhospitalized Acute Coronary Heart Disease in a Population. *Circulation* 2016;133(1):74-81.
39. Selmer R, Iglund J, Ariansen I, Tverdal A, Njolstad I, Furu K, et al. NORRISK 2: A Norwegian risk model for acute cerebral stroke and myocardial infarction. *European Journal of Preventive Cardiology* 2017;24(7):773-82.
40. Helsedirektoratet. Forebygging av hjerte- og karsykdom: Nasjonal faglig retningslinje [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 5 Mars 2018; lest 20.08.2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom#!>
41. Helsedirektoratet. Aktivitetshåndboken: Fysisk aktivitet i forebygging og behandling [Håndbok]. 1 utg. Oslo: Helsedirektoratet; [lest 20.08.2019]. Tilgjengelig fra: [https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/aktivitetshandboken/Aktivitetsh%C3%A5ndboken%20E2%80%93%20Fysisk%20aktivitet%20i%20forebygging%20og%20behandling.pdf/\\_attachment/inline/e7710401-9ac5-4619-916d-ff15a9edb3d4:380162e0f16eef64d00906fc472987340fbcc711/Aktivitetsh%C3%A5ndboken%20E2%80%93%20Fysisk%20aktivitet%20i%20forebygging%20og%20behandling.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/aktivitetshandboken/Aktivitetsh%C3%A5ndboken%20E2%80%93%20Fysisk%20aktivitet%20i%20forebygging%20og%20behandling.pdf/_attachment/inline/e7710401-9ac5-4619-916d-ff15a9edb3d4:380162e0f16eef64d00906fc472987340fbcc711/Aktivitetsh%C3%A5ndboken%20E2%80%93%20Fysisk%20aktivitet%20i%20forebygging%20og%20behandling.pdf)
42. Helsedirektoratet. Koronarsykdom/brystsmerter (veiledende frist 12 uker) [Internett]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 5.11.2015; lest 19.08.2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/prioriteringsveiledere/hjertemedisinske-sykdommer/tilstander-for-hjertemedisinske-sykdommer/koronarsykdombrystsmerter/koronarsykdombrystsmerter-veiledende-frist-12-uker>
43. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Current Pharmaceutical Design* 2009;15(5):467-78.
44. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Current Cardiology Reviews* 2017;13(3):209-16.
45. Bogsrud MP, Reikvam Å, Retterstøl K. Behandling med statiner. *Tidsskriftet: Den Norske Legeforening* 2013;133:1316-9.

46. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2004;350(15):1495-504.
47. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
48. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST Journal* 2012;141(2, Supplement):e637S-e68S.
49. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2016;134(10):e123-e55.
50. Rosendorff C, Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, et al. Treatment of Hypertension in Patients with Coronary Artery Disease. A Case-Based Summary of the 2015 AHA/ACC/ASH Scientific Statement. *The American Journal of Medicine* 2016;129(4):372-8.
51. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *The British Medical Journal* 2009;338:b1665.
52. UiT. Om Tromsøundersøkelsen [Internett]. Tromsø: Universitet i Tromsø [lest 22.08.2019]. Tilgjengelig fra: [https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?p\\_document\\_id=367276&sub\\_id=377965](https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?p_document_id=367276&sub_id=377965)
53. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njolstad I. Cohort profile: the Tromsø Study. *International Journal of Epidemiology* 2012;41(4):961-7.
54. Wettermark B. The intriguing future of pharmacoepidemiology. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2013;69(1):43-51.
55. Boateng GO, Neilands TB, Frongillo EA, Melgar-Quiñonez HR, Young SL. Best Practices for Developing and Validating Scales for Health, Social, and Behavioral Research: A Primer. *Frontiers in public health* 2018;6:149-.
56. Khorsan R, Crawford C. How to assess the external validity and model validity of therapeutic trials: a conceptual approach to systematic review methodology. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2014;2014:694804-.
57. Taylor CS. *Validity and Validation*. USA: Oxford University Press; 2013.
58. Setia MS. Methodology Series Module 9: Designing Questionnaires and Clinical Record Forms - Part II. *Indian Journal of Dermatology* 2017;62(3):258-61.
59. Tsang S, Royse CF, Terkawi AS. Guidelines for developing, translating, and validating a questionnaire in perioperative and pain medicine. *Saudi Journal of Anaesthesia* 2017;11(Suppl 1):S80-S9.
60. Bolarinwa O. Principles and methods of validity and reliability testing of questionnaires used in social and health science researches. *Nigerian Postgraduate Medical Journal* 2015;22(4):195-201.



61. Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Plabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Frontiers in public health* 2017;5:307-.
62. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian Journal of Ophthalmology* 2008;56(1):45-50.
63. Klungel OH, de Boer A, Paes AHP, Herings RMC, Seidell JC, Bakker A. Agreement between self - reported antihypertensive drug use and pharmacy records in a population - based study in The Netherlands. *Pharmacy World and Science* 1999;21(5):217-20.
64. Gwet K. *Handbook of inter-rater reliability: The definitive guide to measuring the extent of agreement among raters*. USA: Advanced Analytics, LLC; 2012.
65. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica (Zagreb)* 2012;22(3):276-82.
66. Strom BL. *Validity of Pharmacoepidemiologic Drug and Diagnosis Data*. I: *Pharmacoepidemiology*. 4 utg. England: John Wiley & Sons Ltd; 2006. s. 709-65.
67. Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin M-L, Dartigues J-F, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2009;18(4):310-9.
68. Boudreau DM, Daling JR, Malone KE, Gardner JS, Blough DK, Heckbert SR. A Validation Study of Patient Interview Data and Pharmacy Records for Antihypertensive, Statin, and Antidepressant Medication Use among Older Women. *American Journal of Epidemiology* 2004;159(3):308-17.
69. Lacasse A, Ware MA, Bourgault P, Lanctôt H, Dorais M, Boulanger A, et al. Accuracy of Self-reported Prescribed Analgesic Medication Use: Linkage Between the Quebec Pain Registry and the Quebec Administrative Prescription Claims Databases. *Journal of Pain* 2016;32(2):95-102.
70. Holdø I, Bramness JG, Handal M, Torgersen L, Reichborn-Kjennerud T, Ystrøm E, et al. Hypnotics use in children 0–18 months: moderate agreement between mother-reported survey data and prescription registry data. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice* 2017;10(1):28.
71. Dolja-Gore X, Pit S, Parkinson L, Young A, Byles J. Accuracy of self-reported medicines use compared to pharmaceutical claims data amongst a national sample of older Australian women. *Open Journal of Epidemiology* 2013;03:25-32.
72. Caskie GIL, Willis SL. Congruence of Self-Reported Medications With Pharmacy Prescription Records in Low-Income Older Adults. *The Gerontologist* 2004;44(2):176-85.
73. Haapea M, Miettunen J, Lindeman S, Joukamaa M, Koponen H. Agreement between self-reported and pharmacy data on medication use in the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 2010;19(2):88-96.
74. Lau HS, de Boer A, Beuning KS, Porsius A. Validation of pharmacy records in drug exposure assessment. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;50(5):619-25.
75. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: Methods, validity, and applications. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;50(1):105-16.
76. Lamiae G-B, Michel R, Elodie A, Nabil EK, Jacques B, Lucien A. Agreement between patients' self-report and physicians' prescriptions on cardiovascular drug

- exposure: the PGRx database experience. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2010;19(6):591-5.
77. Rikala M, Hartikainen S, Sulkava R, Korhonen MJ. Validity of the Finnish Prescription Register for Measuring Psychotropic Drug Exposures among Elderly Finns. *Drugs & Aging* 2010;27(4):337-49.
  78. FHI. Reseptregisteret [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 08.04.2019; lest 24.08.2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/reseptregisteret/>
  79. Hafferty JD, Campbell AI, Navrady LB, Adams MJ, MacIntyre D, Lawrie SM, et al. Self-reported medication use validated through record linkage to national prescribing data. *Journal of clinical epidemiology* 2018;94:132-42.
  80. Nielsen MW, Søndergaard B, Kjølner M, Hansen EH. Agreement between self-reported data on medicine use and prescription records vary according to method of analysis and therapeutic group. *Journal of Clinical Epidemiology* 2008;61(9):919-24.
  81. Skurtveit S, Selmer R, Tverdal A, Furu K. The validity of self-reported prescription medication use among adolescents varied by therapeutic class. *Journal of Clinical Epidemiology* 2008;61(7):714-7.
  82. Sjahid SI, van der Linden PD, Stricker BH. Agreement between the pharmacy medication history and patient interview for cardiovascular drugs: the Rotterdam elderly study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1998;45(6):591-5.
  83. Richardson K, Kenny RA, Peklar J, Bennett K. Agreement between patient interview data on prescription medication use and pharmacy records in those aged older than 50 years varied by therapeutic group and reporting of indicated health conditions. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013;66(11):1308-16.
  84. Van den Brandt PA, Petri H, Dorant E, Goldbohm RA, Van de Crommert S. Comparison of questionnaire information and pharmacy data on drug use. *Pharmaceutisch Weekblad* 1991;13(2):91-6.
  85. Moraes CG, Mengue SS, Pizzol TdSD. Agreement between different recall periods in drug utilization studies. *Brazilian Journal of Epidemiology* 2017;20:324-34.
  86. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Freeman A, Kovac SH, Saag KG. Agreement and validity of pharmacy data versus self-report for use of osteoporosis medications among chronic glucocorticoid users. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2006;15(10):710-8.
  87. Glintborg B, Hillestrøm PR, Olsen LH, Dalhoff KP, Poulsen HE. Are Patients Reliable When Self-Reporting Medication Use? Validation of Structured Drug Interviews and Home Visits by Drug Analysis and Prescription Data in Acutely Hospitalized Patients<sup>1</sup>. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2007;47(11):1440-9.
  88. Guénette L, Sirois C. Pharmacy record registration of acetyl salicylic acid (ASA) prescriptions in Quebec. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2012;15(2):252-5.
  89. Haukka J, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Lönnqvist J. High concordance between self-reported medication and official prescription database information. *Pharmacoepidemiology and Prescription* 2007;63(11):1069-74.
  90. Krousel-Wood M, Holt E, Joyce C, Ruiz R, Dornelles A, Webber LS, et al. Differences in cardiovascular disease risk when antihypertensive medication adherence is assessed by pharmacy fill versus self-report: the Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults (CoSMO). *Journal of Hypertension* 2015;33(2):412-20.

91. Monster TBM, Janssen WMT, de Jong PE, de Jong-van den Berg LTW. Pharmacy data in epidemiological studies: an easy to obtain and reliable tool. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2002;11(5):379-84.
92. Kwon A, Bungay KM, Yu P, Rogers WH, Wilson IB, Qi Z, et al. Antidepressant use: Concordance between self-report and claims records. *Medical Care* 2003;41(3):368-74.
93. Drieling RL, LaCroix AZ, Beresford SAA, Boudreau DM, Kooperberg C, Heckbert SR. Validity of Self-Reported Medication Use Compared With Pharmacy Records in a Cohort of Older Women: Findings From the Women's Health Initiative. *American Journal of Epidemiology* 2016;184(3):233-8.
94. Allin S, Bayoumi AM, Law MR, Laporte A. Comparability of self-reported medication use and pharmacy claims data. *Health reports* 2013;24(1):3-9.
95. Guénette L, Moisan J, Préville M, Boyer R. Measures of adherence based on self-report exhibited poor agreement with those based on pharmacy records. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005;58(9):924-33.
96. UiT. Tromsø 7 [Internett]. Tromsø: Universitet i Tromsø [lest 22.08.2019]. Tilgjengelig fra: [https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?sub\\_id=503778&p\\_document\\_id=367276](https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?sub_id=503778&p_document_id=367276)
97. WHO. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2019. 22 utg. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2018.
98. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften). Norge: Helse- og omsorgsdepartementet; 2007.
99. WHO. ATC/DDD Index [Internett]. Oslo: World Health Organization [oppdatert 2019; lest 28.01.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.whooc.no>
100. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974;19(6):716-23.
101. VanBuren J, Cavanaugh J, Marshall T, Warren J, Levy SM. AIC identifies optimal representation of longitudinal dietary variables. *Journal of Public Health Dentistry* 2017;77(4):360-71.
102. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977;33(1):159-74.
103. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low Kappa: I. the problems of two paradoxes. *Journal of Clinical Epidemiology* 1990;43(6):543-9.
104. Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. *Journal of Clinical Epidemiology* 1990;43(6):551-8.
105. Fouad M. Anti-osteoporotic drug use and quality of life in persons with osteoporosis – The Tromsø Study [Avhandling]. Tromsø: Universitetet i Tromsø; 2017.
106. Strauser DR, Greco CE, Chan F, Yaghmaian R, Chen X, Wu J-R, et al. Assessment in Rehabilitation and Mental Health Counseling. 1 utg. New York: Springer Publishing Company. Tilgjengelig fra: <https://connect.springerpub.com/content/book/978-0-8261-6243-4>
107. Ntiamoah FK. Use of anti-osteoporosis drugs in The Tromsø Study: Is undertreatment a problem? [Avhandling]. Tromsø: Universitetet i Tromsø; 2016.
108. Bhaskara S, Whitsel EA, Ballantyne CM, Folsom AR. Validity of self-report of lipid medication use: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2015;242(2):625-9.

109. Caskie GIL, Willis SL, Warner Schaie K, Zanjani FAK. Congruence of Medication Information from a Brown Bag Data Collection and Pharmacy Records: Findings from the Seattle Longitudinal Study. *Experimental Aging Research* 2005;32(1):79-103.
110. Klungel OH, de Boer A, Paes AHP, Herings RMC, Seidell JC, Bakker A. Influence of question structure on the recall of self-reported drug use. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;53(3):273-7.
111. Grégoire J, Moisan J, Guibert R, Ciampi A, Milot A. Predictors of self-reported noncompliance with antihypertensive drug treatment: a prospective cohort study. *The Canadian Journal of Cardiology* 2006;22(4):323-9.
112. Modig S, Kristensson J, Troein M, Brorsson A, Midlöv P. Frail elderly patients' experiences of information on medication. A qualitative study. *BMC Geriatrics* 2012;12:46-.
113. Helsedirektoratet. Råd om kosthold ved ulike diagnoser og sykdomstilstander [Internett]. Helsedirektoratet [lest 12.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/kosthold-ved-diagnoser-og-sykdomstilstander/rad-om-kosthold-ved-ulike-diagnoser-og-sykdomstilstander?malgruppe=undefined#kosthold-ved-overvekt-og-fedme>
114. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2018;66(5):916-23.
115. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, et al. Medication Non-Adherence Among Elderly Patients Newly Discharged and Receiving Polypharmacy. *Drugs & Aging* 2014;31(4):283-9.
116. Shankar V, Bangdiwala SI. Observer agreement paradoxes in 2x2 tables: comparison of agreement measures. *BMC Medical Research Methodology* 2014;14(1):100.
117. Chen G, Faris P, Hemmelgarn B, Walker RL, Quan H. Measuring agreement of administrative data with chart data using prevalence unadjusted and adjusted kappa. *BMC Medical Research Methodology* 2009;9(1):5.
118. Nielsen MW, Gundgaard J, Hansen EH, Rasmussen NK. Use of six main drug therapeutic groups across educational groups: self-reported survey and prescription records. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2005;30(3):259-69.
119. Samuelsen P-J, Svendsen K, Wilsgaard T, Stubhaug A, Nielsen CS, Eggen AE. Persistent analgesic use and the association with chronic pain and other risk factors in the population—a longitudinal study from the Tromsø Study and the Norwegian Prescription Database. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2016;72(8):977-85.
120. Gardarsdottir H, Souverein PC, Egberts TCG, Heerdink ER. Construction of drug treatment episodes from drug-dispensing histories is influenced by the gap length. *Journal of Clinical Epidemiology* 2010;63(4):422-7.
121. Coertjens L, Donche V, De Maeyer S, Vanthournout G, Van Petegem P. To what degree does the missing-data technique influence the estimated growth in learning strategies over time? A tutorial example of sensitivity analysis for longitudinal data. *Public Library of Science One* 2017;12(9):e0182615-e.
122. De Raadt A, Warrens MJ, Bosker RJ, Kiers HAL. Kappa Coefficients for Missing Data. *Educational and Psychological Measurement* 2019;79(3):558-76.
123. Stavseth MR, Clausen T, Røislien J. How handling missing data may impact conclusions: A comparison of six different imputation methods for categorical questionnaire data. *SAGE Open Medicine* 2019;7:2050312118822912-.

124. Falkegård M, Schirmer H, Løchen M-L, Øian P, Acharya G. The validity of self-reported information about hypertensive disorders of pregnancy in a population-based survey: the Tromsø Study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2015;94(1):28-34.
125. McDonald JH. *Handbook of Biological Statistics [Håndbok]*. 3 utg. Baltimore: Sparky House Publishing; [lest 17.04.2020]. Tilgjengelig fra: <http://www.biostathandbook.com/multiplecomparisons.html>
126. Yang Q, Cui J, Chazaro I, Cupples LA, Demissie S. Power and type I error rate of false discovery rate approaches in genome-wide association studies. *BMC Genetics* 2005;6 Suppl 1(Suppl 1):S134-S.
127. Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Jacobsen BK, Njølstad I. The sixth survey of the Tromsø Study (Tromsø 6) in 2007–08: Collaborative research in the interface between clinical medicine and epidemiology: Study objectives, design, data collection procedures, and attendance in a multipurpose population-based health survey. *Scandinavian Journal of Public Health* 2013;41(1):65-80.
128. Dusetzina SB, Tyree S, Meyer A-M, Meyer A, Green L, Carpenter WR. *Linking Data for Health Services Research: A Framework and Instructional Guide [Internett]*. USA: Agency for Healthcare Research and Quality [lest 28.05.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253313/>
129. Montgomery DC, Peck EA, Vining GG. *Introduction to Linear Regression Analysis*. 5 utg. New Jersey: John Wiley & Sons; 2012.



## 8 Appendiks

Innholdsliste for appendiks:

8.1	Spørsmål i Tromsø 7 (Q1).....	78
8.2	Spørsmål i Tromsø 7 (Q2).....	82
8.3	Resultater fra sensitivitetsanalysen.....	85
8.4	Korrelasjonsmatrise og VIF.....	87
8.5	Nivået av overensstemmelse for kovariater.....	89
8.6	Forhåndsdefinerte svaralternativer mot fritekst .....	90
8.7	Selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret (6mnd).....	92
8.8	Selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret (3mnd).....	97
8.9	Selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret (12mnd).....	102

## 8.1 Spørsmål i Tromsø 7 (Q1)



KONFIDENSIELT

Skjemaet skal leses optisk. Vennligst bruk blå eller sort penn. Bruk blokkbokstaver. Du kan ikke bruke komma.

Dato for utfylling:

--	--	--	--	--	--

### HELSE OG SYKDOMMER

1.1 Hvordan vurderer du din egen helse sånn i alminnelighet?

Meget god	God	Verken god eller dårlig	Dårlig	Meget dårlig
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1.2 Hvordan synes du at helsen din er sammenlignet med andre på din alder?

Mye bedre	Litt bedre	Omtrent lik	Litt dårligere	Mye dårligere
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1.3 Har du eller har du hatt? Sett ett kryss per linje.

	Nei	Ja nå	Før, ikke nå	Alder første gang
Høyt blodtrykk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hjerteinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hjertesvikt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atrieflimmer (hjerteflimmer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angina pectoris (hjertekrampe)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hjerneslag/hjerneblødning	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nyresykdom (unntatt urinveisinfeksjon)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kronisk bronkitt/emfysem/KOLS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Astma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kreft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Revmatoid artritt (leddgikt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artrose (slitasjegikt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Migrene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psykiske plager (som du har søkt hjelp for)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1.4 Har du langvarige eller stadig tilbakevendende smerter som har vart i 3 måneder eller mer?

Nei  Ja

### TANNHELSE

2.1 Hvordan vurderer du din egen tannhelse?

	1	2	3	4	5	+
Svært dårlig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Svært god

2.2 Hvor fornøyd eller misfornøyd er du med tennene eller protesene dine?

	1	2	3	4	5	
Svært misfornøyd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Svært fornøyd

### BRUK AV HELSETJENESTER

3.1 Har du, grunnet egen helse, i løpet av de siste 12 måneder vært hos:

	Nei	Ja	Antall ganger
Fastlege/allmennlege	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Legevakt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psykiater/psykolog	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Legespesialist utenfor sykehus (utenom fastlege/allmennlege/psykiater)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tannlege/tannpleier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apotek (for kjøp/råd om medisiner/behandling)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fysioterapeut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kiropraktor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Akupunktør	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alternativ behandler (homøopat, soneterapeut, healer etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tradisjonell helbreder (hjelper, «læser» etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Har du kommunisert via internett med noen av tjenestene over?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.2 Har du i løpet av de siste 12 måneder vært på sykehus?

	Nei	Ja	Antall ganger
Innlagt på sykehus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Konsultasjon ved sykehus uten innleggelse:			
Ved psykiatrisk poliklinikk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ved annen sykehuspoliklinikk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## BRUK AV MEDISINER

4.1 Bruker du, eller har du brukt, noen av følgende medisiner? Sett ett kryss per linje.

	Aldri	Nå	Før, ikke nå	Alder første gang
+				
Medisin mot høyt blodtrykk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Kolesterolsenkende medisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Vann drivende medisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Annen medisin mot hjertesykdom (f.eks. blodfortynnende, rytmestabiliserende, nitroglycerin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Insulin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Tabletter mot diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Stoffskiftemedisin (Levaxin/thyroxin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

4.2 Hvor ofte har du i løpet av de siste 4 ukene brukt følgende medisiner? Sett ett kryss per linje.

	Ikke brukt siste 4 uker	Sjeldnere enn hver uke	Hver uke, men ikke daglig	Daglig
Smertestillende på resept	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Smertestillende uten resept	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magesyrehemmende medisiner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sovemidler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beroligende medisiner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medisin mot depresjon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.3 Skriv alle medisiner (reseptfrie og reseptbelagte) du har brukt regelmessig siste 4 uker. Ikke regn med reseptfrie vitamin-, mineral- og kosttilskudd, urter, naturmedisin etc.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

+ Får du ikke plass til alle medisinene, bruk eget ark.

## KOSTHOLD

5.1 Spiser du vanligvis frokost hver dag?

Nei  Ja

5.2 Hvor mange porsjoner frukt og grønnsaker spiser du i gjennomsnitt per dag? Med porsjon menes f.eks. et eple, en salatbolle.

Antall porsjoner  +

5.3 Hvor ofte spiser du vanligvis disse matvarene? Sett ett kryss per linje.

	0-1 pr. mnd.	2-3 pr. mnd.	1-3 pr. uke	4-6 pr. uke	1 eller mer pr. dag
Rødt kjøtt (alle produkter av storfe, får, svin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grønnsaker, frukt, bær	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mager fisk (torsk, sei)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Feit fisk (laks, ørret, uer makrell, sild, kveite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.4 Hvor mange glass/beger drikker/spiser du vanligvis av følgende? Sett ett kryss per linje.

	Sjelden/aldri	1-6 pr. uke	1 pr. dag	2-3 pr. dag	4 eller mer pr. dag
Melk/yoghurt tilsatt probiotika (Biola, Cultura, Activia, Actimel, BioQ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fruktjuice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Brus/leskedrikker:</b>					
med sukker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
med kunstig søtning	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.5 Hvor mange kopper kaffe og te drikker du daglig? Sett 0 for de typene du ikke drikker daglig.

	Antall kopper
Filterkaffe (trakterkaffe)	<input type="text"/>
Kokekaffe og/eller presskannekaffe	<input type="text"/>
Pulverkaffe	<input type="text"/>
Espressobasert kaffe (fra kaffemaskin, kapsler etc)	<input type="text"/>
Sort te (f.eks. Earl Grey)	<input type="text"/>
Grønn/hvit/oolong te	<input type="text"/>
Urtete (f.eks. nype, kamille, Rooibos)	<input type="text"/>

## HELSEBEKYMRING

	Ikke i det hele tatt	Litt	Noe	En hel del	Svært mye
6.1 Tror du at det er noe alvorlig galt med kroppen din?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.2 Er du svært bekymret over helsen din?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3 Er det vanskelig for deg å tro på legen din dersom hun/han forteller deg at det ikke er noe å bekymre seg for?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4 Er du ofte bekymret for muligheten for at du har en alvorlig sykdom?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.5 Hvis du blir gjort oppmerksom på en sykdom (f.eks. via TV, radio, internett, avis eller noen du kjenner), bekymrer du deg da for selv å få sykdommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.6 Opplever du at du plages av mange ulike symptomer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.7 Har du tilbakevendende tanker (som er vanskelig å bli kvitt) om at du har en sykdom?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## FYSISK AKTIVITET

7.1 Hvis du er i lønnet eller ulønnet arbeid, hvordan vil du beskrive arbeidet ditt? Sett kryss i den ruta som passer best.

- For det meste stillesittende arbeid (f.eks. skrivebordsarbeid, montering)
- Arbeid som krever at du går mye (f.eks. ekspeditørarbeid, lett industriarbeid, undervisning)
- Arbeid der du går og løfter mye (f.eks. pleier, bygningsarbeider)
- Tungt kroppsarbeid

7.2 Angi bevegelse og kroppslig anstrengelse i din fritid det siste året. Hvis aktiviteten varierer gjennom året, ta et gjennomsnitt. Sett kryss i den ruta som passer best.

- Leser, ser på TV/skjerm eller annen stillesittende aktivitet
- Spaserer, sykler eller beveger deg på annen måte minst 4 timer i uka (inkludert gang eller sykling til arbeidsstedet, søndagsturer etc)
- Driver mosjonsidrett, tyngre hagearbeid, snømåking etc minst 4 timer i uka
- Trener hardt eller driver konkurranseidrett regelmessig flere ganger i uka

7.3 Siste uka, omtrent hvor lang tid tilbrakte du sittende på en typisk hverdag og fridag? F.eks. ved arbeidsbord, hos venner, mens du så på TV/skjerm.

- timer sittende på en hverdag (både jobb og fritid)
- timer sittende på en fridag

## ALKOHOL

8.1 Hvor ofte drikker du alkohol?

- Aldri
- Månedlig eller sjeldnere
- 2–4 ganger hver måned
- 2–3 ganger per uke
- 4 eller flere ganger per uke

8.2 Hvor mange enheter alkohol (flaske øl, glass vin eller drink) tar du vanligvis når du drikker?

- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1–2                      | 3–4                      | 5–6                      | 7–9                      | 10 eller flere           |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

8.3 Hvor ofte drikker du 6 eller flere enheter alkohol ved anledning?

- Aldri
- Sjeldnere enn månedlig
- Månedlig
- Ukentlig
- Daglig eller nesten daglig

## RØYK OG SNUS

9.1 Har du røykt/røyker du daglig?

- Aldri                       Ja, nå                       Ja, tidligere

9.2 Har du brukt/bruker du snus eller skrå daglig?

- Aldri                       Ja, nå                       Ja, tidligere

## SPØRSMÅL OM KREFT

### 10.1 Har du noen gang fått

	+		Nei	Ja	Hvis ja: alder første gang	Hvis ja: alder siste gang	
Utført mammografi .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	
Målt PSA (prostata spesifikt antigen) .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	+
Utført tykktarmsundersøkelse (koloskopi, avføringsprøve) .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	

### 10.2 Har noen i din nære biologiske familie hatt

	Egne barn	Mor	Far	Mormor	Morfar	Farmor	Farfar	Tante	Onkel	Søsken
Brystkreft .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prostatakreft .....	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tykktarmskreft .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## UTDANNING OG INNTEKT

### 11.1 Hva er din høyeste fullførte utdanning? Sett ett kryss.

- Grunnskole/framhaldsskole/folkehøyskole inntil 10 år
- Fagutdanning/realskole/videregående/gymnas minimum 3 år
- Høyskole/universitet mindre enn 4 år
- Høyskole/universitet 4 år eller mer

### 11.2 Hva var din husstands samlede bruttoinntekt siste år? Ta med alle inntekter fra arbeid, trygder, sosialhjelp og lignende.

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Under 150 000 kr   | <input type="checkbox"/> 451 000–550 000 kr   |
| <input type="checkbox"/> 150 000–250 000 kr | <input type="checkbox"/> 551 000–750 000 kr   |
| <input type="checkbox"/> 251 000–350 000 kr | <input type="checkbox"/> 751 000–1 000 000 kr |
| <input type="checkbox"/> 351 000–450 000 kr | <input type="checkbox"/> Over 1 000 000 kr    |

## FAMILIE OG VENNER

### 12.1 Hvem bor du sammen med?

	Nei	Ja	Antall
Ektefelle/samboer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Andre personer over 18 år .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Personer under 18 år .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>

### 12.2 Har du nok venner som kan gi deg hjelp når du trenger det?

Ja     Nei    +

### 12.3 Har du nok venner som du kan snakke fortrolig med?

Ja     Nei

### 12.4 Hvor ofte deltar du vanligvis i foreningsvirksomhet som sykkklubb, idrettslag, politiske, religiøse eller andre foreninger?

Aldri, eller noen få ganger i året	1–2 ganger i måneden	Omtrent 1 gang i uka	Mer enn 1 gang i uka
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## SPØRSMÅL TIL KVINNER

### 13.1 Hvor gammel var du da du fikk menstruasjon første gang?

Alder

### 13.2 Er du gravid nå?

Nei     Ja     Usikker

### 13.3 Hvor mange barn har du født?

Antall barn

### 13.4 Hvis du har født, fyll ut for hvert barn: fødselsår og vekt samt hvor mange måneder du ammet. Angi så godt du kan. Hvis flere barn, bruk ekstra ark.

	Fødselsår	Fødselsvekt i gram	Ammet ant. mnd.
Barn 1	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Barn 2	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Barn 3	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Barn 4	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Barn 5	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Barn 6	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/>

## SPØRSMÅL TIL MENN

### 14.1 Har du fått behandling for betennelse i prostata eller urinblæra?

Nei     Ja    +

### 14.2 Har du fått utført steriliseringsoperasjon?

Nei     Ja    Hvis ja: hvilket år

Tusen takk for ditt bidrag.

## 8.2 Spørsmål i Tromsø 7 (Q2)

Under ses deler av det andre spørreskjemaet (Q2) der spørsmålet om lavdose ASA ble stilt. Fullversjonen av spørreskjemaet er tilgjengelig på nettet.

Link til fullversjon: <https://uit.no/Content/507612/Q2%20Tromsø7.pdf>



Q2 versjon 02. februar 2015

- 15.3.1 Bestemt deg for å oppsøke lege?
- 15.3.2 Bestemt deg for ikke å oppsøke lege?
- 15.3.3 Diskutert informasjonen med lege?
- 15.3.4 Endret din medisin uten å snakke med lege?
- 15.3.5 Blitt usikker på om du har fått riktig diagnose?
- 15.3.6 Blitt usikker på om du har fått riktig behandling?
- 15.3.7 Bestemt deg for å oppsøke alternativ behandler?
- 15.3.8 Endret din livsstil?
- 15.3.9 Følt deg engstelig?
- 15.3.10 Følt deg betrygget?
- 15.3.11 Følt deg mer kunnskapsrik?
- 15.3.12 Følt deg mer forvirret?

## 16 ALTERNATIV MEDISIN

**16.1 Har du i løpet av de siste 12 måneder brukt urtemedisin, naturmidler eller naturlegemidler?**

Nei Ja

**16.2 Har du i løpet av de siste 12 måneder brukt meditasjon, yoga, qi gong eller thai chi som egenbehandling?**

Nei Ja

## 17 SMERTESTILLENDE OG BETENNELSESDEMPENDE MEDISINER

**17.1 Har du *det siste året regelmessig* brukt smertestillende og/eller betennelsesdempende medisiner (f.eks. acetylsalisylsyre, paracetamol, ibuprofen, diklofenak, naproxen)?**

Dette inkluderer både reseptfrie og reseptbelagte legemidler, også acetylsalisylsyre som brukes i lav dose som blodfortynnende middel.

Nei Ja

**Hvis Nei, hopp til spm 18.1.**

**Hvis Ja:**

Hvilke smertestillende/betennelsesdempende medisiner har du brukt siste året?  
(Sett ett eller flere kryss)

**17.1.1 Acetylsalisylsyre lav dose som brukes som blodfortynnende middel**  
(75 mg eller 160 mg per tablett, f.eks. Acetylsalisylsyre® Albyl-E® Asasantin Retard®)

Nei Ja

**17.1.2 Acetylsalisylsyre høy dose**  
(300-500 mg acetylsalisylsyre per tablett, f.eks. Aspirin® Dispril® Globoid®)

Nei Ja

**17.1.3 Paracetamol**  
(f.eks. Pamol® Panodil® Paracet® Paracetamol® Pinex® Paracetduo®)

17



Nei Ja

#### 17.1.4 Paracetamol kombinert med kodein/tramadol

(Paralgin forte® Codaxol® Paralgin major® Paralgin minor® Paramax Comp Vitabalans® Pinex Forte® Pinex Major® Trampalgin®)

Nei Ja

#### 17.1.5 Fenazon

(Fanalgin® Fenazon-koffein® Fenazon-koffein sterke®)

Nei Ja

#### 17.1.6 Ibuprofen og lignende

(f.eks. Brufen Retard® Burana® Ibumax® Ibumetin® Ibuprofen Ibuprox® Ibox® Orudis® Seractiv® Ketesse® Orodek®)

Nei Ja

#### 17.1.7 Diklofenak og lignende

(f.eks. Cataflam® Diclofenac® Diclofenackalium® Modifenac® Voltaren® Voltarol® Arthrotec® Toradol®)

Nei Ja

#### 17.1.8 Naproksen

(f.eks. Napren-E® Naproxen-E® Naproxen® Vimovo®)

Nei Ja

#### 17.1.9 Andre smertestillende og/eller betennelsesdempende medisiner

(f.eks. Brexidol® Piroxicam® Meloxicam® Migea® Celebra® Dynastat® Arcoxia® Relifex®)

Nei Ja

**Hvis Nei på spm 17.1.1, hopp til spm 18.1.**

**Hvis Ja på spm 17.1.1:**

##### 17.1.1.1 Har du brukt lavdose acetylsalisylsyre ukentlig eller oftere siste år?

Nei Ja

**Hvis Nei, hopp til spm 18.1.**

**Hvis Ja:**

Hvis du har brukt acetylsalisylsyre lavdose ukentlig eller mer siste år

##### 17.1.1.1.1 Hvor mange dager per uke?

1  
2-3  
4-5  
6+ dager

##### 17.1.1.1.2 Hvor mange tabletter totalt per uke?

1-2  
3-5  
6-14  
15+

### 8.3 Resultater fra sensitivitetsanalysen

**Tabell 9** Overensstemmelse mellom selvrapportert legemiddelbruk og legemiddeluthentinger fra Reseptregisteret (3-måneders fiksert tidsvindu med over 45 DDD (eller 22,50 DDD for betablokkere)) for totalpopulasjonen (n = 1483).

Legemidler	Prevalens ifølge SV (%)	Prevalens ifølge Rreg (%)	p <sub>0</sub> (N (%))	κ (95% KI)	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	PPV	NPV	P <sub>pos</sub>	P <sub>neg</sub>	P <sub>pos-</sub> P <sub>neg</sub>
ACE-hemmere	13,8	12,9	1393 (93,9)	0,738 (0,687-0,789)	80,1	96,0	0,746	0,970	0,773	0,965	-0,192
AT2-blokkere	22,0	23,0	1354 (91,3)	0,751 (0,710-0,792)	78,9	95,0	0,825	0,938	0,807	0,944	-0,137
Betablokkere	45,2	38,0	1179 (79,5)	0,580 (0,539-0,621)	82,4	77,7	0,694	0,878	0,754	0,824	-0,070
Kalsiumantagonister	15,6	16,7	1395 (94,1)	0,781 (0,738-0,824)	78,9	97,1	0,844	0,958	0,816	0,965	-0,149
Tiazider	11,5	14,0	1381 (93,1)	0,691 (0,634-0,748)	66,7	97,4	0,807	0,947	0,730	0,961	-0,231
Loop diuretika	7,1	7,3	1440 (97,1)	0,784 (0,721-0,847)	78,9	98,5	0,811	0,983	0,800	0,984	-0,184
Kaliumsparende diuretika	1,6	0,9	1471 (99,2)	0,680 (0,509-0,851)	92,9	99,3	0,542	0,999	0,684	0,996	-0,312
Diuretika	23,3	20,6	1334 (90,0)	0,707 (0,664-0,750)	82,0	92,0	0,728	0,952	0,771	0,936	-0,165
Antihypertensiva	72,1	52,1	1141 (76,9)	0,530 (0,491-0,569)	97,0	55,1	0,702	0,944	0,814	0,696	0,118
Statiner	60,0	56,2	1121 (75,6)	0,499 (0,454-0,544)	81,7	67,8	0,765	0,742	0,790	0,709	0,081
Kolesterolsenkende	76,4	57,3	1174 (79,2)	0,548 (0,507-0,589)	98,5	53,2	0,739	0,963	0,844	0,686	0,158
ASA	66,1	61,0	1154 (77,8)	0,522 (0,477-0,567)	86,0	65,1	0,794	0,748	0,825	0,696	0,129
Klopidogrel	4,3	4,1	1458 (98,3)	0,791 (0,711-0,871)	82,0	99,0	0,781	0,992	0,800	0,991	-0,191
Platehemmere	67,6	63,2	1155 (77,9)	0,512 (0,467-0,557)	86,0	63,9	0,804	0,727	0,831	0,680	0,151

**Forkortelser:** ACE, angiotensin-konverterende enzym; ASA, acetylsalisylsyre; AT2, angiotensin-2; κ, Cohens kappa; KI, konfidensintervall; N, antall deltakere; NPV, negativ prediktiv verdi; P<sub>0</sub>, ujustert overensstemmelse; p<sub>neg</sub>, proporsjonale negative overensstemmelser; p<sub>pos</sub>, proporsjonale positive overensstemmelser; PPV, positiv prediktiv verdi; Rreg, Reseptregisteret; SV, selvrappotering.

**Tabell 10** Overensstemmelse mellom selvrapportert legemiddelbruk og legemiddeluthentinger fra Reseptregisteret (12-måneders fiksert tidsvindu med over 180 DDD (eller 90 DDD for betablokkere)) for totalpopulasjonen (n = 1483)

Legemidler	Prevalens ifølge SV (%)	Prevalens ifølge Rreg (%)	p <sub>0</sub> (N (%))	κ (95% KI)	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	PPV	NPV	P <sub>pos</sub>	P <sub>neg</sub>	P <sub>pos-P<sub>neg</sub></sub>
ACE-hemmere	13,8	14,6	1408 (94,9)	0,792 (0,747-0,837)	80,1	97,5	0,844	0,966	0,822	0,971	-0,149
AT2-blokkere	22,0	26,0	1373 (92,6)	0,797 (0,762-0,832)	78,0	97,7	0,923	0,927	0,846	0,951	-0,105
Betablokkere	45,2	41,7	1205 (81,3)	0,619 (0,578-0,660)	81,7	80,9	0,754	0,861	0,784	0,834	-0,050
Kalsiumantagonister	15,6	19,8	1404 (94,7)	0,818 (0,779-0,857)	75,9	99,3	0,965	0,943	0,850	0,968	-0,118
Tiazider	11,5	16,6	1388 (93,6)	0,736 (0,687-0,785)	65,4	99,2	0,942	0,935	0,772	0,963	-0,191
Loop diuretika	7,1	7,5	1434 (96,7)	0,756 (0,691-0,821)	75,7	98,4	0,792	0,980	0,774	0,982	-0,208
Kaliumsparende diuretika	1,6	1,2	1471 (99,2)	0,710 (0,553-0,867)	83,3	99,4	0,625	0,998	0,714	0,996	-0,282
Diuretika	23,3	23,6	1354 (91,3)	0,758 (0,719-0,797)	80,9	94,5	0,820	0,941	0,814	0,943	-0,129
Antihypertensiva	72,1	58,0	1202 (81,1)	0,592 (0,551-0,633)	95,8	60,7	0,771	0,913	0,854	0,729	0,125
Statiner	60,0	67,8	1186 (80,0)	0,569 (0,526-0,612)	79,5	81,0	0,898	0,653	0,843	0,723	0,120
Kolesterolsenkende	76,4	68,6	1298 (87,5)	0,689 (0,648-0,730)	96,6	67,7	0,868	0,900	0,914	0,773	0,141
ASA	66,1	74,9	1288 (86,9)	0,687 (0,648-0,726)	85,3	91,4	0,967	0,676	0,907	0,777	0,130
Klopidogrel	4,3	5,2	1444 (97,4)	0,710 (0,624-0,796)	66,2	99,1	0,797	0,984	0,723	0,986	-0,263
Platehemmere	67,6	77,4	1300 (87,7)	0,694 (0,655-0,733)	85,7	94,3	0,981	0,658	0,915	0,775	0,140

**Forkortelser:** ACE, angiotensin-konverterende enzym; ASA, acetylsalisylsyre; AT2, angiotensin-2; κ, Cohens kappa; KI, konfidensintervall; N, antall deltakere; NPV, negativ prediktiv verdi; P<sub>0</sub>, ujustert overensstemmelse; p<sub>neg</sub>, proporsjonale negative overensstemmelser; p<sub>pos</sub>, proporsjonale positive overensstemmelser; PPV, positiv prediktiv verdi; Rreg, Reseptregisteret; SV, selvrappotering.



## 8.4 Korrelasjonsmatrise og VIF

**Tabell 11** Kolinearitets statistikk med toleranse og VIF for kovariater inkludert i regresjonsanalysen.

Kolinearitets statistikk		
Kovariater	Toleranse	VIF
Alder	0,742	1,347
Kjønn	0,886	1,128
BMI	0,919	1,088
Helsesituasjon	0,799	1,252
Kardiovaskulær komorbiditet	0,946	1,057
Konsultasjoner hos lege	0,884	1,131
Konsultasjoner i apotek	0,736	1,359
Hukommelse	0,758	1,319
Utdanning	0,835	1,198
Inntekt	0,553	1,807
Bor med ektefelle / samboer	0,748	1,337
Fysisk aktivitet	0,894	1,118

**Forkortelser:** VIF, variance inflation factor; BMI, kroppsmasseindeks.

Tolkning av VIF: verdier over 5 eller 10 indikerer en sterk korrelasjon eller multikolinearitet (129).

**Tabell 12** Korrelasjonsmatrise for de kontinuerlige variablene.

		<b>Korrelasjoner</b>			
		<b>Alder</b>	<b>BMI</b>	<b>Konsultasjoner hos lege</b>	<b>Konsultasjoner i apotek</b>
<b>Alder</b>	Pearsons korrelasjon	1	-,127**	0,046	-0,043
<b>BMI</b>	Pearsons korrelasjon	-,127**	1	0,107**	0,062*
<b>Konsultasjoner hos lege</b>	Pearsons korrelasjon	0,046	0,107**	1	0,413**
<b>Konsultasjoner i Apotek</b>	Pearsons korrelasjon	-0,043	0,062*	0,413**	1

**Forkortelser:** BMI, kroppsmasseindeks.

\*\* korrelasjonen er signifikant ved 0,01 nivå (2-sidig).

\* korrelasjonen er signifikant ved 0,05 nivå (2-sidig).

## 8.5 Nivået av overensstemmelse for kovariater

Tabell 13 Distribusjonen av nivået av overensstemmelse hos antihypertensiva for de kategoriske kovariatene.

	Overensstemmelse	Uoverensstemmelse
<b>Kovariater</b>		
Kjønn		
Mann	833	204
Kvinne	384	62
Helsesituasjon		
God <sup>a</sup>	569	136
Verken god eller dårlig	509	93
Dårlig	127	26
Hukommelse		
Nei, ikke redusert	513	104
Ja, redusert	679	150
Kardiovaskulær komorbiditet		
Nei, andre kardiovaskulære sykdommer	286	86
Ja, andre hjerte- og karsykdom	857	151
Utdanning		
Høgskole / Universitet <sup>a</sup>	387	71
Videregående	327	90
Grunnskole	454	90
Inntekt		
751 – over 1 million kr <sup>a</sup>	296	65
0 - 350 000 kr	317	67
351 – 750 000 kr	520	116
Bor med ektefelle / samboer		
Nei	297	75
Ja	839	167
Fysisk aktivitet		
Fritidsidrett <sup>a,b</sup>	277	50
Gå eller sykle $\geq 4$ timer pr. uke	235	50
Stillesittende aktivitet	620	140

<sup>a</sup> referanse kategori, <sup>b</sup> tung hagearbeid, hard trening  $\geq 4$  timer pr. uke

## 8.6 Forhåndsdefinerte svaralternativer mot fritekst

**Tabell 14** Validering av forhåndsdefinerte svaralternativer mot fritekst legemidler for antihypertensiva.

		Antihypertensiva (fritekst)		
		Ja	Nei	Total
Antihypertensiva (forhåndsdefinerte svaralternativer)	Ja	762	188	950
	Nei	134	327	461
	<b>Total</b>	896	515	1411*

\* Antall deltakere med manglende data var 72

**Tabell 15** Validering av forhåndsdefinerte svaralternativer mot fritekst legemidler for diuretika.

		Diuretika (fritekst)		
		Ja	Nei	Total
Diuretika (forhåndsdefinerte svaralternativer)	Ja	170	165	335
	Nei	89	914	1003
	<b>Total</b>	259	1079	1338*

\* Antall deltakere med manglende data var 145

**Tabell 16** Validering av forhåndsdefinerte svaralternativer mot fritekst legemidler for kolesterolsenkende.

		Kolesterolsenkende (fritekst)		
		Ja	Nei	Total
Kolesterolsenkende (forhåndsdefinerte svaralternativer)	Ja	893	316	1209
	Nei	9	207	216
	<b>Total</b>	902	523	1425*

\* Antall deltakere med manglende data var 58

**Tabell 17** Validering av forhåndsdefinerte svaralternativer mot fritekst legemidler for ASA.

		ASA (fritekst)		
		Ja	Nei	Total
ASA (forhåndsdefinerte svaralternativer)	Ja	402	73	475
	Nei	31	100	131
	<b>Total</b>	433	173	606*

**Forkortelser:** ASA, acetylsalisylsyre.  
\* Antall deltakere med manglende data var 877.

## 8.7 Selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret (6mnd)

**Tabell 18** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for ACE-hemmere.

		ACE-hemmere (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
ACE-hemmere (SR)	Ja	180	25	205
	Nei	43	1235	1278
	Total	223	1260	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret; ACE, angiotensin-konverterende enzym.				

**Tabell 19** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for AT2-blokkere.

		AT2-blokkere (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
AT2-blokkere (SR)	Ja	315	11	326
	Nei	85	1072	1157
	Total	400	1083	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret; AT2, angiotensin-2.				

**Tabell 20** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for betablokkere.

		Betablokkere (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Betablokkere (SR)	Ja	449	221	670
	Nei	102	711	813
	Total	551	932	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 21** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for kalsiumantagonister.

		Kalsiumantagonister (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Kalsiumantagonister (SR)	Ja	218	13	231
	Nei	63	1189	1252
	Total	281	1202	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 22** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for tiazider.

		Tiazider (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Tiazider (SR)	Ja	166	5	171
	Nei	83	1229	1312
	Total	249	1234	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 23** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for loop diuretika.

		Loop diuretika (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Loop diuretika (SR)	Ja	90	16	106
	Nei	28	1349	1377
	Total	118	1365	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 24** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for kaliumsparende diuretika.

		Kaliumsparende diuretika (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Kaliumsparende diuretika (SR)	Ja	15	9	24
	Nei	3	1456	1459
	Total	18	1465	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 25** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for diuretika (total).

		Diuretika (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Diuretika (SR)	Ja	289	56	345
	Nei	68	1070	1138
	Total	357	1126	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 26** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for antihypertensiva (total).

		Antihypertensiva (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Antihypertensiva (SR)	Ja	836	233	1069
	Nei	33	381	414
	Total	869	614	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				



**Tabell 27** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for statiner.

		Statiner (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Statiner (SR)	Ja	761	129	890
	Nei	186	407	593
	Total	947	536	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 28** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for kolesterolsenkende (total).

		Kolesterolsenkende (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Kolesterolsenkende (SR)	Ja	940	193	1133
	Nei	26	324	350
	Total	966	517	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 29** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for ASA.

		ASA (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
ASA (SR)	Ja	947	33	980
	Nei	159	344	503
	Total	1106	377	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret; ASA, acetylsalisylsyre.				

**Tabell 30** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for klopido­grel.

		Klopido­grel (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Klopido­grel (SR)	Ja	61	3	64
	Nei	19	1400	1419
	Total	80	1403	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 31** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for platehemmere (total).

		Platehemmere (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Platehemmere (SR)	Ja	973	30	1003
	Nei	159	321	480
	Total	1132	351	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

## 8.8 Selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret (3mnd)

**Tabell 32** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for ACE-hemmere.

		ACE-hemmere (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
ACE-hemmere (SR)	Ja	153	52	205
	Nei	38	1240	1278
	Total	191	1292	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret, ACE; angiotensin-konverterende enzym.				

**Tabell 33** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for AT2-blokkere.

		AT2-blokkere (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
AT2-blokkere (SR)	Ja	269	57	326
	Nei	72	1085	1157
	Total	341	1142	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret; AT2, angiotensin-2.				

**Tabell 34** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for betablokkere.

		Betablokkere (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Betablokkere (SR)	Ja	465	205	670
	Nei	99	714	813
	Total	564	919	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 35** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for kalsiumantagonister.

		Kalsiumantagonister (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Kalsiumantagonister (SR)	Ja	195	36	231
	Nei	52	1200	1252
	Total	247	1236	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 36** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for tiazider.

		Tiazider (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Tiazider (SR)	Ja	138	33	171
	Nei	69	1243	1312
	Total	207	1276	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 37** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for loop diuretika.

		Loop diuretika (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Loop diuretika (SR)	Ja	86	20	106
	Nei	23	1354	1377
	Total	109	1374	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 38** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for kaliumsparende diuretika.

		Kaliumsparende diuretika (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Kaliumsparende diuretika (SR)	Ja	13	11	24
	Nei	1	1458	1459
	Total	14	1469	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 39** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for diuretika (total).

		Diuretika (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Diuretika (SR)	Ja	251	94	345
	Nei	55	1083	1138
	Total	306	1177	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 40** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for antihypertensiva (total).

		Antihypertensiva (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Antihypertensiva (SR)	Ja	750	319	1069
	Nei	23	391	414
	Total	773	710	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 41** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for statiner.

		Statiner (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Statiner (SR)	Ja	681	209	890
	Nei	153	440	593
	Total	834	649	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 42** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for kolesterolsenkende (total).

		Kolesterolsenkende (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Kolesterolsenkende (SR)	Ja	837	296	1133
	Nei	13	337	350
	Total	850	633	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 43** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for ASA.

		ASA (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
ASA (SR)	Ja	778	202	980
	Nei	127	376	503
	Total	905	578	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret; ASA, acetylsalisylsyre.				

**Tabell 44** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for klopido­grel.

		Klopido­grel (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Klopido­grel (SR)	Ja	50	14	64
	Nei	11	1408	1419
	Total	61	1422	1483

**Forkortelser:** SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.

**Tabell 45** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for platehemmere (total).

		Platehemmere (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Platehemmere (SR)	Ja	806	197	1003
	Nei	131	349	480
	Total	937	546	1483

**Forkortelser:** SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.

## 8.9 Selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret (12mnd)

**Tabell 46** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for ACE-hemmere.

		ACE-hemmere (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
ACE-hemmere (SR)	Ja	173	32	205
	Nei	43	1235	1278
	Total	216	1267	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret; ACE, angiotensin-konverterende enzym.				

**Tabell 47** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for AT2-blokkere.

		AT2-blokkere (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
AT2-blokkere (SR)	Ja	301	25	326
	Nei	85	1072	1157
	Total	386	1097	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret; AT2, angiotensin-2.				

**Tabell 48** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for betablokkere.

		Betablokkere (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Betablokkere (SR)	Ja	505	165	670
	Nei	113	700	813
	Total	618	865	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				



**Tabell 49** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for kalsiumantagonister.

		Kalsiumantagonister (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Kalsiumantagonister (SR)	Ja	223	8	231
	Nei	71	1181	1252
	Total	294	1189	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 50** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for tiazider.

		Tiazider (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Tiazider (SR)	Ja	161	10	171
	Nei	85	1227	1312
	Total	246	1237	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 51** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for loop diuretika.

		Loop diuretika (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Loop diuretika (SR)	Ja	84	22	106
	Nei	27	1350	1377
	Total	111	1372	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 52** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for kaliumsparende diuretika.

		Kaliumsparende diuretika (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Kaliumsparende diuretika (SR)	Ja	15	9	24
	Nei	3	1456	1459
	Total	18	1465	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 53** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for diuretika (total).

		Diuretika (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Diuretika (SR)	Ja	283	62	345
	Nei	67	1071	1138
	Total	350	1133	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 54** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for antihypertensiva (total).

		Antihypertensiva (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Antihypertensiva (SR)	Ja	824	245	1069
	Nei	36	378	414
	Total	860	623	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 55** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for statiner.

		Statiner (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Statiner (SR)	Ja	799	91	890
	Nei	206	387	593
	Total	1005	478	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 56** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for kolesterolsenkende (total).

		Kolesterolsenkende (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Kolesterolsenkende (SR)	Ja	983	150	1133
	Nei	35	315	350
	Total	1018	465	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 57** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for ASA.

		ASA (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
ASA (SR)	Ja	948	32	980
	Nei	163	340	503
	Total	1111	372	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret; ASA, acetylsalisylsyre.				

**Tabell 58** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for klopido­grel.

		Klopido­grel (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Klopido­grel (SR)	Ja	51	13	64
	Nei	26	1393	1419
	Total	77	1406	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				

**Tabell 59** Validering av selvrapportert legemiddelbruk mot Reseptregisteret for platehemmere (total).

		Platehemmere (Rreg)		
		Ja	Nei	Total
Platehemmere (SR)	Ja	984	19	1003
	Nei	164	316	480
	Total	1148	335	1483
<b>Forkortelser:</b> SR, selvrapportert legemiddelbruk; Rreg: Reseptregisteret.				



