

UiT

THE ARCTIC
UNIVERSITY
OF NORWAY

Institutt for farmasi

Antibakterielle midler til systemisk bruk til barn i aldersgruppen 0-5 år i Norge og Emilia-Romagna

En populasjonsbasert studie

—
Silje Skreosen

Masteroppgave i farmasi, mai 2016



Forord

Denne masteroppgaven ble gjennomført ved forskningsgruppen klinisk farmasi og farmakoepidemiologi (IPSUM) i perioden august 2015 til mai 2016. Veileder for oppgaven har vært førsteamanuensis Lars Småbrekke.

Jeg vil rette en stor takk til Lars Småbrekke. Tusen takk for god veiledning, oppfølging og flotte innspill som gjorde det mulig å ferdigstille oppgaven. Takk for godt samarbeid, og gode diskusjoner – det har vært en inspirerende og lærerik prosess.

Jeg vil også takke Kristian Svendsen og Frode Skjold for all hjelp med STATA – dere har vært uvurderlige i den tidkrevende prosessen som det har vært å bli kjent med et nytt statistikkprogram. En takk til forskningsgruppa for innspill og råd med oppgaven underveis.

Tusen takk til jentene på kontoret for gode minner og fine samtaler. Jeg vil og rette en spesiell takk til Andrea som har vært «roomie» de siste fire årene – takk for alle fine minner!

Tilslutt vil jeg takke familie og venner for oppmuntrende ord og støtte gjennom mastertiden.

Mai 2016

Silje Skreosen

Innholdsfortegnelse

Forord	II
Innholdsfortegnelse	IV
Sammendrag	VI
Forkortelser	VIII
1 Innledning	1
2 Bakgrunn	1
2.1 Farmakoepidemiologi	1
2.1.1 Datakilder	1
2.1.2 Måleenheter på salg av legemiddelforbruk	2
2.1.3 DDD til barn	3
2.2 Kartlegging	3
2.2.1 Geografi	3
2.2.2 Forskriverkarakteristika	3
2.2.3 Høyfrekvente brukere	4
2.3 Legemidler til barn	6
2.4 Antibakterielle midler til barn	6
2.4.1 Europa	6
2.4.2 Brukerkarakteristika	7
3 Formål	8
4 Materiale og metode	9
4.1 Datamateriale	9
4.1.1 Emilia Romagna Refusjonsbasert database	9
4.1.2 Det norske reseptregisteret	9
4.2 Metode	10
4.2.1 Studiedesign	10
4.2.2 Studiepopulasjon ER	10
4.2.3 Studiepopulasjon Norge	11
4.2.4 Variabler	12
4.2.5 Resultatpresentasjon	13
4.2.6 Programvare for databehandling	14
4.3 Etikk	14
5 Resultater	15
5.1 Terapiprofil	15
5.2 Kjønn- og aldersspesifikk årsprevalens	16

5.2.1	Emilia-Romagna.....	16
5.2.2	Norge.....	16
5.3	Utleveringsrate.....	18
5.3.1	Emilia-Romagna.....	18
5.3.2	Norge.....	20
5.4	Høyfrekvente brukere (2010)	21
5.4.1	Lorenzkurver	22
5.4.2	Multiple kurer.....	25
6	Diskusjon.....	26
6.1	Behandlingsintensitet.....	26
6.1.1	Utleveringsrate og årsprevalens	26
6.1.2	Høyfrekvente brukere.....	27
6.2	Brukerkarakteristika (alder og kjønn).....	28
6.2.1	Høyfrekvente brukere.....	29
6.2.2	Kohorteffekt	30
6.3	Terapiprofil.....	30
6.4	Metode.....	31
6.4.1	Datamateriale	31
6.4.2	Arbeid med variabler.....	32
6.4.3	Måleenhet	32
6.4.4	Definisjon høyfrekvente brukere.....	33
6.4.5	Resultatpresentasjon.....	34
6.5	Videre forskning	34
7	Konklusjon	36
8	Referanser.....	37
9	Appendiks.....	42
9.1	Komplett variabelliste Emilia-Romagna	42
9.2	Komplett variabelliste Norge.....	43
9.3	Syntaks (DO-files).....	44
9.4	Lorenzkurver	53
9.4.1	Lorenzkurve tidstrend (ER).....	53
9.4.2	Lorenzkurve tidstrend (NO)	54
9.4.3	Forskjell i behandlingsintensitet mellom Norge og Emilia-Romagna	55
9.5	ECCMID.....	56

Sammendrag

Bakgrunn

Flere studier viser høy utlevering av antibakterielle midler til barn, men det finnes få populasjonsbaserte studier som har hovedfokus på utlevering til denne pasientgruppa. Formålet med denne studien er å beskrive kjønns – og aldersspesifikk utlevering av antibakterielle midler til systemisk bruk til barn i aldersgruppen 0-5 år i Norge og i den italienske regionen Emilia-Romagna (ER).

Materiale og metode

De inkluderte i studien var barn i aldersgruppen 0-5 år som hadde minst en refusjon/ utlevering på antibakterielle midler til systemisk bruk (ATC gruppe J01). Data ble hentet fra den refusjonsbaserte databasen i ER for perioden 2007-2013, og det norske reseptregisteret (NorPD) for perioden 2004-2010.

Resultater

I Emilia-Romagna var det over perioden 2 500 155 refunderte resepter fordelt på 438 771 individer og amoxicillin + enzymhemmer var det hyppigst preparatet. I Norge var det over perioden 1 153 826 utleverte resepter fordelt på 404 845 individer, og fenoksymetylpenicillin var hyppigst utlevert.

Andelen barn i aldersgruppen som fikk utlevert minst ett antibakterielt middel til systemisk bruk var høyere i Emilia-Romagna enn Norge. Barn i ER hadde en årsprevalens på over 50% for gutter og jenter i hele perioden, mens barn i Norge hadde en årsprevalens under 30%. Emilia-Romagna hadde en høyere andel barn med ≥ 3 utleveringer sammenlignet med Norge. Det var 35% av barna som var høyfrekvente brukere i ER, mot 13 % i Norge i året 2010.

Kjønn og alder på barnet var prediktorer for utlevering av antibakterielle midler. I Norge var det barn i 1-2 års alderen som hadde høy eksponering av antibakterielle midler, hvor det til sammenligning var 2-4 åringene i ER. Gutter hadde høyere årsprevalens og utleveringsrate enn jentene i ER, mens i Norge varierte kjønns-spesifikk eksponering med alder.

Konklusjon

Utlevering av antibakterielle midler til systemisk bruk varierer mellom Emilia-Romagna og Norge. Årsprevalensen, utleveringsraten og andelen høyfrekvente brukere var høyere i Emilia-Romagna. Behandlingsintensitet varierte for aldergrupper og kjønn i begge områdene.

Forkortelser

ATC	Anatomisk terapeutisk klassifikasjons system
DDD	Definerte døgndoser
DID	Definerte døgndoser/1000 innbyggere/døgn
ER	Emilia Romagna
NorPD	Det Norske reseptregisteret
UK	Storbritannia

1 Innledning

Kunnskap om bruksmønstre av antibakterielle midler på populasjonsnivå er av interesse siden data viser en korrelasjon mellom bruk og andel resistente stammer av patogene bakterier (1-3). Antibakteriell resistens reduserer behandlingsalternativene ved infeksjoner, kan øke risiko for behandlingssvikt og gir økte kostnader (4-6). Endring av tarmmikrobiota kan ha sammenheng med utvikling av autoimmune sykdommer og annen kronisk sykdom senere i livet (7, 8). Valg av terapi vil variere med lokale, regionale og nasjonale resistensmønstre, og som en konsekvens av dette vil forbruksprofilen av antibakterielle midler variere mellom land (9). Flere studier viser høy utlevering av antibakterielle midler til barn, men det finnes få populasjonsbaserte studier som har hovedfokus på denne pasientgruppen.

2 Bakgrunn

2.1 Farmakoepidemiologi

Humant forbruk av antibakterielle midler på populasjonsnivå er beskrevet i ulike deler av verden, men mye data kommer fra Europa. Studiene baserer seg på data fra ulike populasjoner, og det er stor variasjon i metodologisk tilnærming. Dette gjør det utfordrende å sammenligne funn mellom studiene og på tvers av landegrenser (10-24). Studier som beskriver forbruk på befolkningsnivå er likevel et viktig hjelpemiddel for å kartlegge bruksmønstre på og trender i bruk av antibakterielle midler. Slike data kan danne grunnlag for å planlegge tiltak for å endre forskrivningspraksis (25, 26).

2.1.1 Datakilder

Datagrunnlaget for farmakoepidemiologiske studier varierer fra land til land. I Norden har vi tilgang til reseptregisterdata som gir anledning til å følge legemiddelbruk på individnivå over tid. Et reseptregister vil fange opp alle individer som har fått utlevert minst ett reseptpliktig preparat fra apoteket. Utfordringen ved å bruke slike datakilder er at de gir store og komplekse datamengder, og det kan være vanskelig å finne mønster av legemiddelbruk i befolkningen.

Refusjonsbaserte databaser omfatter blant annet forsikringsdatabaser og legemiddelrefusjon via nasjonale helsetjenester. Ved bruk av slike databaser er det viktig kjenne hvilken populasjon databasen dekker og i hvilken grad legemidlet blir refundert (27). Studier som er basert på refusjonsbaserte databaser, omtaler ofte refusjon av legemiddel som utlevering eller

forskrivning. Det er derfor et viktig poeng at refusjonsbaserte databaser ikke fanger opp individene som betaler for legemidlet eller som mangler forsikring.

En tredje datakilde er salgsdata fra legemiddelgrossist. Det er en viktig kilde som gir en overordnet oversikt over legemiddelbruk, men siden det er økologiske data mangler informasjon om legemiddelbruk på individnivå (28). På den andre siden kan man få en oversikt over hva som blir solgt til institusjoner og sykehus, noe et reseptregister eller en refusjonsbasert database ikke fanger opp. Disse datakildene kan utfylle hverandre når man studerer utbredelse og variasjon i bruk av antibakterielle midler i befolkningen (28).

2.1.2 Måleenheter på salg av legemiddelforbruk

Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (ATC) klassifikasjon og Definerte Døgn Doser (DDD) er et internasjonalt anerkjent system som gjør det mulig å sammenligne legemiddelbruk på populasjonsnivå selv om forbruksprofilen varierer over landegrensler (29). Forskrivningsdata presentert som DDD/1000 innbyggere/døgn (DID) gir et grovt estimat på andelen av populasjonen som blir behandlet med et bestemt legemiddel (29).

En annen metode for å beskrive bruk av antibakterielle legemidler på populasjonsnivå, vil være å bruke utleveringsraten av legemiddelgruppen. Raten vil gi oversikt over antall resepter utlevert per 1000 innbyggere/tidsenhet. Denne metoden er blant annet benyttet i studier fra Italia (19) og USA (12, 17). Videre vil periodeprevalens gi et estimat på andelen av befolkningen som får utlevert minst et antibakterielt middel i en definert periode.

Lorenzkurven er opprinnelig brukt til å beskrive ulikheter i fordeling av økonomiske goder i et samfunn (30). I senere tid er den i tillegg brukt for å belyse fordeling av legemiddelforbruk i befolkningen (31). I lorenzkurven er x-aksen kumulativ andel av legemiddelbrukere, mens y-aksen er kumulativ andel av det totale antall utleverte DDD. Dersom alle individer hadde fått utlevert samme antall DDD, ville det gitt en diagonal i grafen på 45 grader. I 2008 introduserte Benko et al. en modifisert lorenzkurve med kumulativ andel av antibakterielt bruk (DDD) versus kumulativ andel av brukere rangert etter antall utleveringer, og ved store individforskjeller mellom fordelingen av antall utløste resepter eller antall utleverte DDD vil kurven avvike fra diagonalen (32).

2.1.3 DDD til barn

Definerte døgndoser (DDD) er den antatt gjennomsnittlige døgndosen av et legemiddel når det blir brukt av en voksen for legemidlets hovedindikasjon (29). Det er utfordrende å bruke denne måleenheten til pasientgrupper som bruker andre doser en voksne. Kliniske doser til barn av antibakterielle midler er normalt lavere enn DDD, og derfor vil dette måleinstrument når det gjelder brukstid føre til at den faktiske eksposisjonen av antibakterielle midler i populasjonen blir underestimert. DDD per innbygger per år gir et estimat på antall dager hver person har blitt behandlet med et antibakterielt middel, hvis forbruket er 1 DDD/døgn.

2.2 Kartlegging

2.2.1 Geografi

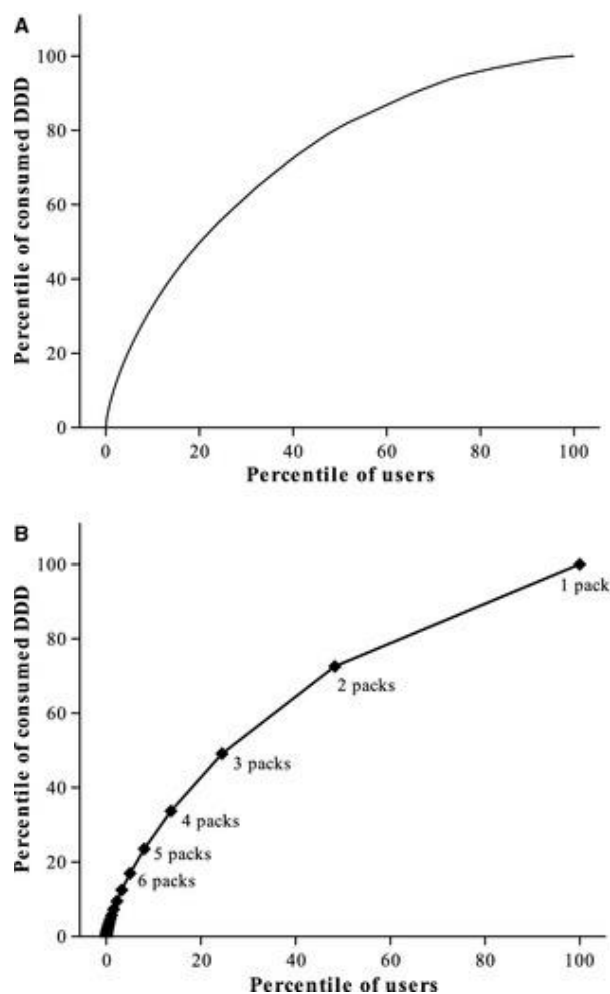
Forskrivningsmønsteret av antibakterielle midler varierer mellom ulike europeiske land, både når det kommer til DID, periodeprevalens, varighet av behandling og valg av antibakterielt middel (33). Det er en lav forskrivningsrate i Nord-Europa, mot høy i Sør- og Øst-Europa (1, 34). En annen studie, som undersøkte salgsdata av antibakterielle midler i 13 europeiske land, fant at DID varierte fra 15,3 DID i Armenia til 42,3 DID i Tyrkia (35). De geografiske forskjellene i forskrivning avhenger av faktorer som organisering av helsevesenet, anbefalinger i nasjonale og lokale retningslinjer, forskriverens holdninger (diagnostisk usikkerhet, tidspress), pasientens forventninger og sosiokulturelle og økonomiske faktorer relatert til pasienter/foresatte (36).

2.2.2 Forskriverkarakteristika

Det er tidligere rapportert at forskriverens kjønn og alder kan være assosiert med valg av terapi og forskrivningsraten av antibakterielle midler. I Storbritannia (UK) viste en studie blant annet økende forskrivningsrate hos mannlige forskrivere over 45 år (37). I tillegg kan spesialitet være en faktor som påvirker valg av terapi, da det er vist at barneleger i regionen Lombardia i Italia forskriver en høyere andel penicillin enn allmennpraktikere (38). En studie fra sør-øst Frankrike viste at barneleger foreskrev færre resepter på antibakterielle midler, enn allmennpraktikere (39).

2.2.3 Høyfrekvente brukere

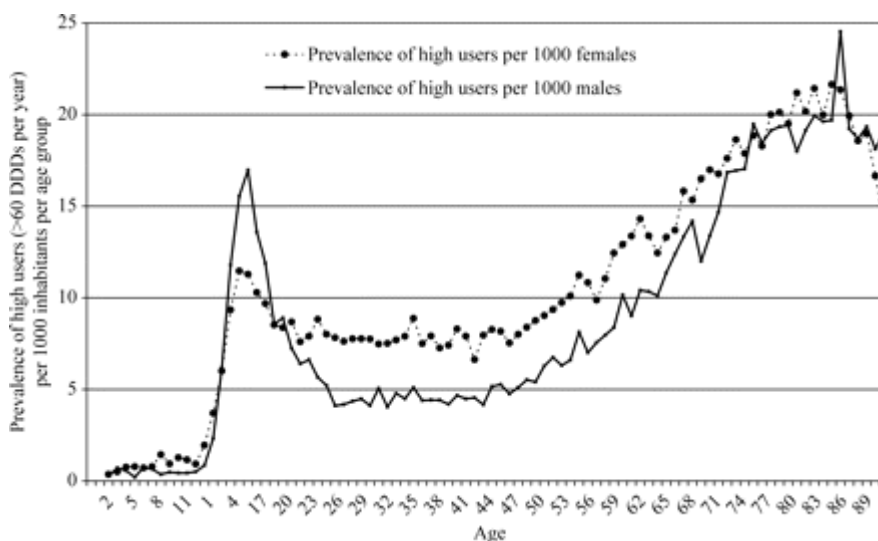
I noen sammenhenger kan det være viktig å identifisere pasientgruppen med høyest eksponering for antibakterielle midler. I 2014 ble det publisert en studie fra Spania, hvor de definerte pasientgruppen høyfrekvente brukere som de 5% av studiepopulasjonen som fikk utlevert flest DDD eller flest pakninger av antibakterielle midler (10). Disse pasientene mottok 20,6% av totalt antall utleverte pakninger, og hentet ut ≥ 6 pakninger årlig. De stod også for 21% av totalt antall utleverte DDD, og mottok i gjennomsnitt ≥ 57 DDD årlig (figur 1).



Figur 1: Lorenzkurver av antibiotikabruk. Data fra Aragon (Spania), 2010. Graf (A); Kumulativ andel i bruk av antibakterielle midler (uttrykt som DDD), mot kumulativ andelen av antall brukere. Individene med høyest forbruk kommer til venstre. Graf (B): Kumulativ andelen i bruk av antibakterielle midler (uttrykt i DDD) versus kumulativ andelen av antall brukere rangert etter antall pakker av antibakterielle midler utlevert. De individene med flest pakninger utlevert er plottet til venstre i grafen (10).

En annen studie, basert på data fra NorPD, gjorde tilsvarende funn. Forfatterne inkluderte alle pasienter som hadde fått utlevert minst ett antibakterielt middel til systemisk bruk i løpet av ett år, noe som resulterte i inklusjon av totalt 1,1 millioner individer (11). Studien viste forskjeller i utlevering av antibakterielle midler til systemisk bruk mellom kjønn og aldersgruppene. Periodeprevalensen var høyere blant kvinner enn menn i alderen 5-90 år, mens det var motsatt for dem <5 år. Fenoksymetylpenicillin (J01CE) var det mest utleverte legemidlet for alle aldersgruppene, unntatt hos kvinner ≥ 75 år.

Forfatterne definerte høyfrekvente brukere som individer som fikk utlevert ≥ 60 DDD i løpet av ett år. Dette utgjorde 3% av studiepopulasjonen, og det var størst andel ungdommer og eldre i denne pasientgruppen. Det var få høyfrekvente brukere blant de yngste barna (figur 2).



Figur 2: Kjønn- og aldersspesifikk populasjonsprevalens av pasienter som fikk utlevert ≥ 60 DDD av antibakterielle midler i den norske populasjonen i perioden 1 juli 2005- 31 juni 2006. Antibakterielle midler inkluderer ATC gruppe J01, vancomycin (A07AA09) og metronidazol (P01AB01). Metenamine (J01XX05) er ekskludert (11)

2.3 Legemidler til barn

Legemiddelforskrivning til barn i tre ulike europeiske land er beskrevet i en studie basert på data fra pasientjournalen i primærhelsetjenesten (40). Studien inkluderte 675 868 barn i alderen opp til henholdsvis 14 år (Italia) og 18 år (UK og Nederland), og resultatet viste blant annet at antibakterielle legemidler var blant de hyppigst forskrevne legemiddelgruppene. I de tre landene var forskrivningsraten av legemidler høyest blant barn <2 år.

En italiensk studie publisert året etter, fant lignende resultater. Forfatterne ønsket å undersøke forskrivningsmønsteret av legemidler blant italienske barn <14 år (41). Totalt fikk 61% av studiepopulasjonene utlevert minst ett legemiddel. Videre ble barna aggregert i fire aldersgrupper (<1, 1<4, 4<7 og 7-13 år), og resultatet viste at barn i aldersgruppen 1<4 år hadde høyest forskrivningsrate. Antibakterielle og anti-astmatiske legemidler representerte 80% av alle foreskrivningene.

2.4 Antibakterielle midler til barn

Studier som beskriver forskrivning eller utlevering av antibakterielle midler til barn og ungdom er heterogene med tanke på studiedesign, studiepopulasjon (ulike aldersgrupper og størrelse på studiepopulasjon), datainnsamling, resultatpresentasjon og tidspunkt for innsamling av data (42-57). I tillegg har forfatterne ofte definert barn som alle ≤ 18 år, og videre aggregert de inkluderte i aldersgrupper med ulike aldersspenn. En konsekvens av slik aggregering er tap av informasjon om aldersspesifikke utleveringsrater.

2.4.1 Europa

En studie publisert i 2014 undersøkte systemisk antibakteriell utlevering til barn i UK, Nederland, Danmark, Italia og Tyskland (58). De inkluderte var ≤ 18 år og hadde minst en utlevering på et antibakterielt middel i løpet av perioden 2005 – 2008. De inkluderte i studien ble aggregert i fire aldersgrupper (≤ 4 , 5-9, 10-14 og 15-18 år). Forfatterne fant betydelig variasjon i antall utleveringer/1000 personår mellom landene. Med 957 utleveringer/1000 personår var raten høyest i Italia, fulgt av Tyskland (561), UK (555), Danmark (481) og lavest i Nederland (294). Videre viste studien at utleveringsraten var høyest blant barn i aldersgruppen ≤ 4 år, og at bredspektret penicillin var hyppigst foreskrevet.

En studie publisert i 2013 undersøkte utlevering av antibakterielle midler til barn i Estland og Sverige. Forfatterne ønsket å sammenligne utlevering i to land med lavt forbruk av antibakterielle midler og lav antibakteriell resistens (59). Studien viste at Estland hadde den høyeste utleveringsraten, og at forskjellen mellom de to landene var størst i aldersgruppen 2-6 år. Andre studier har sammenlignet utlevering av antibakterielle midler i Italia og Danmark, som har henholdsvis høy og lav forekomst av antibakteriell resistens (60, 61). Studiene viste at utleveringsraten av antibakterielle midler var vesentlig høyere i Italia sammenlignet med Danmark. I følge forfatterne kan dette tyde på overforbruk og feilbruk av antibakterielle midler blant italienske barn.

2.4.2 Brukerkarakteristika

Mange av studiene som har beskrevet bruk av antibakterielle midler til barn, viser at aldersgruppen 0-4 år har høyere utleveringsrate sammenlignet med andre aldersgrupper, og at utleveringsraten deretter avtar med økende alder (42-47). Dette viser at alder er en viktig prediktor for forskrivning og utlevering av antibakterielle midler. Videre er det en høyere andel blant barn yngre enn seks år som har tre eller flere utleveringer årlig sammenlignet med eldre barn (44, 55, 56). Barn 1-2 år er spesielt høyt eksponert for antibakterielle midler. Få studier har undersøkt aldersspesifikk utleveringsrate til barn, men en studie fra Nederland har beskrevet dette for aldersgruppen 0-4 år. Resultatet viste at det var flest utleveringer i aldersgruppen 9-12 måneder (52). En annen studie fra Sverige beskrev aldersspesifikk årsprevalens. Forfatterne fant at 2-åringene hadde den høyeste årsprevalensen, og 51% fikk utlevert antibakterielle midler (48). Tilsvarende funn ble gjort i en tysk studie, hvor barn i alderen 1-2 og 2-3 år hadde en årsprevalens på 53,1% og 55,8% (42).

Barnets kjønn er en prediktor for utlevering av antibakterielle midler. Studier viser at gutter har høyere utleveringsrate enn jenter blant dem 0-4 år, mens det er motsatt for de eldre (43-46, 48, 49). En studie fra Tyskland undersøkte kjønnsspesifikk utlevering av antibakterielle midler. Forfatterne fant at årsprevalensen for utlevering var høyere blant gutter enn jenter i alderen 0-4 år (43). Tilsvarende funn ble gjort i en studie fra UK, hvor formålet var å beskrive forskrivning av antibakterielle midler til barn over en 15 års periode (1993-2007) (46). Datagrunnlaget for studien var over 5,9 millioner resepter fordelt på mer enn 1,7 millioner barn i alderen 0-19 år. Resultatene viste at forskrivningsraten av antibakterielle midler var høyere for gutter i aldersgruppen <5 år.

3 Formål

Formålet med denne studien er å beskrive kjønns – og aldersspesifikk utlevering av antibakterielle midler til systemisk bruk til barn i aldersgruppen 0-5 år i Norge og i den italienske regionen Emilia-Romagna (ER).

Spørsmål som skal det besvares:

- Hvilken aldersgruppe og hvilket kjønn har den høyeste årsprevalensen og utleveringsraten av antibakterielle midler til systemisk bruk?
- Hvor stor andel av barn er høyfrekvente brukere?
- Hvordan varierer terapiprofilen i de ulike studiepopulasjonene?

4 Materiale og metode

4.1 Datamateriale

4.1.1 Emilia Romagna Refusjonsbasert database

I Italia refunderes alle av kostnader for antibakterielle legemidler til barn. Data på forskrivninger til behandling av barn utenfor sykehus i ER er hentet fra denne refusjonsdatabasen. I databasen finns informasjon om alder, kjønn og bostedskommune på pasienter som har fått refundert legemiddel. Informasjon om forskriverkarakteristika (ID-nummer, alder, kjønn, spesialitet, kommune) samt at detaljert informasjon om legemidlet som er refundert (produkt navn, pakningsstørrelse, antall, ATC-kode og formulering) også er registrert.

Tall på alder – og kjønnsesifikk populasjon ble hentet fra den regionale helse-og sosial etaten i Emilia-Romagna (62)

4.1.2 Det norske reseptregisteret

Data på utleveringer til barn i Norge er hentet fra Reseptregisteret (NorPD). NorPD er en nasjonal database som blant annet inneholder informasjon om kjønn, alder og bostedskommune for personer som har fått utlevert legemiddel, samt utleveringsdato og detaljert informasjon om legemidlene som er utlevert. En utfyllende beskrivelse av databasen er gitt av Furu K et al. (63).

Tall på alder-og kjønnsesifikk populasjon ble hentet fra Statistisk sentralbyrå (64)

4.2 Metode

4.2.1 Studiedesign

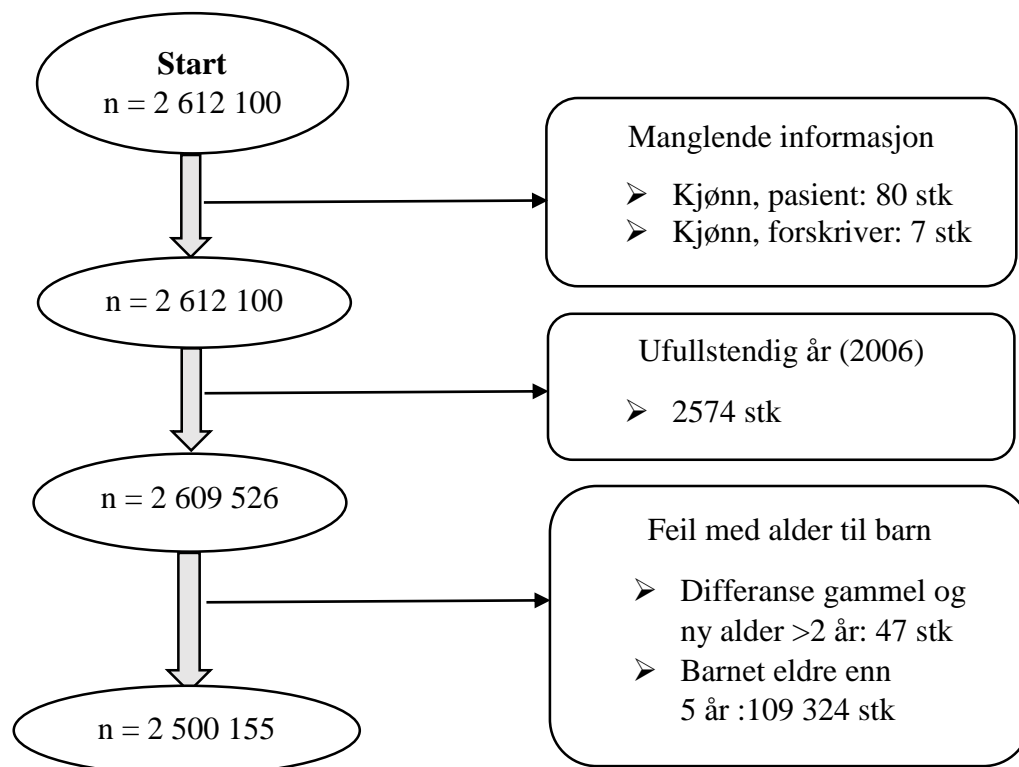
Begge databasene har longitudinelle individbaserte data. Det betyr at man kan følge utlevering til individet over tid (65). Observasjonstid til det enkelte barnet varierer, og databasene inneholder både insidente og prevalente brukere.

Tabell 1: Nøkkelinformasjon om studien.

	Norge	Italia
Studiepopulasjon	404 845 individer	438 771 individer
Kilde til studiepopulasjon	Landsomfattende	Emilia-Romagna Region
Type	Populasjonsbasert	Populasjonsbasert
Studieperiode	2004-2010	2007-2013
Database	Reseptregister	Refusjonsbasert database
Klassifisering av legemidler	ATC	ATC

4.2.2 Studiepopulasjon ER

De inkluderte var barn som hadde fått refundert minst en resept på antibakterielle midler til systemisk bruk (ATC gruppe J01) da de var 0-5 år gamle i perioden 2007-2013.

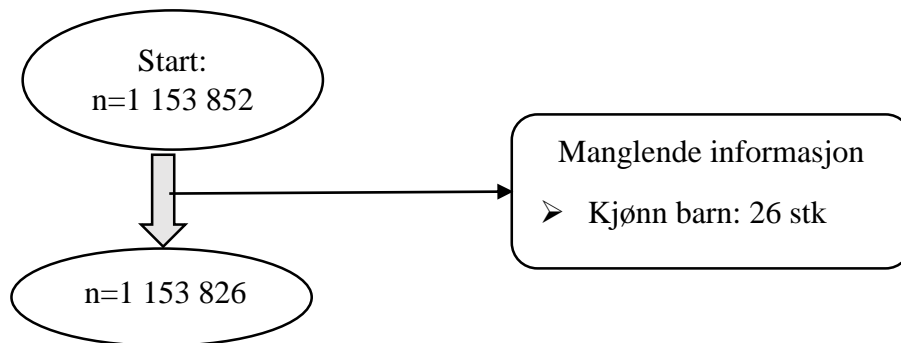


Figur 3: Oversikt over studiepopulasjonen i Emilia-Romagna for hele studieperioden. 2 500 155 utleveringer er utgangspunktet for beregning av prevalens og utleveringsrate.

Refusjonene fra året 2010 ble brukt som utgangspunkt for å lage en lorenzkurve over kumulativ fordeling av antall utleverte DDD, rangert etter antall utleveringer per barn. Dette datasettet bestod av 150 633 individer, og 367 298 utleveringer. Året 2010 ble valgt fordi dette var det siste året som ble dekket av begge datasettene. Med utgangspunkt i året 2010 ble det også undersøkt antall utleveringer per barn stratifisert etter aldersgruppe.

4.2.3 Studiepopulasjon Norge

De inkluderte i studien var barn som hadde fått utlevert minst en resept på antibakterielle midler til systemisk bruk (ATC-gruppe J01) da de var 0-5 år gamle i perioden 2004-2010.



Figur 4: Oversikt over studiepopulasjonen. 1 153 826 utleverte resepter er utgangspunktet for beregning av prevalens og utleveringsrate.

Utleveringene fra året 2010 var utgangspunktet for å lage lorenzkurve over kumulativ fordeling av antall utleverte DDD rangert etter antall utleveringer per barn. Dette datasettet bestod av 102 550 individer, og 165 436 utleveringer. Med utgangspunkt i året 2010 ble det også undersøkt antall utleveringer per barn stratifisert etter aldersgruppe.

4.2.4 Variabler

Alder

Alder i år ved utlevering av resept ble kalkulert ved å trekke barnet sitt fødselsår fra utleveringsår (fødselsdato er ikke tilgjengelig). Deretter ble følgende kategorisering benyttet for hver utlevering; <1 år, 1<2 år, 2<3 år, 3<4 år, 4<5 år og 5<6 år.

Antibakterielle midler

Alle utleveringer på antibakterielle midler til systemisk bruk (J01) ble inkludert i studien. Utleveringer på antimykotika og topikale antibakterielle legemidlene var ikke inkludert i datasettene fra starten.

Antall utleveringer

Antall utleveringer for hvert barn ble summert opp for de ulike årene i studieperioden. Dette ble gjort for å kunne beregne utleveringsraten.

Antall utleveringer for hvert barn ble også summert opp isolert for året 2010. Inndelingene av antall utleveringer varierte etter hvilke resultater som skulle fremstilles. Samme inndeling ble gjort for det norske og det italienske datasettet.

Tabell 2: Oversikt over inndeling av antall utleveringer

Hensikt med inndeling	Antall utleveringer										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a) Fordeling i utlevering av antibakterielle midler											
b) Lorenzkurve											
c) Multiplekurer											

- Inndelingen ble valgt fordi det var få personer i den norske befolkningen som fikk mer enn seks utleveringer i året 2010
- Inndelingen ble valgt slik at forskjellene i eksponering skulle vises tydeligere, selv om høyfrekvente brukere var definert som de med ≥ 3 utleveringer
- Inndelingen ble gjort på bakgrunn av tidligere studier som har beskrevet utlevering av antibakterielle midler til barn. Barn ble definert som høyfrekvente bruker dersom de hadde ≥ 3 utleveringer totalt i året (42-44, 55, 56).

Antall DDD

Det totale antallet DDD utlevert ble summert opp for hvert barn i året 2010. Dette ga grunnlag for å plote kumulativt antall utlevert DDD på y-aksen i lorenzkurven.

4.2.5 Resultatpresentasjon

Deskriptivt

Kjønn- og aldersspesifikk årsprevalens er definert som andelen av barna i den aktuelle aldersgruppen som fikk utlevert minst en resept på systemisk antibakterielt middel i løpet av året, stratifisert etter alder og kjønn. En vanlig måte å undersøke periodeprevalensen på er å lese tabellen i ett «tverrsnitt»-perspektiv. Da ser man på det aktuelle året, og identifiserer aldersgruppen med den høyeste årsprevalensen. Man kan også undersøke variasjon i årsprevalensen ved å følge en kohort av barn født ett bestemt år, og måle årsprevalensen for de ulike aldre. Fordelen med denne metoden er at gjentakende behandling med antibakterielle midler til individer kan identifiseres. Individuelle forskjeller mellom aldersgruppene blir redusert, fordi de samme individene blir sammenlignet ved ulike aldre (48).

Utleveringsraten er definert som antall utleveringer på antibakterielt middel til systemisk bruk per 1000 innbyggere/år, stratifisert etter alder og kjønn.

Analytisk

Den modifiserte lorenzkurven viser fordelingen av antall DDD utlevert blant dem som utløser resept rangert etter antall utleveringer. Grafen kan brukes til å identifisere andelen av individene med høyest eksponering av antibakterielle midler. Høyfrekvente brukere er definert som de individene med ≥ 3 utleveringer for ett observasjonsår.

4.2.6 Programvare for databehandling

Følgende programvare er brukt:

- StataCorp. 2013. *Stata Statistical Software: Release 13*. College Station, TX: StataCorp
- StataCorp. 2015. *Stata Statistical Software: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP
- Microsoft Excel 2016
- Microsoft Word 2016

4.3 Etikk

Utlevering av data fra NorPD er regulert av forskrift (66). Alle individdata på forskriver- og pasientnivå er pseudonymisert, og det er ikke nødvendig å hente inn samtykke for å bruke disse data.

5 Resultater

Alle resultater omfatter refusjon og utlevering av antibakterielle midler til systemisk bruk til aldersgruppen 0-5 år i ER og Norge. I ER var det over perioden refundert

2 500 155 resepter fordelt på 438 771 barn. I Norge var det over perioden 1 153 826 utleverte resepter fordelt på 404 845 barn.

5.1 Terapiprofil

Det mest frekvente refunderte preparatet i ER var amoxicillin+enzymhemmer (35%) etterfulgt av amoxicillin (29%). I Norge var fenoksymetylpenicillin (41%) det mest frekvente utleverte legemidlet, etterfulgt av amoxicillin (20%). Topp fem refunderte og utleverte virkestoff for de ulike studiepopulasjonene er fremstilt i tabell 3 og 4.

Amoxicillin + EI var kun utlevert i underkant av 1000 ganger i Norge over hele studieperioden. Til kontrast var det ingen refusjoner av fenoksymetylpenicillin i ER, og andelen utleveringer på perorale cefalosporiner var høyere i ER sammenlignet med Norge. Videre viste topp fem listene at valg av makrolid varierte mellom områdene. I Norge var erytromycin hyppigst utlevert, mens det var azitromycin og klaritromycin (mellom – og langtidsvirkende) som var hyppigst refundert i ER (67).

Tabell 3: Topp fem refunderte virkestoff i Emilia-Romagna i perioden 2007-2013.

ATC-kode	Virkestoff	Utleveringer (%)	DDD utlevert
J01CR02	Amoksicillin+EI	880 584 (35,2)	5 325 091
J01CA04	Amoksicillin	720 358 (28,8)	3 616 647
J01FA10	Azitromycin	210 135 (8,4)	1 703 647
J01FA09	Klaritromycin	202 280 (8,1)	1 050 785
J01DD08	Cefiksim	140 025 (5,6)	700 125
Andre	Resten	346 773 (13,9)	

Tabell 4: Topp fem utleverte virkestoff i Norge i perioden 2004-2010.

ATC-kode	Virkestoff	Utleveringer (%)	DDD
J01CE02	Fenoksymetylpenicillin	477 254 (41,4)	1 927 350
J01CA04	Amoksicillin	231 972 (20,1)	1 412 931
J01FA01	Erytromycin	212 183 (18,4)	1 346 248
J01EA01	Trimetoprim	51 719 (4,5)	146 909
J01EE01	Trimetoprim+sulfonamid.	38 009 (3,3)	110 632
Andre	Resten	142 689 (12,4)	

5.2 Kjønn- og aldersspesifikk årsprevalens

5.2.1 Emilia-Romagna

Over studieperioden 2007-2013 varierte årsprevalensen mellom kjønn og aldersgruppene (tabell 5). Aldersgruppen med den høyeste årsprevalensen varierte fra år til år når en undersøkte tabellen fra et «tverrsnitt»-perspektiv. Dersom en definert alderskohort ble observert over tid, var det barn i alderen 2-3 år hadde den høyeste årsprevalensen. Barn <1 år hadde den laveste årsprevalensen for begge kjønn over hele studieperioden.

Det var en nedgang i årsprevalensen fra 2007 til 2013 for alle aldersgruppene. I 2013 var gjennomsnittlige årsprevalensen på 57% for gutter og 55% for jenter. Det var guttene i 3 års alderen (65%), og jentene i 3-4 års alderen (63%) som var aldersgruppene med den høyeste årsprevalensen i 2013.

Guttene hadde høyere årsprevalens enn jentene for alle aldersgruppene, med unntak av 4-5 åringene hvor årsprevalensen var lik enkelte år. Årsprevalensen for aldersgruppen 0-5 år var høyere for gutter enn for jenter over hele perioden.

5.2.2 Norge

For studieperioden 2004-2010 varierte årsprevalensen mellom kjønn og aldersgruppene (tabell 5). Årsprevalensen blant de yngre enn 1 år var lavere enn for de resterende aldersgruppene for begge kjønn. Det var 1-2 år gamle gutter og 2 år gamle jenter som hadde den høyeste årsprevalensen over hele studieperioden. Dette gjaldt både når man undersøkte tabellen fra et «tverrsnitt»- og «kohort» perspektiv. Årsprevalensen avtok med økende alder på barnet.

Det var nedgang i årsprevalensen fra 2004 til 2010 for aldersgruppene, med unntak av 1-2 åringene hvor det var en økning. I 2010 var gjennomsnittlig årsprevalens på 29% for guttene og 28% for jentene. Det var det 2 åringene som hadde den høyeste årsprevalensen for gutter (43%) og jenter (40%) i 2010.

Guttene hadde høyere årsprevalens enn jentene blant 1-2 åringene, tilnærmet lik for 3 åringene, mens det var motsatt for 4-5 åringene. Årsprevalensen for aldersgruppen 0-5 år var høyere for gutter enn for jenter alle observerte år.

Tabell 5: Kjønn- og aldersspesifikk årsprevalens for regionen Emilia-Romagna, Italia (øverst) og Norge (nederst) for de utvalgte studieperiodene. n = det totalt antallet utleveringer på antibakterielle midler til systemisk bruk det året.

	2007 (n=158845)		2008 (n=154 974)		2009 (n=156 715)		2010 (n=150 633)		2011 (n=149 528)		2012 (n=137 852)		2013 (n=137 232)	
	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)
0 år	31	28	32	28	30	27	30	27	31	27	29	26	29	25
1 år	72	66	69	63	70	65	66	62	64	60	59	56	60	55
2 år	75	71	73	69	71	67	72	68	66	63	61	59	63	59
3 år	79	77	77	73	75	73	70	68	71	70	63	62	65	63
4 år	79	79	74	72	74	73	68	67	67	66	65	64	63	63
5 år	81	80	72	72	69	69	63	62	63	63	57	57	61	60
0-5 år	69	67	66	63	65	62	61	59	61	58	56	54	57	55

	2004 (n=99 058)		2005 (n=88 294)		2006 (n=87 902)		2007 (n=92 127)		2008 (n=90 228)		2009 (n=86 921)		2010 (n=102 917)	
	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)	<i>Gutter</i> (%)	<i>Jenter</i> (%)
0 år	9	7	8	6	7	6	8	5	7	6	8	6	9	7
1 år	28	32	33	28	33	28	37	31	33	28	34	29	41	36
2 år	37	35	36	32	35	32	36	33	37	34	34	31	43	40
3 år	33	32	30	30	31	30	32	32	31	30	29	29	32	32
4 år	30	31	26	27	26	28	28	29	26	27	24	26	27	29
5 år	26	27	23	24	22	24	23	25	24	25	20	22	21	24
0-5 år	29	28	26	25	26	25	27	26	26	25	25	24	29	28

5.3 Utleveringsrate

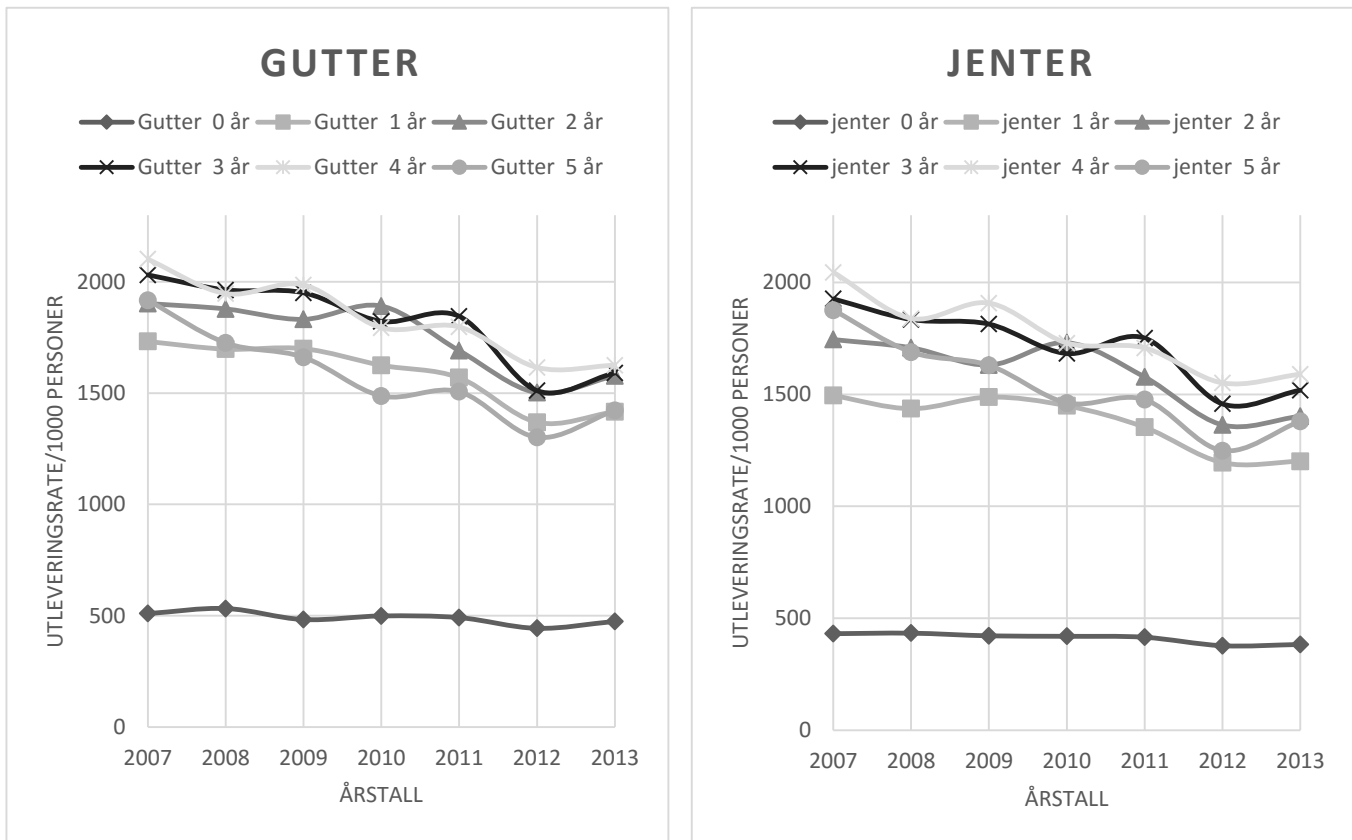
5.3.1 Emilia-Romagna

Refusjon av antibakterielle midler i ER er videre omtalt som utlevering. Dette er gjort for å forenkle resultatpresentasjon, selv om det er innforstått at ikke alle utleveringer i ER fanges opp av refusjonsordningen. Refusjonsraten, videre omtalt som utleveringsraten, varierte mellom kjønn og for aldersgruppene til barn i ER (figur 5 og 6).

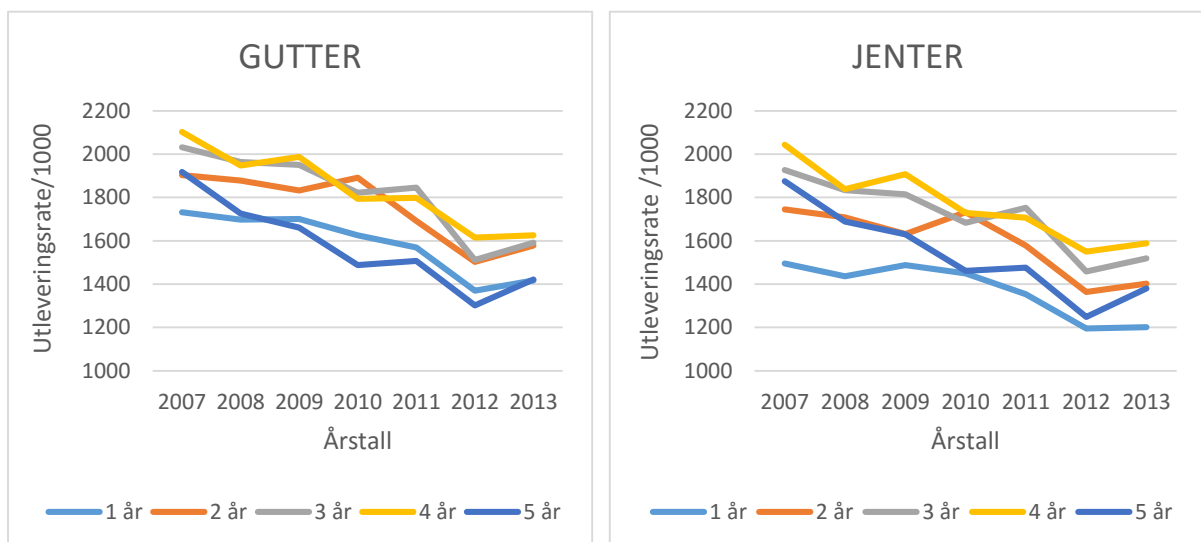
Barn i alderen 2-4 år hadde den høyeste utleveringsraten, mens de <1 år hadde den laveste raten over hele studieperioden. Videre var det en nedgang i ratene fra 2007 til 2013 for alle aldersgruppene. Guttene hadde en høyere utleveringsrate enn jentene over hele studieperioden.

Det var variasjon i antall utleveringer/1000 personer mellom de ulike aldersgruppene for både gutter og jenter. I 2013 hadde 4-åringene den høyeste raten med 1625/1589 (gutter/jenter) utleveringer/1000 personer, fulgt av 3-åringene (1591/1518), 2-åringene (1578/1402), 5-åringene (1422/1379) og 1-åringene (1417/1201). Barn yngre enn 1 år hadde den laveste utleveringsraten, med 475/383 utleveringer/1000 personer.

Den gjennomsnittlige utleveringsraten for aldersgruppen 0-5 år i 2013 var på 1351 utleveringer/1000 personer for guttene, og 1245/1000 for jentene. Den gjennomsnittlige utleveringsraten for aldersgruppen 0-5 år for begge kjønn var på 1298/1000.



Figur 5: Kjønn – og aldersspesifikk utleveringsrate av antibakterielle midler til systemisk bruk i regionen Emilia-Romagna, for perioden 2007-2013. Alle aldersgruppene er inkludert.



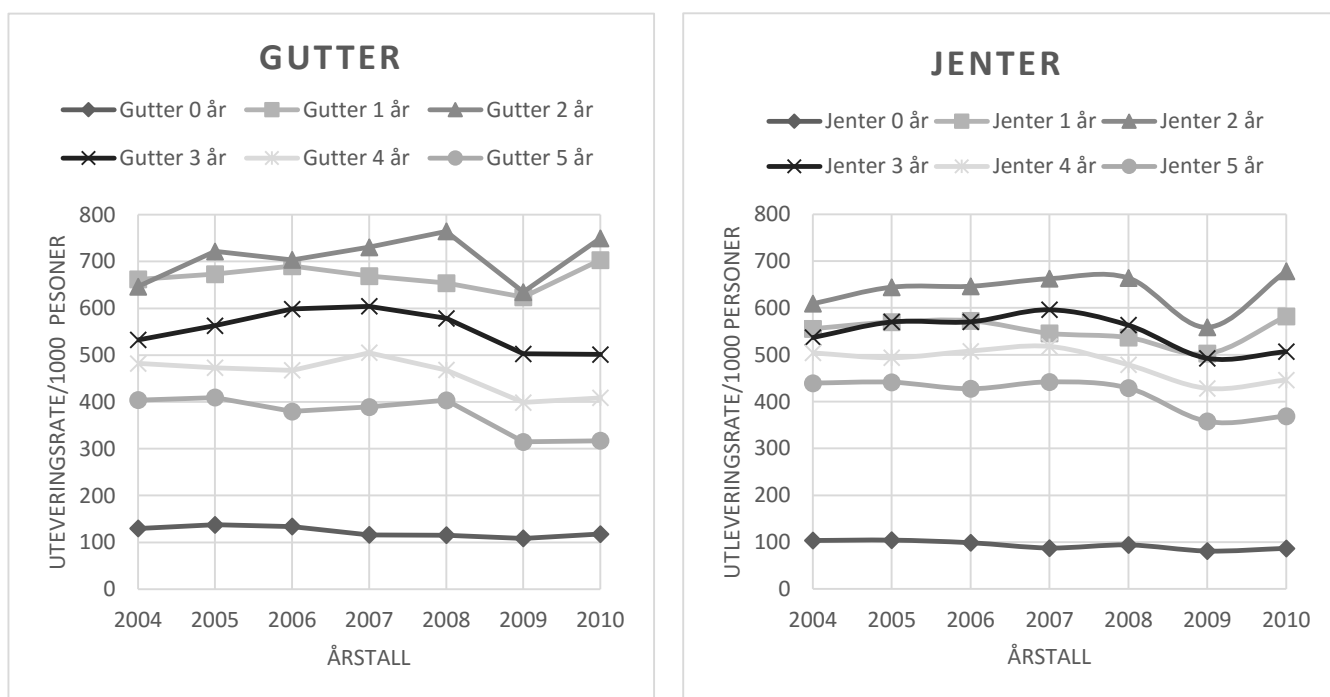
Figur 6: «Zoom» av utleveringsraten for gutter og jenter, for å bedre illustrere forskjellene mellom aldersgruppene. Barn <1 år er ekskludert fra denne figuren.

5.3.2 Norge

Utleveringsraten varierte mellom de ulike aldersgruppene for både jenter og gutter (figur 7). Den var høyest for 1-2 år gamle gutter og 2 år gamle jenter, mens de <1 år hadde den laveste raten over hele perioden. Utleveringsraten avtok med økende alder på barnet. Det var en nedgang i ratene fra 2004 til 2010 for aldersgruppene, med unntak av 1-2 åringene hvor det var en økning. Guttene hadde en høyere utleveringsrate enn jentene blant 1-2 åringene, mens raten var tilnærmet lik mellom 3 åringene. For 4-5 åringene var det jentene som hadde den høyeste utleveringsraten.

Det var variasjon i antall utleveringer/1000 personer mellom de ulike aldersgruppene for både gutter og jenter. Med utgangspunkt i året 2010 hadde 2-åringene den høyeste raten med 750/678 (gutter/jenter) utleveringer/1000 personer, fulgt av 1-åringene (703/582), 3-åringene (501/507), 4-åringene (409/446) og 5-åringene (317/368). Barn yngre enn 1 år hadde den laveste raten, med 118/86 utleveringer/1000 personer.

Den gjennomsnittlige utleveringsraten for aldersgruppen 0-5 år i 2010 var på 466 utleveringer/1000 personer for gutter, og 444/1000 for jenter. Den gjennomsnittlige utleveringsraten for aldersgruppen 0-5 år for begge kjønn var på 455 utleveringer/1000 personer.



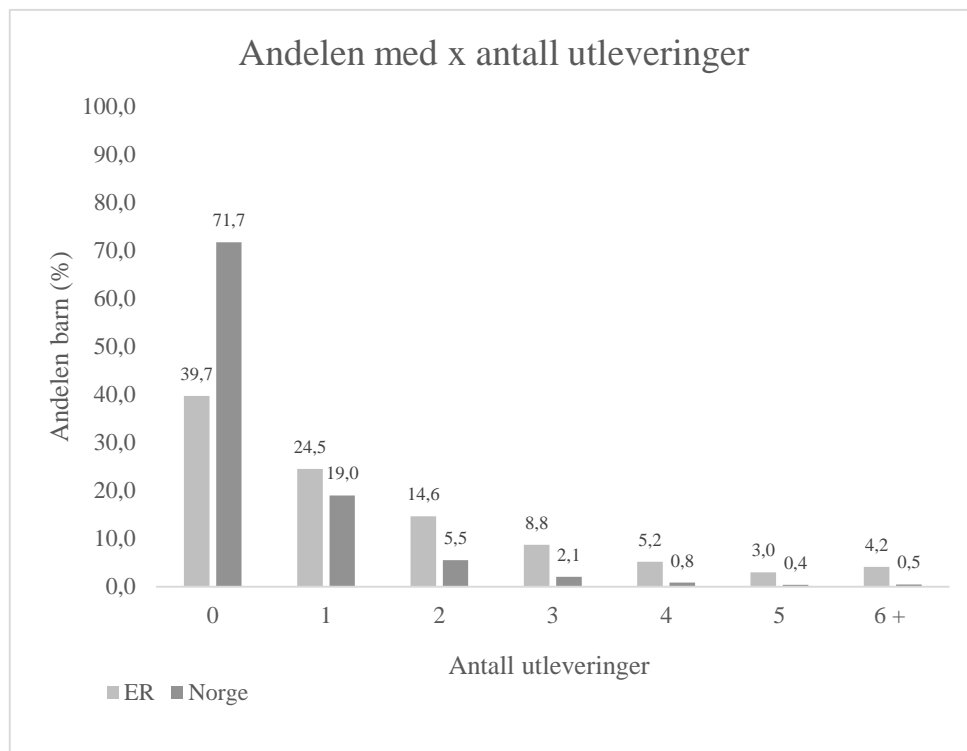
Figur 7: Kjønn- og aldersspesifikk utleveringsraten av antibakterielle midler til systemisk i Norge (2004-2010)

5.4 Høyfrekvente brukere (2010)

Med utgangspunkt i året 2010 ble fordelingen av antall utleveringer for hvert barn undersøkt i Norge og ER. Ulike tilnæringsmetoder ble benyttet for å identifisere høyfrekvente brukere; lorenzkurver og frekvensmålinger.

I 2010 var det totalt 230 057 barn i den aktuelle aldersgruppa i ER, og av disse var det 150 633 (60,3%) som fikk refundert minst et antibakterielt middel til systemisk bruk. I Norge var det totalt 363 597 barn, og av disse var det 102 917 (28,3%) som hadde minst en utlevering.

Det var en høyere andelen av barna i ER som hadde flere utleveringer sammenlignet med Norge, og forskjellene mellom områdene er fremstilt i figur 8.



Figur 8: Antall resepter utlevert per barn for året 2010 i Emilia-Romagna og Norge. Søylen viser andelen av hele befolkningen i alderen 0-5 år i studieområdene som har x antall utleveringer totalt i 2010.

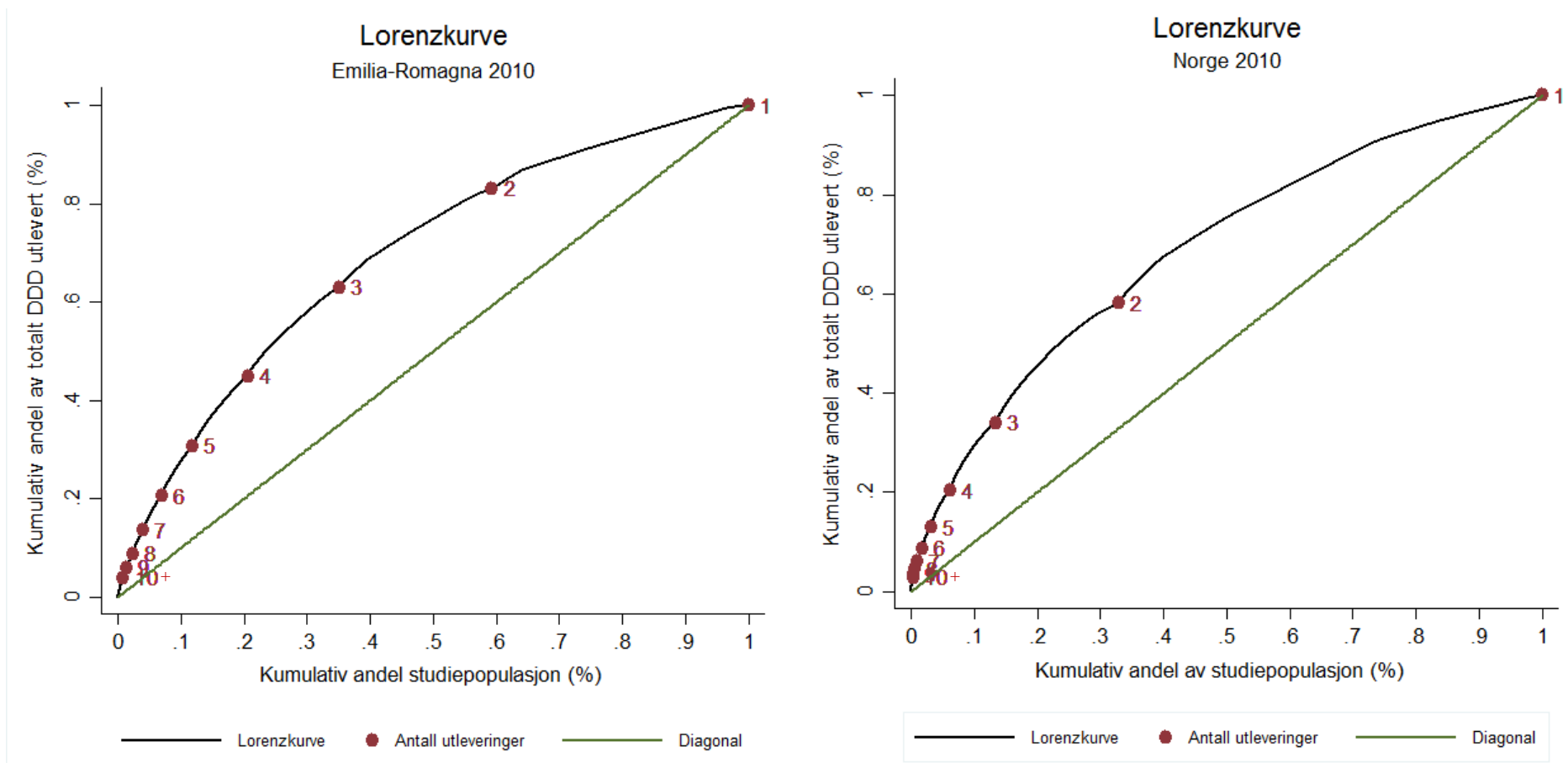
5.4.1 Lorenzkurver

Forskjell i utlevering ble framstilt ved hjelp av lorenzkurver. Kumulativ andel av totalt forbruk (uttrykt i DDD) ble plottet mot kumulativ andel av antall eksponerte barn, og deretter rangert etter antall utleveringer. Barn med flest utleveringer plottes til venstre i grafen.

Lorenzkurven viser individdata, og kurven (figur 9) ville vært en diagonal dersom alle brukere hadde fått utlevert like mange DDD. Kurvene for ER og Norge avviker begge fra diagonalen, noe som viser at det er kvantitative forskjeller i utlevering av antibakterielle midler blant de eksponerte. Høyfrekvente brukere ble definert som individer med ≥ 3 utleveringer totalt i 2010. Per definisjon var 35,1% av barna i ER og 13,4% av barna i Norge høyfrekvente brukere (tabell 6).

Tabell 6: Kumulativ andel av de eksponerte barna i ER og NO, som stod i forhold til antall utleveringer.

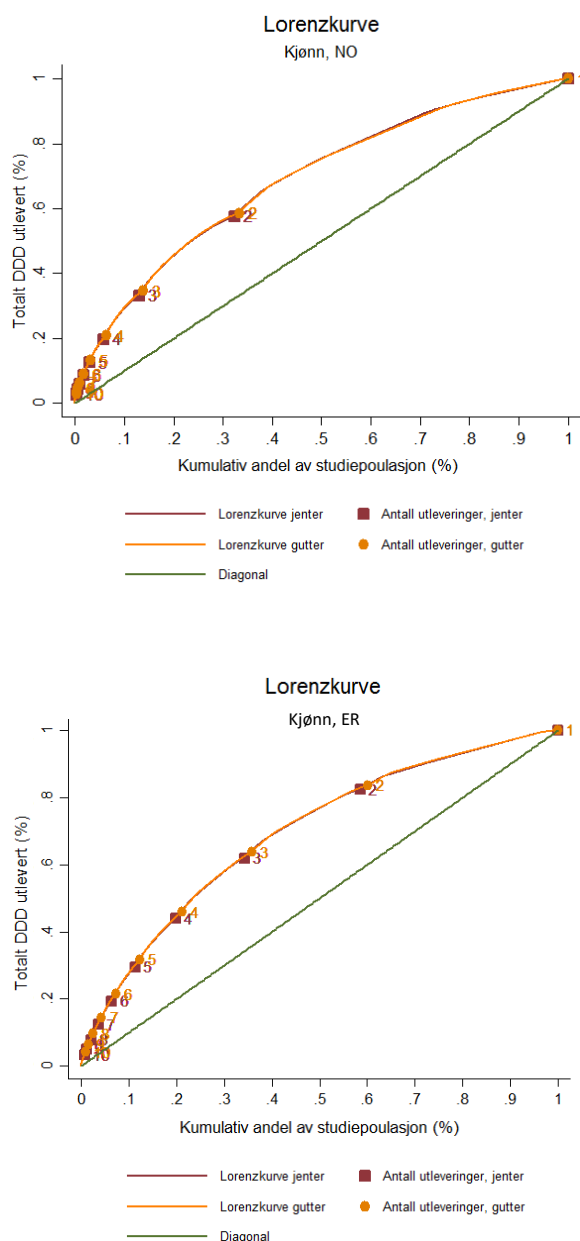
Antall utleveringer	Kumulativ andel av eksponerte barn i NO (%)	Kumulativ andel av eksponerte barn i ER (%)
≥ 10	0,3	0,8
9	0,4	1,4
8	0,6	2,3
7	1,0	4,0
6	1,7	6,9
5	3,1	11,9
4	6,1	20,6
3	13,4	35,1
2	32,9	59,3
1	100,0	100,0



Figur 9: Lorenzkurve for året 2010 for Emilia-Romagna (venstre) og Norge (høyre). Grafen viser kumulativ andelen av antibakteriell utlevering (uttrykt i DDD), versus kumulativ andelen av antall brukere rangert etter antall utleveringer per barn. Barn med flest utleveringer er plottet til venstre. Datagrunnlaget for grafen er alle som har fått utlevert minst ett systemisk antibakterielt middel. Alle aldersgruppene (0-5 år) og begge kjønn er samlet.

Høyfrekvente brukere – forskjeller mellom kjønn?

Lorenzkurvene (figur 10) illustrerer hvordan antall utleveringer per barn fordelte seg mellom kjønnene. Det var en høyere andel av guttene som hadde ≥ 3 flere utleveringer sammenlignet med jentene. Kjønnforskjeller var tilstede både i ER og Norge, men forskjellen var mindre i Norge.



Figur 10: Lorenzkurve over fordeling av antall utleveringer for gutter og jenter. Lorenzkurven for Emilia-Romagna øverst, og for Norge nederst.

5.4.2 Multiple kurer

Videre ville vi undersøke hvilken aldersgruppe som hadde den høyeste andelen av barn som var høyfrekvente brukere. Med utgangspunkt i året 2010 ble det totale antallet utleveringer for alle eksponerte barn stratifiser etter alder, og deretter summert opp. Andelen av barna som hadde 1 utlevering, 2 utleveringer eller ≥ 3 utleveringer ble beregnet.

Det var høyere andel barn i ER med ≥ 3 utleveringer, og andelen av barna som var høyfrekvente brukere var 2-3 ganger høyere i ER sammenlignet med Norge for alle aldersgruppene (tabell 7). Det var en høyere andel barn (16,6%) i alderen 2 år med ≥ 3 utleveringer i Norge. I ER var det en høy andel høyfrekvente brukere for 1-5 åringene (34,8-38,3%).

Tabell 7: Fordeling av antall utleveringer per barn, stratifisert etter aldersgruppene for året 2010 i Emilia-Romagna og Norge

	1 utlevering		2 utleveringer		≥ 3 utleveringer	
	NO (%)	ER (%)	NO (%)	ER (%)	NO (%)	ER (%)
<1 år	80,6	65,9	13,3	20,6	6,1	13,5
1<2 år	65,5	40,8	19,4	24,4	15,1	34,8
2<3år	62,7	37,3	20,7	24	16,6	38,3
3<4 år	66,6	36,6	20,5	25,1	12,8	38,3
4<5 år	69,7	37,4	18,8	24	11,5	38,5
5<6 år	70,5	41,4	19,1	25,2	10,4	33,4
0-5 år	67,1	40,7	19,5	24,3	13,4	35,1

6 Diskusjon

Andelen barn som fikk utlevert minst et antibakterielt middel til systemisk bruk var høyere i ER enn Norge. Barn i aldersgruppen 0-5 år i Emilia-Romagna hadde en gjennomsnittlig årsprevalens på over 50% for begge kjønn i alle studieårene. Til sammenligning hadde barn i Norge en gjennomsnittlig årsprevalens under 30% i den samme aldersgruppen. Amoxicillin + EI var det mest frekvente refunderte virkestoffet i ER, mens fenoksymetylpenicillin var hyppigst utlevert i Norge. Andelen høyfrekvente brukere i studiepopulasjonen varierte fra 35% i Emilia-Romagna, til 13% i Norge.

6.1 Behandlingsintensitet

6.1.1 Utleveringsrate og årsprevalens

I Emilia-Romagna hadde aldersgruppen 0-5 år en gjennomsnittlig utleveringsrate på 1298 DDD/1000, og en gjennomsnittlig årsprevalens på 57% for guttene og 55% for jentene i 2013. Norge hadde gjennomsnittlig utleveringsrate på 455 DDD/1000 og en gjennomsnittlig årsprevalens på 29% for guttene og 28% for jentene i 2010.

Dette stemmer overens med en oversiktsartikkel fra 2007 (36) som inkluderte studier som hadde beskrevet utlevering av antibakterielle midler til barn fra 2000-2005. Forfatterne fant at Italia og Canada var landene med den høyeste utleveringsraten til barn, og at nord-europeiske land hadde en signifikant lavere rate. Videre er det rapportert at forbruksmønsteret av antibakterielle midler er relativt likt blant de skandinaviske landene (28).

Holstiege et al. publiserte i 2014 en studie hvor utleveringsraten av antibakterielle midler til barn ble undersøkt i fem europeiske land (58). Med 957 utleveringer/1000 personår hadde den italienske regionen Emilia-Romagna den høyeste utleveringsraten, mens Danmark hadde en utleveringsrate på 481/1000. Utleveringsraten er lavere enn det som er observert i denne studien, og en av årsakene kan være at tallene viser gjennomsnittlig utleveringsrate for hele aldersgruppen 0-18 år. I den samme studien hadde aldersgruppen ≤ 4 år i Italia og Danmark en utleveringsrate på 1393/1000 og 981/1000, og dette er i samme størrelsesorden som våre funn. Studien viste også at årsprevalensen var lavere for aldersgruppen 5-18 år. Dette viser hvordan aggregering av individdata over flere årskohorter fører til tap av informasjon.

Utleveringsraten for aldersgruppen 0-4 år var høyere enn det som er beregnet i denne studien, og en av årsakene til dette kan være at Holstiege et al. har brukt personår som nevner i

beregningen av utleveringsraten. Trolig har de også hatt fødselsdato tilgjengelig, og dermed hatt mulighet til å korrigere for dem under ett år. Dette vil gi et mer korrekt estimat, fordi det er tatt hensyn til faktisk observasjonstid. Uten tilgjengelig fødselsdato vil barna i snitt være eksponert et halvt år, og dette vil underestimere årsprevalensen i vår studie. Årsaken til at fødselsdato ikke er tilgjengelig er at det er mange små kommuner både i ER og Norge, og pseudonymiseringen vil ikke lenger være gjeldene dersom barnets fødselsdato skulle vært inkludert i variabellista.

6.1.2 Høyfrekvente brukere

Lorenzkurvene og tabellen for året 2010 viste at andelen høyfrekvente brukere var høyere i Emilia-Romagna (35%) enn i Norge (13%) for aldersgruppen 0-5 år. Forskjellene mellom kjønn ble fremstilt i en egen graf, men det er ikke tatt hensyn til forskjellene mellom de ulike aldersgruppene. Det ble det derfor utarbeidet en tabell som viste fordelingen av utleveringer stratifisert etter alder, og resultatet var at andelen høyfrekvente brukere var 2-3 ganger høyere i ER sammenlignet med Norge for alle aldersgruppene. Det er to studier som tidligere har beskrevet andelen høyfrekvente brukere av antibakterielle midler med utgangspunkt i en lorenzkurve (10, 32). Malo et al. fant at høyfrekvente brukere, definert som de 5% av individene med høyest forbruk, hentet ut mer enn 6 pakninger årlig. Tabell 7 i vår studie viste at 1,7% av barn i Norge, og 6,9% av barn i ER i aldersgruppen 0-5 år hadde tilsvarende antall utleveringer. Malo et al. har inkludert andre aldersgrupper enn barn, samt tatt utgangspunkt i antall pakker utlevert og ikke antall refusjoner/utleveringer. De har også definert høyfrekvente brukere som en fast andel av brukerne, og heller latt DDD variere. Dette gjør det vanskelig å sammenligne våre funn med denne studien, men det kan likevel gi en indikasjon på hvordan andelen av høyfrekvente brukere er i Norge og ER sammenlignet med et annet land.

Andre studier har undersøkt andelen av høyfrekvente brukere ved å definere en fast grense på antall utleveringer eller antall utleverte DDD/år, og deretter undersøkt andel av individene som faller innenfor denne definisjonen. Blix et al. har definert andelen høyfrekvente brukere som personer som fikk utlevert >60 DDD/år (11). De fant at det var få høyfrekvente brukere blant de yngste, mens vi fant at 13 % av barn 0-5 år per definisjon var høyfrekvente brukere i Norge. Avviket kan skyldes valg av måleenhet, da vi har tatt utgangspunkt i antall utleveringer mens Blix et al. beregner brukstid i forhold til utlevert DDD. Dette gjør at summen av brukstid hos barn over perioden kan være underestimert, noe kan forklare det lave antallet av høyfrekvente brukere blant de yngste barna.

Videre ble lorenzkurven lagd ut ifra andelen av barn som hadde hatt minst en utlevering. Profilen av på kurven i Emilia-Romagna og Norge kan oppfattes som lik, da lorenzkurvene for områdene har tilnærmet samme form. Dette er en illusjon, fordi man må ta hensyn til at andelen eksponerte barn er svært forskjellig i de ulike områdene. Grafene må derfor tolkes i sammenheng med opplysning om andel brukere, siden den ikke illustrerer forholdstallet mellom andelen barn som har fått utlevert vs ikke utlevert. (Se appendiks 9.4.3 for illustrering av graf som viser forskjellen mellom ER og Norge).

6.2 Brukerkarakteristika (alder og kjønn)

Kjønn og alder på barnet var prediktorer for utlevering av antibakterielle midler og det var forskjell i behandlingsintensitet uttrykt ved kjønn – og aldersspesifikk årsprevalens, utleveringsrate og andel høyfrekvente brukere. Guttene i ER hadde lik eller høyere årsprevalens som jentene over hele studieperioden, og det var barn i alderen 3-4 år som hadde høyest behandlingsintensitet. I Norge hadde guttene i alderen 1-2 år høyere årsprevalens og utleveringsrate enn jentene, mens det var motsatt for 4-5 åringene. Barn i alderen 1-2 år hadde høyest behandlingsintensitet.

Resultatene våre avviker fra tidligere studier når det kommer til kjønn- og aldersspesifikk utlevering. En studie fra Italia som har beskrevet utlevering av systemiske og topikale antibakterielle midler til barn <14 år i Emilia-Romagna, fant at aldergruppen 1-2 år hadde den høyeste årsprevalensen (55). Tilsvarende funn ble gjort i en senere studie fra samme region som undersøkte utleveringsraten av antibakterielle midler til barn <15 år (68). I studien av Gagliotti et al. er det uklart hvor de ulike tallene kommer fra, og det kan tenkes at aggregering av aldersgruppene kan ha påvirket resultatene. Videre har Resi et al. valgt et annet studiedesign: forfatterne har ekskludert barn < 1 år, tidsintervall mellom to utleveringer på mindre enn 12 dager er definert som en utlevering og de har inkludert både systemiske og topikale preparater. En annen studie fra en annen region i Nord-Øst Italia fant tilsvarende funn som vår studie; utleveringsraten av antibakterielle midler var høyest i aldersgruppen 3-6 år (69).

Det er en tidligere studie som dokumenterer aldersspesifikk utlevering av antibakterielle midler til den yngste delen av befolkningen i Norge (11). Resultatene viste at 1-2 åringene var blant aldersgruppene med den høyeste periodeprevalensen. Aldersmønsteret i Norge er også i overensstemmelse med en annen nordisk studie (48). Forfatterne fant at årsprevalensen for

bruk av antibakterielle midler var høyest blant 2-åringene med en periodeprevalens på 51% for barn født i 2006. Videre fant studien at guttene hadde høyere årsprevalens enn jentene de tre første leveårene, mens det var motsatt for 4-5 åringene. Dette samsvarer med våre resultater fra Norge. Forskjellene mellom kjønn tyder på at det er et skifte i behandlingsintensiteten, og at aldersgruppene faktisk er eksponert for antibakterielle midler i ulik grad ut ifra kjønn. Slik informasjon går tapt når forfatterne har aggregert barn i alderen 0-4 år i en gruppe, og konkluderer med at guttene har en høyere utleveringsrate enn jentene (44).

Det er observert en lavere årsprevalens blant de yngre enn <1 år sammenlignet med de øvrige aldersgruppene i ER og Norge. Dette skyldes at tid eksponert varierer med faktisk fødselsdato for denne aldersgruppen, og konsekvensen av dette vil være en underestimert av utlevering til denne aldersgruppen. Dette fordi observasjonstiden vil være kortere enn ett år, mens resterende aldersgruppene har blitt observert et helt år. Kjønn- og aldersspesifikk årsprevalens varierte fra 32-34% (ER) og fra 5-9% (Norge) blant barn <1 år. Dette er lavere enn funn gjort i en studie som har tatt for seg utlevering av antibakterielle midler til barn <1 år i fem europeiske land, hvor den Italia hadde den høyeste årsprevalensen med 55% (70). Forfatterne har basert resultatene på tilbakemelding fra foreldre, og kan derfor fange opp flere i den utvalgte studiepopulasjonen fordi kjøp uten resept kan forekomme. På den andre siden er det få personer inkludert, og det kan derfor tenkes at resultatene ikke er generaliserbare, selv om det kan gi en indikasjon på antibakterielt forbruk til barn <1 år.

6.2.1 Høyfrekvente brukere

Andelen høyfrekvente brukere påvirkes av variabler som kjønn og alder. Emilia Romagna hadde en høy andel høyfrekvente brukere blant 1-5 åringene (34,8-38,3%). I Norge var andelen blant barn som hadde ≥ 3 utleveringer høyest i alderen 2 år (16,6%). Dette er tilsvarende funn med en annen studie som også har definert en grense på ≥ 3 utleveringer (69). Forfatterne fant at andelen høyfrekvente brukere var høyest i aldersgruppen 3-6 år (44,9%), etterfulgt av 1-og 2 åringene (40,6%) Videre viste en studie fra Tyskland at 12,5% barn i aldersgruppen 0-4 år fikk utlevert ≥ 3 utleveringer (44).

En annen studie fra definerte høyfrekvente brukere som de med ≥ 5 utleveringer. De fant 24% i denne aldersgruppen 2 år fikk utlevert multiple kurer i den samme perioden (48).

6.2.2 Kohorteffekt

Dersom en definert alderskohorte ble observert over tid, viste tabellen at barn i alderen 2-3 år hadde den høyeste årsprevalensen i ER for studieperioden. Sett i ett tverrsnittperspektiv hadde barn i aldersgruppen 5 år den høyeste årsprevalensen i året 2007. Man kan spekulere i hvordan årsprevalensen hadde vært for alderskohorten tidligere år, da årsprevalensen for dette året ligger høyt for alle aldersgruppene.

Barn i 5 års alderen i 2007 ville vært 1-2 år i 2003/2004. En studie fra 2003 fra ER fant at barn i 1-2 års alderen hadde den høyeste årsprevalensen i 2000. Det kan derfor tenkes at når den definerte alderskohorten følges over tid, er 1-2 år gamle barn høyt eksponert for antibakterielle midler.

6.3 Terapiprofil

I Emilia-Romagna og Norge var det fem antibakterielle midler som stod for >85 % av alle refusjoner og utleveringer til barn. Som forventet hadde områdene ulike terapiprofiler, og dette kan forklares av lokale og regionale resistensmønstre (9). Amoxicillin + EI var det mest frekvente refunderte virkestoffet i ER, mens fenoksymetylpenicillin var hyppigste utlevert i Norge. Dette er i overensstemmelse med en tidligere studie fra Norge som fant at fenoksymetylpenicillin var det mest utleverte legemidlet (11).

Andelen på utleveringer av makrolider var lik i Norge og ER, men det var ulikt valg av virkestoff. Forskjellene i valg av makrolid er i overensstemmelse med en studie publisert i 2010, som har beskrevet makrolidbruk blant barn og ungdom i fem europeiske land (67). De fant at utleveringsraten av korttidsvirkende makrolider var lav i ER, og høy i Aarhus (Danmark) blant aldersgruppen 0-4, mens det var motsatt for mellom- og langtidsvirkende makrolider.

Tidligere studier som har beskrevet utlevering av antibakterielle midler i ER fant at cefalosporiner (43,7%) var den hyppigst utleverte gruppen, fulgt av makrolider (40,1%) (55, 68). Dette avviker fra våre resultater, da amoxicillin + EI var hyppigst refundert. Vi ser likevel at cefalosporiner fortsatt forskrives hyppig, da cefixim er ett av de fem hyppigste utleverte virkestoffene i ER. Dette gjelder også for makrolidene.

Det er verdt å merke seg at fire av de fem virkestoffene som refunderes hyppigst i ER, har indikasjonsområde for luftveisinfeksjoner. I motsetning er trimetoprim og trimetoprim/sulfomamid to av preparatene som er utlevert hyppigst i Norge, og brukes i hovedsak til behandling av urinveisinfeksjoner. Det er vist at luftveisinfeksjoner overbehandles i primærhelsetjenesten, og våre data gir holdepunkter for at dette er en aktuell problemstilling i ER (71).

6.4 Metode

6.4.1 Datamateriale

Resultatene baserer seg på populasjonsbaserte data, som er representative for Norge og Emilia-Romagna. Det er fordeler og ulemper ved å bruke reseptregisteret og refusjonsbaserte databaser som datagrunnlag i farmakoepidemiologisk forskning. For det første dekker reseptregisteret hele den norske befolkningen, samt at den inneholder informasjon om alle reseptpliktige legemidler som er utlevert. På denne måten utelukkes seleksjonsbias. Den refusjonsbaserte databasen i ER omfatter alle individer som blir dekket av refusjonsordningen. Dette fører til at databasen mangler informasjon om antibakterielle midler som er kjøpt uten refusjon, noe som kan føre til en underestimering av den faktiske bruken i studiepopulasjonen.

Barn som ikke hadde fått tildelt fødselsnummer (ID-nøkkel) ble ikke inkludert i NorPD. Nyfødte og innvandrere vil få et fiktivt personnummer, men disse individene kan ikke følges over tid. Dette kan føre til en underestimering i bruken av antibakterielle midler, fordi ikke alle individer som får utlevert antibakterielt middel fanges opp. Andelen med fiktivt personnummer var høyest i året 2004, siden dette er første året til reseptregisteret. Likevel vil andelen være liten, og i de senere årene har andelen gått ned grunnet bedre rutiner for registrering av resepter.

Fordelen med begge datakildene er at det ikke er informasjons- og recall skjevheter, som kan oppstå ved egenrapportering av legemiddelbruk. Likevel er det ingen garanti for at utlevert legemiddel faktisk er brukt. Dette kan føre til at eksposisjonen av antibakterielle midler i aldersgruppen 0-5 år er overestimert. En annen ulempe med datakildene er mangel på informasjon om diagnose og indikasjon, og det er derfor ikke mulig å trekke noen slutninger rundt valg av terapi.

Ingen av databasene inneholder informasjon om legemiddelbehandling til pasienter på sykehus eller i institusjoner, og som en konsekvens av dette kan den faktiske eksposisjonen av antibakterielle midler til barn bli underestimert. Et alternativ kunne vært å samkjøre med journaldata, men disse dataene ville tilført lite da hovedandelen av forskrivninger til barn av antibakterielle midler skjer i primærhelsetjenesten. Databasen gir heller ikke informasjon om salg av reseptfrie legemidler, men antibakterielle midler til systemisk bruk er reseptpliktig i Norge og ER. Likevel blir antibakterielle midler solgt uten resept i ER, og vi kjenner ikke andelen men trolig er den lav på grunn av lett legetilgang og gratis behandling.

6.4.2 Arbeid med variabler

En utfordring med datasettet fra ER var at enkelte pasienter med lik id-nøkkel, var registrert med ulike fødselsår. Dette problemet ble løst ved å gi alle barn det tidligste fødselsåret som de var registrert med i databasen. Enkelte barn kan derfor ha havnet i feil aldersgruppe fordi de har fått tildelt feil fødselsår, men kan det tenkes at dette vil jevne seg ut da dette gjaldt barn innenfor alle aldersklassene. Den mest drastiske konsekvensen var at over 100.000 utleveringer ble ekskludert fra analysen fordi alderen på barnet ble beregnet til å være over seks år når justeringene var utført. Dette kan ha påvirket resultatene, og ført til en underestimering av antibakteriell behandling til barn i 0-5 års alderen.

Videre var det enkelte utleveringer med ufullstendige opplysninger. Dersom det var manglende informasjon om en variabel som skulle brukes videre i analysene ble disse ekskludert fra datasettet. Dette fører til at observasjoner som egentlig burde vært inkludert i analysene er eliminert, men dette ville ikke hatt vesentlig betydning for resultatene siden disse utleveringene utgjorde under 1% av det totale antallet utleveringer.

6.4.3 Måleenhet

I vår studie var antall refusjoner/utleveringer brukt som utgangspunktet for å undersøke eksposisjon av antibakterielle midler i ER og Norge. Det er nylig publisert en studie som argumenterer for at DID kan være en suboptimal måleenhet når det kommer bruk av antibakterielle midler. Dette fordi DDD kan være følsom for endringer over tid, samt at den varierer mellom ulike virkestoff (72). På den andre siden er det vist at DDD kan brukes for å sammenligne legemiddelbruk på tvers av landegrenser, og at dette er noe som kunne vært gjort for å ha et sammenligningsgrunnlag for behandlingsintensitet mellom Norge og ER (73). Men som nevnt tidligere er ikke DDD i utgangspunktet et godt egnet mål på legemiddelbruk til barn. Dette fordi doseanbefalingene til barn varierer med kroppsvekt og alder, og klinisk

dose til barn avviker fra DDD. Grad av samsvar med klinisk dose og DDD vil dessuten variere med virkestoff, og derfor gi usikre resultater.

I denne studien var definisjon på en utlevering hver registrering på utlevert eller refundert antibakterielt middel. Det er ikke tatt hensyn til kombinasjonsterapi eller tid mellom utleveringene, og derfor kan pasienten ha fått utlevert flere enn ett antibakterielt middel samme dag for samme indikasjon. Dette burde kanskje vært sett på som en utlevering, og ikke to separate utleveringer slik det forekommer i denne studien. En konsekvens av dette vil være at høyfrekvente brukere blir overestimert, mens årsprevalens vil være upåvirket av en slik inndeling. Problemet vil være minimalt.

Det er heller ikke tatt høyde for behandlingssvikt som fører til en ny utlevering innen kort tid, men det er heller ikke målsetningen for studien. Dette er ikke noe som kan undersøkes med dataene som er tilgjengelige fra NorPD og den refusjonsbaserte databasen i ER, da vi ikke har informasjon om indikasjon for behandling. Et alternativ til dette ville vært å antatt at alle utleveringer til barnet innenfor et definerte tidsintervallet, skulle vært behandlet som en utlevering (55). Likevel kan dette kan være vanskelig å gjennomføre på komplekse datasett.

6.4.4 Definisjon høyfrekvente brukere

Høyfrekvente brukere ble definert som de barna med ≥ 3 utleveringer over ett observasjonsår. Valget for denne inndelingen ble gjort på bakgrunn av tidligere studier som har beskrevet utlevering av antibakterielle midler til barn. Denne inndelingen kan diskuteres, da det kan være uenighet om at tre utleveringer i løpet av ett år kan defineres som høyfrekvent bruk. Ved å sette denne grensen mister man også informasjon som kunne vært verdifull for å kartlegge andelen av barna som var storforbrukere. Det kunne det vært interessant å undersøke hva som karakteriserer disse barna nærmere, både fra et bruker- og forskriver perspektiv. Likevel vil en grense på ≥ 3 utlevering være et godt utgangspunkt for å avdekke andelen som er høyfrekvente brukere, fordi sykdommer som behandles med antibakterielle midler som regel ikke er kroniske tilstander.

En annen mulighet ville vært å definere høyfrekvente brukere som en fast andel av de eksponerte individene, og heller latt DDD variere (10). Dette vil likevel kunne være problematisk, da andelen av de høyfrekvente brukerne endres med befolkningsgrunnlaget eller utleveringsraten. Et bedre alternativ vil derfor være å definere en grense for bestemte antall kurer/DDD utlevert, og heller beregne andelen som faller innenfor denne definisjonen.

6.4.5 Resultatpresentasjon

Det er ikke utført analytisk testing på de observerte forskjellene, da tilnærmet «alle» individer er inkludert i studien for de definerte studiepopulasjonene. Hypotesetesting av kontinuerlige eller kategoriske data ville trolig blitt signifikant for små forskjeller uten klinisk eller epidemiologisk betydning grunnet det store antallet observasjoner.

For å kunne sammenligne resultatene med funn fra andre studier ble gjennomsnittlig utleveringsrate for aldersgruppen 0-5 år beregnet for 2010 (Norge) og 2013 (ER). Disse årene ble valgt fordi det var de nyeste årene som ble dekket av de ulike databasene. Året 2010 ble valgt som utgangspunkt for å undersøke andelen av høyfrekvente brukere, da dette var det nyeste året som ble dekket av begge databasene. Dette ble gjort for å kunne sammenligne barna i ER og Norge, med utgangspunkt i samme observasjonsår. Det kan diskuteres om resultatene fremstilt for ett år kan generaliseres for andre år, men vedlagt i appendiks er det en oversikt over lorenzkurver for ulike år (appendiks 9.4.1 og 9.4.2). Disse viser at forskjellene over tid er minimale.

For å presentere terapiprofilen til de ulike studiepopulasjonene, ble de virkestoffene som dekket over 85% av det totale antallet utleveringer valgt. Dette ble gjort for å fokusere på virkestoffene som ble utlevert hyppigst.

6.5 Videre forskning

Det er begrenset med forskning på kjønn- og aldersspesifikk utlevering av antibakterielle midler til systemisk bruk til barn 0-5 år. Denne aldersgruppen er en viktig målgruppe når det kommer til forskrivning og utlevering av antibakterielle midler, og hovedfokuset har vært å beskrive behandlingsintensiteten uttrykt ved kjønn- og aldersspesifikk årsprevalens, utleveringsrate og andelen av høyfrekvente brukere.

Dokumentasjon på forbruksmønster av antibakterielle midler i befolkningen begynner å bli godt etablert. Vi vet lite om hva som er et ideelt forbruksnivå på populasjonsnivå, men Nederland ligger for eksempel lavere uten at det tilsynelatende har negative konsekvenser for folkehelsen (74). Dette kan tyde på overforbruk i ER og Norge, men våre data kan ikke belyse om dette faktisk er tilfellet eller mulige årsaker til disse funnene. Norge har også et høyere forbruk av antibakterielle midler enn Nederland, noe som sammen med store geografiske forskjeller kan tyde på at bruken av antibakterielle midler kan optimaliseres (75).

Fra et globalt perspektiv, er det vist at høyt forbruk av antibakterielle midler er assosiert med antimikrobiell resistens. Dette har konsekvenser for folkehelsen og enkeltmennesket, fordi det kan føre til behandlingssvikt av infeksjoner og økte kostnader. Videre er det rapportert at bruk av antibakterielle midler er assosiert med utvikling av kroniske tarmsykdommer senere i livet. Det er heller ikke gunstig med et underforbruk av antibakterielle midler, da dette kan påføre enkeltmennesker unødig lidelse fordi de ikke får nødvendig behandling.

Veien videre vil derfor være å designe studier som kan estimere over- eller underforbruk i befolkningen relatert til indikasjon, og gjennomføre intervensjoner for å optimalisere bruken av antibakterielle midler.

7 Konklusjon

Det er variasjon i refusjon og utlevering av antibakterielle midler til systemisk bruk mellom den italienske regionen Emilia-Romagna og Norge. Det er vist at kjønn og alder har betydning for behandlingsintensitet. I Norge var det barn i 1-2 års alderen som hadde høyest eksponering av antibakterielle midler, hvor det til sammenligning var 2-4 åringene i Emilia- Romagna. Guttene hadde høyere årsprevalens og utleveringsrate enn jentene i ER, mens det i Norge varierte med alderen på barnet hvilket kjønn som var mest eksponert.

Det var en høyere årsprevalens og utleveringsrate i Emilia-Romagna, samt at en høyere andel høyfrekvente brukere enn i Norge. Studien viser at majoriteten av barn i ER blir eksponert for antibakterielle midler, og selv om Norge har en lavere behandlingsintensitet sammenlignet med ER, kan det tenkes at bruken av antibakterielle midler kan optimaliseres.

8 Referanser

1. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, Group EP. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365(9459):579-87.
2. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Molstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerging infectious diseases*. 2002;8(3):278-82.
3. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *Bmc Infect Dis*. 2014;14.
4. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic advances in drug safety*. 2014;5(6):229-41.
5. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2013;2:31.
6. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New microbes and new infections*. 2015;6:22-9.
7. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130(4):e794-803.
8. Horton DB, Scott FI, Haynes K, Putt ME, Rose CD, Lewis JD, et al. Antibiotic Exposure and Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study. *Pediatrics*. 2015;136(2):e333-43.
9. Marchese A, Schito GC. Resistance patterns of lower respiratory tract pathogens in Europe. *International journal of antimicrobial agents*. 2000;16 Suppl 1:S25-9.
10. Malo S, Jose Rabanaque M, Feja C, Jesus Lallana M, Aguilar I, Bjerrum L. High antibiotic consumption: a characterization of heavy users in Spain. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2014;115(3):231-6.
11. Blix HS, Engeland A, Litleskare I, Ronning M. Age- and gender-specific antibacterial prescribing in Norway. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;59(5):971-6.
12. Frenk SM, Kit BK, Lukacs SL, Hicks LA, Gu Q. Trends in the use of prescription antibiotics: NHANES 1999-2012. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015.
13. Hoxha I, Malaj A, Malaj L. Antibiotic use in Albania between 2011 and 2012. *Journal of infection in developing countries*. 2015;9(1):94-8.
14. Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, Suda KJ, Hunkler RJ, Taylor TH, Jr., et al. US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(9):1308-16.
15. Wang J, Wang P, Wang X, Zheng Y, Xiao Y. Use and prescription of antibiotics in primary health care settings in China. *JAMA internal medicine*. 2014;174(12):1914-20.
16. Litleskare I, Blix HS, Ronning M. [Antibiotic use in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2008;128(20):2324-9.
17. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Taylor TH. Trends and seasonal variation in outpatient antibiotic prescription rates in the United States, 2006 to 2010. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(5):2763-6.
18. Chlabicz M, Chlabicz S, Marciniowicz L, Rogowska-Szadkowska D, Pytel-Krolczuk B, Leszczynska K. Outpatient use of systemic antibiotics in Poland: 2004-2008. *Przegl Epidemiol*. 2014;68(3):435-41, 543-7.

19. Pan A., Buttazzi R, Marchi M, Gagliotti C, Resi D, Moro ML, et al. Secular trends in antibiotic consumption in the adult population in Emilia-Romagna, Italy, 2003-2009. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17(11):1698-703.
20. Achermann R, Suter K, Kronenberg A, Gyger P, Muhlemann K, Zimmerli W, et al. Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17(6):855-61.
21. Yoon Y, Park G, An H, Chun B, Sohn J, Kim M. Trends of antibiotic consumption in Korea according to national reimbursement data (2008-2012) a population-based epidemiologic study. *Medicine Journal Translated Name Medicine*. 2015;94(46):e2100.
22. Gahbauer AM, Gonzales ML, Guglielmo BJ. Patterns of antibacterial use and impact of age, race/ethnicity, and geographic region on antibacterial use in an outpatient Medicaid cohort. *Pharmacotherapy*. 2014;34(7):677-85.
23. Low M, Nitzan O, Bitterman H, Cohen C, Hammerman A, Lieberman N, et al. Trends in outpatient antibiotic use in Israel during the years 2000-2010: setting targets for an intervention. *Infection*. 2013;41(2):401-7.
24. Aabenhus R, Siersma V, Hansen MP, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in Danish general practice 2004-13. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016.
25. Lee D, Bergman U. *Studies of Drug Utilization* 2012. 377-401 p.
26. Methodology WHOIwgfd, Methodology WHOCCfDS, services WHOCCfdurap, Nasjonalt f. *Introduction to drug utilization research*. Geneva: World Health Organization Nasjonalt folkehelseinstitutt; 2003.
27. Latry P, Molimard M, Begaud B, Martin-Latry K. How reimbursement databases can be used to support drug utilisation studies: example using the main French national health insurance system database. *European journal of clinical pharmacology*. 2010;66(7):743-8.
28. Berg CL, Blix HS, Fenne OS, Husabø KJ, Litleskare I, Odsbu I. *Reseptregisteret 2010-2014. The Norwegian prescription database 2010-2014*. 2015.
29. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015 [cited 2016 25.01.16]. Tilgjengelig fra: http://www.whocc.no/atc_ddd_publications/guidelines/.
30. Lorenz MO. Methods of measuring the concentration of wealth. *J Am Stat Assoc*. 1905;9(70):209-19.
31. Hallas J. Drug utilization statistics for individual-level pharmacy dispensing data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2005;14(7):455-63.
32. Benko R, Matuz M, Viola R, Doro P, Hajdu E, Soos G. Quantitative disparities in outpatient antibiotic exposure in a Hungarian county. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;62(6):1448-50.
33. Mor A, Froslev T, Thomsen RW, Oteri A, Rijnbeek P, Schink T, et al. Antibiotic use varies substantially among adults: a cross-national study from five European Countries in the ARITMO project. *Infection*. 2015;43(4):453-72.
34. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Geographical distribution of the consumption of Antibacterials For Systemic Use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2014 2016 [cited 2016 8 Feb]. Tilgjengelig fra: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/geo-distribution-consumption.aspx.
35. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(5):381-7.

36. Rossignoli A, Clavenna A, Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *European journal of clinical pharmacology*. 2007;63(12):1099-106.
37. Wang KY, Seed P, Schofield P, Ibrahim S, Ashworth M. Which practices are high antibiotic prescribers? A cross-sectional analysis. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2009;59(567):e315-20.
38. Clavenna A, Sequi M, Bonati M. Differences in the drug prescriptions to children by Italian paediatricians and general practitioners. *European journal of clinical pharmacology*. 2010;66(5):519-24.
39. Pulcini C, Lions C, Ventelou B, Verger P. Indicators show differences in antibiotic use between general practitioners and paediatricians. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2013;32(7):929-35.
40. Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *Bmj*. 2008;337:a2245.
41. Clavenna A, Berti A, Gualandi L, Rossi E, De Rosa M, Bonati M. Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. *Eur J Pediatr*. 2009;168(2):173-80.
42. Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, Kirch W. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2003;12(2):113-20.
43. de Bont EG, van Loo IH, Dukers-Muijters NH, Hoebe CJ, Bruggeman CA, Dinant GJ, et al. Oral and topical antibiotic prescriptions for children in general practice. *Archives of disease in childhood*. 2013;98(3):228-31.
44. Holstiege J, Garbe E. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *Eur J Pediatr*. 2013;172(6):787-95.
45. Pottgard A, Broe A, Aabenhus R, Bjerrum L, Hallas J, Damkier P. Use of antibiotics in children: a Danish nationwide drug utilization study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(2):e16-22.
46. Schneider-Lindner V, Quach C, Hanley JA, Suissa S. Secular trends of antibacterial prescribing in UK paediatric primary care. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(2):424-33.
47. Bozic B, Bajcetic M. Use of antibiotics in paediatric primary care settings in Serbia. *Archives of disease in childhood*. 2015;100(10):966-9.
48. Hellman J, Grape M, Ternhag A. Antibiotic consumption among a Swedish cohort of children born in 2006. *Acta paediatrica*. 2015;104(10):1035-8.
49. Keogh C, Motterlini N, Reulbach U, Bennett K, Fahey T. Antibiotic prescribing trends in a paediatric sub-population in Ireland. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012;21(9):945-52.
50. Al-Balushi K, Al-Ghafri F, Al-Sawafi F, Al-Zakwani I. Antibiotic prescribing trends in an omani paediatric population. *Sultan Qaboos University medical journal*. 2014;14(4):e495-9.
51. Kourlaba G, Kourkouni E, Spyridis N, Gerber JS, Kopsidas J, Mougkou K, et al. Antibiotic prescribing and expenditures in outpatient paediatrics in Greece, 2010-13. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(8):2405-8.
52. de Jong J, van den Berg PB, Visser ST, de Vries TW, de Jong-van den Berg LT. Antibiotic usage, dosage and course length in children between 0 and 4 years. *Acta paediatrica*. 2009;98(7):1142-8.
53. Del Fiol Fde S, Lopes LC, Barberato-Filho S, Motta Cde C. Evaluation of the prescription and use of antibiotics in Brazilian children. *The Brazilian journal of infectious*

- diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases. 2013;17(3):332-7.
54. de Jong J, van den Berg PB, de Vries TW, de Jong-van den Berg LT. Antibiotic drug use of children in the Netherlands from 1999 till 2005. *European journal of clinical pharmacology*. 2008;64(9):913-9.
 55. Resi D, Milandri M, Moro ML, Emilia Romagna Study Group On The Use Of Antibiotics In C. Antibiotic prescriptions in children. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;52(2):282-6.
 56. Thrane N, Steffensen FH, Mortensen JT, Schonheyder HC, Sorensen HT. A population-based study of antibiotic prescriptions for Danish children. *The Pediatric infectious disease journal*. 1999;18(4):333-7.
 57. Dik JW, Sinha B, Friedrich AW, Lo-Ten-Foe JR, Hendrix R, Kock R, et al. Cross-border comparison of antibiotic prescriptions among children and adolescents between the north of the Netherlands and the north-west of Germany. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2016;5:14.
 58. Holstiege J, Schink T, Molokhia M, Mazzaglia G, Innocenti F, Oteri A, et al. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC pediatrics*. 2014;14:174.
 59. Lass J, Odlind V, Irs A, Lutsar I. Antibiotic prescription preferences in paediatric outpatient setting in Estonia and Sweden. *SpringerPlus*. 2013;2(1):124.
 60. Lusini G, Lapi F, Sara B, Vannacci A, Mugelli A, Kragstrup J, et al. Antibiotic prescribing in paediatric populations: a comparison between Viareggio, Italy and Funen, Denmark. *European journal of public health*. 2009;19(4):434-8.
 61. Vaccheri A, Bjerrum L, Resi D, Bergman U, Montanaro N. Antibiotic prescribing in general practice: striking differences between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2002;50(6):989-97.
 62. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell` Emilia Romagna. 2016.
 63. Furu K. Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD) - New opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway. *Norsk Epidemiologi*. 2008;18(2):129-36.
 64. Statistisk sentralbyrå. Folkemengde og befolkningsendringar. Tabell: 07459: Folkemengde etter kjønn og ettårig alder. Hentet 03-03-2016.
 65. Grønmo S. Samfunnsvitenskapelige metoder. Bergen: Fagbokforlaget; 2004.
 66. Lovdata. Forskrift om Reseptregisteret. In: Helse-og omsorgsdepartementet. 2003.
 67. Holstiege J, Enders D, Schink T, Innocenti F, Oteri A, Bezemer I, et al. Trends in paediatric macrolide use in five European countries-a population-based study. *European journal of clinical pharmacology*. 2015;71(8):991-9.
 68. Gagliotti C, Morsillo F, Resi D, Milandri M, Moro ML. A three-year population-based study of antibiotic treatments for children. *Acta paediatrica*. 2005;94(10):1502-4.
 69. Borgnolo G, Simon G, Francescutti C, Lattuada L, Zanier L. Antibiotic prescription in italian children: a population-based study in Friuli Venezia Giulia, north-east Italy. *Acta paediatrica*. 2001;90(11):1316-20.
 70. Stam J, van Stuijvenberg M, Gruber C, Mosca F, Arslanoglu S, Chirico G, et al. Antibiotic use in infants in the first year of life in five European countries. *Acta paediatrica*. 2012;101(9):929-34.
 71. Marc C, Vrignaud B, Levieux K, Robine A, Gras-Le Guen C, Launay E. Inappropriate prescription of antibiotics in pediatric practice: Analysis of the prescriptions in primary care. *Journal of child health care : for professionals working with children in the hospital and community*. 2016.

72. Coenen S, Gielen B, Blommaert A, Beutels P, Hens N, Goossens H. Appropriate international measures for outpatient antibiotic prescribing and consumption: recommendations from a national data comparison of different measures. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(2):529-34.
73. Monnet DL, Molstad S, Cars O. Defined daily doses of antimicrobials reflect antimicrobial prescriptions in ambulatory care. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004;53(6):1109-11.
74. Brauer R, Ruigomez A, Downey G, Bate A, Garcia Rodriguez LA, Huerta C, et al. Prevalence of antibiotic use: a comparison across various European health care data sources. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2015.
75. Haugen P, Primicerio R. Antibiotic use Human consumption patterns and effect on bacteria. 2015.

9 Appendiks

9.1 Komplette variabelliste Emilia-Romagna

Variabel	
Anno	Utleveringsår
Prog_paz	ID-nummer pasient
Anno_nas	Fødselsår pasient
Sex	Kjønn pasient
dt_presc	Utleveringsdate
Com_res	Kommunennummer
Comune_residenza	Kommunenavn
Farmaco	Legemiddel
qta	Antall pakker
Cf_med_arp	-
Sesso	Kjønn forskriver
Datainascita	Fødselsdato leger
Tipo_incarico	Spesialitet
Carico_assistiti	Antall pasienter til lege
Com_stud	Område
Comuneprimarioambulatorio	Område legekantor
Productname	Navn legemiddel
Productdescription	Formulering legemiddel
ATC	ATC-kode
Activesubstance	Virkestoff
DDDperpackage (DDD)	DDD

9.2 Komplette variabelliste Norge

Variabel
Apotekkommunenr
Apotekkonsesjonsnr
Forskriverlopernr
Forskriverfodtår
Forskriverkjønn
Profesjonlege
Profesjontannlege
Profesjonmangler
Spesialitetallemedisin
ForskriverutenID
Pasientlopernr
Pasientfodtår
Pasientkjønn
Pasientbostedkommunenr
Pasientutenid
Ordinasjonlopernr
Utleveringsdato
Ordinasjonantallpakninger
Ordinasjonantallddd
Kategori
Kategoriinr
Varenr
Varenavn
Varepakningstr
Varepakningenhet
Varepakningstyrke
Atckode
Kundegruppenr
Kundegruppenavn

9.3 Syntaks (DO-files)

NOERalt.do

12.05.16, 13.33

```
1 //EMILIA-ROMAGNA 2007-2013//
2
3 //"BLI KJENT MED DATASET"
4 codebook //alle variabler - missing?
5 summarize
6 *Kjønn (missing)
7 encode sex, generate (kjønnbarn)
8 replace kjønnbarn = 0 if kjønnbarn== .
9 drop if kjønnbarn == 0 //80 observasjoner slettet
10 *Kjønn forskriver (missing)
11 drop if SESS0=="22311" // 7 obs slettet
12 *Ufullstendig år 2006
13 drop if (utleveringsår== 2006)// 2574 obs slettet
14 *Utleveringsår stemmer ikke overens med utleveringsdato
15 generate nydato = dt_presc
16 format %td nydato
17 generate utleveringsår=year( nydato ) //ikke alle utleveringsår
    som stemte overens med utleveringsdato
18
19
20 //FEIL MED FORSKRIVER I DATASET
21 *1) kobler reseptopplysninger fra CLEAN (ca28000 observasjoner)
    og produktinformasjon via farmaco variabelen (eneste
    fellesnevner)
22 *Masterfil: excel fil importert som; correct data 291015
23 merge m:1 farmaco using
    "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\druglistLS,
    rett.dta"
24 *2) Dropper alle "ekstra" produktbeskrivelser som ikke passer
    til noen av utleveringene i dette datasettet
25 drop if (_merge ==2) //422
26 *3) Formaterer/genererer variabler som skal inn i hovedfil
27 *Ulikt format på av variablene(clean + prod) vs opprinnelig
    datasett: dt_presc, com_res, farmaco, COM_STUD
28 generate nydato = dt_presc
29 format %td nydato
30 generate utleveringsår=year( nydato ) //ikke alle utleveringsår
    som stemte overens med utleveringsdato
31 destring com_res farmaco COM_STUD, replace //fra string til long
32 *4) Dropper observasjoner fra hovedfila, etter info i excefil
    "correct data 291015 sheet 1"
33 drop if (cf_med_ARMP=="STSSVT74E09A662L" | cf_med_ARMP==
    "NGLCML57A53B371F" | cf_med_ARMP== "SRRRS056E68G791J" |
    cf_med_ARMP=="BRBRTI53A65D548B" | cf_med_ARMP=="
    CVLCCT36S15C912U" | cf_med_ARMP== "SNMLSN55R54A944X" |
    cf_med_ARMP== "BNCLBT60R61A944H" | cf_med_ARMP==
    "ZMBPLG53R27D548M" | cf_med_ARMP== "FRNMNL57R71A944G" ) //111
    000 observasjoner slettet, ca
34 *Ny fil med navn: ER-opprinnelig, klar for kobling
35 *5) Legger til de nye, korrekte observasjonene for disse
    forskriverne
36 *Masterfil:
```

Page 1 of 9

```

"C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\ER-opprinne
lig, klar for kobling.dta", clear
37 append using
"C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
ER\Datasett, fikse clean\clean, rett.dta", force
38 *Nytt datasett med navn: ER nytt datasett (ER opprinnelig + clean)
39
40
41 // FEIL FØDSELSÅR PASIENT
42 keep prog_paz anno_nas
43 sort prog_paz anno_nas
44 duplicates drop prog_paz, force
45 rename anno_nas fødselsår//fødselsårpatient representerer nå 1
verdi per individ – derfor ny variabel, og det er denne verdien
som blir det "endelige" fødselsåret på alle utlevering
46 *lagrer fil som "fødselsår
47 *Bruker Arbeidssett190116 som masterfil
48 merge m:1 prog_paz using
"C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
ER\Fødselsår.dta", generate (mfødselsår) //2,609,526 matched =
ALLE OK
49 *Eliminerer observasjoner hvor differansen mellom anno_nas og
fødselsår er lik eller større enn 2
50 generate feilfødselsår=( anno_nas- fødselsår)
51 drop if (feilfødselsår == 2) // 65 obs slettet
52 drop if (feilfødselsår== 3 | feilfødselsår==4 | feilfødselsår==5)
// 20 obs slettet
53
54
55 //BARN – ALDER
56 *Differansen mellom utleveringsåret og fødselsåret definerer
alder på barnet når de fikk utlevert AB. Hele tall, kan derfor
si at 0= <1år osv.
57 generate aldgrpas = ( utleveringsår – fødselsår)
58 label define aldersgrupas 0"<1år" 1"1år-<2år" 2"2år-<3år" 3
"3år-<4år" 4"4år-<5år" 5"5år-<6år"
59 label value aldgrpas aldersgrupas
60 tab aldgrpas
61 *Dropper alle som ikke er 0-5 år (konsekvens av at pasienter
hadde flere fødselsår)
62 drop if (aldgrpas==-1 | aldgrpas==6) //109 286 obs slettet
63
64 //BARN – UTLEVERINGER
65 *Antall utleveringer per pasient, etter hvilket år de fikk det
utlevert
66 sort prog_paz nydato
67 quietly by prog_paz : gen antall_kurer = cond(_N==1,0,_n)
68 *Antall utleveringer per individ totalt for hele studieperioden
69 bysort prog_paz : egen num_kur = count(prog_paz)
70
71
72

```

```
73
74 //RESULTATER (2007-2013)//
75
76 //KJØNN-OG ALDERSSPESIFIKK ÅRSPREVALENS
77 use
78 "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
ER\Arbeidssett19.01.16.dta", clear
78 duplicates drop prog_paz utleveringsår, force
79 save
80 "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
ER\individdataPERår.dta"
80 use
81 "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
ER\individdataPERår.dta", clear
81 *Antall individer med minst et systemisk antibioikum utlevert
per år (kjønn, alder)
82 bysort utleveringsår: tab aldgrpas kjøn nbarn
83
84 //KJØNN-OG ALDERSSPESIFIKK UTLEVERINGSRATE
85 use
86 "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
ER\Arbeidssett19.01.16.dta", clear
86 *Antall forskrivninger per år, fordelt på kjønn og alder
87 bysort utleveringsår: tab aldgrpas kjøn nbarn
88
89 //TERAPIPROFIL
90 use
91 "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
ER\Arbeidssett19.01.16.dta", clear
91 *Antibiotika, topp 5
92 tab ATC, sort
93 bysort ATC : egen DDD = sum(DDDperpackage)
94 tab DDD ATC if (ATC=="J01CR02" | ATC=="J01CA04" | ATC=="J01FA10"
| ATC=="J01FA09" | ATC=="J01DD08") //Antall DDD utelvert for de
ulike virkestoffene
95
96 *Finne n utlevering og & av resterende virkestoff
97 gen topp5=0
98 recode topp5 (0=1) if ATC=="J01CR02"
99 recode topp5 (0=2) if ATC=="J01CA04"
100 recode topp5 (0=3) if ATC=="J01FA10"
101 recode topp5 (0=4) if ATC=="J01FA09"
102 recode topp5 (0=5) if ATC=="J01DD08"
103 tab topp 5
104
105
106 *****
*****
*****
107
108 //NORGE 2004-2010//
109
```



```
110 set more off
111 //ÅPNE RESEPTREGISTER-FIL
112 import delimited C:\Users\Bruker\Documents\UiT\
105_Reseptregisteret_Antibiotika_2004-2010\
105_Oppdatert_RRordinasjoner_2004.txt, delimiter(";")
113 import delimited C:\Users\Bruker\Documents\UiT\
105_Reseptregisteret_Antibiotika_2004-2010\
105_Oppdatert_RRordinasjoner_2005.txt, delimiter(";") clear
114 import delimited C:\Users\Bruker\Documents\UiT\
105_Reseptregisteret_Antibiotika_2004-2010\
105_Oppdatert_RRordinasjoner_2006.txt, delimiter(";") clear
115 import delimited C:\Users\Bruker\Documents\UiT\
105_Reseptregisteret_Antibiotika_2004-2010\
105_Oppdatert_RRordinasjoner_2007.txt, delimiter(";") clear
116 import delimited C:\Users\Bruker\Documents\UiT\
105_Reseptregisteret_Antibiotika_2004-2010\
105_Oppdatert_RRordinasjoner_2008.txt, delimiter(";") clear
117 import delimited C:\Users\Bruker\Documents\UiT\
105_Reseptregisteret_Antibiotika_2004-2010\
105_Oppdatert_RRordinasjoner_2009.txt, delimiter(";") clear
118 import delimited C:\Users\Bruker\Documents\UiT\
105_Reseptregisteret_Antibiotika_2004-2010\
105_Oppdatert_RRordinasjoner_2010.txt, delimiter(";") clear
119 import delimited C:\Users\Bruker\Documents\UiT\
105_Reseptregisteret_Antibiotika_2004-2010\
105_Oppdatert_ForskriverSpesialitet.txt, delimiter(";") clear
120
121 *Setter sammen alle de ulike årene
122 append using
"C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
Norge\Reseptregisterdata2005.dta"
123 append using
"C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
Norge\Reseptregisterdata2006.dta"
124 append using
"C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
Norge\Reseptregisterdata2007.dta"
125 append using
"C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
Norge\Reseptregisterdata2008.dta"
126 append using
"C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
Norge\Reseptregisterdata2009.dta"
127 append using
"C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
Norge\Reseptregisterdata2010.dta"
128
129 *Lager ny variabel som viser utleveringsår
130 generate utleveringsdato1= date( utleveringsdato , "YMD")
131 format %td utleveringsdato1
132 generate utleveringsår =year( utleveringsdato1 )
133
```

```
134 *Er kun interessert i å beholde utleveringer for aldersgruppen
    0-5 år
135 keep if (utleveringsår - pasientfodtar==0 | utleveringsår -
    pasientfodtar==1 | utleveringsår - pasientfodtar== 2 |
    utleveringsår - pasientfodtar==3 | utleveringsår - pasientfodtar
    ==4 | utleveringsår - pasientfodtar==5 | utleveringsår -
    pasientfodtar==6)
136 //16 168 639 slettet
137 save "C:\Users\Silje\Desktop\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
    Norge\DatasettNorge.dta"
138
139
140
141 // "BLI KJENT MED DATASETTE"
142 use "C:\Users\Silje\Desktop\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
    Norge\DatasettNorge.dta", clear
143 codebook
144 summarize
145 drop if pasientkjønn == . // 26 observasjoner slettet
146 destring ordinasjonantallddd, dpcomma replace //oppført med
    komma, og ikke punktum
147 save "C:\Users\Silje\Desktop\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
    Norge\DatasettNorge200116dta"
148
149
150 //BARN - ALDER
151 *Aldersgruppepasient
152 generate aldersgruppepas = ( utleveringsår - pasientfodtar)
153 label define aldersgrpas 0"<1år" 1"1år-<2år" 2"2år-<3år" 3
    "3år-<4år" 4"4år-<5år" 5"5år-<6år"
154 label value aldersgruppepas aldersgrpas
155
156 //BARN - UTLEVERINGER
157 *Totalt antall utleveringer per barn, sortert etter utleveringsår
158 sort pasientloper utleveringsdato1
159 quietly by pasientloper : gen antall_kurer = cond(_N==1,0,_n)
160 *Antall utleveringer per barn totalt
161 bysort pasientloper : egen num_kur = count ( pasientloper )
162
163
164
165
166
167
168 //RESULTATER (2004-2010)//
169
170 //KJØNN-OG ALDERSSPESIFIKK ÅRSPREVALENS
171 use
    "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
    Norge\DatasettNorge200116.dta", clear
172 duplicates drop utleveringsår pasientloper, force
173 set more off
```

```
174 use
    "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
    Norge\individdataPERår.dta", clear
175 *Tabell som gir antall individer med minst en utlevering
176 bysort utleveringsår: tab aldersgruppepas pasientkjonn
177 bysort utleveringsår: tab pasientkjonn
178
179
180 //KJØNN-OG ALDERSSPESIFIKK UTLEVERINGSRATE
181 set more off
182 use
    "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
    Norge\DatasettNorge200116.dta", clear
183 bysort utleveringsår: tab aldersgruppepas pasientkjonn
184
185
186 //TERAPIPROFIL
187 tab atckode, sort
188 bysort atckode: egen DDD = sum(ordinasjonantalddd)
189 format DDD %9.0f
190 tab DDD atckode if (atckode=="J01CE02" | atckode=="J01CA04" |
    atckode=="J01FA01" | atckode=="J01EA01" | atckode=="J01EE01")
191
192 *Finne n utlevering og & av resterende virkestoff
193 gen topp5=0
194 recode topp5 (0=1) if atckode=="J01CE02"
195 recode topp5 (0=2) if atckode=="J01CA04"
196 recode topp5 (0=3) if atckode=="J01FA01"
197 recode topp5 (0=4) if atckode=="J01EA01"
198 recode topp5 (0=5) if atckode=="J01EE01"
199 tab topp5
200
201
202 *****
203 *****
204
205 //EMILIA-ROMAGNA 2010//
206
207 use
    "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
    ER\Arbeidssett19.01.16.dta", clear
208 keep if utleveringsår==2010
209 save
    "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
    ER\DataER2010.dta"
210
211
212 *LORENZ
213 save
    "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
    ER\DataER2010.dta"
```

```

214 set more off
215 bysort prog_paz : egen ER2010 = count(prog_paz)
216 bysort prog_paz : egen dddindivid = sum(DDDperpackage)
217 gen minkur = 0- ER2010 //Antall kurer per individ 2010, "motsatt"
218 gen minDDD = 0- dddindivid // Antall DDD utlevert per individ
    "Motsatt"

219
220 gen utlev = 0
221 recode utlev (0=1) if ER2010 == 1
222 recode utlev (0=2) if ER2010 == 2
223 recode utlev (0=3) if ER2010 == 3
224 recode utlev (0=4) if ER2010 == 4
225 recode utlev (0=5) if ER2010 == 5
226 recode utlev (0=6) if ER2010 == 6
227 recode utlev (0=7) if ER2010 == 7
228 recode utlev (0=8) if ER2010 == 8
229 recode utlev (0=9) if ER2010 == 9
230 recode utlev (0=10) if ER2010 >= 10
231 tab utlev
232 gen minutlev = 0-utlev
233
234 duplicates drop prog_paz, force
235
236 glcurve minDDD, pvar(x) glvar(y) sort(minutlev) lorenz
237 bysort utlev : egen x_koord = max(x)
238 bysort utlev : egen y_koord = max(y)
239 scatter y_koord x_koord, mlabel(utlev)
240 twoway (line y x, sort)(scatter y_koord x_koord, mlabel(utlev)) (
    function y=x ,range(0 1)), title(Lorenzcurve)
241 twoway (line y x, sort)(scatter y_koord x_koord if (utlev >=6),
    mlabel(utlev)) (function y=x ,range(0 0.1) if (x>=0 & x<=0.1) |
    (x_koord>=0 & x_koord<=0.1) | (y>=0 & y<=0.1) | (y_koord>=0 &
    y_koord<=0.1) //zoom

242
243
244
245 *Grovere inndeling antall kurer
246 generate kurer = 0
247 recode kurer (0=1) if ER2010==1
248 recode kurer (0=2) if ER2010==2
249 recode kurer (0=3) if ER2010==3
250 recode kurer (0=4) if ER2010==4
251 recode kurer (0=5) if ER2010==5
252 recode kurer (0=6) if ER2010>=6
253 label define kur 1"1 kur" 2"2 kurer" 3"3 kurer" 4"4 kurer" 5"5
    kurer" 6"6+ kurer"
254 label value kurer kur
255 tab kurer
256
257
258 *Multiple kurer, 2010
259 gen utleveringer = 0

```

```

260 recode utleveringer (0=1) if ER2010 == 1
261 recode utleveringer (0=2) if ER2010 == 2
262 recode utleveringer (0=3) if ER2010 >= 3
263 tab utleveringer aldgrpas
264
265 *****
266 *****
267 //NORGE 2010//
268
269 use
    "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
    Norge\DatasettNorge200116.dta", clear
270 keep if utleveringsår == 2010
271 save
    "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
    Norge\Datanorge2010.dta"
272
273
274 *LORENZ
275 use
    "C:\Users\Bruker\Documents\UiT\Masterprosjekt\Datasett\Datasett
    Norge\Datanorge2010.dta"
276 set more off
277 bysort pasientlopernr : egen N02010 = count(pasientlopernr)
    //Antall utlveringer per barn
278 bysort prog_paz : egen dddindivid = sum(DDDperpackage) //Antsll
    DDD utlevert totalt per barn
279 gen minkurno = 0- N02010 //Antall kurer per individ 2010,
    "motsatt"
280 gen minDDDno = 0- dddindividno // Antall DDD utlevert per
    individ "Motsatt"
281
282 gen utlev = 0
283 recode utlev (0=1) if N02010 == 1
284 recode utlev (0=2) if N02010 == 2
285 recode utlev (0=3) if N02010 == 3
286 recode utlev (0=4) if N02010 == 4
287 recode utlev (0=5) if N02010 == 5
288 recode utlev (0=6) if N02010 == 6
289 recode utlev (0=7) if N02010 == 7
290 recode utlev (0=8) if N02010 == 8
291 recode utlev (0=9) if N02010 == 9
292 recode utlev (0=10) if N02010 >= 10
293 tab utlev
294 gen minutlev = 0-utlev
295
296 duplicates drop prog_paz, force
297
298 glcurve minDDDno, pvar(x) glvar(y) sort(minutlev) lorenz
299 bysort utlev : egen x_koord = max(x)
300 bysort utlev : egen y_koord = max(y)

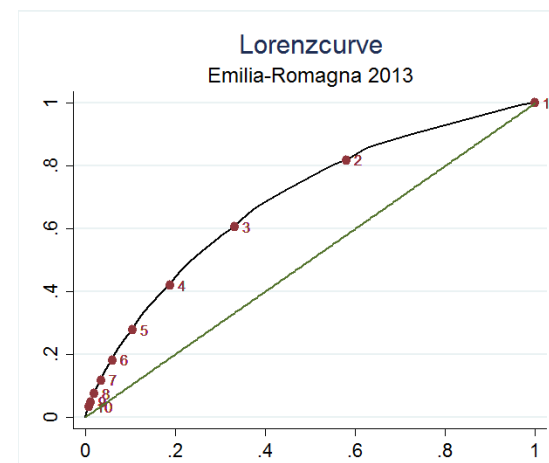
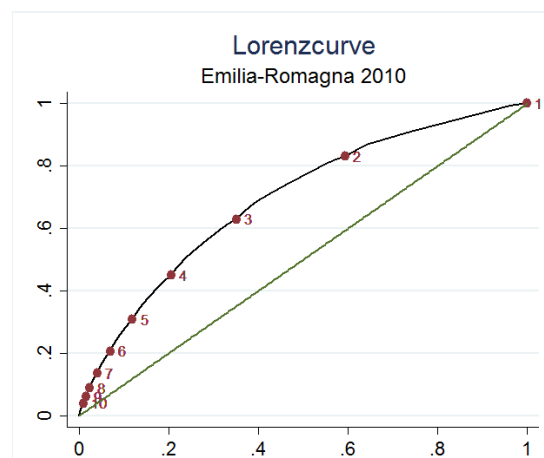
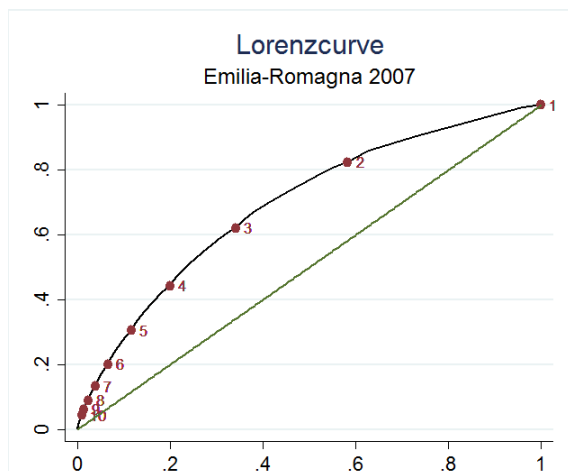
```

```
301 scatter y_koord x_koord, mlabel(utlev)
302 twoway (line y x, sort)(scatter y_koord x_koord, mlabel(utlev)) (
function y=x ,range(0 1)), title(Lorenzcurve) xtitle(Kumulativ
populasjon) ytitle(Total DDD)
303
304 *Grovere inndeling antall kurer
305 generate kurer = 0
306 recode kurer (0=1) if N02010==1
307 recode kurer (0=2) if N02010==2
308 recode kurer (0=3) if N02010==3
309 recode kurer (0=4) if N02010==4
310 recode kurer (0=5) if N02010==5
311 recode kurer (0=6) if N02010>=6
312 label define kur 1"1 kur" 2"2 kurer" 3"3 kurer" 4"4 kurer" 5"5
kurer" 6"6+ kurer"
313 label value kurer kur
314 tab kurer
315
316
317 *Høyfrekvente brukere
318 *Antall utleveringer per individ 2010,
319 gen utleveringer = 0
320 recode utleveringer (0=1) if N02010 == 1
321 recode utleveringer (0=2) if N02010 == 2
322 recode utleveringer (0=3) if N02010 >= 3
323 tab aldersgruppepas utleveringer
324
325
326
```

9.4 Lorenzkurver

9.4.1 Lorenzkurve tidstrend (ER)

Kumulativ andel av totalt DDD utlevert (%)

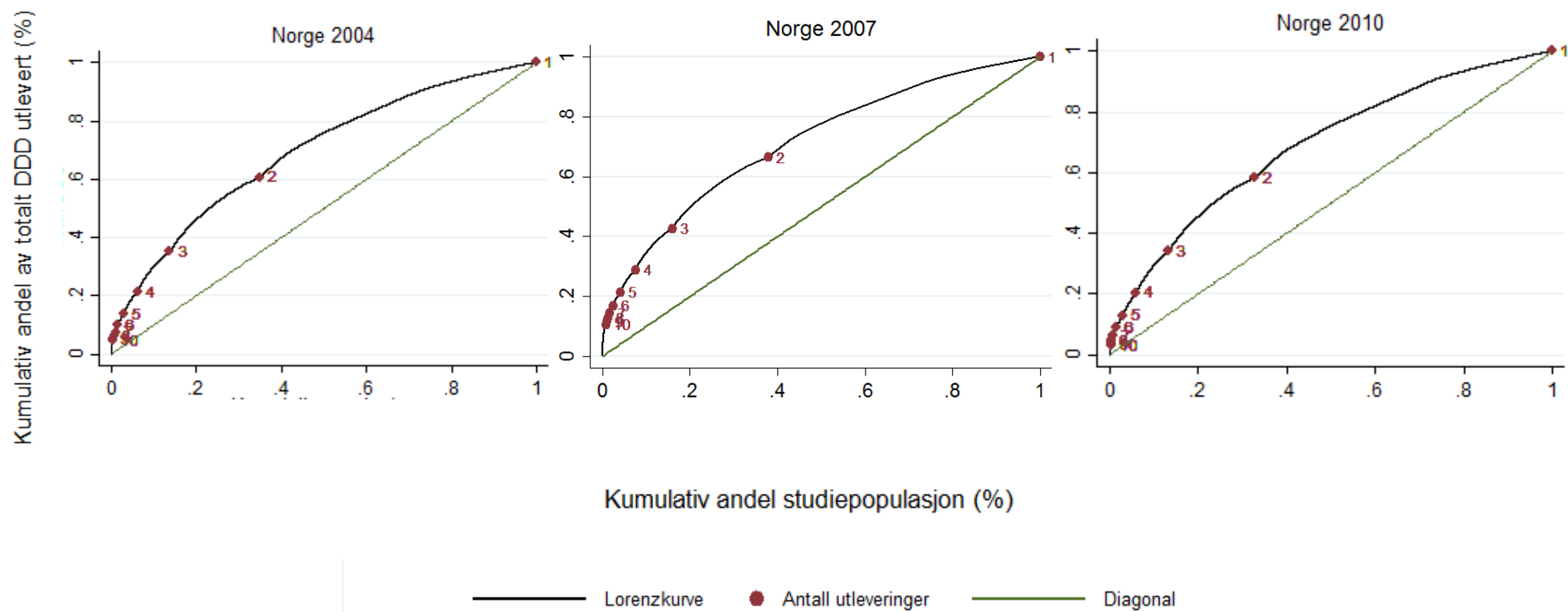


Kumulativ andel studiepopulasjon (%)

— Lorenzkurve ● Antall utleveringer — Diagonal

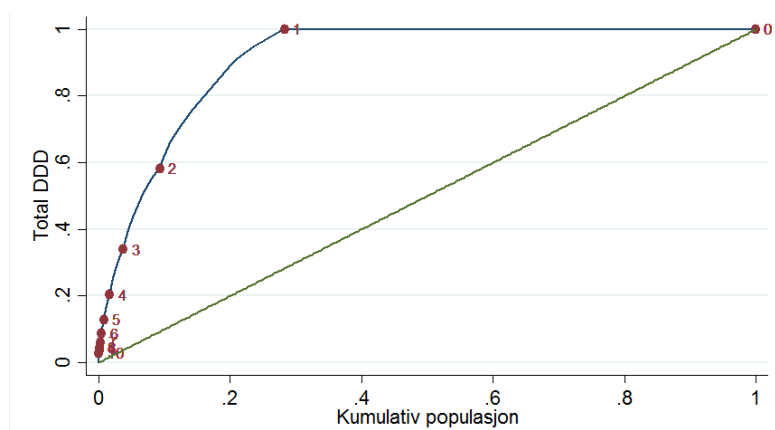
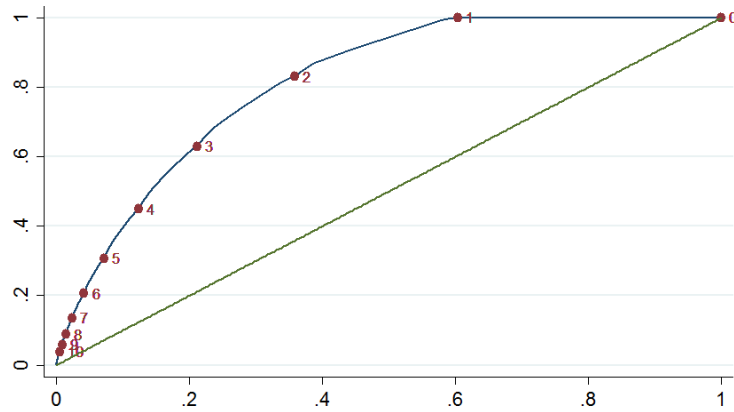
Figur: Grafene viser lorenzkurvene for 2007 (venstre), 2010 (midten) og 2013(høyre).

9.4.2 Lorenzkurve tidstrend (NO)



Figur: Grafene viser lorenzkurvene for 2004 (venstre), 2007 (midten) og 2010 (høyre).

9.4.3 Forskjell i behandlingsintensitet mellom Norge og Emilia-Romagna



Illustrativ forskjell i andelen av de eksponerte barna i ER (øverst) og Norge (nederst).

9.5 ECCMID

Parallelt med masteroppgaven, ble det søkt om stipend fra NFS om å få presentere resultatene fra masteroppgaven på ECCMID. Støtten ble innvilget, men var feil i mitt datasett (alder barn), slik at jeg ikke rakk å sende inn abstract til konferansen innen tidsfristen. I stedet bidro jeg på posteren som skulle presenteres for Andre H. Kvalvik sitt datasett. Figuren under viser presentasjonen.

“Antimicrobial agents dispensed to companion animals and terrestrial food producing animals in Norway from 2006 to 2014”

Kvalvik A. H., Skreosen S., Småbrekke L., Haugen P., Primicerio R., Karlstad Ø., Tryland M. and Halvorsen K. H.
Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, The Arctic University of Norway

Aim
To describe dispensing of antibacterial agents to companion and terrestrial food producing animals in Norway during 2006-2014.

Material/methods
We obtained dispensing data from the Norwegian prescription database. Prescriptions of antimicrobial agents were categorized according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system.

We chose 2014 as reference year and retrospectively identified the three most frequently dispensed antibacterial agents for companion animals and terrestrial food producing animals.

A correspondence analysis (CA) was used to investigate the influence of the species, prescribers age and gender on the dispensing patterns.

Conclusions
Norwegian pharmacies dispense more prescriptions to companion animals than terrestrial food producing animals.

The highest dispensing rate of antimicrobial agents was seen in Akershus. High dispensing rates were also seen around larger towns like Oslo and Bergen.

The CA shows that animal species is the most important predictor for the dispensing pattern of antibacterial agents.

Companion animals *	2006	2014
Combination amoxicillin and clavulanic acid	46863	67337
Amoxicillin	31421	42628
Clindamycin	9096	18745
Terrestrial food producing animals **		
Dihydrostreptomycin	1767	2084
Procaine benzylpenicillin	516	1596
Dihydrostreptomycin and benzylpenicillin	79	1404

* Dogs, cats, rodents, rabbits, horses and guinea pigs
** Cattle, pigs, sheep, goats and poultry

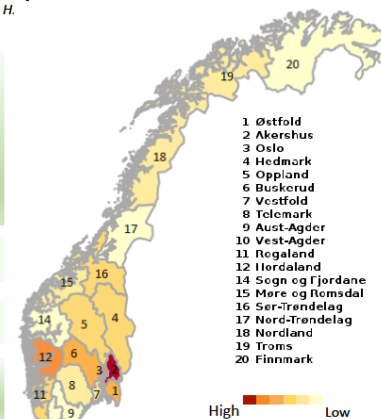
The key-driver for the observed differences was the different animal species. The CA plot captures 74,2% of the total variation in the dataset. The plot shows that horses and cattle are mainly dispensed one specific antibacterial group, while dogs has a dispensing pattern with greater variety.

Results
From 6,287,440 prescriptions to animals, antimicrobial agents accounted for 33%. The proportion of antibacterial agents dispensed decreased from 41% in 2006 to 28% in 2014, while the number of dispensed antibacterial prescriptions increased from 222,856 in 2006 to 233,101 in 2014.

Our study shows an increase in dispensing of penicillins to companion animals during the study period, most likely due to a reduction in dispensing of sulfonamides.

← Prescribing rates in 2006 and 2014 of the three most dispensed drugs to companion and terrestrial food producing animals are shown in the table.

The map of Norway shows the total number of antibacterials dispensed in each county →



CA of dispensed antibacterial agents in Norway from 2006-2014 sorted by animal species, prescribers gender and age (<30, 30-40, 40-50, >50 years) and antibacterial-groups →

Antiinfectives, ears
Other betalactames
Quinolones
Macrolides, lincosamides, streptogramins
Extended spectrum penicillines

