



UiT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Institutt for farmasi

Bruk av reseptpliktige legemidler hos pasienter med hypotyreose eller Sjøgrens syndrom som starter med lavdose naltrekson (LDN)

En reseptregisterstudie i perioden 2011-2015

—

Kim Phung Khong

Masteroppgave i farmasi, mai 2017



Forord

Denne studien ble utført ved forskningsgruppen Klinisk farmasi og farmakoepidemiologi (IPSUM) i perioden august 2016 til mai 2017. Hovedveileder for studien har vært førsteamanuensis Lars Småbrekke.

Jeg vil rette en stor takk til min dyktige veileder Lars Småbrekke for gode diskusjoner, innspill og veiledning. Tusen takk for en utrolig spennende, inspirerende og lærerik reise som jeg vil ta med meg videre.

Jeg vil også takke Frode Skjold for svært nyttig hjelp med SPSS, og gode innspill fra min biveileder Guttorm Raknes. I tillegg vil jeg takk forskningsgruppen for gode diskusjoner.

En stor takk rettes til alle på lesesal F.3.302 og vår maskot for gode minner. Dere har vært uerstattelig i den tøffe perioden.

Takk til mine gode venner for støtte, motivasjon og innspill gjennom mastertiden og ellers i studieløpet. En spesiell takk til Reem Alem som har holdt ut med meg siden første dag på Instituttet for farmasi. Takk for alle fine minner!

Til slutt vil jeg rette en stor takk til min familie og min kjære. Takk, mamma, pappa og lillesøster for at dere alltid har troen på meg. Takk til min kjære for at du alltid stiller opp med oppmuntrende ord og støtte gjennom mastertiden.

Tromsø, mai 2017

Kim Phung Khong

Innholdsfortegnelse

Forord	II
Innholdsfortegnelse	IV
Sammenheng	VI
Forkortelser	VIII
1 Innledning.....	1
2 Bakgrunn	1
2.1 Hypotyreose.....	2
2.1.1 Standard legemiddelbehandling	2
2.2 Sjøgrens syndrom	3
2.2.1 Standard legemiddelbehandling	3
2.3 LDNs virkningsmekanisme	3
2.3.1 Oppregulering av opioidreseptorer og endorfinnivå	3
2.4 Lavdose naltrekson-effektstudier	4
2.4.1 Effektstudier ved bruk av LDN til multipel sklerose	4
2.4.2 Effektstudier ved bruk av LDN til Inflammatorisk tarmsykdom	5
2.4.3 Effektstudier ved bruk av LDN til fibromyalgi.....	6
2.5 Bivirkninger og sikkerhet	7
2.6 Farmakoepidemiologiske studier.....	8
2.7 Måleenheter for legemiddelforbruk.....	9
2.8 Avbrutt tidsserier	9
3 Formål	13
4 Materiale og metode.....	14
4.1 Datamaterial.....	14
4.1.1 Reseptregisteret	14
4.2 Metode	14
4.2.1 Studiedesign	14
4.2.2 Inklusjonskriterier for hypotyreose	15
4.2.3 Inklusjonskriterer for Sjøgrens syndrom.....	16
4.2.4 Variabler.....	17
4.2.5 Resultatpresentasjon.....	21
4.2.6 Analyseverktøy for databehandling	21
5 Etikk	21
6 Resultater.....	22
6.1 Kjønn- og aldersfordeling.....	22

6.1.1	Hypothyreose	22
6.1.2	Sjøgrens syndrom	22
6.2	Avbrutte tidsserier	25
6.2.1	Hypothyreose	25
6.2.2	Sjøgrens syndrom	43
6.3	Avbrutt tidsserier analyse – Aggregering av DDD	47
7	Diskusjon	49
7.1	Resultater	49
7.2	Metode	51
7.2.1	Aggregering av DDD	51
7.2.2	Datamateriale	51
7.2.3	Inklusjonskriterier	52
7.2.4	Indeksdato	52
7.2.5	Aggregering av ATC-grupper	53
7.2.6	Multippeltesting	53
7.2.7	Generaliserbarhet	54
7.2.8	Videre forskning	54
8	Konklusjon	55
	Referanser	56
	Appendiks	62
	Komplett variabelliste NorPD	62
	Syntaks	63
	Oversikt over DDD forbruk per ATC-koder og aggregerte legemiddel grupper hos hypothyreose	67
	Ekskluderte ATC-koder	72
	Avbrutte tidsserier analyse	73

Sammendrag

Bakgrunn

De siste årene har Lavdose naltrekson (≤ 5 mg/dag) i økende grad blitt brukt som «off label» støttebehandling ved kroniske smerter, fibromyalgi, multippel sklerose, inflammatorisk tarmsykdom Sjøgrens syndrom, hypotyreose og andre autoimmune lidelser. Det er ingen publiserte studier hvor det er undersøkt effekt av LDN ved behandling hos pasienter med hypotyreose eller Sjøgrens syndrom. Formålet med denne studien er å undersøke om bruk av LDN er assosiert med endring i bruk av andre reseptbelagte legemidler hos pasienter med hypotyreose eller Sjøgrens syndrom

Materiale og Metode

Datauttrekk er hentet fra det Norske reseptregisteret (NorPD) i perioden 2009-2015 for hypotyreose og Sjøgrens syndrom som utløste sin første LDN-resept i 2013. Dato for første LDN-resept ble definert som indeksdato. Vi observerte bruk av reseptbelagte legemiddelbruk to år før indeksdato, og to år etter. Valgte ATC-koder ble aggregert i legemiddelgrupper basert på kliniske retningslinjer og relevans, og antall DDD ble summert per uke. Det ble brukt avbrutt tidsserier analyse til å undersøke mulige endring i legemiddelbruken.

Resultater

Vi analyserte fjorten aggregerte legemiddelgrupper for hypotyreose og seks aggregerte legemiddelgrupper for Sjøgrens syndrom. Vi fant en signifikant reduksjon hos sterke- og svake opioidbruk og antiinflammatoriske og antirevmatiske midler hos begge grupper. Hos pasienter med Sjøgrens syndrom var det en økning i glukokortikoid bruk etter indeksdato. Ved behovs- og annen legemiddel behandling hadde benzodiazepin lignende hypnotika og selektive serotoninreopptakshemmere en økning i legemiddelbruk etter indeksdato, mens andre antidepressiva hadde en reduksjon bruk.

Konklusjon

Bruksmønster for reseptbelagte legemiddelbruk hos hypotyreose og Sjøgrens syndrom etter indeksdato er varierende. Sterke- og svakeopioider hadde en redusert endring i bruksmønster etter indeksdato, mens behovs- og annen legemiddelbehandling hadde varierende endring i bruksmønster.

Forkortelser

ATC	Anatomisk terapeutisk klassifikasjons system
ARIMA	Autoregressive integrated moving average
ARMA	Autoregressiv moving-avarage
DDD	Definerte døgndoser
DDD/TID	DDD per 1000 innbygger per dag
FDR	False discovery rate
FLS	Flu-like syndrome
FT ₃	Fritt liotyronin
FT ₄	Fritt tyroksin
FNHI	French National Health Insurance
HUNT	Helseundersøkelse i Nord-Trøndelag – NTNU
ITS	Avbrutt tidsserier
LDN	Lavdose naltrekson
MS	Multipel sklerose
NorPD	Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister
NSAIDs	Ikke-steroide antiinflammatoriske midler
PPMS	Primær progressiv MS
RA	Revmatoid artritt
RCT	Randomisert kontrollert studie
SLE	Systematisk lupus erytematosus
SS	Sjøgrens syndrom
SSRI	Selektive serotoninreopptakshemmere
T ₄	Tyroksin
TCA	Trisykliske antidepressiva
TSH	Tyreoideastimulerende hormon

1 Innledning

Naltrekson er en ikke-selektiv opioidantagonist som brukes i støttebehandling under behandling for opioid- og alkoholavhengighet, mens annet bruk er «off label» (1-3). Vanlig dose ved opioid- og alkoholdavhengighet er indikasjonene 50 mg/døgn (1, 2). De siste årene har lav-dose naltrekson (LDN) (≤ 5 mg/døgn) i økende grad blitt brukt som støttebehandling ved autoimmune lidelser som multippel sklerose (MS), inflammatorisk tarmsykdom (4) og Sjøgrens syndrom (SS). Antall LDN brukere har også økt blant pasienter med kroniske smerter (5, 6), fibromyalgi (7, 8) og hypotyreose. Det er ingen publiserte studier hvor man har undersøkt effekt av LDN behandling hos pasienter med hypotyreose eller SS.

I 2013 ble det sendt en dokumentar på TV2 der pasienter med autoimmune sykdommer delte positive erfaringer om LDN behandling. Dette ga en betydelig økning i «off label» bruk av LDN (9). Første LDN preparat (Naltrekson Kragerø 3 mg tab, Kragerø tablettproduksjon AS) ble markedsført den 15. mai 2013, og tall fra Reseptregisteret (NorPD) viser at i 2013 ble det utskrevet minst en LDN-resept til 1779 hypotyreose- og 103 Sjøgrens syndrom(SS) pasienter.

2 Bakgrunn

Prevalensen av hypotyreose øker med økende alder, og er høyere blant kvinner enn menn. Samlet var prevalensen i Norge 5% for kvinner og 1% for menn (10). For alle deltakere over 20 år i helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag (HUNT 2 & HUNT 3) ble det funnet at 4,8 % kvinner og 0,9% menn som fikk behandling for hypotyreose (11). Det var til sammen 6,3% av alle kvinner og 1,4% alle menn i Norge som hadde fått utlevering av thyreoideamidler i 2014 (12). En studie fra Storbritannia viser en årlig insidens på 40/10 000 hos kvinner og 6/10 000 hos menn (13).

Sjøgrens syndrom er en autoimmun sykdom som rammer kvinner hyppigere enn menn og er hyggist hos kvinner i aldersgruppen 52-72 år (12, 14, 15). Det er ikke entydige tall på kjønns- og aldersspesifikk insidens og prevalens. En metaanalyse inkluderte to norske populasjonsbaserte studier der total prevalens ble estimert til 0,05% (16). Den første studien (n=424) hadde deltakere gjennomsnittlig alder på $61,6 \pm 13,2$ år, og 28 (7%) var menn og 396 (93 %) var kvinner (17). En annen norsk studie hadde en aldersspesifikk prevalens på 0,22% for 40-44 år (n=99) og 1,40% for 71-74 år (n=90) ved bruk av europeisk kriterier for diagnostikk for SS (18).

En metastudie for primær SS estimerte insidensen på 12,3/100 000 person-år hos kvinner og 1,5/100 000 person-år hos menn (16). For begge kjønn var samlet insidens på 9,2/100 000 person-år. Samme studie viste en insidens på henholdsvis 3,9/100 000 person-år i Slovenia og 5,3/100 000 i Hellas (19, 20). Dette tyder på en lavere insidensrate i Europa enn resten av verden. Inklusjonskriterier for studiedeltakerne for Slovenia var europeisk kriterier for diagnostikk av SS, mens inklusjonskriterier for studien fra Hellas var basert på amerikansk-europeisk kriterier.

2.1 Hypotyreose

Primær hypotyreose skyldes at skjoldbruskkjertelen har en permanent nedsatt sekresjon av tyroksin (T_4). Tilstanden kan være medfødt eller ervervet (10, 21). I de fleste tilfeller er primær hypotyreose forårsaket av kronisk autoimmun tyreoiditt (skjoldbruskkjertelbetennelse) som gradvis ødelegger kjertelen. Tilstanden kan være sekundær til kirurgisk fjerning av skjoldbruskkjertel eller overdosering av tyreostatika. Ved primær hypertyreose har pasient ofte høy plasmakonsentrasjon av tyreoidestimulerende hormon (TSH), mens plasmakonsentrasjon av fritt tyroksin (FT_4) er redusert. Konsentrasjonen av fritt liotyronin (FT_3) kan derimot være normal eller forhøyet i tidlig stadium.

Ved sekundær hypotyreose er plasmakonsentrasjonen av TSH og FT_4 redusert, det kan oppstå tegn på hypofysesvikt i binyrer og godnader. Behandling med litium og amiodaron kan gi hypotyreose som går over ved seponering av behandlingen (22). Hypotyreose kan utløse andre sykdommer som for eksempel Sjøgrens syndrom (23).

Symptomer på hypotyreose er mangfoldige og kan opptre fra de fleste organsystemer. De utvikler seg gradvis over tid og kan være vanskelig å oppdage for både pasient og pårørende (22). Typiske symptomer er tretthet, psykomotorisk treghet, leddsmerter, muskelsmerter, depresjon, økt søvnbehov, vektøkning, obstipasjon, frysninger, hevelse rundt øye, tørr hud, hårtap, heshet, uregelmessig menstruasjon og galaktoré (10, 22).

2.1.1 Standard legemiddelbehandling

Standard behandling ved hypotyreose er levotyroksin (tyroksin). Legemidlets indikasjon er å normalisere plasmakonsentrasjonen av TSH og FT_4 . Liotyronin (T_3 -behandling) brukes hvis man skal ha rask effekt, eller om man ønsker at effekten skal forsvinne raskt etter seponering. Liotyronin i kombinasjon med levotyroksin anbefales ikke som startbehandling (10, 21). Symptomlindrende behandling er individuell og er avhengig av pasientens sykdomstilstand.

2.2 Sjøgrens syndrom

Primær Sjøgrens syndrom er en kronisk autoimmun betennelsestilstand som gir nedsatt funksjon i eksokrine kjertler, særlig tåre- og spyttkjertler (24). I tillegg får pasienten ofte tegn på revmatisk sykdom, og det kan forekomme lymfom, vaskulitter, autonom- og sensoriske nevropatier. Tretthet, økt søvnbehov, depresjon og angst er ikke uvanlige (12).

Sekundær Sjøgrens syndrom, kan utvikles hos pasienter med revmatoid artritt (RA), systemisk lupus erytematosus (SLE), systemisk sklerose og andre autoimmune sykdommer (12).

2.2.1 Standard legemiddelbehandling

Foreløpig finnes det ingen kurativ behandling for SS, og all behandling har som målsetting å lindre symptomer og som kan gi bedre livskvalitet for pasienten. Muskel- og leddsmerter kan behandles med NSAIDs (12). Klorokin og andre immunsuppressiva kan forsøkes, men effektdokumentasjonen er ikke god for disse behandlingsalternativene (25). Kortikosteroider kan hjelpe mot leddsmerter, men gir ofte utilfredsstillende effekt, og er kun anbefalt til kortvarig bruk på grunn av bivirkningsprofilen (26). Rituximab har blitt undersøkt i en randomisert- og placebo kontrollert studie med 120 deltakere, og forskerne fant at den lindrende effekten var beskjeden (26). Viktig symptomatisk og profylaktisk behandling er blant annet kunstig tårevæske, spyttstimulerende tyggegummi, fluortabletter og munnskyllevann.

2.3 LDNs virkningsmekanisme

Den mest omtalte hypotesen for virkningsmekanisme av LDN er at blokkering av opioidreseptorer i noen timer kan gi oppregulering av antall opioidreseptorer. Dette vil resultere i økt affinitet og igjen føre til økt endorfinnivå (4, 27). Endorfiner er endogene substanser som er viktige for smerteopplevelse, psykisk helse og livskvalitet. Således kan dette gi redusert legemiddelbruk ved hypotyreose og SS pasienter.

2.3.1 Oppregulering av opioidreseptorer og endorfinnivå

Flere studier har vist økt antall i antall sentralt sirkulerende MET⁵-enkefalin, β -endorfin, μ -, δ - og ϵ -opioidreseptorer hos rotter som har fått naltrekson kontinuerlig over perioder fra 8-28 dager (28-30). Dette kan bidra til mulig redusert inflammasjonsprosesser og kan forsinke progresjon av autoimmune tilstander (4).

To studier har undersøkt naltrekson behandling (0,25 mg/kg gitt annenhver dag) til autistiske barn. Resultatene viste økt sosialt initiativ og munterhet hos barna, spesielt på dagene etter de behandlingsfrie dagene (31, 32). I en randomisert, dobbelblind overkrysningsstudie med høydose naltrekson fikk deltakerne 25 mg naltrekson de to første dagene, avsluttende med to dager 50 mg før de etter en ti dagers seponeringsperiode fikk fire dager med placebo (33). Resultatene viste at naltrekson ga svekket følelse av sosiale bånd. Tilsvarende er ikke undersøkt for LDN.

2.4 Lavdose naltrekson-effektstudier

Effekt av LDN behandling er blant annet undersøkt hos pasienter med MS, inflammatorisk tarmsykdom, kroniske smerter, fibromyalgi, revmatoid artritt (RA) og flere kreftformer (6, 8, 27, 34-38). En fellesnevner for disse studiene er at studieperioden er kortvarig, har få deltakere og en stor variasjon i metodologisk tilnærming. Resultatene er dermed ikke generaliserbar. Kort observasjonstid ved kroniske sykdommer som har et svingende forløp vil for eksempel gi utfordringer ved tolkning av funn i et langsiktig perspektiv. Konsekvensen av dette er at studiene har redusert eksternt validitet. Studiene kan likevel bidra til å indikere mulig effekt og sikkerhet for LDN behandling, og kan danne grunnlag for å planlegge fremtidige LDN studier.

2.4.1 Effektstudier ved bruk av LDN til multippel sklerose

En åpen studie (n=40) over seks måneder forsøkte å belyse effekt og sikkerhet av LDN hos pasienter med primær progressiv multippel sklerose (PPMS) på endepunkter som smerter, tretthet og spastitet, depresjon og livskvalitet (35). Denne studien hadde ikke en kontrollgruppe og dermed var det utfordrende å foreta et sammenligningsgrunnlag i henhold til effekt og sikkerhet. En gruppe tok naltrekson 2 mg/dag de to første ukene, mens en annen gruppe økte dosen fra 2mg/dag til 4 mg/dag i løpet av det samme tidsintervallet. Forskerne fant at deltakerne hadde en stigende konsentrasjon av betaendorfin i perifere monocytter i behandlingsperioden. Studien nevnte ikke noe om forskjell mellom behandlingstilfellene. Til tross for at noen av deltakerne opplevde forbedret livskvalitet, fant forskerne kun signifikant reduksjon i spastisitet. Det var ingen statistisk signifikante effekter på tretthet, utmattelse og smerter. I strid med forskningsfunn rapporterte forfatterne at pasientene etter avsluttet behandling hadde mindre smerte og slapphet. Få deltakere, kort observasjonstid og to ulike behandlingstilfeller gjør det vanskelig å tolke resultatene.

I 2010 ble det publisert to placebokontrollerte, dobbelblinde overkryssningsstudie som målte mental og fysisk helse hos MS pasienter ved LDN behandling. I den første studien (n=80) fikk deltakerne enten 4,5 mg/døgn LDN eller placebo i åtte uker, etterfulgt av en seponeringsperiode på en uke, og deretter åtte ukers behandling med det alternative legemidlet. Deltakerne rapporterte opplevd mental og fysisk helse via spørreskjema på internett. Resultatet viste signifikante effekt av LDN for mental helse av elleve ulike målinger sammenlignet med placebo. Studien har ikke korrigert for multippeltesting. Konsekvensen av dette er økt sannsynlighet for type-I-feil. Av 80 inkluderte, fullførte 60 deltakere studien. Forfatterne konkluderte med signifikant forbedret mental helse, men ikke forbedret fysisk helse ved LDN bruk. Dette begrunnet de med at observasjonstiden var for kort til å kunne se en mulig effekt på den fysiske helsen. Denne studien er finansiert med private bidrag fra amerikanske MS pasienter. Noe som kan påvirke deres motivasjon, og som igjen kan påvirke utfallet. Det er et betydelig frafall i studien, noe som reduserer muligheten for å påvise effekt av behandlingen og den eksterne validiteten (34).

Den andre studien (n=106) inkluderte deltakere i aldersgruppen 15-65 år hvorav 96 fullførte (39). Dosering av naltrekson var 4,5 mg/døgn, og studien hadde samme overkryssningsdesign som den andre studien. Forfatterne konkluderte med at LDN er en trygg terapi for MS pasienter, men at observasjonstiden er for kort til å kunne si noe om effekten. I diskusjonen nevner forfatterne at religion, psykososiale og fysiske faktorer påvirker helseundersøkelser der vurderingen av helseeffekter er subjektiv. Forskerne fant ingen signifikante funn for LDN behandling hos MS pasienter, men oppfordrer til fremtidige LDN studier med lengre varighet (39).

2.4.2 Effektstudier ved bruk av LDN til Inflammatorisk tarmsykdom

Effekt av LDN er best dokumentert ved Crohns sykdom. I en åpen pilotstudie (n=17) fikk deltakerne administrert 4,5 mg/døgn i tolv uker (38). Sykdomsaktivitet og livskvalitet ble målt med jevne intervaller under forsøksperioden. Maksimal effekten ble nådd etter 28 dager. Blant deltakerne opplevde 89% effekt av LDN behandlingen, og 67% opplevde remisjon av sykdommen. Sykdommen har et syklisk forløp, og det er vanskelig å tolke resultatene i forhold til dette. Forfatterne anbefaler å gjøre en RCT med LDN og placebo for å fastslå mulig effekt.

Samme forskningsgruppe har utført flere etterfølgende studier (36, 37). En randomisert dobbel-blind placebo-kontrollert studie (n=34) hadde som formål å undersøke effekt og

sikkerhet av LDN. Deltakerne fikk naltrekson 4,5 mg/døgn eller placebo i tolv uker. Deretter ble studien forlenget med en åpen studie på tolv ekstra uker for å undersøke en eventuell langtidseffekt av LDN. Alle som fikk LDN viste en signifikant histologisk ($p=0,009$) og endoskopisk ($p=0,008$) forbedring sammenlignet med placebo gruppen (36).

I 2013 ble det utført en placebokontrollert pilotstudie ($n=14$) over 16 uker med LDN hos barn med et aldersspenn på 8-17 år som hadde gradert sykdomstilstand fra moderat til alvorlig Crohns sykdom (37). Formålet var å evaluere toksisitet og klinisk respons av LDN i den aktuelle pasientgruppa. Deltakerne fikk enten LDN eller placebo i åtte uker, og deretter fikk alle LDN i ytterligere åtte uker. Barn eldre enn 10 år og med vekt på mer enn 45 kg fikk kapsler på 4,5 mg/døgn. De under 10 år eller med en vekt på mindre enn 45 kg fikk 0,1 mg/kg LDN i mikstur. Forskerne fant at 67% fikk signifikant forbedring av sykdomstilstanden av LDN sammenlignet med placebo, og at LDN er trygt å bruke hos barn. Forskerne kommenterer at pasientene visste de ville få LDN behandling før eller senere, og at dette kan ha påvirket selvrapporing av effekt. Gullstandarden for å måle effekt for behandling av inflammatorisk tarmsykdom er endoskopi, men verken skopi eller måling av kalprotektin ble brukt som diagnostiske verktøy i denne studien.

2.4.3 Effektstudier ved bruk av LDN til fibromyalgi

Hos fibromyalgipasienter er kronisk smerte et dominerende symptom uten kjent årsak (40). Anti-inflammatoriske legemidler har begrenset effekt selv når inflammatoriske prosesser involvert (41, 42). To pilotstudier med LDN har vist en signifikant effekt på endepunkt. I begge studier fikk deltakerne naltreksjon 4,5 mg/døgn.

En enkelt-blind overkryssningsstudie inkluderte 12 kvinner hvorav formålet var å undersøke den antiinflammatoriske effekten av naltrekson og måle endring i karakteristiske symptomer ved fibromyalgi (7). Utvalget hadde en gjennomsnittsalder på 44 år. Forfatterne fant at LDN ga 33% reduksjon i selvrapporderte symptomer for fibromyalgi sammenlignet med placebo. Studien har flere svakheter ved designet, kort studievarighet (14 uker), få deltakere og dessuten fullførte kun 10 deltakere. Noen pasienter rapporterte reduksjon av symptomer i placeboperioden og effekten endret seg ikke da pasientene fikk LDN. Forfatterne antyder at reduksjon av symptomer kan være en kontinuerlig effekt av placeboeffekten, og de anbefaler å skille mellom placebo og LDN behandling med en lengre washout periode i framtidige studier.

En annen RCT overkrysningsstudie over 22 uker inkluderte 31 kvinner med fibromyalgi, hvorav 28 fullførte (8). Forfatterne ønsket å studere effekten av LDN på smerte. Studien viste omlag 29% smertereduksjon hos LDN sammenlignet med 18% i placebogruppen. Forskjellen var statistisk signifikant. Etter studien ble deltakerne fulgt opp i en måned. Som resulterte med signifikant 29 % reduksjon av smerte hos LDN ($p=0,016$) sammenlignet med placebo. Resultatene antydte også at deltakerens tilfredshet med livet ble signifikant bedret ($p=0,045$) og signifikant økt humør ($p=0,039$). Forfatterne diskuterte flere svakheter ved studiedesignet, og refererer spesielt betydningen av en utvaskingsperiode mellom behandlingsalternativene og lengre observasjonstid.

Flere studier viser at LDN kan ha effekt ved sykdommer med kronisk autoimmun inflammasjon (4, 6-8, 34, 35, 37-39, 43). I lys av studier som har blitt gjennomført er det en konsensus som indikerer at pasienter med hypothyreose og Sjögrens syndrom kan oppleve en bedret effekt ved behandling av LDN.

2.5 Bivirkninger og sikkerhet

Vanlige bivirkninger ved bruk av Naltrekson 50 mg/mg er ledd- og muskelsmerter, søvnløshet, angst, hodepine og gastrointestinale bivirkninger. Depresjon, mareritt og unormale drømmer regnes som mindre vanlige (1). Det antas at risiko for bivirkninger er enda mindre for LDN.

Det er rapportert om få og som regel milde bivirkninger ved LDN behandling (6, 44). De fleste rapportene gjelder søvnevansker, livaktige eller rare drømmer, mens mareritt forekommer sjeldnere (6-8, 36-38). Fra en kontrollert klinisk overkrysningsstudie med 80 MS pasienter rapporterte forskerne om livaktige drømmer hos syv som fikk placebo og 10 som fikk LDN (34). Andre sjeldne bivirkninger er kvalme, hodepine, tynt hår, tåket syn, irritabilitet, humørsvingninger og mild forvirring (7, 8, 38). En RCT-studie inkluderte kvinnelige fibromyalgi deltakere ($n=32$) som analyserte forekomst av bivirkninger. Resultatet viste at hodepine ($p=0,044$) og livaktige drømmer ($p=0,037$) oppstod oftere hos LDN-brukere sammenlignet med placebo-brukere. Forfatterne vurderte det var vanskelig å vurdere om dette skyldes LDN bruk eller om reaksjonene var sykdomsrelaterte (8).

En døgndose på 50 mg gir liten risiko for bivirkninger (37), men etter døgndoser på 200-300 mg er det rapportert om reversibel hepatotoksisitet (44, 45). Selv om det regnes som ufarlig å bruke LDN er det anbefalt å kontrollere lever- og nyrefunksjonen ved oppstart og under

behandling (44, 45). Andre forfattere viser til at tilgjengelige data tyder på at LDN er trygt å bruke hos både voksne og barn (37).

2.6 Farmakoepidemiologiske studier

Etter at LDN effekten ble omtalt i en TV2 dokumentar februar 2013 har bruken i Norge økt betraktelig (9). Kunnskap om LDNs bruksmønster er av interesse siden studier viser en korrelasjon mellom LDN bruk og smertereduksjon hos autoimmune tilstander (6, 8, 34-38).

En norsk studie basert på data fra NordPD for årene 2013-14 undersøkte forskrivningsmønster og gjennomsnittlig LDN døgndose (9). Forfatterne fant at 15 297 pasienter fikk utlevert 45 216 LDN resepter i 2013 og 2014. Dette var en stor økning sammenlignet med tidligere år (9). Data viste at 74% av dem som fikk LDN resepter var kvinner og gjennomsnittsalderen var 52 år for begge kjønn. Den gjennomsnittlige døgndosen av LDN var 3,7 mg for pasienter som fikk utlevert mer enn en resept. En svakhet ved studien var at NordPD ikke fanget opp salg av LDN før legemidlet fikk varenummer den 15. mai 2013. Bruk før denne datoen kunne ikke kobles til et individ, og bruk av LDN kan derfor være underestimert i denne studien. Forfatterne antydte at vanskelig tilgang på LDN gjorde at mange pasienter hadde brukt 50 mg tabletter og fortynnet dette til ønsket dose.

I en annen studie undersøkte samme forskningsgruppe bruk av opioider og NSAIDs etter start av LDN behandling (46). Studien inkluderte pasienter (n=3 775) som fikk utlevert minst en opioid resept 365 dager før første LDN resept i 2013. Det ble brukt kumulativt antall DDD før og etter første LDN resept som mål på legemiddelbruk. LDN brukerne ble stratifisert etter antall utleverte LDN resepter. En LDN resept (LDN x 1), mellom gruppen (LDN x 2-3) og en gruppe med persistente brukere (LDN x \geq 4). Det ble brukt t-test og lineær regresjon for å undersøke forskjell i bruk av de ulike legemiddelgruppene. Resultatet viste at de som fikk utløst fire eller flere LDN-resepter hadde en årlige reduksjon på 46 % (p<0,001) antall DDD for opioider. LDN x 1 og LND 2-3 hadde en årlig reduksjon på 4 % (p=0,123) og 15 % (p<0,001). For NSAIDs bruk hos LDN x 1 viste resultatet en årlig reduksjon på 9 % (p=0,020), mens LDN x 2-3 og LDN x \geq 4 hadde en årlig reduksjon på henholdsvis 10% (p=0,023) og 7 % (p=0,045). I tillegg viste resultatet en årlig reduksjon på 8% hos LDN x \geq 1.

Hovedessensen kan oppsummeres med at nedgangen i bruk av opioider ikke blir kompensert med bruk av andre smertestillende midler. Svakheter med begge farmakoepidemiologiske studier er at de ikke klarte å fange LDN-bruken før den fikk varenummer den 15. mai 2013

(47). På grunn av dette vil noen av dem som har administrert LDN før, bli allokert i grupper med for få utleverte LDN-resepter. Det er vanskelig å vurdere om dette kan påvirke resultatene. Forfatterne diskuterte at en mulig årsak til at LDN x 1 hadde høyest utlevering av opioider kan skyldes at det var flere opioidavhengige pasienter i denne gruppen. Samtidig bruk av LDN og opioider er ikke anbefalt. For LDN $x \geq 4$ gruppen som fikk høyest gjennomsnittlig utleveringsrate av andre smertestillende kan antydes å ha en mer alvorlig sykdom med mer smerte. Reduksjon av opioid bruk kan tyde på at deltakerne fikk et ønsket effekt i forhold til sin medisinske tilstand. NorPD har begrenset med klinisk informasjon, de inkluderte har trolig mange forskjellige indikasjoner for LDN bruk. Studien konkluderte med at det trengs randomiserte, dobbelblinde studier for å undersøke effekt av LDN mot ulike smertetilstander.

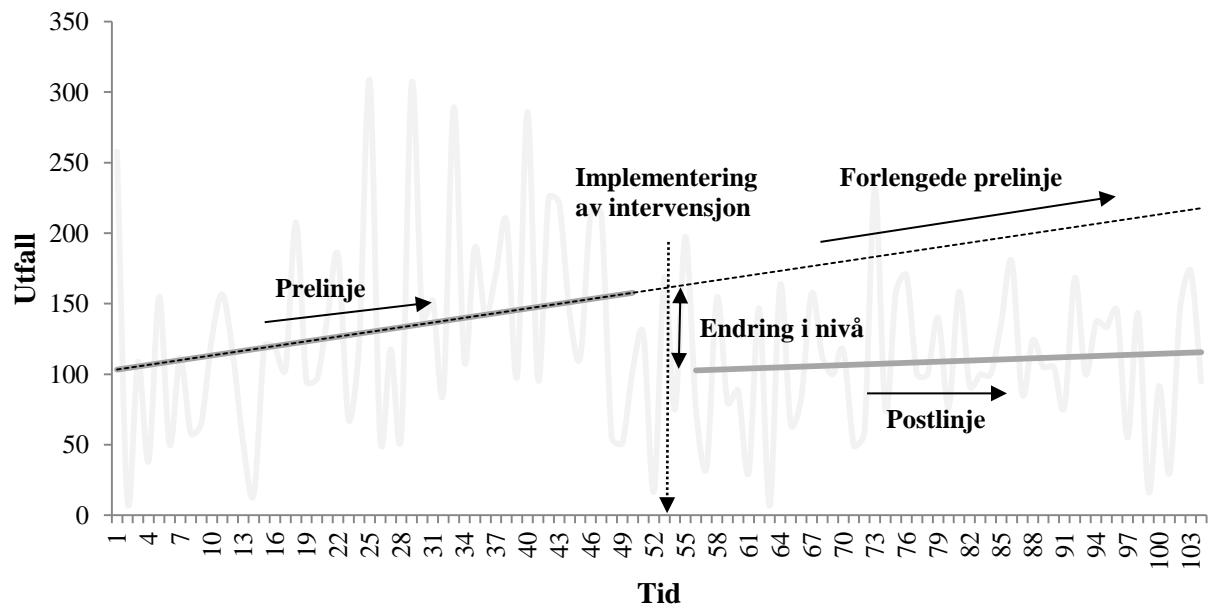
2.7 Måleenheter for legemiddelforbruk

Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (ATC)-klassifisering og Definerte Døgn Doser (DDD) er viktige verktøy for å studere legemiddelbruk (48). DDD er den gjennomsnittlige daglige vedlikeholdsdosen for et legemiddel som brukes for sin indikasjon hos voksne. Legemidler er registrert etter ATC-systemet, som er et hierarkisk system i fem ulike nivåer (49). ATC-systemet gjorde det mulig å definere studiens aggregerte legemiddelgrupper. Til hvert virkestoff er det en DDD som gir mulighet for å summere forbruket innen de definerte legemiddelgruppene.

2.8 Avbrutt tidsserier

Avbrutt tidsserier (ITS) er basert på gjentatte målinger over en periode, og er hyppig brukt for å evaluere longitudinelle effekter som er avbrutt av intervensjoner (50). Metoden gir mulighet til å undersøke sesongvariasjoner, og kan ta hensyn til sekulære trender. Intervensjonen må være definert ved et bestemt tidspunkt, for eksempel i denne studien er start av LDN definert som intervensjonen. Uten denne informasjonen er det ikke mulig å si noe om assosiasjonen mellom intervensjon og utfall (51). En umiddelbar endring etter intervensjonen tyder på en effekt av intervensjonen, mens en endring lenge etter intervensjonen kan være vanskeligere å tolke som assosiert til intervensjonen. Metoden kan predikere fremtidige legemiddelbruk, men kan også brukes til å undersøke om en intervensjon skaper et avvik ut fra forventede verdier (52).

ITS er delt inn i to segmenter der første segment er perioden før intervensjonen, mens andre segment er perioden etter intervensjonen. Ved bruk av segmentert regresjon kan det måles umiddelbar endring i nivå av utfallet og endring i trend (stigningstall) for før og etter intervensjon. Figur 1. illustrerer dette.



Figur 1: Eksempel på effektstørrelse estimert av segmentert regresjons analyse i en avbrutt tidsserie design

Valg av ITS bør gjøres på bakgrunn om eksisterende bruk av det aktuelle legemiddelet (51). Ved begrenset eller manglende informasjon om forbruk over tid kan det være en utfordring å velge en passende modell.

Endring i trend etter en intervensjon kan skje på flere måter. Hvor godt en ITS beskriver en dataserie avhenger av antall av datapunkter før og etter intervensjonen, variansen i data, intervensjonens effekt, sekulære trender og eventuelle sesongvariasjoner. Det mest optimale for tidsserien er likt antall datapunkter før og etter intervensjonen og at datapunktene er skilt med samme tidsintervall. Det er anbefalt å ha minimum åtte datapunkter for før og etter intervensjonen. Det finnes ingen bestemt grense for antall målinger. Et stort antall punkter vil beskrive tidsserien bedre enn få (53). Resultatene er fremstilt på en grafisk lettforståelig måte som fanger både sesong- og stokastiske variasjoner.

En av utfordringene med ITS er om konfunderende faktorer endrer seg raskt. ITS kan fange sesongvariasjon som gir mulighet til å skille effekten av intervensjon fra andre mulige årsaker. Det er ikke mulighet for å undersøke sesongvariasjon ved å inkludere et fellespunkt

for alle datapunkter i tidsserien. Sesongvariasjon kan føre til autokorrelasjon ved at det forrige datapunktet vil påvirke det neste punktet i større grad enn datapunkter senere i serien. For eksempel, utlevering av et legemiddel vil påvirke pasientens neste uthenting av det samme legemidlet. ARIMA-modeller er en metode som kan ta hensyn til autokorrelasjon i en dataserie (54).

Studier med bruk av avbrutt tidsserier analyse

En ITS-studie undersøkte assosiasjonen mellom antibiotikaforskrivning og implementering av en landsdekkende antibiotika-kampanje i 2002 (55). Kampanjen hadde som mål å redusere overforbruk av. Data for forskrevet antibiotika for polikliniske pasienter ble inkludert fra French National Health Insurance (FNHI). Studien inkluderte alle forskrivninger og refusjoner til systemiske antibiotika (ATC-kode J01) i perioden 2000-2010. Kampanjen, som var intervensjonen i denne studien, ble utført hvert år fra oktober til mars siden fra 2002-10. Kampanjeperioden ble sammenlignet med ikke-kampanje periode (april til september). ITS-analyse ble brukt til å undersøke antibiotikaforskrivning for før og etter kampanjen. Forfatterne brukte en *autoregressiv moving-average models med eksogene variabler* (ARMAX-modell), og fant en nedgang av forskrivning på 26% i kampanjeperioden. For ikke-kampanjeperioden var det ingen signifikant endring. En begrensning med analysen var at preintervensjons data var begrenset til to år. En annen begrensning var at studien ikke hadde en kontroll-gruppe. På grunn av nevnte forhold og manglende diagnosedata ved forskrivning av antibiotika, kunne forfatterne ikke entydig fastslå at antibiotikakampanje var årsaken til endring i forskrivningsmønster. ITS-analyse egnet seg godt til denne studien på grunn av mange intervensjonspunkter og ukenummer før og etter intervensjonene.

I en annen ITS-studie ble det undersøkt effekten av restriksjon for reseptfrie antibiotika i 2010 og endring i salg av forkjølelsespreparater i Mexico og Brazil. Salgsdata ble hentet fra databasen *IMS Health* for begge land i perioden 2007-2013. ATC-koder som ble inkludert var antibiotika (J01), forkjølelses legemidler (R05), ikke-opioid analgetika (N02B) og NSAIDs (M01). NSAIDs og ikke-opioid analgetika ble aggregert i samme ATC-gruppe. Ulike antihypertensiva ble brukt som referansegruppe. ITS-analyse ble brukt til å sammenligne salgsdata for før og etter at restriksjonen ble implementert begge land. Forfatterne undersøkte for endring i nivå, endring i nivå og trend, endring i nivå og linje og endring i nivå, linje og trend. Resultatet viste at etter restriksjonen i Mexico var det et fall på 1,5 DDD/TID/3.måned for antibiotikamidler, men en økning hos NSAIDs-analgetika på 1,1 DDD/TID/3.måned og

økning av hoste- og forkjølelseslindrende legemidler (0,4 DDD/TID/3.måned). I Brazil var det ingen fall i antibiotikabruk etter restriksjonen. Det var i tillegg en økning i nivå av NSAIDs-analgetika. Hoste- og forkjølelseslindrende legemidler hadde ingen signifikant endring. Forfatterne konkluderte med at endringene er korrelert med restriksjonen, bortsett fra hoste- og forkjølelseslindrende legemidler i Brazil.

Restriksjonen av antibiotika var intervensjonen i denne analysen. Forfatterne delte hvert år i fire kvartaler for før og etter restriksjonen. ITS-analyse for Mexico inneholdt 14 punkter før intervensjon og 10 punkter etter, mens for Brazil var det 15 punkter før intervensjon og 9 punkter etter. En av styrkene til studien er at forfatterne inkluderte kontrollgruppe for å fange opp eksterne endringer som kan påvirke utfallet, for eksempel økonomisk vekst, dekningsgrad fra databasen, tilgjengelighet av legemidler. Begrensning for denne studien var underestimert bruk av legemiddelbruk for hele landets befolkning. Datainnsamling var kun fra den private sektoren. Selvmedisinering fantes ikke i den offentlige sektoren. ITS-modellen var godt egnet til denne studie som ga mulighet for sammenligning av legemiddelbruken mellom to land over en begrenset periode.

3 Formål

Formålet med denne studien er å undersøke om bruk av LDN er assosiert med endring i bruk av andre reseptbelagte legemidler hos pasienter med hypotyreose eller Sjøgrens syndrom.

Spørsmål som skal besvares:

- Er endring i bruk av andre reseptbelagte legemidler relatert til antall utløste LDN-resepter?
- Hvilken betydning har valg av tidsperiode for aggregering av DDD for utfallet av tidsrekkeanalysene?

4 Materiale og metode

4.1 Datamaterial

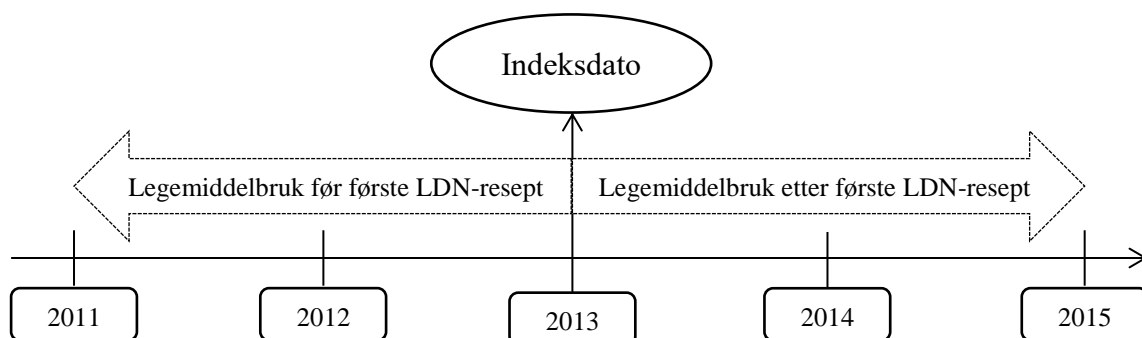
4.1.1 Reseptregisteret

Data på utleverte legemidler for hypotyreose og Sjøgrens syndrom pasienter er hentet fra Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (NorPD). Databasen inneholder opplysninger om alle utleverte resepter i norske apotek, og inkluderer informasjon om pasientkarakteristika som alder, kjønn og bostedskommune, samt detaljert informasjon om refunderte- og ikke refunderte legemidler (varenavn, formulering, utleveringsdato, antall, pakningsstørrelse, ATC-kode). Informasjon om forskriverkarakteristika (alder, kjønn, profesjon) er inkludert, mens data fra sykehus og sykehjem er ikke (56). Databasen er et viktig grunnlag for longitudinelle og reseptkoblede studier (57).

4.2 Metode

4.2.1 Studiedesign

Dette er en longitudinell individbasert observasjonsstudie som gir mulighet til å følge utlevering til enkeltindivider over tid. Indeksdato er definert som første utløst LDN-resept i 2013. Før LDN fikk innført varenummer den 15. mai 2013, fantes det ingen historikk av LDN-registrering. Datasettene inneholder legemiddelbruken to år før indeksdato, og to år etter. Legemiddelbruken ble analysert med ITS-metode, hvorav vi forsøkte å belyse om det har vært en endring i forbruket eller ikke.



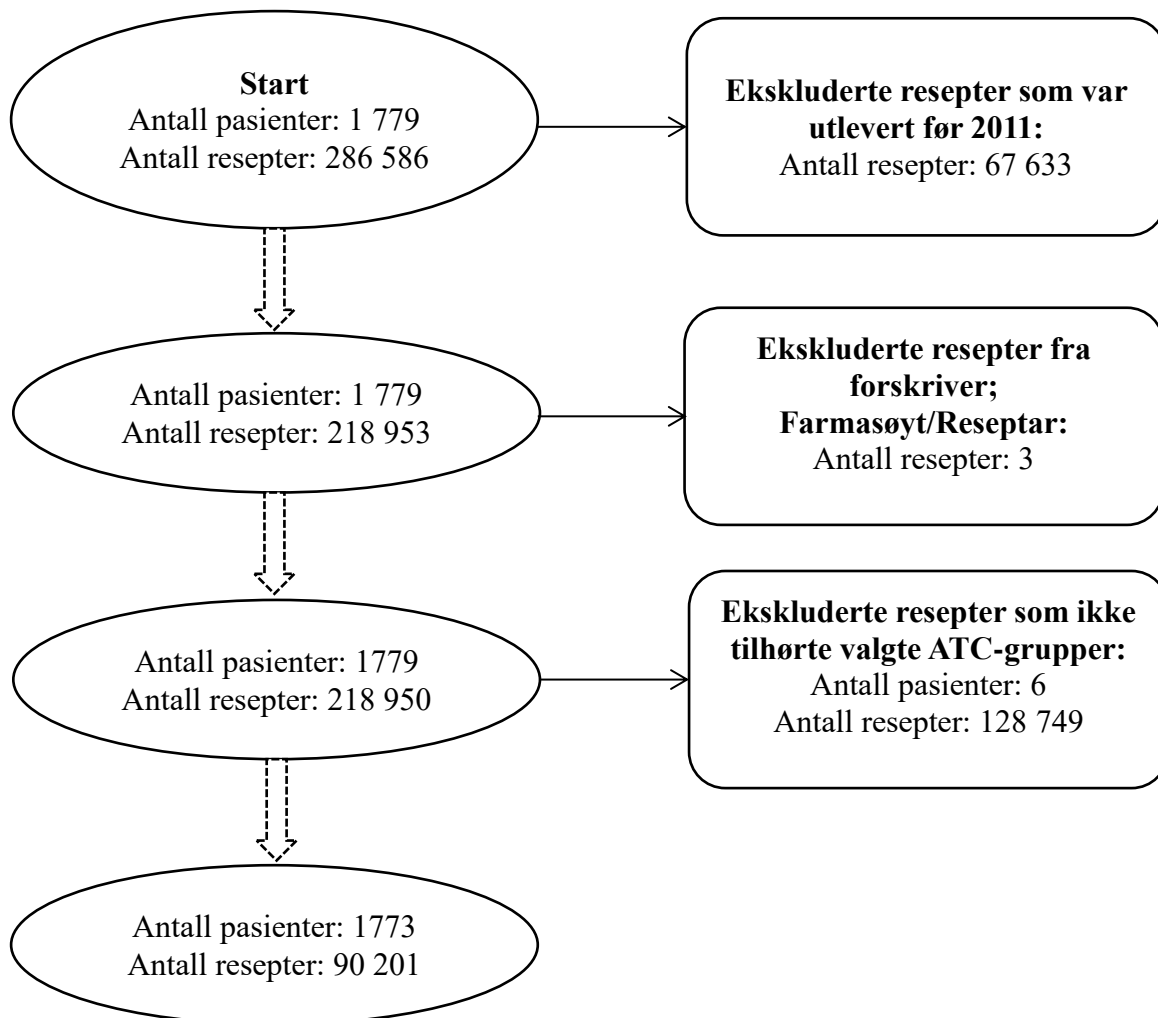
Figur 2: Vi undersøkte legemiddelbruken to år tilbake i tid fra indeksdato, og to år frem i tid.

Tabell 1: Datagrunnlag

	Hypothyreose	Sjøgrens syndrom
Studiepopulasjon	1779 individer	103 individer
Datagrunnlag	286 586	16 330
	legemiddelutleveringer	legemiddelutleveringer

4.2.2 Inklusjonskriterier for hypothyreose

Pasienter inkludert i studien var individer som hadde utløst minst en LDN-resept (varenummer 361181) i 2013. Identifisering av hypothyreose pasienter ble gjort på grunnlag av valgte koder: ATC-gruppe H03A, ICPC-2 kode: T86 eller ICD-10 kode: E03.9 i 2010. Hypothyreose pasienter må ha fått utlevert minst en resept i 2010 med refusjon på nevnte koder.

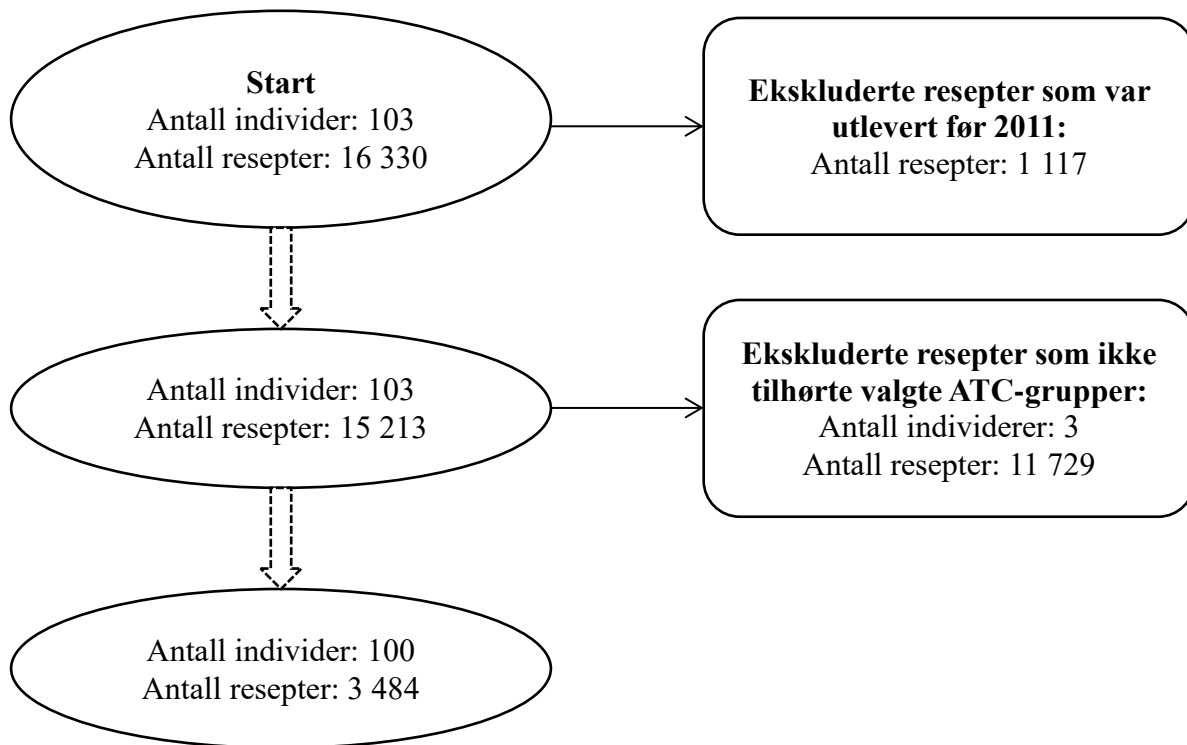


Figur 3: Flytskjema over antall inkluderte resepter og pasienter for hypothyreose.

Uttrekkene av data fra NorPD bestod av 1 779 individer og 286 586 utleveringer fra år 2010-2015. Ekskludering av resepter ble gjennomført etter gitte kriterier: resepter som ikke var innenfor perioden for to år før indeksdato, og to år etter, forskrevet av farmasøyter/reseptar og som ikke tilhørte definerte legemiddelgrupper. Deretter satt vi igjen med 1 773 pasienter og 90 201 utleveringer som var utgangspunkt for å gjøre ITS-analyse.

4.2.3 Inklusjonskriterer for Sjøgrens syndrom

De inkluderte i studien var individer som hadde utløst LDN-resept (varenummer 361181) i 2013. Deretter ble Sjøgrens syndrom pasienter inkludert fra valgte kode: ICD-10 M35 i enten 2009 eller 2010. Pasientene må ha fått utlevert minst en resept i 2009 eller 2010 med refusjon på denne koden.



Figur 4: Flytskjema over antall inkluderte resepter og pasienter for Sjøgrens syndrom.

Uttrekkene av data fra NorPD bestod av 103 individer og 16 330 utleveringer fra år 2010-2015. Resepter ble ekskludert etter gitte kriterier: resepter som ikke var innenfor perioden for to år før indeksdato, og to år etter, og som ikke tilhørte definerte legemiddelgrupper. Deretter satt vi igjen med 103 pasienter og 3 484 utleveringer som var utgangspunkt for å undersøke legemiddelbruken ved hjelp av ITS-analyse. Kategorisering av LDN brukere ble ikke gjort på grunn av for få antall pasienter i uttrekkset av data fra NorPD.

4.2.4 Variabler

Indeksdato

Indeksdato var definert som dato for individets første utløste LDN-resept i 2013. Indeksdato var også definert som tidspunkt for intervensjon som var ukenummer 0 i studiens avbrutte tidsserier.

Alder

Uttrekk av data fra NorPD inneholder kun pasientenes fødselsår. Alder ved indeksdato ble brukt som grunnlag for kategorisering av aldersgrupper i 10-års intervall; 0-9 år, 10-19 år, 20-29 år, 30-39 år, 40-49 år, 50-59 år, 60-69 år, 70-79 år og 80-89 år.

Varenummer

Varenummer ble brukt til å inkludere utløste LDN resepter og for å identifisere antall LDN utleveringer. Det finns ett LDN produkt, og dette produktet fikk varenummer 15. mai 2013. Antall utleveringer av LDN er basert på dette varenummeret.

Antall utløste LDN-resepter

Kategorisering av LDN-subgrupper ble utført for enkeltindivider i henhold til antall LDN utleveringer fra og med indeksdato til og med to år etter. Individer ble inkludert i subgruppe LDN x 1 hvis de har utløst en LDN-resept, subgruppe LDN x 2-3 hvis de har utløst 2-3 LDN-resepter og subgruppe LDN x ≥ 4 hvis individer har utløst 4 eller flere LDN-resepter. Aggregerte legemiddelgrupper med null summerte DDD/uke ble ikke inkludert i kategorisering av subgrupper. For hele studiepopulasjon som hadde en eller flere LDN-utleveringer to år før indeksdato, og to år etter ble inkludert i LDN x ≥ 1 . Datauttrekk for Sjøgrens syndrom hadde ikke en stor nok studiepopulasjon slik at det ikke var mulig å undersøke endringsmønster av reseptbelagte legemidler hos de ulike subgruppene.

Antall ukenummer og månedsnummers

Antall ukenummer var bestemt ut fra antall uker for to år før indeksdato, og to år etter. Antall DDD ble summert per uke i de to årene før indeksdato, og to år etter. Dette ga oss ukenummer med summer DDD fra ukenummer -104 til 104 i tidsserien.

Alle definerte legemiddelgrupper og deres subgrupper ble undersøkt for ukenummer med antall null summerte DDD. Hos gjeldende definerte legemiddelgrupper/subgrupper med null summerte DDD ble ukene slått sammen i enten 2 uker, 3 uker eller 1 måned. Ukenummerne

ble slått sammen til null summerte DDD var fjernet fra tidsserien. Deretter ble begge ITS fra samme definerte legemiddelgruppe/subgruppe med null summerte DDD og uten sammenlignet med hverandre.

Antall DDD

Definerte legemiddelgrupper bestod av aggregerte ATC-koder. For hvert virkestoff ble DDD forbruket summert innad de definerte gruppene. Antall DDD hos de definerte gruppene ble summert for per ukenummer for to år før indeksdato, og to år etter. Antall summert DDD/uke er studiens analytiske enhet.

ATC-koder

Aggregering av ATC-koder hos valgte definerte legemiddelgrupper var basert på ATC-systemet. Valgte ATC-koder ble bestemt på bakgrunn av norske retningslinjer for behandling av hypotyreose og Sjøgrens syndrom (10, 12, 22, 58). Klinisk relevans ble vurdert fra standard legemiddelbehandling, symptomlindrendes og behovslegemiddel hos sykdomstilstandene. Klorokin og amitriptylin 10 mg er to kjemiske substanser som vi mener har interessante indikasjoner. Klorokin brukes mot malaria, men kan også brukes mot revmatoid artritt og Sjøgrens syndrom. Amitriptylin brukes ved depresjon, men ved 10 mg har den effekt ved kroniske og nevropatiske smerter. Derfor ble ATC-koder til begge kjemiske substanser undersøkt alene for antall summert DDD/uke. ATC-koder med irrelevante indikasjoner og ikke lenger var markedsført innenfor to år før indeksdato, og to år etter ble ekskludert. I tillegg ble ATC-koder med mer enn fire null summerte DDD/uken etter hverandre også ekskludert. ATC-koder som ikke hadde historikk på DDD forbruket, ble undersøkt for antall utløste pakninger. Alle ATC-koder som hadde kun mellom 0-5 antall utleverte pakninger per ukenummer ble ekskludert. Tabell 20 og Tabell 21 i appendiks viser detaljert oversikt over antall DDD per ATC-kode i de aggregerte legemiddelgruppene for hypotyreose og Sjøgrens syndrom.

Tabell 2: Oversikt over fordeling av antall individer og DDD utleverte for aggregerte legemiddelgruppe og hos hypotyreose.

Aggregerte legemiddelgrupper	Antall LDN-reseptor	Utleveringer, n (%)	DDD utlevert, n (%)
Thyreoiderhormoner	LDN $x \geq 1$	1 668 (19,1 %)	1 325 397 (33,5%)
Benzodiazepiner	LDN $x \geq 1$	710 (8,1 %)	221 362 (5,6 %)
Benzodiazepinlignende hypnotika	LDN $x \geq 1$	793 (9,0 %)	575 597 (14,6 %)
Andre anxiolytika, hypnotika og sedative	LDN $x \geq 1$	478 (5,5 %)	156 067 (3,9 %)
SSRI	LDN $x \geq 1$	419 (4,8 %)	438 509 (11,0 %)
Andre antidepressiva	LDN $x \geq 1$	335 (3,8 %)	188 549 (4,8 %)
TCA	LDN $x \geq 1$	183 (2,0 %)	54 319 (1,4 %)
Sarotex tabletter 10 mg	LDN $x \geq 1$	270 (3,0 %)	26 375 (0,7 %)
Kodein, kombinasjoner ekskludert psykoleptika	LDN $x \geq 1$	773 (8,8 %)	142 975 (3,6 %)
Tramadol og tramadol-paracetamol	LDN $x \geq 1$	629 (7,2 %)	66 188 (1,7 %)
Oksykodon og oksykodon-nalokson	LDN $x \geq 1$	110 (1,2 %)	14 202 (0,4 %)
Andre sterke opioider	LDN $x \geq 1$	159 (1,8 %)	18 668 (0,5 %)
Andre analgetika og antipyretika	LDN $x \geq 1$	900 (10,3 %)	233 758 (6,0 %)
Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler	LDN $x \geq 1$	1288 (14,8 %)	490 301 (12,4 %)
Sum		8 715 (100 %)	3 952 267 (100 %)

Tabell 3: Oversikt over fordeling av antall individer og DDD utleverte for aggregerte legemiddelgruppe hos Sjøgrens syndrom.

Aggregerte legemiddelgrupper	Frekvens , n (%)	DDD utlevert, n (%)
Glukokortikoider	62 (19,7 %)	29 477 (21,1%)
Klorokin	24 (7,6 %)	13 397 (9,6 %)
Svake opioidagonister	69 (22,0%)	15 346 (11,0%)
Sterke opioidagonister	12 (3,8 %)	6 040 (4,3 %)
Paracetamol	70 (22,3 %)	28 400 (20,4 %)
Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler	77 (24,5 %)	46 400 (33,4 %)
Sum	314 (100 %)	139 060 (100 %)

4.2.5 Resultatpresentasjon

Deskriptivt

Kjønn- og aldersfordeling ble brukt til å undersøke studiepopulasjonens karakteristikk, stratifisert etter 10-års alders- og legemiddelgrupper. Det ble presentert som prosentvis og frekvens av antall pasienter og DDD forbruk.

Analytisk

Endringsmønster for summert antall DDD/uke ble undersøkt ved bruk av tidsserie-analyse med ARIMA-modell. Estimaterne konstant, ukenummer, skjæringspunkter og stigningstall ble brukt til å presentere en regresjon og linear funksjon av pre- og postintervensjons linje for før og etter indeksdato. Endring i nivå rett etter indeksdato ble bestemt ut fra estimat for skjæringspunkt og endring i postintervensjonslinje ble bestemt ut fra estimat for stigningstall.

Prelinje = Konstant + antall summert DDD/uke * Ukenummer

Postlinje = (Konstant + Skjæringspunkt) + (antall summert DDD/uke + Stigningstall) * Ukenummer

Preintervensjons linje ble forlenget, og ble brukt til å predikere trenden dersom intervensjonen ikke har betydning. Forlenget trendlinje og post-intervensjon kan brukes til å undersøke endringsmønster i legemiddelbruk. Dette ble gjort for alle aggregerte legemiddelgrupper og LDN-subgrupper.

4.2.6 Analyseverktøy for databehandling

IMB SPSS Statistics 23

Microsoft Excel 2010

Microsoft PowerPoint 2010

5 Etikk

Datamaterial fra NorPD er regulert av forskrift (56). All individopplysning på pasient og forskriver er pseudonymisert, og tillater bruk av data uten samtykke fra den enkelte.

6 Resultater

Uttrekk av data fra NorPD viste at i 2013 ble det utskrevet minst en LDN-resept til totalt 11 275 pasienter (47), Antall individer basert på studiens inklusjonskriterier var 1773 hos hypotyreose- og 100 hos Sjøgrens syndrom.

6.1 Kjønn- og aldersfordeling

6.1.1 Hypotyreose

Antall inkluderte var 1 773 individer og av disse var 90% kvinner. Kjønnfordelingen varierte mellom aldersgruppene. For kvinner var de fleste i aldergruppen 40-49 år (30 %). For menn var de fleste i aldergruppen 50-59 år (31 %). Aldersgruppen mellom 30-59 år utgjorde 73 % av alle inkluderte individer hos hypotyreose.

Fordeling av antall utleveringer varierte mellom kjønn og aldersgrupper. Antall utleveringer som hadde inklusjonskriterier for hypotyreose viste at kvinner utgjorde 93% av utleveringene. Aldersgruppe med flest antall utleveringer var 40-49 år (31%) hos kvinner og 50-59 år (29 %) hos menn. Aldersgruppe med totalt flest antall utleveringer var 40-49 år (29 %).

6.1.2 Sjøgrens syndrom

Antall inkluderte var 100 individer og av disse var 77 % kvinner. Kjønnfordelingen varierte mellom aldersgruppene. For kvinner var de fleste i aldersgruppen 40-49 år (34 %), mens hos menn var de fleste i aldersgruppen 50-59 år (26 %). I likhet med hypotyreose, var 73 % av studiepopulasjonen til Sjøgrens syndrom innenfor aldersgruppen 30-59 år.

Antall utleveringer varierte mellom kjønn og aldersgrupper. Antall utlevering som hadde inklusjonskriteriene for SS viste at kvinner utgjorde 82 % av utleveringer. Aldersgruppe med flest antall utleveringer var 40-49 år (30%) hos kvinner og 50-59 år (31%). Aldersgruppe med totalt flest antall utleveringer var 40-49 år (33 %).

Tabell 4: Kjønn- og aldersfordeling av legemiddelutleveringer for hypotyreose.

Kjønn	Individer			Legemiddelutleveringer		
	Mann, n (%)	Kvinne, n (%)	Total, n (%)	Mann, n (%)	Kvinne, n (%)	Total, n (%)
Alder (år)						
Gjennomsnitt	~55	54	54			
Aldersgrupper, n (%)						
0-9	2 (1,2%)	11 (0,7%)	13 (0,7%)	22 (0,3%)	217 (0,3%)	239 (0,3%)
10-19	9 (5,6%)	60 (3,7%)	69 (3,9%)	152 (2,3%)	1 617 (1,9%)	1 769 (2,0%)
20-29	15 (9,3%)	189 (11,7%)	204 (11,5%)	1 188 (18,2%)	7 682 (9,2%)	8 870 (9,8%)
30-39	28 (17,3%)	371 (23,0%)	399 (22,5%)		21 319 (25,5%)	22 243 (24,7%)
				924 (14,1%)		
40-49	33 (20,4%)	477 (29,6%)	510 (28,8%)	1 302 (19,9%)	25 646 (30,7%)	26 948 (29,9%)
50-59	51 (31,5%)	340 (21,1%)	391 (22,1%)	1 900 (29,1%)	17 914 (21,4%)	19 814 (22,0%)
60-69	21 (13,0 %)	138 (8,6%)	159 (9,0%)	966 (14,8%)	7 148 (8,5%)	8 113 (9,0%)
70-79	3 (1,9%)	23 (1,4%)	26 (1,5%)	78 (1,2%)	1 733 (2,1%)	1 811 (2,0%)
80-89	0 (0%)	2 (0,1%)	2 (0,1%)	0 (0%)	394 (0,5%)	394 (0,4%)
Sum	162 (10,1%)	1 611 (90,9%)	1773 (100%)	6 532 (7,2%)	83 670 (92,8%)	90 201 (100%)

Tabell 5: Kjønn- og aldersfordeling av legemiddelutleveringer for Sjøgrens syndrom

Kjønn	Individer			Legemiddelutleveringer		
	Mann, n (%)	Kvinne, n (%)	Total, n (%)	Mann, n (%)	Kvinne, n (%)	Total, n (%)
Alder (år)						
Gjennomsnitt (alder)	~59	~57	~58			
Aldersgrupper, n (%)						
0-9	1 (3,3%)	1 (1,3%)	2 (2,0%)	1 (0,2%)	6 (0,2%)	7 (0,2%)
10-19	1 (3,3%)	1 (1,3%)	2 (2,0%)	6 (0,9%)	12 (0,4%)	18 (0,5%)
20-29	1 (3,3%)	4 (5,2%)	5 (5,0%)	9 (1,4%)	115 (4,0%)	124 (3,6%)
30-39	5 (21,7%)	13 (16,9%)	18 (18,0%)	148 (23,4%)	613 (21,5%)	761 (21,8%)
40-49	4 (17,4%)	26 (33,8%)	30 (30,0%)	158 (25,0%)	990 (34,7%)	1 148 (33,0%)
50-59	6 (26,1%)	19 (24,7%)	25 (25,0%)	193 (30,5%)	682 (23,9%)	875 (25,1%)
60-69	3 (13,0%)	11 (14,3%)	14 (14%)	84 (13,3%)	297 (10,4%)	381 (10,9%)
70-79	2 (8,7%)	2 (2,6%)	4 (4%)	33 (5,2%)	137 (4,8%)	170 (4,9%)
80-89	0	0	0	0	0	0
Sum	23 (23%)	77 (77%)	100 (100%)	632	2 852 (81,9%)	3 484 (100%)

6.2 Avbrutte tidsserier

Resultater fra ITS viser summert DDD forbruk for per uke for aggregerte legemiddelgrupper. Funnene viser variasjon i endringsmønster mellom undersøkte aggregerte legemiddelgrupper og subgrupper (LDN x 1, LDN x 2-3, LDN \geq 4, LDN x \geq 1). Aggregerte legemiddelgrupper som ikke vises i resultatskapittelen vil være tilgjengelig i appendiks.

6.2.1 Hypotyreose

Behovslegemidler

Oksykodon og oksykodon-nalokson

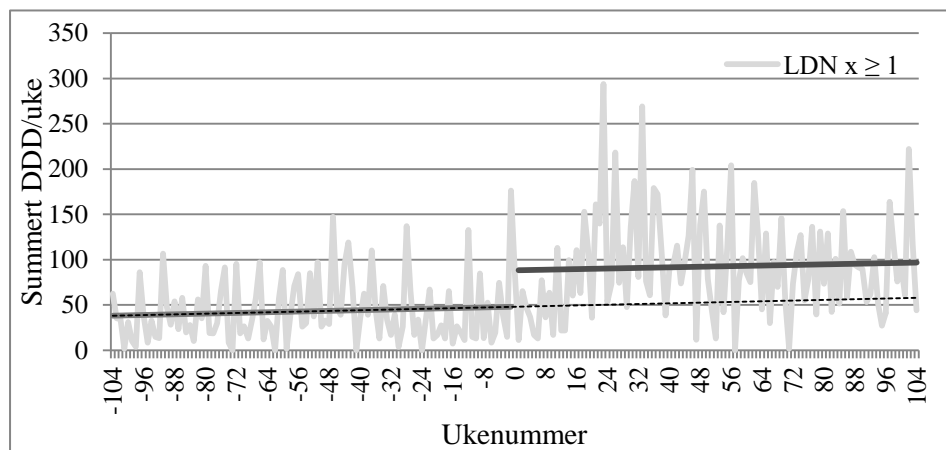
Endringsmønster av summerte DDD/uke varierte for to år før indeksdato, og to år etter. Det var økning i antall summerte DDD/uke for LDN x \geq 1 og hos subgruppen LDN x 1 etter indeksdato. Subgruppen LDN x \geq 4 hadde et fall i nivå til null summerte DDD/uke etter indeksdato, før gruppen steg igjen over startsnivået av studieperioden. Det ble derimot funnet midlertidig økning hos LDN x 2-3. Endring i antall summerte DDD/uke etter indeksdato gjenspeilet i Tabell 6.

Det var høyest total forbruk av sumerte antall DDD/uke hos subgruppe LDN x 1, og lavest total forbruk LDN x \geq 4. Det var statistisk signifikant skjæringspunkt hos LDN x \geq 1 og alle subgruppene, mens det var kun statistisk signifikant stigningstall hos subgruppe LDN x \geq 4.

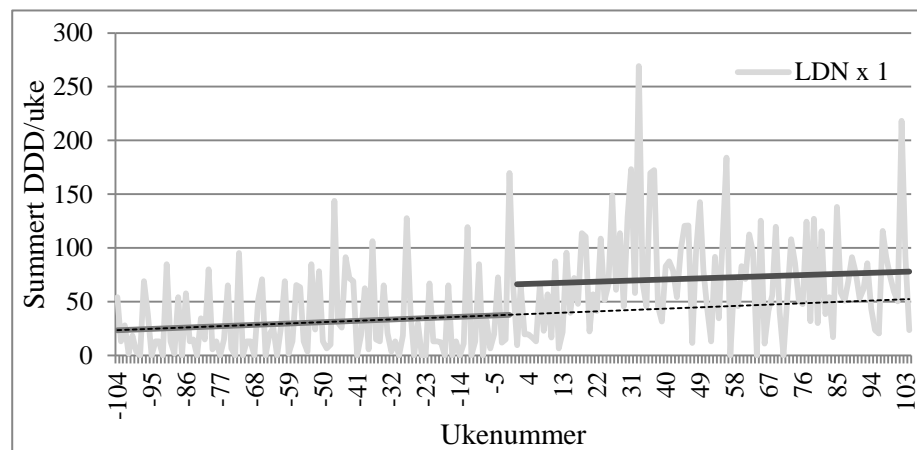
Tabell 6: ARIMA-estimer for oksykodon og oksykodon-nalokson hos hypotyreose. Avbrutt tidsserier analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

	LDN x 1		LDN x 2-3		LDN x \geq 4		LDN x \geq 1	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	28,230	0,009	18,012	0,006	-6,664	0,012	40,193	0,002
Stigningstall	-0,025	0,889	-0,128	0,235	0,141	0,001	-0,013	0,950

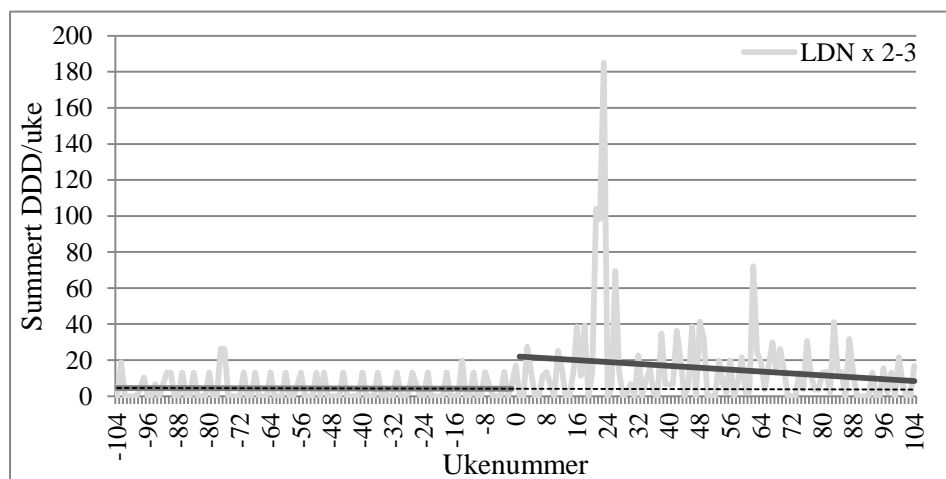
(a) LDN $x \geq 1$



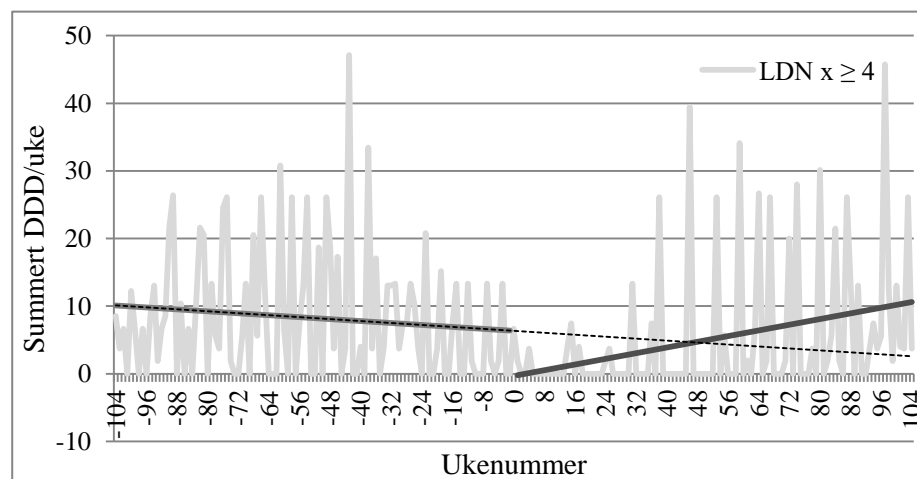
(b) LDN $x \geq 1$



(c) LDN $x \geq 2-3$



(c) LDN $x \geq 4$



Figur 5: Avbrutt tidsserie analyse for oksykodon og oksykodon-nalokson hos hypotyreose pasienter

Andre sterke opioidagonister

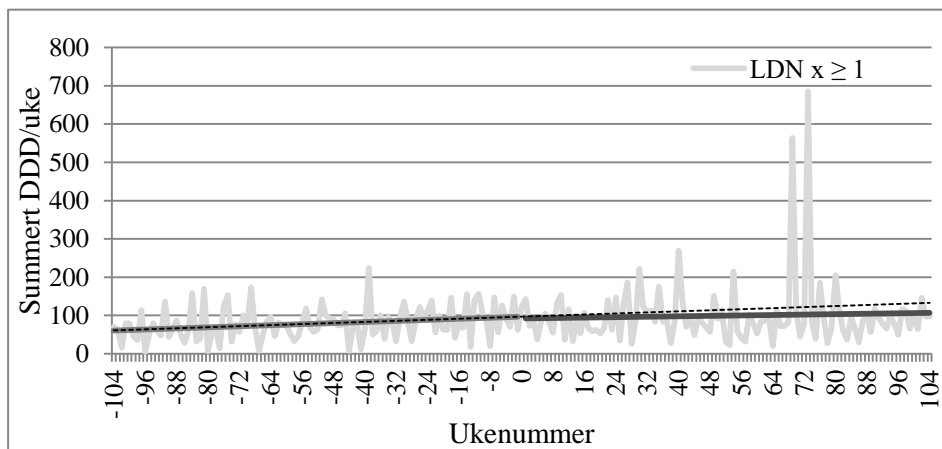
For studieperioden varierte endringsmønster av antall summerte DDD/uke etter indeksdato hos LDN $x \geq 1$ og subgruppene (Figur 6). Det var et fall i nivå for LDN $x \geq 4$ av av summert DDD/uke etter indeksdato, mens LDN $x \geq 1$ og LDN x 2-3 hadde et mindre fall i nivå som steg opp igjen. Subgruppen LDN x 1 hadde en midlertidig økning i antall summert DDD/uke før den ble redusert.

Det var høyest total forbruk av antall summerte DDD/uke hos subgruppe LDN x 1, og lavest forbruk hos LDN $x \geq 4$. Det var kun statistisk signifikant skjæringspunkt for subgruppen LDN x 1 og LDN $x \geq 4$ og kun statistisk signifikant stigningstall for LDN x 1 (Tabell 7).

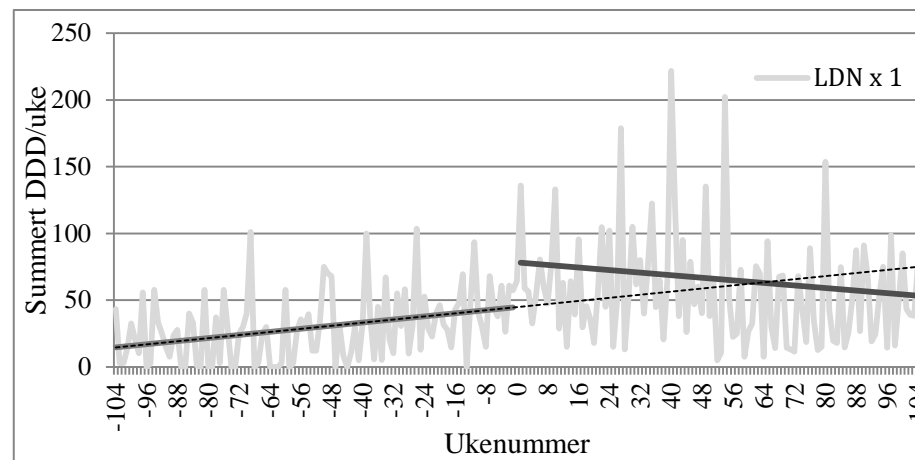
Tabell 7: ARIMA-estimer for andre sterke opioidagonister hos hypotyreose. Avbrutt tidsserier analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

	LDN x 1		LDN x 2-3		LDN ≥ 4		LDN $x \geq 1$	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	24,850	0,047	-10,540	0,511	-18,893	<0,001	-4,598	0,795
Stigningstall	0,422	0,113	0,300	0,259	0,020	0,794	-0,208	0,476

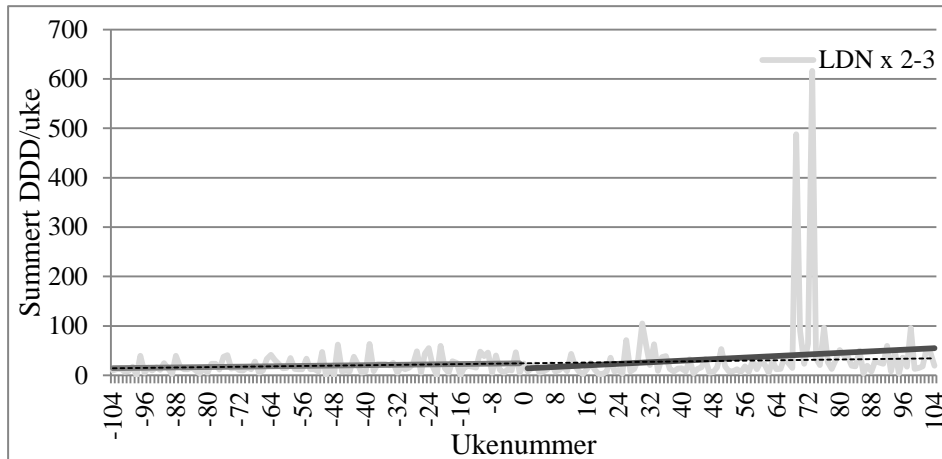
(a) $LDN\ x \geq 1$



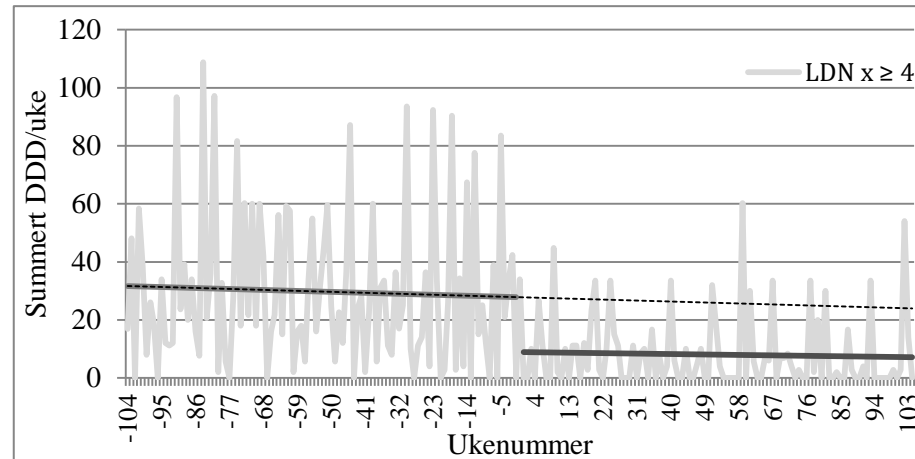
(b) $LDN\ x \geq 1$



(c) $LDN\ x \geq 2-3$



(c) $LDN\ x \geq 4$



Figur 6: Avbrutt tidsserie analyse for andre sterke opioidder hos hypothyreose pasienter

Kodein og kodein kombinasjoner

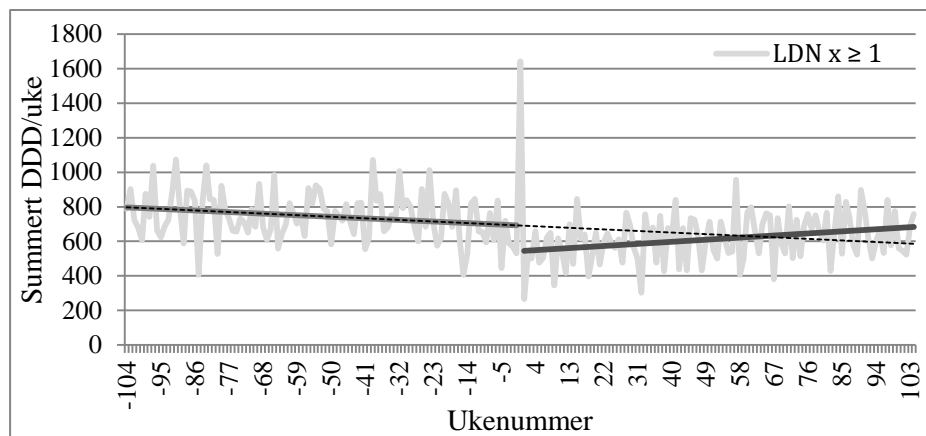
Det var variasjon mellom fall i nivå av antall summert DDD/uke for LDN $x \geq 1$ og subgruppene (Figur 7). Det var høyest fall i nivå av summert DDD/uke for subgruppe LDN $x \geq 4$, etterfulgt av LDN $x = 1$ og LDN $x = 2-3$. Postlinjen til LDN $x = 2-3$ hadde en høyere stigningstall sammenlignet med prelinjen.

Det var høyest total forbruk hos subgruppen LDN $x = 1$ og lavest forbruk hos LDN $x = 2-3$. Skjæringspunkt og stigningstall var statistisk signifikant for LDN $x \geq 4$ og LDN $x \geq 1$. Det var statistisk signifikant skjæringspunkt for LDN $x = 1$ og statistisk signifikant stigningstall for LDN $x = 2-3$.

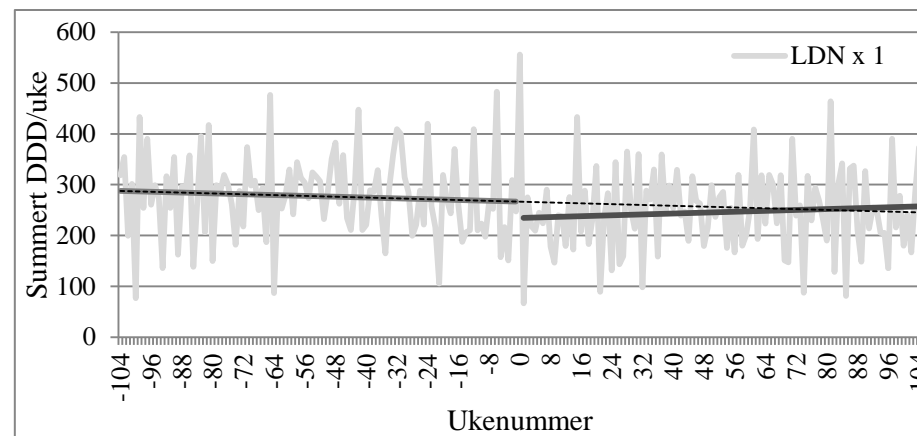
Tabell 8: ARIMA-estimer for kodein og kodein kombinasjoner hos hypotyreose. Avbrutt tidsserier analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

	LDN $x = 1$		LDN $x = 2-3$		LDN ≥ 4		LDN $x \geq 1$	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-32,108	0,047	-7,391	0,635	-107,249	<0,001	-148,093	<0,001
Stigningstall	0,422	0,113	1,057	<0,001	0,867	0,009	2,356	0,001

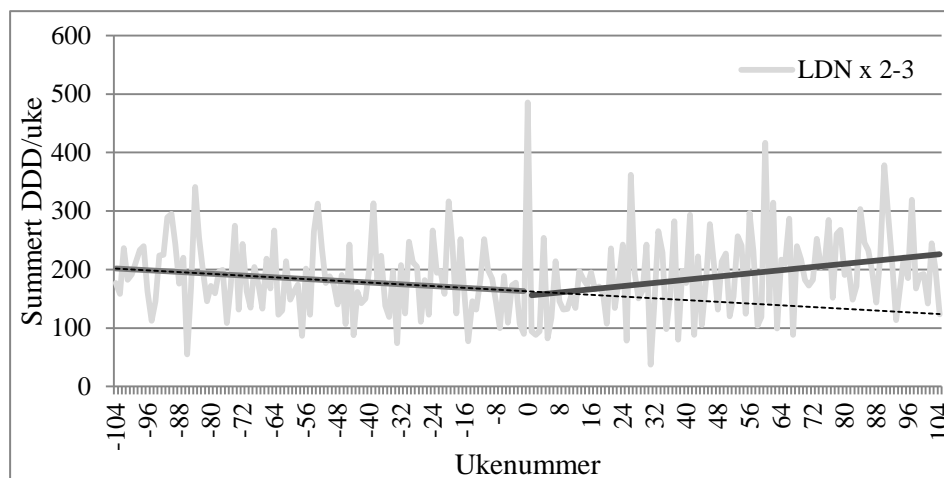
(a) LDN $x \geq 1$



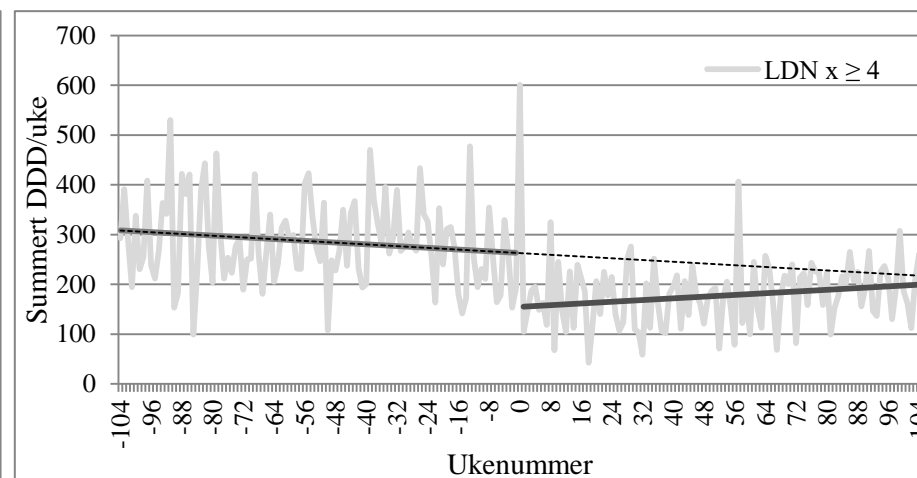
(b) LDN $x = 1$



(c) LDN $x = 2-3$



(c) LDN $x \geq 4$



Figur 7: Avbrutt tidsserie analyse for kodein hos hypothyreose pasienter.

Amitriptylin 10 mg

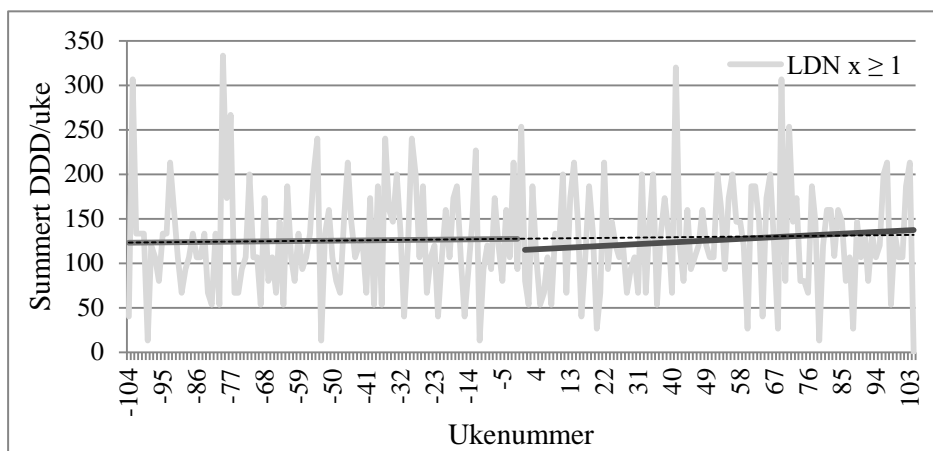
Figur 8 viser varierende endringsmønstre for antall summert DDD/uke hos LDN $x \geq 1$ og subgruppene. Det var et midlertidig fall i nivå av antall summert DDD/uke hos LDN $x \geq 1$ og subgruppen LDN $x \geq 4$. Til forskjell var det en økning i nivå for subgruppene LDN $x = 1$ og LDN $x = 2-3$. Subgruppen LDN $x = 2-3$ hadde redusert i nivå fra indeksdato mot slutten av studieperioden.

Det var høyest total forbruk av summerte DDD/uke hos subgruppen LDN $x \geq 4$ og lavest forbruk hos LDN $x = 2-3$. Det var kun statistisk signifikant skjæringspunkt for LDN $x \geq 4$ og ingen statistisk signifikant stigningstall.

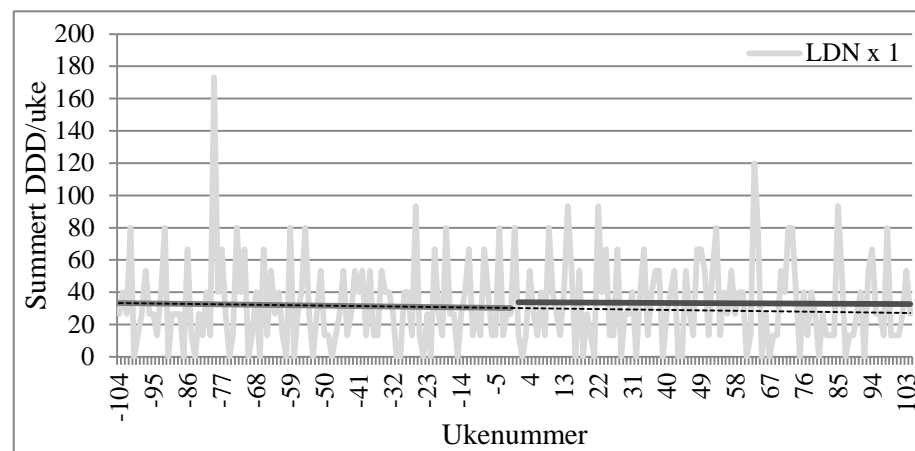
Tabell 9: ARIMA-estimer for amitriptylin 10 mg hos hypotyreose. Avbrutt tidsserier analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

	LDN $x = 1$		LDN $x = 2-3$		LDN $x \geq 4$		LDN $x \geq 1$	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	3,630	0,605	8,119	0,305	-25,248	0,017	-12,596	0,391
Stigningstall	0,019	0,872	-0,004	0,973	0,171	0,324	0,174	0,472

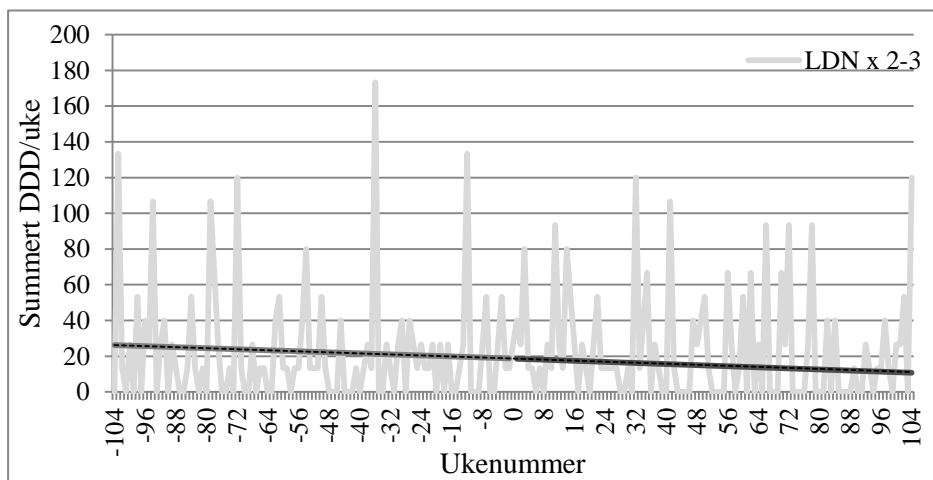
(a) LDN $x \geq 1$



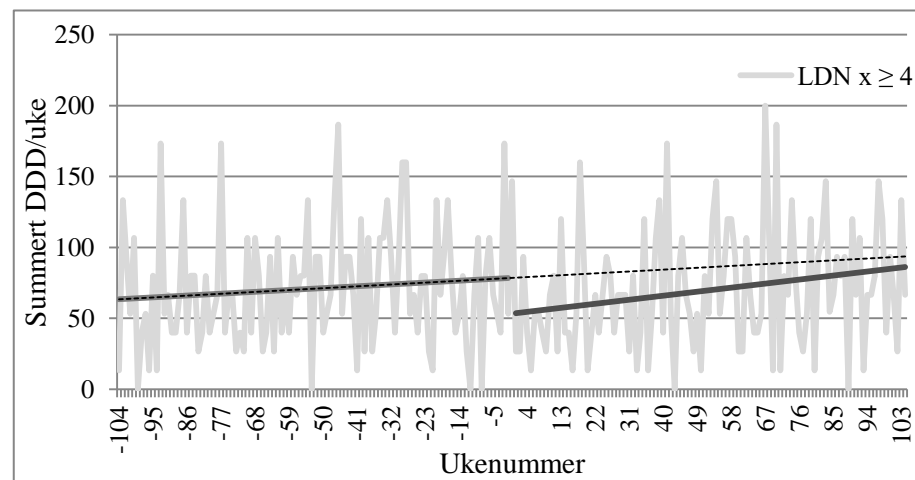
(b) LDN $x = 1$



(c) LDN $x = 2-3$



(c) LDN $x \geq 4$



Figur 8: Avbrutt tidsserie analyse for amitriptylin 10 mg bruk hypotyreose pasienter.

Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler

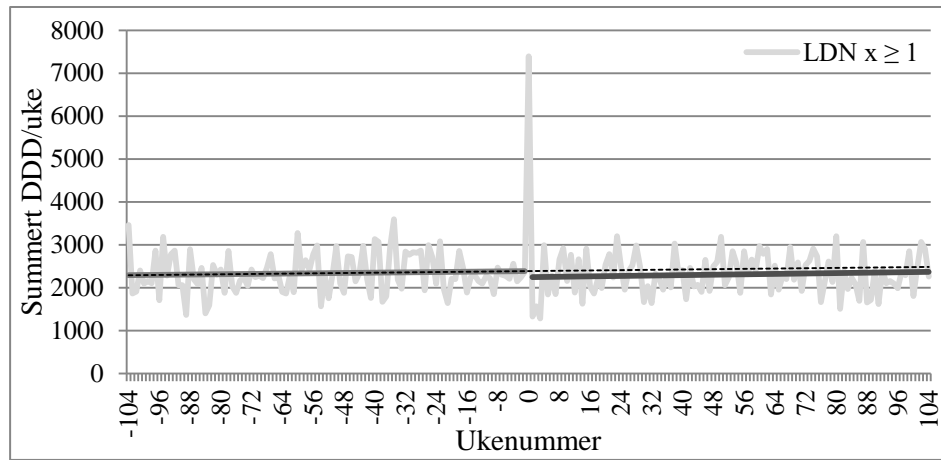
Endringsnivå for antall summerte DDD/uke hadde variasjon mellom fall i nivå etter indeksdato for LDN $x \geq 1$ og subgruppene (Figur 9). Det var høyest fall for subgruppen LDN $x \geq 4$, deretter fulgte LDN x 2-3 og LDN x 1. Subgruppe LDN x 2-3 hadde et varig fall i nivå for postintervensjon sammenlignet med preintervensjon.

Det var høyest total forbruk av antall summerte DDD/uke hos LDN $x \geq 4$, og lavest forbruk hos LDN x 2-3. Ingen av estimatene for skjæringspunkt eller stigningstall var statistisk signifikante.

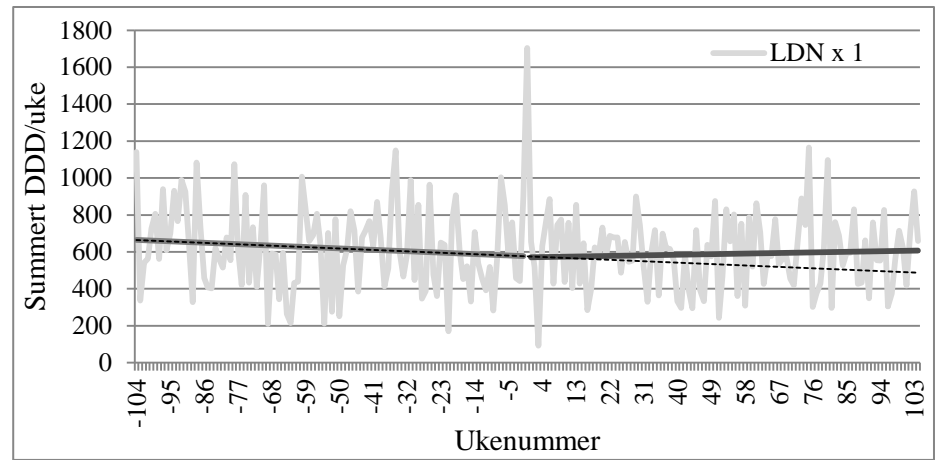
Tabell 10: ARIMA-estimer for antiinflammatoriske og antirevmatiske midler hos hypotyreose. Avbrutt tidsserier analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

	LDN x 1		LDN x 2-3		LDN ≥ 4		LDN $x \geq 1$	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-5,939	0,916	-59,436	0,345	-75,905	0,321	-141,376	0,233
Stigningstall	1,204	0,196	-0,088	0,932	-0,831	0,510	0,278	0,887

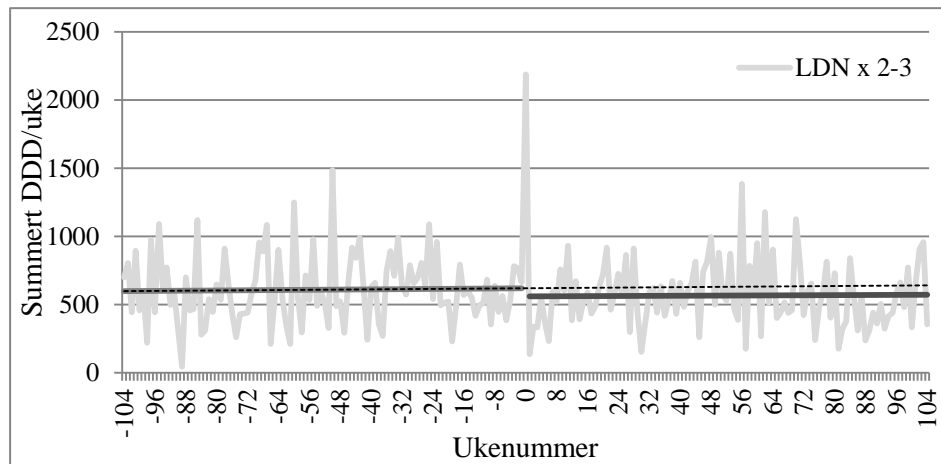
(a) LDN $x \geq 1$



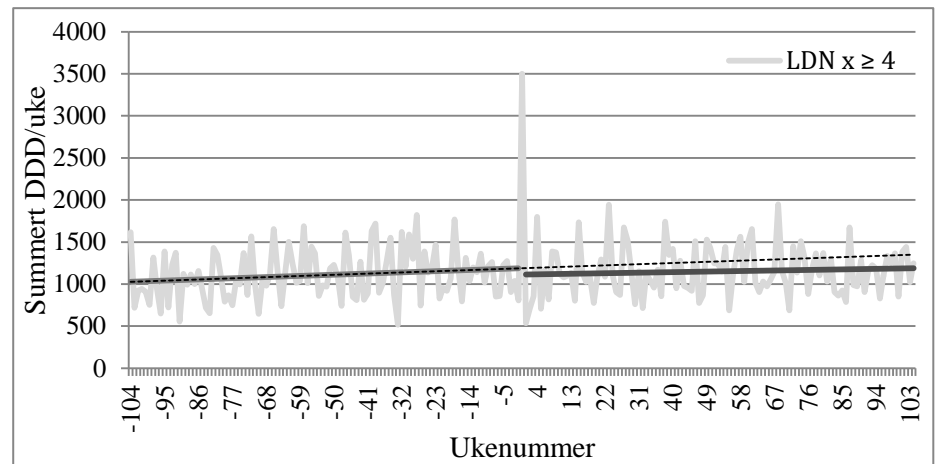
(b) LDN $x \geq 1$



(c) LDN $x \geq 2-3$



(c) LDN $x \geq 4$



Figur 9: Avbrutt tidsserie analyse for antiinflammatoriske og antirevmatiske midler hos hypotyreose pasienter

Annen legemiddelbehandling

Benzodiazepiner

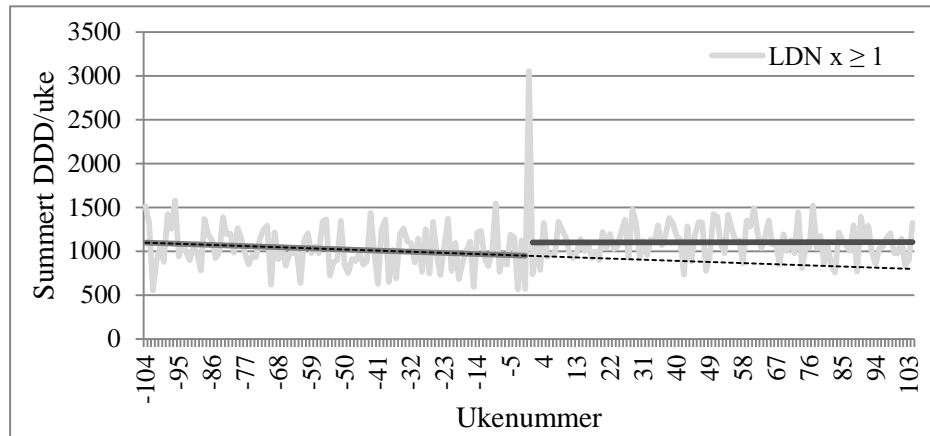
Det var variasjon mellom økning i nivå av LDN $x \geq 1$ og subgruppene for antall summerte DDD/uke etter indeksdato (Figur 10). LDN $x = 1$ hadde høyest, men ikke varig økning av antall summerte DDD/uke etter indeksdato. Subgruppene LDN $x = 2-3$ og LDN $x \geq 4$ hadde en varig økning etter indeksdato for postintervensjon.

Total forbruket var høyest hos LDN $x = 1$, og lavest hos LDN $x = 2-3$. LDN $x \geq 1$ og LDN $x = 1$ hadde statistisk signifikant skjæringspunkt, mens LDN $x = 2-3$ hadde signifikant stigningstall.

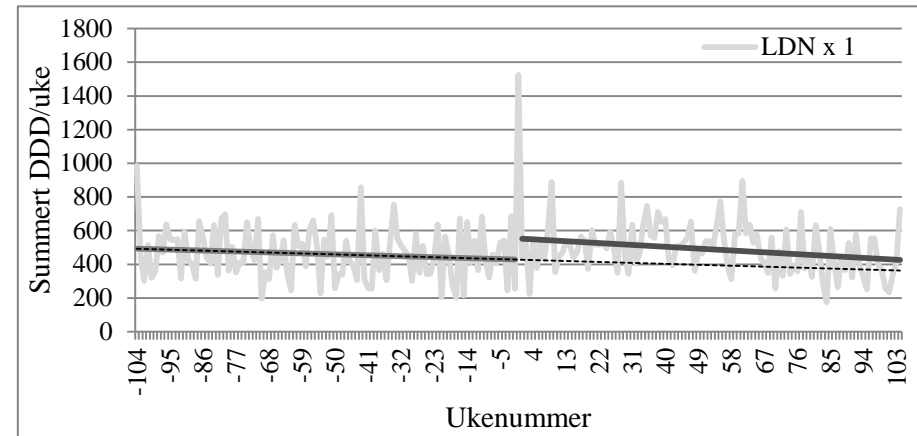
Tabell 11: ARIMA-estimer for benzodiazepiner hos hypotyreose. Avbrutt tidsserier analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

	LDN $x = 1$		LDN $x = 2-3$		LDN ≥ 4		LDN $x \geq 1$	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	125,206	0,001	25,768	0,377	1,117	0,966	152,139	0,005
Stigningstall	-0,597	0,320	0,998	0,039	1,074	0,015	1,483	0,097

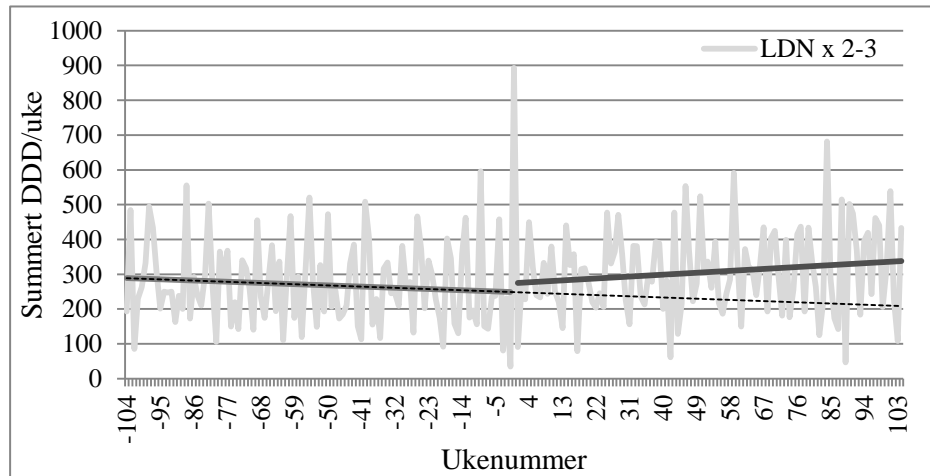
(a) LDN $x \geq 1$



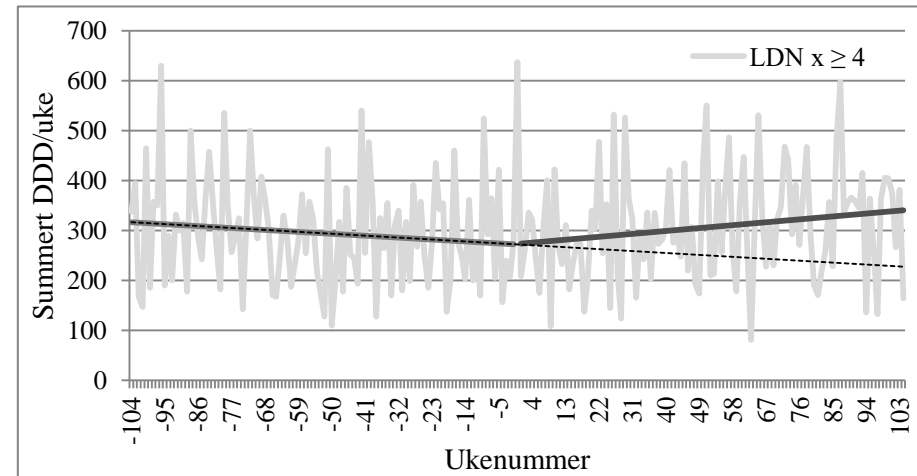
(b) LDN $x \geq 1$



(c) LDN $x \geq 2-3$



(c) LDN $x \geq 4$



Figur 10: Avbrutt tidsserie analyse for benzodiazepiner hos hypotyreose

SSRI

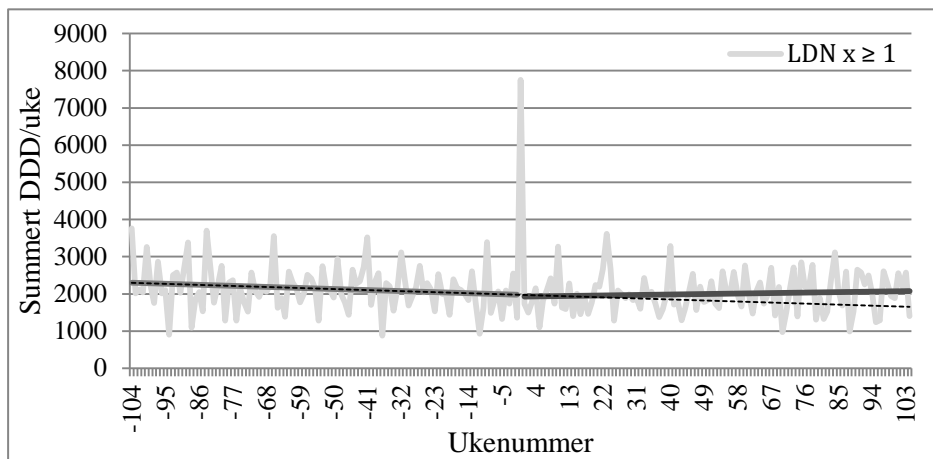
Det var variasjon i endringsmønster av antall summerte DDD/uke etter indeks dato hos LDN $x \geq 1$ og subgruppene (Figur 11). Det var et midlertidig fall i nivå av antall summerte DDD/uke etter indeksdato hos LDN $x \geq 1$ og subgruppene LDN $x = 1$ og LDN $x \geq 4$. Subgruppe LDN $x = 2-3$ hadde en økning i nivå av summerte DDD/uke etter indeksdato.

Det var høyest total forbruk hos subgruppe LDN $x \geq 4$, og lavest forbruk hos LDN $x = 2-3$. Det var kun statistisk signifikant skjæringspunkt for LDN $x \geq 1$, og ingen statistisk signifikant stigningstall.

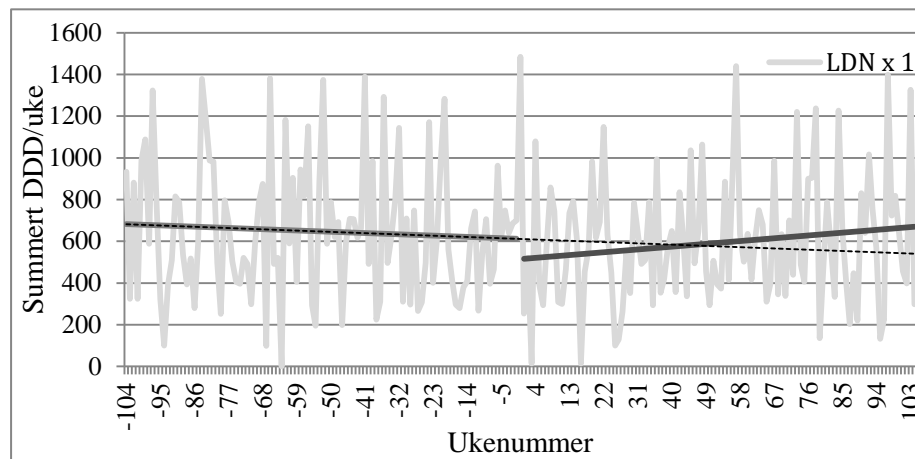
Tabell 12: ARIMA-estimer for SSRI hos hypotyreose. Avbrutt tidsserier analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

SSRI	LDN $x = 1$		LDN $x = 2-3$		LDN $x \geq 4$		LDN $x \geq 1$	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-97,089	0,251	54,972	0,520	-3,156	0,974	-48,465	0,730
Stigningstall	2,171	0,121	0,904	0,522	1,448	0,367	4,556	0,051

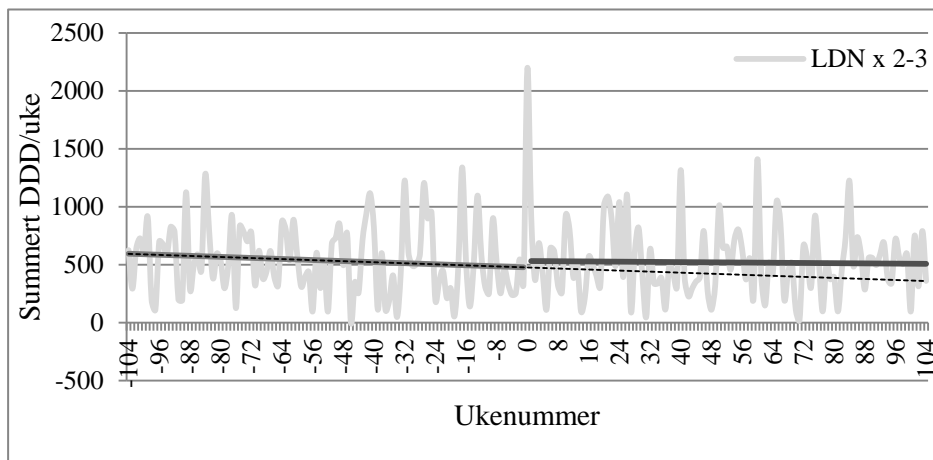
(a) LDN $x \geq 1$



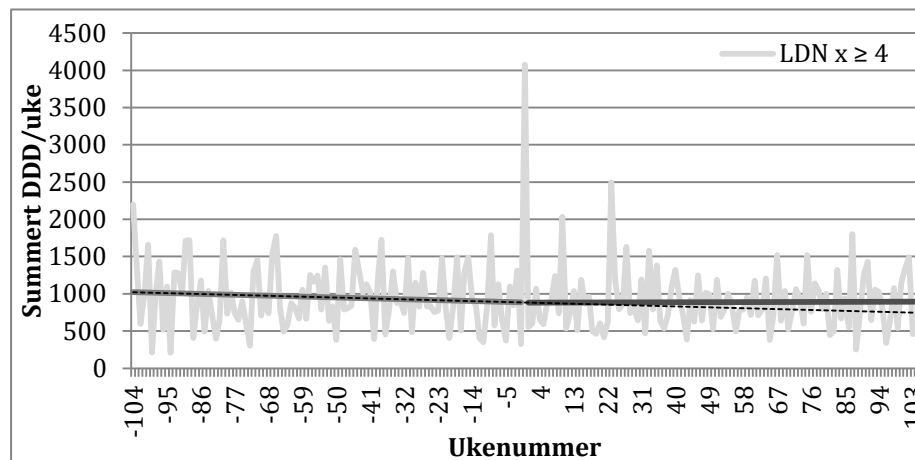
(b) LDN $x \geq 1$



(c) LDN $x \geq 2-3$



(c) LDN $x \geq 4$



Figur 11: Avbrutt tidsserie analyse for SSRI hos hypotyrose pasienter

Andre antidepressiva

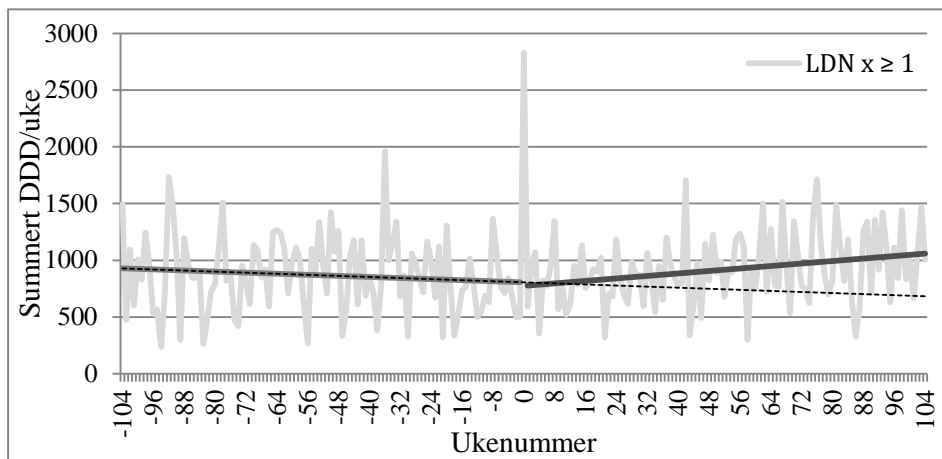
Figur 12 viser varierende forbruk av antall summerte DDD/uke etter indeksdato for LDN $x \geq 1$ og subgruppene. Det var midlertidige fall i av antall summerte DDD/uke etter indeksdato hos LDN $x \geq 1$ og subgruppene LDN $x = 1$ og LDN $x = 2-3$. Subgruppe LDN $x \geq 4$ hadde en varig økning i nivå fra indeksdato mot slutten av perioden.

Total forbruket var høyest hos subgruppen LDN $x \geq 3$, og lavest hos LDN $x = 2-3$. Det var ingen statistisk signifikante skjæringspunkt, men det var statistisk signifikant stigningstall for LDN $x \geq 1$ og subgruppe LDN $x \geq 4$.

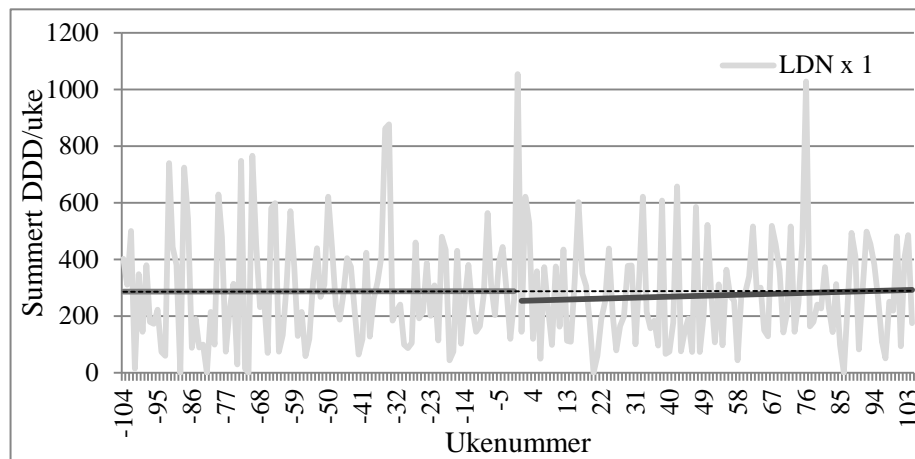
Tabell 13: ARIMA-estimer for andre antidepressiva hos hypotyreose. Avbrutt tidsserier analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

	LDN $x = 1$		LDN $x = 2-3$		LDN $x \geq 4$		LDN $x \geq 1$	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-34,391	0,532	-12,781	0,737	14,239	0,787	-30,986	0,729
Stigningstall	0,359	0,693	0,596	0,343	2,941	0,001	3,927	0,008

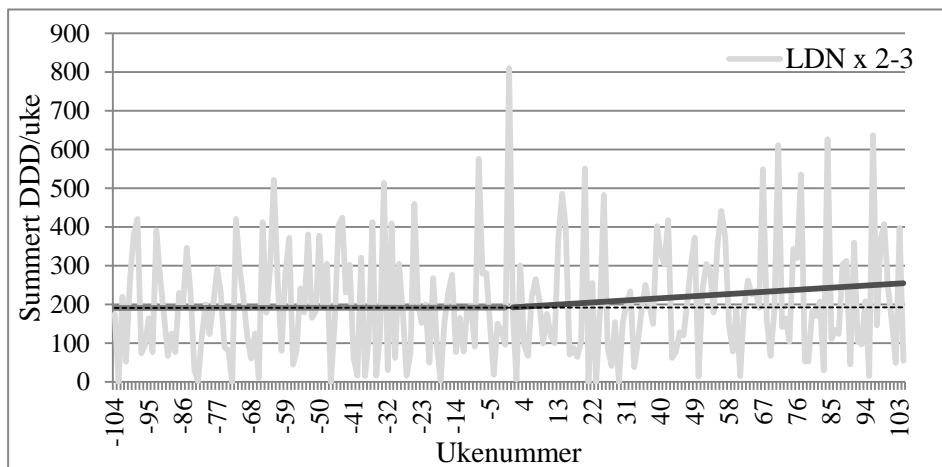
(a) LDN $x \geq 1$



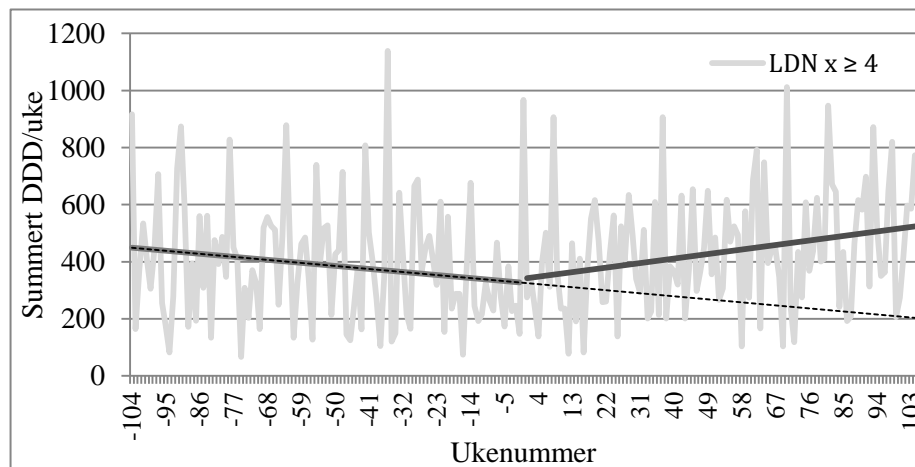
(b) LDN $x = 1$



(c) LDN $x = 2-3$



(c) LDN $x \geq 4$



Figur 12: Avbrutt tidsserie analyse for andre antidepressiva hos hypotyreose pasienter

Standard legemiddelbehandling

Thyreoideahormoner

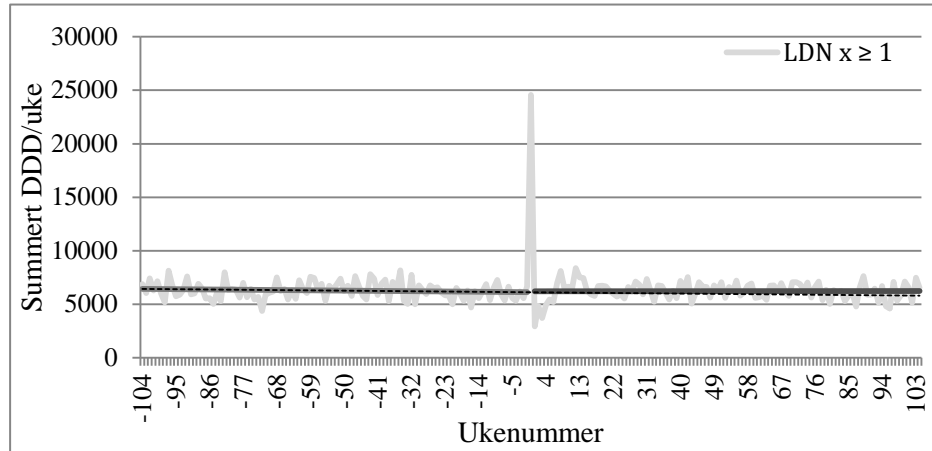
Figur 13. viser variasjon i bruk av antall summerte DDD/uke etter indeksdato hos LDN $x \geq 1$ og subgruppene. Det var økning i nivå av antall summerte DDD/uke etter indeksdato for LDN $x \geq 1$, subgruppene LDN x 2-3 og LDN $x \geq 4$. Subgruppen LDN x 1 hadde et fall i nivå etter indeksdato.

Total forbruket av antall summerte DDD/uke var høyest hos LDN $x \geq 4$, og lavest hos LDN x 2-3. Det var ingen statistiske signifikant skjæringspunkt eller stigningstall.

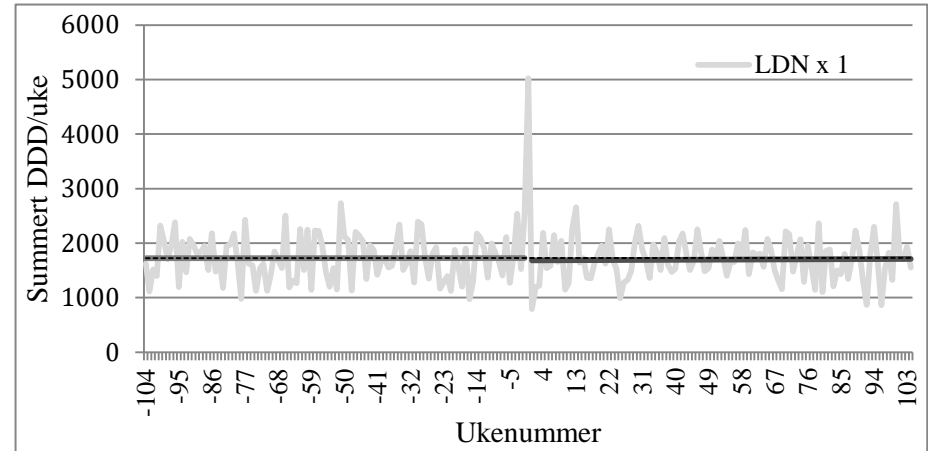
Tabell 14: ARIMA-estimer for thyreoideahormoner hos hypotyreose. Avbrutt tidsserier analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

	LDN x 1		LDN x 2-3		LDN $x \geq 4$		LDN $x \geq 1$	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-40,999	0,697	79,591	0,461	69,744	0,658	85,226	0,725
Stigningstall	0,235	0,892	-0,959	0,593	3,851	0,139	3,210	0,423

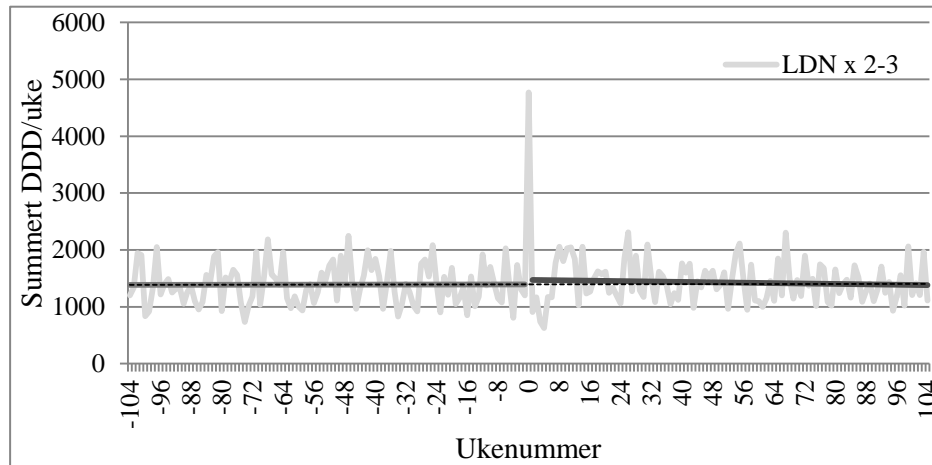
(a) LDN $x \geq 1$



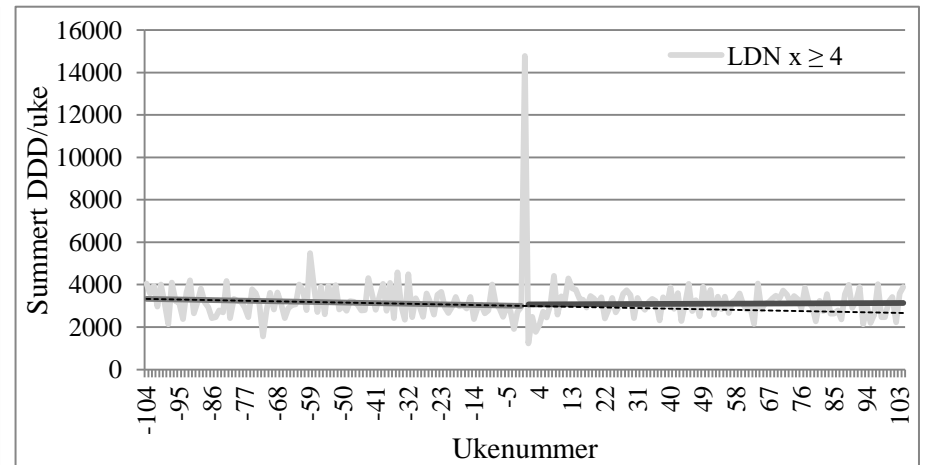
(b) LDN $x 1$



(c) LDN $x 2-3$



(c) LDN $x \geq 4$



Figur 13: Avbrutt tidsserie analyse for thyroideahormoner hos hypotyreose pasienter.

6.2.2 Sjøgrens syndrom

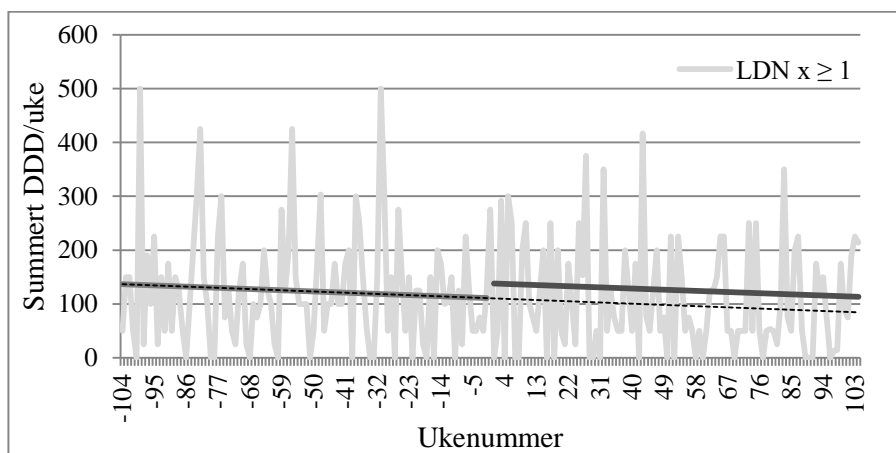
Symptomlindrende legemiddelbehandling

Glukokortikoider

Det var en økning i nivå av antall summerte DDD/uke etter indeksdato (Figur 14). Stigningstallet før postlinjen etter indeksdato var positiv. Tabell 15 viser at glukokortikoider ikke hadde statistisk signifikant skjæringspunkt eller stigningstall.

Tabell 15: ARIMA-estimater for glukokortikoider hos Sjøgrens syndrom. Avbrutt tidsserier analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

	LDN $x \geq 1$	
	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	8,800	0,760
Stigningstall	0,010	0,984



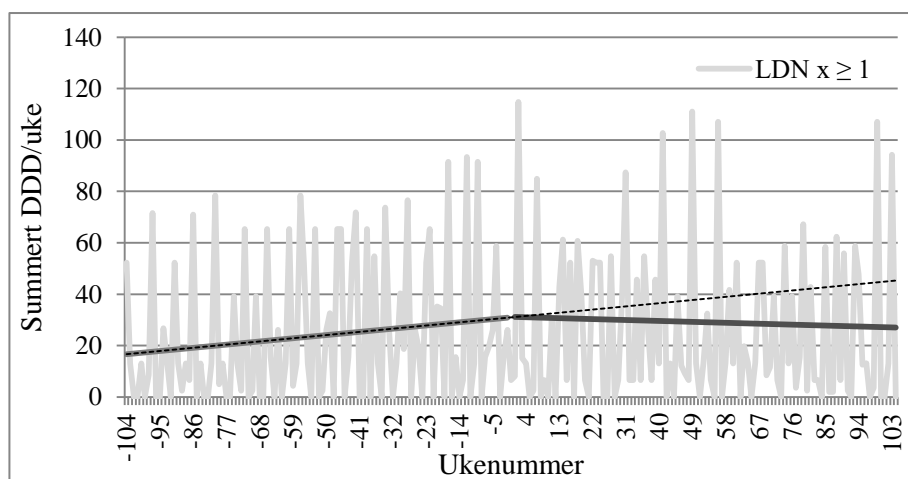
Figur 14: Avbrutt tidsserie analyse for glukokortikoider hos Sjøgrens syndrom

Sterke opioidagonister

Det var et varig fall i antall summert DDD/uke etter indeksdato (Figur 15). Tabell 16 viser at postlinen har en negativ stigningstall. Ingen av estimatene var statistisk signifikante.

Tabell 16: ARIMA-estimer for sterke opioidagonister hos Sjøgrens syndrom. Avbrutt tidsserie analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

LDN $x \geq 1$		
	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-2,919	0,717
Stigningstall	-0,178	0,183



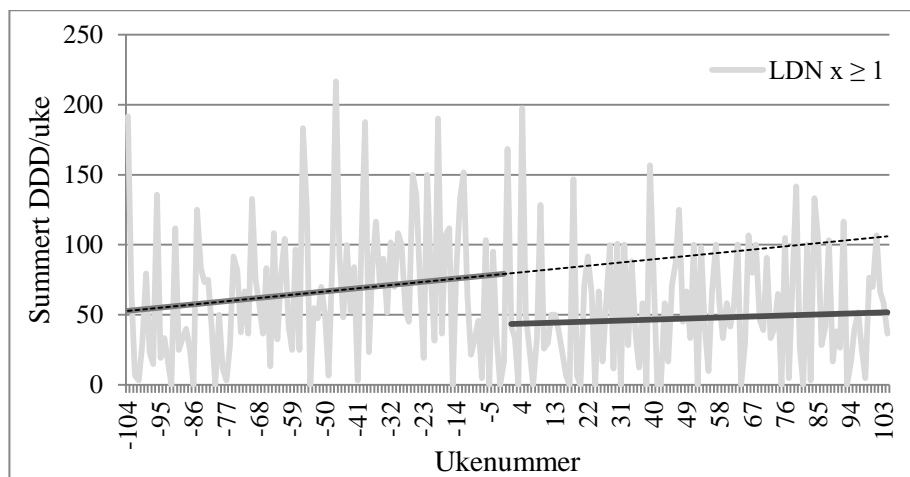
Figur 15: Avbrutt tidsserie analyse for for sterke opioidagonister hos Sjøgrens syndrom.

Svake opioidagonister

Det var et varig fall i nivå av antall summerte DDD/uke etter indeksdato (Figur 16). Stigningstallet for postlinjen var negativ etter indeksdato. Estimater for skjæringspunkt var statistisk signifikant, mens stigningstallet var ikke signifikant.

Tabell 17: ARIMA-estimer for svake opioidagonister hos Sjøgrens syndrom. Avbrutt tidsserie analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

LDN $x \geq 1$		
	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-30,515	0,019
Stigningstall	-0,175	0,413



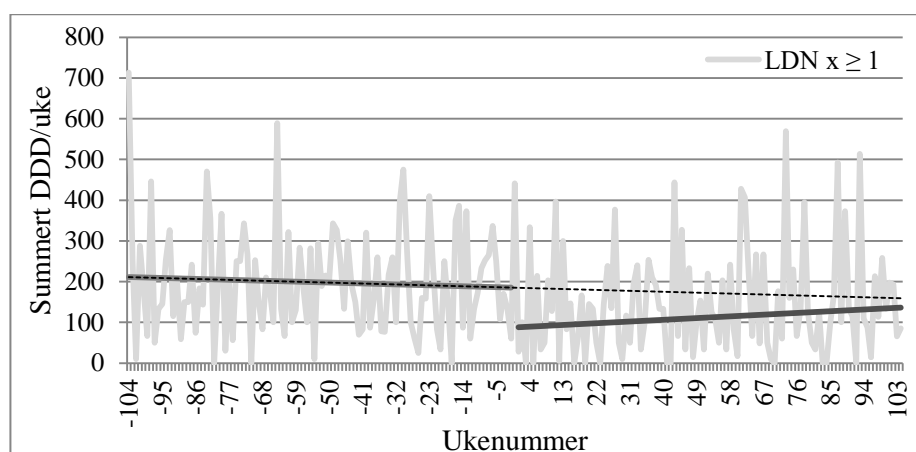
Figur 16: Avbrutt tidsserie analyse for svake opioidagonister hos Sjøgrens syndrom.

Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler

Figur 17. viser et midlertidig fall i antall summerte DDD/uke hos antiinflammatoriske og antirevmatiske legemidler etter indeksdato. Postlinjen hadde en positiv stigningstall etter indeksdato. Skjæringspunkt og stigningstall var ikke statistisk signifikant.

Tabell 18: ARIMA-estimer for antiinflammatoriske og antirevmatiske midler hos Sjøgrens syndrom. Avbrutt tidsserier analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato, og to år etter.

LDN $x \geq 1$		
	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-8,345	0,571
Stigningstall	0,404	0,098



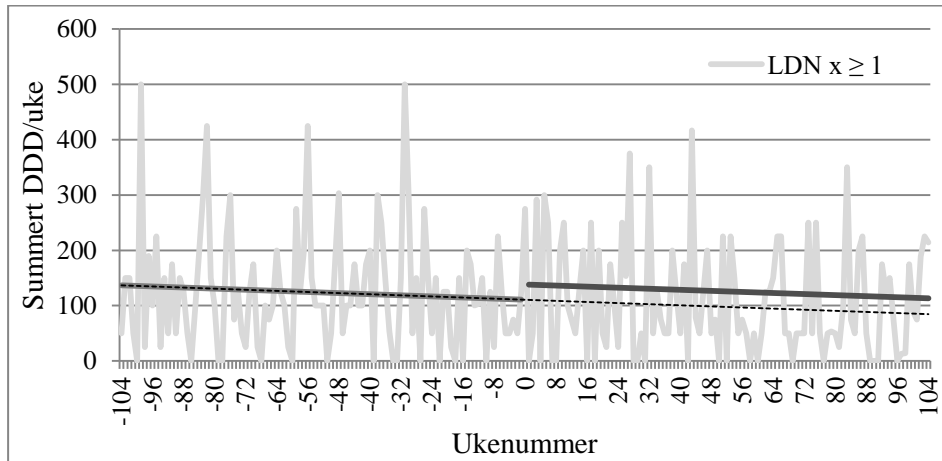
Figur 17: Avbrutt tidsserie analyse for antiinflammatoriske og antirevmatiske midler hos Sjøgrens syndrom.

6.3 Avbrutt tidsserier analyse – Aggregering av DDD

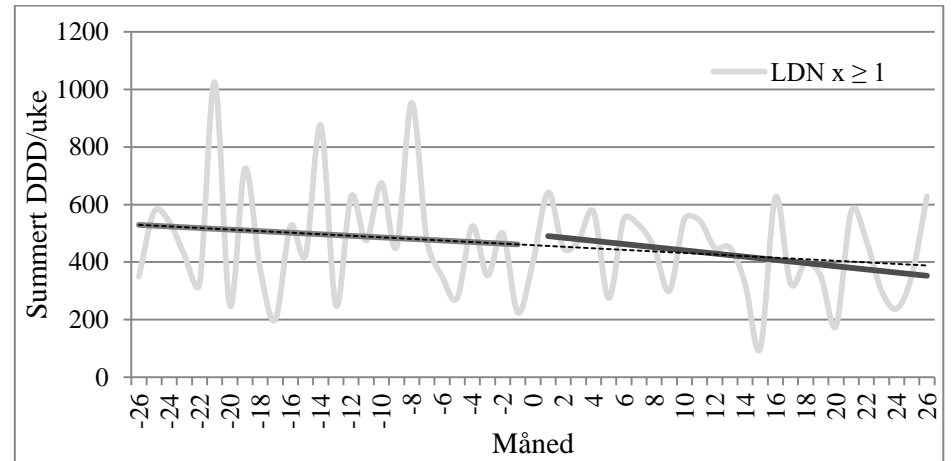
Resultatet viser en stor forskjell i glukokortikoid bruk mellom ITS-analyse med null summerte DDD/uke og uten. Figur 18 viser en positiv stigningstall i forhold til Figur 19. Ved sammenligning av ITS-analyse hos andre aggregerte legemiddelgrupper med og uten null summerte DDD/uke viste det ikke like stor endring i legemiddelbruk etter indeksdato.

Tabell 19: Sammenlignende ARIMA-parameter for glukokortikoider med og uten null summerte DDD/uke

	Med 0 summert DDD/uke		Uten 0 summert DDD/måned	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	8,800	0,760	37,021	0,445
Stigningstall	0,010	0,984	-2,801	0,618



Figur 18: Avbrutt tidsserie analyse for glukokortikoid bruk hos Sjøgrens syndrom med null summerte DDD/uke ($p=0,095$). Det vises en stigningstall på 0,010 for postlinjen.



Figur 19: Avbrutt tidsserie analyse for glukokortikoid bruk hos Sjøgrens syndrom uten null summerte DDD/måned ($p=0,935$). Det vises en stigningstall på -2,801 for postlinjen.

7 Diskusjon

7.1 Resultater

I denne studien ble det undersøkt vi endringsmønster av reseptbelagte legemidler hos pasienter med hypotyreose og Sjøgrens syndrom. Studiens resultater tyder på at antall LDN-resepter kan predikere behovslegemidler ved hypotyreose. Hypotyreose pasienter som utløste LDN $x \geq 4$ resepter hadde større reduksjon i bruk av sterke- og svake opioidagonister etter indeksdato sammenlignet med LDN $x = 1$ og LDN $x = 2-3$. Dette tyder på et dose-responseeffekt. Bruksmønster for LDN $x \geq 1$ hos hypotyreose og Sjøgrens syndrom pasienter viser også en tilsvarende reduksjon i bruk av sterke- og svake opioidagonister etter indeksdato. En norsk studie basert på datauttrekk fra NorPD undersøkte assosiasjon mellom LDN og endring av opioidbruk (46). Funnet viste at de som hadde utløst fire eller flere LDN-resepter hadde redusert med 46% ($p < 0,001$) for årlig antall opioidresepter. En annen studie undersøkte effekt av LDN på smerte hos fibromyalgi pasienter. Resultatet viste at LDN hadde bedre effekt på smerte enn placebo (8). Denne oppgaven har kastet lys over at endring opioidbruk kan ha en mulig smerteeffekt av LDN. Endringen kan også skyldes anbefaling om å unngå samtidig bruk av naltrekson og opioidagonister (1).

Glukokortikoider har immunsuppressive effekt, som gir en forventning om mulig assosiasjon mellom LDN og glukokortikoid bruk. Studiens funn viser en midlertidig økning i bruk av glukokortikoider etter indeksdato hos Sjøgrens syndrom. Deretter hadde bruken en negativ stigningstall som viser en mulig forsinket LDN-effekt. Younger et al. publisert i 2009 fant en reduksjon i selvrappørterte symptomer for LDN sammenlignet med placebo hos fibromyalgi pasienter (7). Studien har få deltakere og kort varighet. Dette gjør det vanskelig å sammenligne våre funn med denne studien. Det kan likevel gi en indikasjon på mulig effekt av LDN på inflammatoriske tilstander.

En nylig publisert studie fant en årlig reduksjon av NSAIDs bruk etter start med LDN (46). Denne undersøkelsen viste en reduksjon for NSAIDs bruk hos deltakerne med utløst LDN $x = 1$, LDN $x = 2-3$ og LDN $x \geq 4$. Studiens funn samsvarte med reduserte bruksmønster hos antiinflammatoriske og antirevmatiske midler hos dem som utløste LDN $x \geq 1$ hos hypotyreose og Sjögren syndrom og subgruppene hos hypotyreose.

Denne oppgaven undersøkte støttebehandling som ikke var direkte relatert til hypotyreose. Resultatet for benzodiazepiner viste en økning i bruk etter indeksdato sammenlignes med

benzodiazepinlignende hypnotika. For benzodiazepiner var det kun LDN x 1 som hadde en negativ stigningstall sammenlignet med positiv stigningstall hos LDN $x \geq 4$. Det antydes en dose-responseeffekt hos denne legemiddelgruppen. Det er utfordrende å uttale noe om denne endringen. I preparatomtalen til Naltrexone POA Pharma nevnes bivirkninger som angst og søvnløshet (1). En studie fra 2013 fant ikke forbedret søvn hos LDN sammenlignet med placebo (8). Det er vanskelig å si noe om rapporterte bivirkninger for Naltrekson 50 mg vil oppstå hos lavdose naltrekson eller ikke.

For SSRI var det reduksjon i bruk etter indeksdato hos hele studiepopulasjonen til hypotyreose, men ikke hos subgruppe LDN 2-3. For andre antidepressiva legemiddelgruppe viste resultatet også en reduksjon etter indeksdato hos hele studiepopulasjon og subgruppene, bortsett fra hos LDN $x \geq 4$. Det er en antydning på en dose-responseeffekt hos andre antidepressiva. Hos hypotyreose kan det forekomme depresjonssymptomer (10, 22). Preparatomtalen til Naltrexone POA Pharma er det nevnt at depresjon er en mulig bivirkning ved 50 mg (1). I likhet med benzodiazepiner er det derfor vanskelig å oppgi noe om mulige grunner til denne endringen av legemiddelbruk etter indeksdato.

7.2 Metode

7.2.1 Aggregering av DDD

I denne studien var metodevalg av tidsperiode for aggregering av DDD betydningsfull for tidsrekkeanalysene. Ved å aggregere utleverte DDD fra uker til måned mister vi verdifull informasjon som kan endre assosiasjonen mellom intervensjon og utfall (59). Studiens ITS-analyse for glukokortikoider viser et større nedgang i postintervensjon ved aggregering av DDD/måned (Figur 19) sammenlignet med DDD/uke (Figur 18). Derfor ble det valgt å gjøre alle avbrutt tidserier analyse med summert DDD/uke.

7.2.2 Datamateriale

Det er både fordeler og ulemper ved å bruke NorPD som datagrunnlag for farmakoepidemiologisk forskning. Man unngår potensielle informasjons- og recall-skjevheter som kan oppstå ved egenrapportering av legemiddelbruk. Ved at NorPD kun inkluderer utleverte legemidler for hele den norske populasjon er primær etterlevelse og seleksjonsskjevhet uteukket fra studien. Dette vil øke validitet for det datamaterialet som er presentert.

En svakhet er at reseptfrie legemidler som for eksempel NSAIDs og andre analgetika og antipyretika ikke ble inkludert. De fleste brukere av slike legemidler har alvorlig eller kroniske smertetilstand og vil dermed få refusjon på reseptbelagte legemidler. Derfor vil denne pasientgruppe bruke mindre av reseptfrie legemidler enn resten av populasjonen. Underestimering av legemiddelgrupper som også er solgt reseptfritt vil påvirke utfallet minimalt. Det er likevel ingen garanti for at alle utleverte legemidler faktisk blir brukt. En annen svakhet er at utleverte legemidler på sykehus og sykehjem er ikke inkludert av NorPD. Studiepopulasjonen er dominert av pasienter mellom 30-60 år (Tabell 4 og Tabell 5) og vil ha en begrenset påvirkning. Manglende data fra sykehus og andre institusjoner kan som konsekvens føre til underestimering av assosiasjon mellom LDN og legemiddelgruppene. Databasen gir heller ingen informasjon om indikasjon og diagnose, som derfor ikke vil gi mulighet for å si noe om valg av terapi. Under klargjøring av datamaterialet for hypotyreose ble det oppdaget tre resepter til samme pasient med faramsøyt/reseptar som forskriver. Dette viser at NorPD ikke er en feilfri datakilde. Av de tre ekskluderte data var det kun en resept som er en del av de inkluderte ATC-kodene. Kun en paracetamol-resept vil ikke gi betydelig endring på utfallet i denne oppgaven.

7.2.3 Inklusjonskriterier

Studiepopulasjon for hypotyreose og Sjøgrens syndrom ble inkludert på bakgrunn av at pasienter må ha utløst minst en LDN-resept i 2013, samt utløst resepter med med ATC-koder og refusjonskoder i 2010 for hypotyreose og 2009-10 for Sjøgrens syndrom. Dette resulterte i at pasienter som ikke har utløst resepter på gjeldende ATC-koder og refusjonskoder vil ikke være inkludert i studien. Ved å begrense seg til inkluderingsperiode 2010 og 2009-10 vil studien unngå insidente tilfeller av hypotyreose og Sjøgrens syndrom i studieperioden (2011-15). Ved å inkludere prevalente pasienter vil vi ha en høyere sannsynlighet for å at studiens funn reflektere legemiddelbruk hos hypotyreose og Sjøgrens syndrom pasienter.

LDN-bruk før den fikk varenummer den 15. mai 2013 ble ikke inkludert i NorPD (9). Det er mulighet for at antall deltaker i subgruppene LDN x 1 og LDN 2-3 er overestimert. Missklassifisering subgruppene kan gi bias som kan føre til underestimering av LDN-effekten hos hypotyreose og Sjøgrens syndrom. Denne form for bias er vanskelig å predikere. NorPD dekker ikke andre kilder for LDN som ved fortykning av Naltrekson 50 mg tabletter. Konsekvensen av dette på studiens funn er begrenset med hensyn til i perioden 2011-15 ble det kun utløst fire slike resepter hos hypotyreose og ingen hos SS pasienter. Til en kontrast ble det i denne perioden utløst totalt 7703 LDN-resepter for hypotyreose og 488 LDN-resepter for SS.

7.2.4 Indeksdato

Indeksdato er definert som dato for første utløst LDN-resept og er nullpunktet i ITS-analysen. Nullpunktet er et fellespunkt for alle de inkluderte i studien. Hos mange av legemiddelgruppene er det en høy topp ved nullpunkt for antall DDD i tidsseriene. Det antas at ved henting av LDN-resept er det høyere sannsynlighet for samtidig uthenting av andre legemidler. Ved at studien har inkludert en indeksdato har vi fjernet muligheten til å studere sesongvariasjonen.

Toppen ved nullpunktet førte til at det ble vurdert å inkludere nullpunktet i ITS-analysen eller ikke. ITS-analysene med og uten antall summert DDD/uke ved nullpunkt ble sammenlignet hos alle aggregerte legemiddelgrupper. Legemiddelgrupper med høy topp av summert DDD/uke rundt nullpunktet fikk en betydelig endring i pre- og postintervensjon. I begynnelsen ble det inkludert nullpunkt i prelinjen som førte til en høyere stigningstall. Forskjellen mellom pre- og postlinjen ble større ved å inkludere nullpunktet i analysen.

Nullpunkt ble derfor ekskludert fra ITS-analysene. Ved å inkludere nullpunktet i prelinjen er det større sannsynlighet for type-I-feil i analysen.

7.2.5 Aggregering av ATC-grupper

Valg av ATC-gruppene ble gjort på grunnlag av antatt klinisk relevans, preparatens indikasjon og plass i behandling av hypotyreose eller Sjøgrens syndrom. ATC-koder ble gjort på grunnlag av ATC-systemet og klinisk relevans av ATC-kodene. For hypotyreose pasienter er thyreoideahormoner standardbehandling. Sterke- og svake opioidagonister og smertestillende ble inkludert fordi hypotyreose gir symptomer som inkluderer inflammasjon og smerter. Anxiolytika, hypnotika, sedative og antidepressiva ble inkludert fordi sykdomstilstanden kan påvirke livskvaliteten med typiske symptomer som psykomotorisk treghet, depresjon og økt søvnbehov (10, 22). Amitriptylin 10 mg som har indikasjon for kroniske- og nevrologiske smerter ble undersøkt separat ved å inkludere ATC-kode og varenavn for Sarotex tab 10 mg. Ingen missing er oppdaget. Observasjoner av utgåtte ATC-koder og ATC-koder med mer enn fire punkter av null summerte DDD/uke rett etter hverandre ble ikke inkludert i studien.

For Sjøgrens syndrom ble sterke- og svake opioidagonister og smertestillende inkludert på samme grunnlag som hypotyreose. Glukokortikoider og klorokin ble inkludert på bakgrunn av at sykdommen gir en betennelsestilstand. Triamcinolon, hydrokortison, fludrokortison og glukosamin ble ekskludert på grunn av irrelevant indikasjon og indocid på grunn av utgått preparat. Frekvensen av legemiddelgruppe for TNF-alfa hemmer og øyemidler ved inflammasjon hos SS pasienter ble undersøkt. Øyemidler har ikke definert en DDD, og vi valgte derfor å bruke antall utleverte pakninger. Desverre var datagrunnlaget for TNF-alfa hemmer og øyemidler for lite til å kunne inkluderes i ITS-analyse.

7.2.6 Multippeltesting

Multippeltesting er mange hypotesetester på samme datamateriale. Dette øker sannsynligheten for at vi finner signifikante funn ved en tilfeldighet (type-I-feil). Det finnes metoder for å ta hensyn til dette. En Bonferroni korreksjon (svært konservativ) vil justere p-verdi i forhold til antall hypotesetester. Til sammen har det blitt gjort 56 hypotesetester på hypotyreose og 6 hypotesetester hos SS. Det har blitt brukt *Family-wise error rate* (FWER) til å beregne sannsynlighet for at minst en test er falsk positiv. For en signifikansnivå på 95% fikk vi en FWER på 0,94 for hypotyreose og 0,26 for SS. Dette betyr at det er 94% sannsynlighet for å gjøre minst en type-I-feil hos hypotyreose og 26% hos Sjøgrens syndrom.

En studie hadde 12 ukorrigerede tester med en FWER på 0,99 (8). Våres FWER nivå var lavere, og ble heller ikke korrigert grunnet at Bonferroni er svært konservativ, mens *false-discovery-rate* (FDR) øker sannsynligheten for type-I-feil. Vi ønsker minst av type-I-feil og har heller den høye FWER i baktanke ved tolkning av resultater.

7.2.7 Generaliserbarhet

Data fra NorPD har høy reliabilitet og validitet til å studere longitudinelle studier på reseptpliktige legemidler. Datauttrekkene fra NorPD basert på studiens strenge inkluderingskriterier kan i stor grad fange endringsmønstre i reseptpliktige legemiddelbruk hos hypotyreose og Sjøgrens syndrom ved før og etter oppstart av LDN i Norge. Grunnet den store økningen av LDN-bruk i Norge for år 2013, kan studiens resultater i mindre grad sammenlignes med land som har tilsvarende sykdoms tilstand.

7.2.8 Videre forskning

Det er begrenset forskning på effekten av LDN og samtidig bruk ved autoimmune tilstander. Forskning og litteratur som finnes er de fleste av farmakologiske effektstudier. Det er mulighet for å gjøre tilsvarende avbrutt tidsserier analyse på den norske populasjon ved andre sykdomstilstander. Reprodusering av denne studie i en annen tidsperiode vil være krevende med hensyn til at bruken av LDN hadde en ekstraordinær økning i år 2013. I henhold til studiens resultater foreslås det om å undersøke effekt av LDN hos autoimmune tilstander i randomiserte, kontrollert studier.

8 Konklusjon

Studiens funn viser variasjon mellom endring i forbruksmønster av reseptpliktige legemidler for både hypotyreose og Sjøgrens syndrom pasienter. Det er en signifikant assosiasjon mellom start av LDN behandling og redusert endring i bruksmønster for sterke-, svake opioidagonister og benzodiazepiner. Antiinflammatoriske og antirevmatiske legemiddelgruppe har også vist en tilsvarende redusert trend. Endringsmønster for mange legemiddelgrupper spesielt opioidagonister skilte seg ut for individer med fire eller flere utløste LDN-resepter. I mange av disse legemiddelgruppene er det en fremtredende sannsynlighet for dose-responseeffekt. På bakgrunn av dette antas det at antall utløste LDN-resepter har betydning for endring av bruksmønster for legemiddelgruppene.

Det er en antydning om mulig assosiasjon for oppstart av LDN og endringsmønster for legemiddelbruk hos hypotyreose og Sjøgren syndrom. Studiens design gir ikke mulighet for å bekrefte den kausale sammenhengen. Det trengs gode randomiserte, kontrollerte studier av nok varighet til å fange eventuelle effekter og bivirkninger av LDN.

Referanser

1. Felleskatalogen. Naltrexone POA Pharma: 2016 [2013.10.07; sitert 2016.09.11]. Tilgjengelig fra: <http://felleskatalogen.no/medisin/naltrexone-poa-pharma-poa-pharma-580745>.
2. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *The New England journal of medicine*. 2001;345(24):1734-9.
3. Yoon G, Kim SW, Thuras P, Westermeyer J. Safety, tolerability, and feasibility of high-dose naltrexone in alcohol dependence: an open-label study. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(2):125-32.
4. Brown N, Panksepp J. Low-dose naltrexone for disease prevention and quality of life. *Medical Hypotheses*. 2009;72(3):333-7.
5. Ghai B, Bansal D, Hota D, Shah CS. Off-label, low-dose naltrexone for refractory chronic low back pain. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2014;15(5):883-4.
6. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin Rheumatol*. 2014;33(4):451-9.
7. Younger J, Mackey S. Fibromyalgia symptoms are reduced by low-dose naltrexone: a pilot study. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2009;10(4):663-72.
8. Younger J, Noor N, McCue R, Mackey S. Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(2):529-38.
9. Raknes G, Smabrekke L. A sudden and unprecedented increase in low dose naltrexone (LDN) prescribing in Norway. Patient and prescriber characteristics, and dispense patterns. A drug utilization cohort study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016.
10. Løge INI. Hypothyreose: Norsk Helseinformatikk; 2016 [2016.06.02; sitert 2016.09.22]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/endokrinologi/tilstander-og-sykdommer/thyreoidesykdommer/hypothyreose/>.
11. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *European journal of endocrinology*. 2000;143(5):639-47.

12. Terje Johannessen BMIG. Sjøgrens syndrom: Norsk Helseinformatikk; 2013 [2015.11.20; sitert 2016.09.23]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/systemiske-inflammasjoner/sjogrens-syndrom/>.
13. Vaidya B, Pearce SH. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;337:a801.
14. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(3):450-60.
15. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Archives of internal medicine*. 2004;164(12):1275-84.
16. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(11):1983-9.
17. Goransson LG, Haldorsen K, Brun JG, Harboe E, Jonsson MV, Skarstein K, et al. The point prevalence of clinically relevant primary Sjogren's syndrome in two Norwegian counties. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2011;40(3):221-4.
18. Haugen AJ, Peen E, Hulten B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK, et al. Estimation of the prevalence of primary Sjogren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2008;37(1):30-4.
19. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006;45(2):187-91.
20. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjogren's syndrome in Slovenia. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(7):874-6.
21. Marstein S, Hager H. Thyreoideafunksjonen Sykehuset i Vestfold: 2014 [2014.07.21; sitert 2017.02.28]. Tilgjengelig fra: <http://siv.prod.fpl.nhn.no/fagfolk /diagnostikk /sentrallaboratoriet-laboratoriehandbok /Documents/Laboratoriemedisinsk%20veiledning/Thyreoideafunksjonen.pdf>.

22. Legemiddelverket. Thyreoideasykdommer: Hypotyreose: Norsk Helseinformatikk; 2015 [2015.12.21; sitert 2016.09.22]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/5380/?ids=5381#i5381>.
23. Coll J, Anglada J, Tomas S, Reth P, Goday A, Millan M, et al. High prevalence of subclinical Sjogren's syndrome features in patients with autoimmune thyroid disease. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(9):1719-24.
24. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9482):321-31.
25. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(3):249-58.
26. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puechal X, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2014;160(4):233-42.
27. Raknes G, Giverhaug T. [Naltrexone--high expectations to low dosages]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2011;131(8):844-6.
28. Zukin RS, Sugarman JR, Fitz-Syage ML, Gardner EL, Zukin SR, Gintzler AR. Naltrexone-induced opiate receptor supersensitivity. *Brain research*. 1982;245(2):285-92.
29. Bardo MT, Bhatnagar RK, Gebhart GF. Chronic naltrexone increases opiate binding in brain and produces supersensitivity to morphine in the locus coeruleus of the rat. *Brain research*. 1983;289(1-2):223-34.
30. Zagon IS, McLaughlin PJ. Gene-peptide relationships in the developing rat brain: the response of preproenkephalin mRNA and [Met5]-enkephalin to acute opioid antagonist (naltrexone) exposure. *Molecular Brain Research*. 1995;33(1):111-20.
31. Panksepp J, Lensing P, Leboyer M, Bouvard MP. Naltrexone and other potential new pharmacological treatments of autism. *Brain Dysfunction*. 1991;4(6):281-300.
32. Bouvard MP, Leboyer M, Launay JM, Recasens C, Plumet MH, Waller-Perotte D, et al. Low-dose naltrexone effects on plasma chemistries and clinical symptoms in autism: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Research*. 1995;58(3):191-201.
33. Inagaki TK, Ray LA, Irwin MR, Way BM, Eisenberger NI. Opioids and social bonding: naltrexone reduces feelings of social connection. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2016;11(5):728-35.
34. Cree BA, Kornyejeva E, Goodin DS. Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2010;68(2):145-50.

35. Gironi M, Martinelli-Boneschi F, Sacerdote P, Solaro C, Zaffaroni M, Cavarretta R, et al. A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008;14(8):1076-83.
36. Smith JP, Bingaman SI, Ruggiero F, Mauger DT, Mukherjee A, McGovern CO, et al. Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(7):2088-97.
37. Smith JP, Field D, Bingaman S, Evans R, Mauger D. SAFETY AND TOLERABILITY OF LOW DOSE NALTREXONE THERAPY IN CHILDREN WITH MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE: A PILOT STUDY. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(4):339-45.
38. Smith JP, Stock H, Bingaman S, Mauger D, Rogosnitzky M, Zagon IS. Low-dose naltrexone therapy improves active Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(4):820-8.
39. Sharafaddinzadeh N, Moghtaderi A, Kashipazha D, Majdinasab N, Shalbafan B. The effect of low-dose naltrexone on quality of life of patients with multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010;16(8):964-9.
40. Norsk helseinformatikk Fibromyalgi oversikt: 2011 [sitert 2016.09.14]. 2016.11.02]. Tilgjengelig fra: <http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/muskel-skjelett/fibromyalgi-oversikt-1193.html?page=1>.
41. Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH. The science of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(9):907-11.
42. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des*. 2006;12(1):17-22.
43. Chopra P, Cooper MS. Treatment of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) using low dose naltrexone (LDN). *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. 2013;8(3):470-6.
44. Informasjon til leger om LDN behandling: 2014 [2014.01.22; sitert 2017. 03.01]. Tilgjengelig fra: http://www.iscomplete.no/data/f/0/06/28/0_2401_0/InfoLege9.pdf.
45. Legemiddelverket. Preparatomtale: Naltrexone POA Pharma 50 mg tabletter, filmdrasjerte www.felleskatalogen.no: 2012 [2014.11.10; sitert 2017. 03.01]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8660.pdf>.

46. Raknes G, Smabrekke L. Low-dose naltrexone and opioid consumption: a drug utilization cohort study based on data from the Norwegian prescription database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2017.
47. Raknes G, Smabrekke L. A sudden and unprecedented increase in low dose naltrexone (LDN) prescribing in Norway. Patient and prescriber characteristics, and dispense patterns. A drug utilization cohort study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2017;26(2):136-42.
48. Health NIOP. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment: 2016 [2016.09.29; sitert 2016.10.14]. Tilgjengelig fra: http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/.
49. Health FNIO P. Anatomisk terapeutisk kjemisk (ATC) klassifikasjon: 2017 [sitert 2017. 03.17]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelforbruk.no/info/klassifikasjon.html>
50. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2002;27(4):299-309.
51. Lopez Bernal J, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *International journal of epidemiology*. 2016.
52. Khan NU, Khan UR, Feroze A, Khan SA, Ali N, Ejaz K, et al. Trends of acute poisoning: 22 years experience from a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2016;66(10):1237-42.
53. Penfold RB, Zhang F. Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. *Academic pediatrics*. 2013;13(6 Suppl):S38-44.
54. Nelson BK. Statistical methodology: V. Time series analysis using autoregressive integrated moving average (ARIMA) models. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 1998;5(7):739-44.
55. Bernier A, Delarocque-Astagneau E, Ligier C, Vibet MA, Guillemot D, Watier L. Outpatient Antibiotic Use in France between 2000 and 2010: after the Nationwide Campaign, It Is Time To Focus on the Elderly. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(1):71-7.
56. Lovdata. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret). https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-10-17-1246#KAPITTEL_3; 2003 [16.01.01; sitert 2017. 04.18]. Tilgjengelig fra: https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-10-17-1246#KAPITTEL_3.

57. Berg C BH, Fenne O, Husabø KJ, Selmer R, Torheim S, Furu K. Reseptregisteret 2011-2015. The Norwegian prescription database 2011-2015. 2016.

58. Legemiddelverket. Primært Sjögrens syndrom: [2016.06.10; sitert 2016.09.23.

Tilgjengelig fra:

<http://legemiddelhandboka.no/Terapi/s%C3%B8ker/+%2Bsj%C3%B8grens+%2Bsyndrom/21538>.

59. Clark WA, Avery KL. The effects of data aggregation in statistical analysis. Geographical Analysis. 1976;8(4):428-38.

Appendiks

Komplett variabelliste NorPD

Variabel
ATCKode
ForskriverFodtAr
ForskriverKjonn
ForskriverLopeNr
ForskriverProfesjon
ForskriverUtenID
Hjemmel
HjemmelNr
OrdinasjonAntallDDD
OrdinasjonAntallPakninger
OrdinasjonLopeNr
PasientBostedFylkeNavn
PasientBostedFylkeNr
PasientDodsAr
PasientDodsMnd
PasientFodtAr
PasientKjonn
PasientLopeNr
PasientUtenID
RefusjonKodeICDNr
RefusjonKodeICPCNr
RefusjonPktNr
Utlev_dato
UtleveringsDato
VareNavn
VareNr

Syntaks

```
//INDEKSÅR
DATASET NAME DataSet4 WINDOW=FRONT.
COMPUTE index_år=XDATE.YEAR(LDN_indeksdato).

//PASIENT - ALDER
COMPUTE PasientAlder_2013=2013-PasientFodtAr

//PASIENT - ALDER - 10ÅRS-INTERVALL
RECODE PasientAlder_2013 (0 thru 9=0) (10 thru 19=1) (20 thru 29=2) (30 thru 39=3) (40
thru 49=4)
(50 thru 59=5) (60 thru 69=6) (70 thru 79=7) (80 thru 89=8) (90 thru 99=9) (100 thru
109=10) INTO
Alder_10års.
VARIABLE LABELS Alder_10års 'Alder_10års'.

//NULLPUNKTER FRA - = 0
COMPUTE OrdinasjonAntallDDD=sum(OrdinasjonAntallDDD,0).
EXECUTE.

//DDD SUMMERT FOR PER UKENUMMER
AGGREGATE
/OUTFILE='HT_DDD_sumperuke'
/BREAK=ATC_ny Ukenummer
/OrdinasjonAntallDDD_sum=SUM(OrdinasjonAntallDDD).

//SPLITTING FOR HVER ATC_GRUPPE
DATASET ACTIVATE HT_DDD_sumperuke.
SPSSINC SPLIT DATASET SPLITVAR=ATC_ny
/OUTPUT DIRECTORY=
"C:\Users\kkphu\Dropbox\Masterprosjekt\Dataokto2016\HT\split_HT_mednullpunkt"
DELETECONTENTS=NO
/OPTIONS NAMES=VALUES.

//UTLEVERINGSÅR
DATASET NAME DataSet4 WINDOW=FRONT.
COMPUTE index_år=XDATE.YEAR(utlev_dato).

//AGGREGERING AV ATC-KODER FOR HYPOTYREOSE
IF (ATCkode='H03AA01') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='H03AA02') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='H03AA05') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='N05BA01') ATC_ny= 2 .
IF (ATCkode='N05BA04') ATC_ny= 2 .
IF (ATCkode='N05BA12') ATC_ny= 2 .
IF (ATCkode='N05CD02') ATC_ny= 2 .
IF (ATCkode='N05CD08') ATC_ny= 2 .
IF (ATCkode='N05CF01') ATC_ny= 3 .
IF (ATCkode='N05CF02') ATC_ny= 3 .
```

IF (ATCkode='N05BB01') ATC_ny= 4 .
 IF (ATCkode='N05BE01') ATC_ny= 4 .
 IF (ATCkode='N05CH01') ATC_ny= 4 .
 IF (ATCkode='N05CM02') ATC_ny= 4 .
 IF (ATCkode='N05CM09') ATC_ny= 4 .
 IF (ATCkode='N06AB03') ATC_ny= 5 .
 IF (ATCkode='N06AB04') ATC_ny= 5 .
 IF (ATCkode='N06AB05') ATC_ny= 5 .
 IF (ATCkode='N06AB06') ATC_ny= 5 .
 IF (ATCkode='N06AB08') ATC_ny= 5 .
 IF (ATCkode='N06AB10') ATC_ny= 5 .
 IF (ATCkode='N06AF03') ATC_ny= 6 .
 IF (ATCkode='N06AG02') ATC_ny= 6 .
 IF (ATCkode='N06AX01') ATC_ny= 6 .
 IF (ATCkode='N06AX02') ATC_ny= 6 .
 IF (ATCkode='N06AX03') ATC_ny= 6 .
 IF (ATCkode='N06AX11') ATC_ny= 6 .
 IF (ATCkode='N06AX12') ATC_ny= 6 .
 IF (ATCkode='N06AX16') ATC_ny= 6 .
 IF (ATCkode='N06AX18') ATC_ny= 6 .
 IF (ATCkode='N06AX21') ATC_ny= 6 .
 IF (ATCkode='N06AX26') ATC_ny= 6 .
 IF (ATCkode='N06AA04') ATC_ny= 7 .
 IF (ATCkode='N06AA06') ATC_ny= 7 .
 IF (ATCkode='N06AA07') ATC_ny= 7 .
 IF ((ATCkode='N06AA09') & (VareNavn ='Sarotex retard depotkaps 25mg' | VareNavn
 ='Sarotex retard depotkaps 50mg' | VareNavn ='Sarotex tab 25mg')) ATC_ny= 7 .
 IF (ATCkode='N06AA10') ATC_ny= 7 .
 IF (ATCkode='N06AA12') ATC_ny= 7 .
 IF ((ATCkode='N06AA09') & (VareNavn='Sarotex tab 10mg')) ATC_ny= 8 .
 IF (ATCkode='N02AA59') ATC_ny= 9 .
 IF (ATCkode='N02AX02') ATC_ny= 10 .
 IF (ATCkode='N02AX52') ATC_ny= 10 .
 IF (ATCkode='N02AA05') ATC_ny= 11 .
 IF (ATCkode='N02AA55') ATC_ny= 11 .
 IF (ATCkode='N02AB01') ATC_ny= 12 .
 IF (ATCkode='N02AB02') ATC_ny= 12 .
 IF (ATCkode='N02AB03') ATC_ny= 12 .
 IF (ATCkode='N02AE01') ATC_ny= 12 .
 IF (ATCkode='N02AG02') ATC_ny= 12 .
 IF (ATCkode='N02AX06') ATC_ny= 12 .
 IF (ATCkode='N02AA01') ATC_ny= 12 .
 IF (ATCkode='N02BA01') ATC_ny= 13 .
 IF (ATCkode='N02BB02') ATC_ny= 13 .
 IF (ATCkode='N02BB51') ATC_ny= 13 .
 IF (ATCkode='N02BE01') ATC_ny= 13 .
 IF (ATCkode='N02BE51') ATC_ny= 13 .
 IF (ATCkode='N02BG10') ATC_ny= 13 .
 IF (ATCkode='M01AB05') ATC_ny= 14 .
 IF (ATCkode='M01AB55') ATC_ny= 14 .

IF (ATCkode='M01AC01') ATC_ny= 14 .
IF (ATCkode='M01AC06') ATC_ny= 14 .
IF (ATCkode='M01AE01') ATC_ny= 14 .
IF (ATCkode='M01AE02') ATC_ny= 14 .
IF (ATCkode='M01AE03') ATC_ny= 14 .
IF (ATCkode='M01AE14') ATC_ny= 14 .
IF (ATCkode='M01AE52') ATC_ny= 14 .
IF (ATCkode='M01AH01') ATC_ny= 14 .
IF (ATCkode='M01AH05') ATC_ny= 14 .
IF (ATCkode='M01AX01') ATC_ny= 14 .
EXECUTE .

IF (ATC_ny=1) ATCgrupper = Thyreoideahormoner .
IF (ATC_ny=2) ATCgrupper = Benzodiazepiner .
IF (ATC_ny=3) ATCgrupper = Benzodiazepinlignende hypnotika .
IF (ATC_ny=4) ATCgrupper = Andre anxiolytika, hypnotika og sedative .
IF (ATC_ny=5) ATCgrupper = SSRI .
IF (ATC_ny=6) ATCgrupper = Andre antidepressiva .
IF (ATC_ny=7) ATCgrupper = TCA .
IF (ATC_ny=8) ATCgrupper = Sarotex tabletter 10mg .
IF (ATC_ny=9) ATCgrupper = Kodein, kombinasjoner ekskludert psykoleptika .
IF (ATC_ny=10) ATCgrupper = Tramadol og tramadol-paracetamol .
IF (ATC_ny=11) ATCgrupper = Oksykodon og oksykodon-nalokson .
IF (ATC_ny=12) ATCgrupper = Andre sterke opioider .
IF (ATC_ny=13) ATCgrupper = Andre analgetika og antipyretika .
IF (ATC_ny=14) ATCgrupper = Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler .
EXECUTE .

//AGGREGERING AV ATC-KODER FOR SJOGRENS SYNDROM

IF (ATCkode='H02AB01') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='H02AB02') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='H02AB04') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='H02AB06') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='H02AB07') ATC_ny= 1 .
IF (ATCkode='P01BA02') ATC_ny= 2 .
IF (ATCkode='N02AA59') ATC_ny= 3 .
IF (ATCkode='N02AX02') ATC_ny= 3 .
IF (ATCkode='N02AX52') ATC_ny= 3 .
IF (ATCkode='N02AA05') ATC_ny= 4 .
IF (ATCkode='N02AA55') ATC_ny= 4 .
IF (ATCkode='N02AB01') ATC_ny= 4 .
IF (ATCkode='N02AB02') ATC_ny= 4 .
IF (ATCkode='N02AB03') ATC_ny= 4 .
IF (ATCkode='N02AE01') ATC_ny= 4 .
IF (ATCkode='N02AA01') ATC_ny= 4 .
IF (ATCkode='N02BE01') ATC_ny= 5 .
IF (ATCkode='M01AB05') ATC_ny= 6 .
IF (ATCkode='M01AB55') ATC_ny= 6 .
IF (ATCkode='M01AE01') ATC_ny= 6 .
IF (ATCkode='M01AE02') ATC_ny= 6 .

```
IF (ATCkode='M01AE52') ATC_ny= 6 .
IF (ATCkode='M01AC01') ATC_ny= 6 .
IF (ATCkode='M01AC06') ATC_ny= 6 .
IF (ATCkode='M01AE03') ATC_ny= 6 .
IF (ATCkode='M01AH01') ATC_ny= 6 .
IF (ATCkode='M01AH05') ATC_ny= 6 .
IF (ATCkode='M01AX01') ATC_ny= 6 .
EXECUTE .
```

Value labels ATC_ny

```
1 'Glukokortikoider'
2 'Klorokin'
3 'Svake opioid agonister'
4 'Andre sterke opioider'
5 'Andre analgetika og antipyretika (var kun paracetamol)'
6 'Andre antiinflammatoriske og antirevmatiske midler'
EXECUTE .
```

```
//KLARGJØRING AV ITS-ANALYSE
```

```
//PHASE:
```

```
RECODE Ukenummer (Lowest thru 0=0) (ELSE=1) INTO Phase.
```

```
VARIABLE LABELS Phase 'Phase'.
```

```
EXECUTE.
```

```
//INTERACT
```

```
RECODE Ukenummer (Lowest thru 0=0) (ELSE=Copy) INTO Interact.
```

```
EXECUTE.
```

```
ITS-ANALYSE
```

```
PREDICT THRU END.
```

```
* Time Series Modeler.
```

```
TSMODEL
```

```
  /MODELSUMMARY PRINT=[MODELFIT]
```

```
  /MODELSTATISTICS DISPLAY=YES MODELFIT=[ SRSQUARE]
```

```
  /MODELDETAILS PRINT=[ PARAMETERS]
```

```
  /SERIESPLOT OBSERVED FORECAST
```

```
  /OUTPUTFILTER DISPLAY=ALLMODELS
```

```
  /AUXILIARY CILEVEL=95 MAXACFLAGS=24
```

```
  /MISSING USERMISSING=EXCLUDE
```

```
  /MODEL DEPENDENT=OrdinasjonAntallDDD_sum INDEPENDENT=Ukenummer
```

```
Phase Interact
```

```
  PREFIX='Model'
```

```
  /ARIMA AR=[1] DIFF=0 MA=[0]
```

```
  TRANSFORM=NONE CONSTANT=YES
```

```
  /AUTOOUTLIER DETECT=OFF.
```

Oversikt over DDD forbruk per ATC-koder og aggregerte legemiddel grupper hos hypotyreose

Tabell 20: Detaljert oversikt over aggregerte ATC-koder og DDD forbruket per ATC-koder for to år før indeksdato, og to år etter..

Tidsserier	Aggregert legemiddelgruppe	ATC-koder	Virkestoff	Total DDD
1.	Thyreoideahormoner			
		H03AA01	Levotyroksin	1 270 517
		H03AA02	Liothyronin	54 880
		H03AA05	Thyroidea-kjertel	0
			Sum	1 325 397
2.	Benzodiazepiner			
		N05BA01	Diazepam	99 085
		N05BA04	Oksazepam	73 007
		N05BA12	Alprazolam	12 475
		N05CD02	Nitrazepam	36 749
		N05CD08	Midazolam	46
			Sum	221 362
3.	Benzodiazepinlignende hypnotika			
		N05CF01	Zopiklon	462 718
		N05CF02	Zolpidem	112 879
			Sum	575 597
4.	Andre anxiolytika, hypnotika og sedative			
		N05BB01	Hydroksyzin	16 476
		N05BE01	Buspiron	2 883
		N05CH01	Melatonin	136 703
		N05CM02	Kloetiazol	5
		N05CM09	Valerianarotekstrakt	0
			Sum	156 067
5.	SSRI			
		N06AB03	Fluoksetin	44 566

	N06AB04	Citalopram	29 213
	N06AB05	Paroksetin	45 328
	N06AB06	Sertralin	94 720
	N06AB08	Fluvoksamin	1 980
	N06AB10	Escitalopram	222 702
		Sum	438 509
6.	Andre antidepressiva		
	N06AF03	Fenelzin	25
	N06AG02	Moklobemid	1 550
	N06AX01	Oksitriptan	0
	N06AX02	Tryptofan	0
	N06AX03	Mianserin	28 140
	N06AX11	Mirtazapin	42 586
	N06AX12	Bupropion	17 437
	N06AX16	Venlafaksin	86 235
	N06AX18	Reboksetin	900
	N06AX21	Duloksetin	11 648
	N06AX26	Vortioksetin	28
		Sum	188 549
7.	TCA		
	N06AA04	Klomipramin	2 020
	N06AA06	Trimipramin	6 227
	N06AA07	Lofepramin	373
	N06AA09	Amitriptylin (uten 10 mg)	36 524
	N06AA10	Nortriptylin	7 600
	N06AA12	Doksepin	1 575
		Sum	54 319
8.	Sarotex tablett 10mg		
	N06AA09	Amitriptylin (kun 10 mg)	26 375
		Sum	26 375
9.	Kodein, kombinasjoner ekskludert		

psykoleptika			
	N02AA59	Kodein	142 975
		Sum	142 975
10.	Tramadol og tramadol-paracetamol		
	N02AX02	Tramadol	66 010
	N02AX52	Tramadol-paracetamol	178
		Sum	66 188
11.	Oksykodon og oksykodon-nalokson		
	N02AA05	Oksykodon	12 657
	N02AA55	Oksykodon-nalokson	1 545
		Sum	14 202
12.	Andre sterke opioider		
	N02AB01	Ketobemidon	871
	N02AB02	Petidin	3 855
	N02AB03	Fentanyl	4 793
	N02AE01	Buprenorfin	4 765
	N02AG02	Ketobemidon	1 076
	N02AX06	Tapentadol	345
	N02AA01	Morfin	2 963
		Sum	18 668
13.	Andre analgetika og antipyretika		
	N02BA01	Acetylsalisylsyre	43
	N02BB02	Metamizol	8
	N02BB51	Fenazon	797
	N02BE01	Paracetamol	231 874
	N02BE51	Paracetamol-koffein- acetylsalisylsyre	23
	N02BG10	Nabiksimoler	1 013
		Sum	233 758
14.	Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler		

	M01AB05	Diklofenak	93 569
	M01AB55	Diklofenak-misoprostol	14 718
	M01AC01	Piroksikam	9 836
	M01AC06	Meloksikam	12 655
	M01AE01	Ibuprofen	188 506
	M01AE02	Naproxen	41 775
	M01AE03	Ketoprofen	12 267
	M01AE14	Deksibuprofen	90
	M01AE52	Naproxen-esomeprazol	68 484
	M01AH01	Celekoksib	12 125
	M01AH05	Etorikoksib	29 386
	M01AX01	Nabumeton	6 890
		Sum	490 301

Tabell 21: DDD forbruk for ATC-koder og aggregerte legemiddelgrupper hos Sjøgrens syndrom pasienter.

Tidsserier	Aggregerte legemiddelgrupper	ATC-koder	Preparat	Total DDD
1.	Glukokortikoider			
		H02AB01	Betametason	33
		H02AB02	Deksametason	533
		H02AB04	Metylprednisolon	373
		H02AB06	Prednisolon	28 520
		H02AB07	Prednison	18
			Sum	29 477
2.	Klorokin			
		P01BA02	Klorokin	13 397
			Sum	13 397
3.	Svake opioidagonister			
		N02AA59	Kodein og kodein-paracetamol	10 276
		N02AX02	Tramadol	5 055

	N02AX52	Tramadol-paracetamol	15
		Sum	15 346
4.	Sterke opioidagonister		
	N02AA05	Oksykodon	5 694
	N02AA55	Oksykodon-nalokson	22
	N02AB01	Ketobemidon	2
	N02AB02	Petidin	103
	N02AB03	Fentanyl	50
	N02AE01	Buprenorfin	140
	N02AA01	Morfin	29
		Sum	6 040
5.	Paracetamol		
	N02BE01	Paracetamol	28 400
		Sum	28 400
6.	Andre antiinflammatoriske og antirevmatisk midler		
	M01AB05	Diklofenak	5 258
	M01AB55	Diklofenak-misoprostol	600
	M01AE01	Ibuprofen	12 745
	M01AE02	Naproxen	11 045
	M01AE52	Naproxen-esomeprazol	4 800
	M01AC01	Piroksikam	40
	M01AC06	Meloksikam	3 605
	M01AE03	Ketoprofen	2013
	M01AH01	Celekoksib	10
	M01AH05	Etorikoksib	3 794
	M01AX01	Nabumeton	2490
		Sum	46 400

Ekkluderte ATC-koder

Tabell 22: Ekkluderte ATC-koder for hypotyreose.

ATC-kode	Virkestoff	Frekvens, n	Begrunnelse for eksklusjon
Opioider			
N02A C54	Dekstropropo	8	Utgått 2010
Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler			
M01A B01	Indocid	15	Utgått 2010
M01A G02	Tolfenamtsyre	9	Urelevant indikasjon
M01A X05	Glucosamin	642	Urelevant indikasjon
Benzodiazepiner			
N05CD03	Flunipam	128	Utgått 2012

Tabell 23: Ekkluderte ATC-koder for Sjøgrens syndrom.

ATC-kode	Virkestoff	Frekvens, n	Begrunnelse for eksklusjon
Glukokortikoider			
H02A B08	Triamcinolon	3	Urelevant indikasjon
H02A B09	Hydrokortison	1	
H02A A02	Fludrokortison	1	
Biologika (TNF-alfa hemmere)			
L04A B01	Etanercept	15	For få observasjoner
L04A B04	Adelimumab	12	
L04A B05	Certolizumab	13	
Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler			
M01A B01	Indocid	1	Utgått 2010
M01A X05	Glucosamin	32	Urelevant indikasjon
Øyemidler			
S01B A01	Deksametason	41	For få observasjoner
S01B A04	Prednisolon	25	
S01B A13	Rimeksolon	2	
S01B C03	Diklofenak	1	

Avbrutte tidsserier analyse

Tabell 24: ARIMA-estimer for benzodiazepinlignende hypnotika hos hypotyreose. ITS-analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato og to år etter.

	LDN x 1		LDN x 2-3		LDN \geq 4		LDN x \geq 1	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	35,429	0,599	3,485	0,952	-23,841	0,723	13,678	0,114
Stigningstall	-2,644	0,018	-0,784	0,408	0,838	0,450	1,990	-1,293

Tabell 25: ARIMA-estimer for andre anxiolytika, hypnotika og sedative hos hypotyreose. ITS-analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato og to år etter

	LDN x 1		LDN x 2-3		LDN \geq 4		LDN x \geq 1	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	7,609	0,781	13,932	0,705	-13,194	0,811	5,544	0,934
Stigningstall	0,238	0,598	-0,256	0,674	1,932	0,035	1,880	0,088

Tabell 26: ARIMA-estimer for trisykliske antidepressiva hos hypotyreose. ITS-analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato og to år etter

	LDN x 1		LDN x 2-3		LDN \geq 4		LDN x \geq 1	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	-23,024	0,429	17,575	0,251	-19,452	0,339	-24,627	0,508
Stigningstall	0,194	0,687	0,301	0,236	0,200	0,552	0,699	0,255

Tabell 27: ARIMA-estimer for tramadol og tramadol-paracetamol hos hypotyreose. ITS-analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato og to år etter

	LDN x 1		LDN x 2-3		LDN ≥ 4		LDN x ≥ 1	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	10,588	0,539	-23,092	0,038	-56,806	0,000	-68,821	0,004
Stigningstall	-0,209	0,463	0,840	0,000	0,449	0,056	1,082	0,005

Tabell 28: ARIMA-estimer for andre analgetika og antipyretika hos hypotyreose. ITS-analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato og to år etter

	LDN x 1		LDN x 2-3		LDN ≥ 4		LDN x ≥ 1	
	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.	Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	34,567	0,277	11,982	0,717	18,079	0,638	64,959	0,314
Stigningstall	-0,591	0,260	0,027	0,961	0,185	0,771	-0,368	0,730

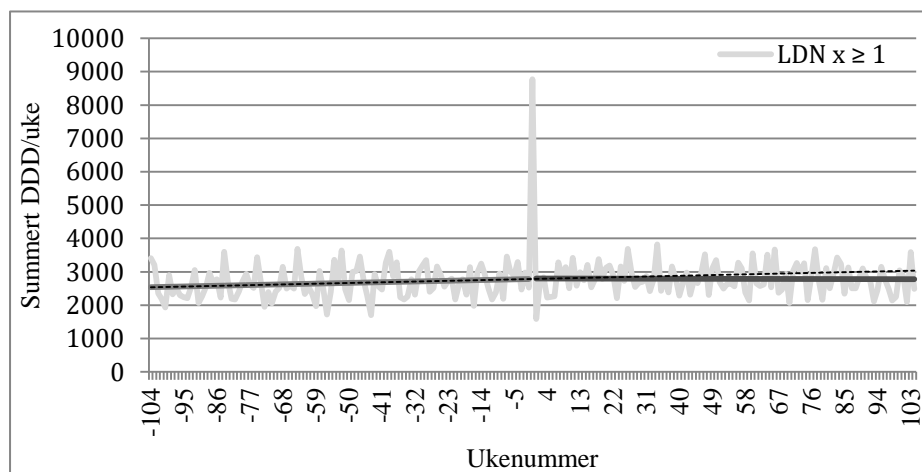
Tabell 29: ARIMA-estimer for for klorokin hos Sjøgrens syndrom. ITS-analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato og to år etter

LDN x ≥ 1	
Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	
Stigningstall	

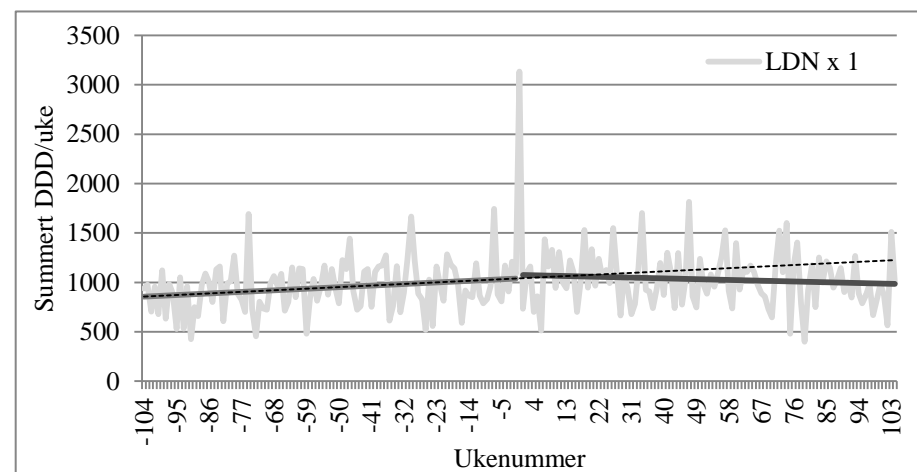
Tabell 30: ARIMA-estimer for paracetamol hos Sjøgrens syndrom. ITS-analyse for endring i stigningstall og skjæringspunkt to år før indeksdato og to år etter indeksdato

LDN x ≥ 1	
Estimat	Sig.
Skjæringspunkt	
Stigningstall	

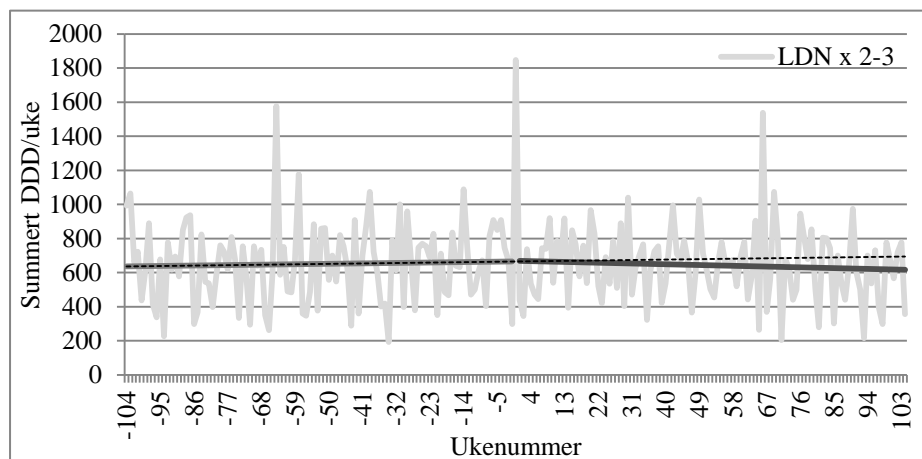
(a) LDN $x \geq 1$



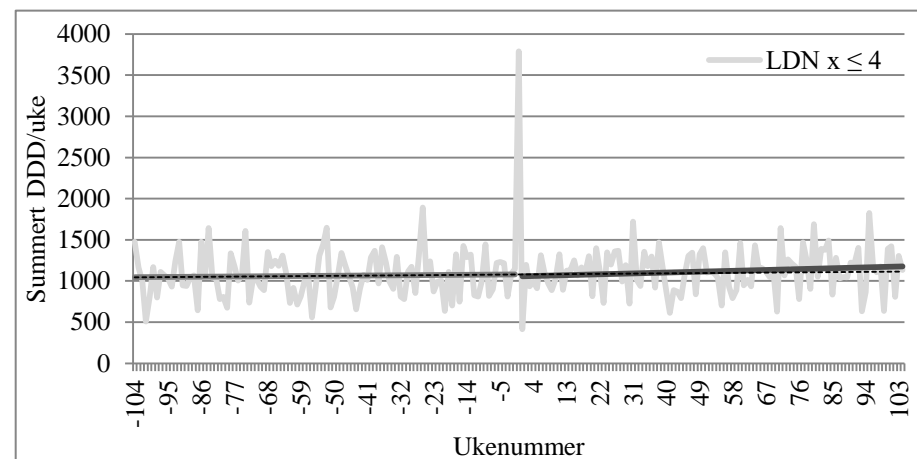
(b) LDN $x = 1$



(c) LDN $x = 2-3$

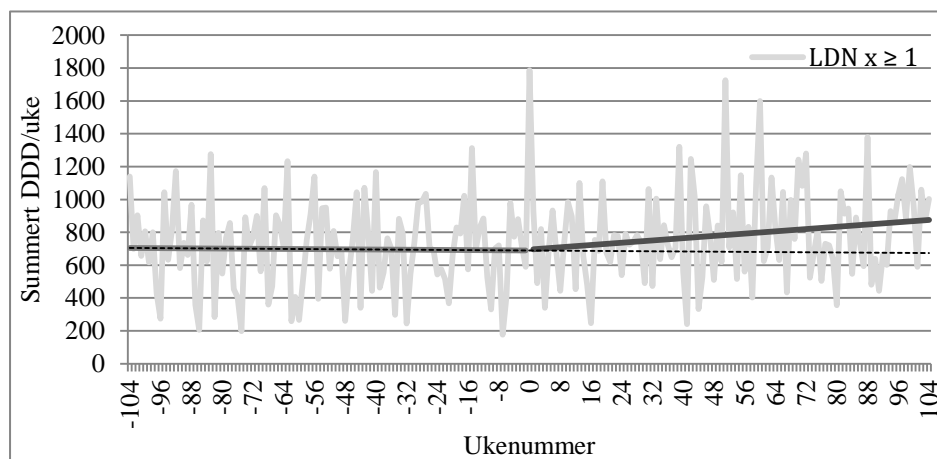


(c) LDN $x \leq 4$

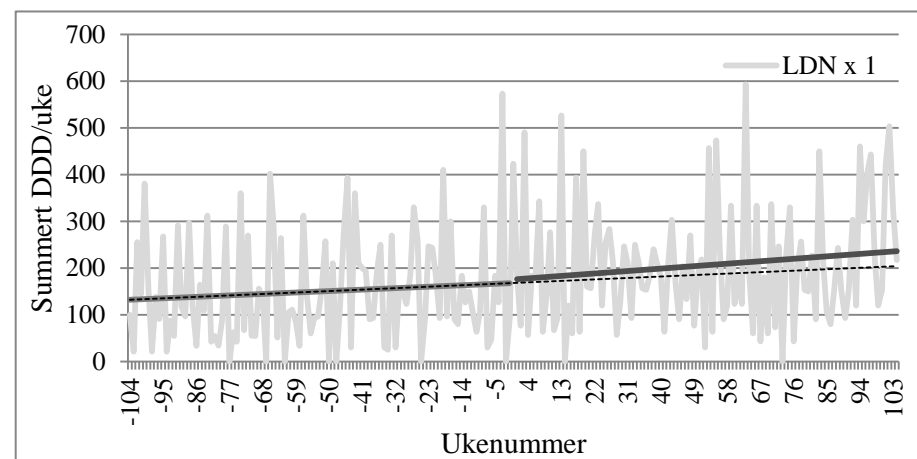


Figur 20: Avbrutt tidsserie analyse for benzodiazepinlignende hyponotika hos hypothyreose pasienter

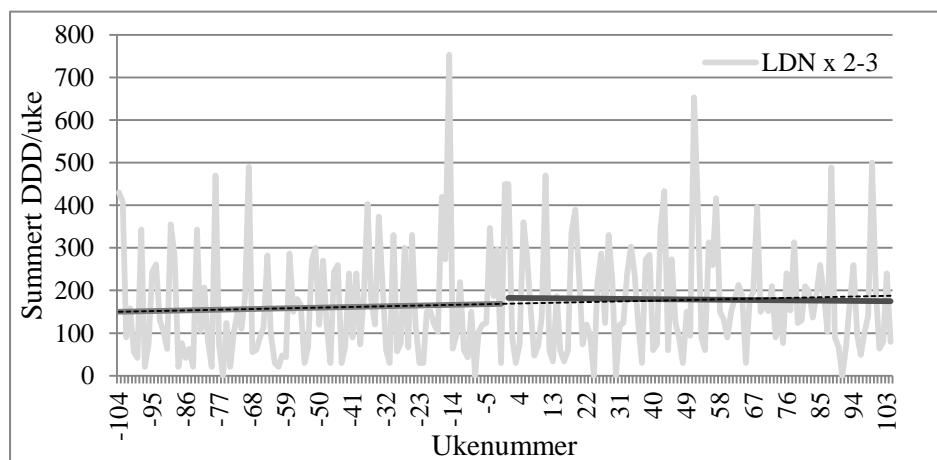
(a) LDN $x \geq 1$



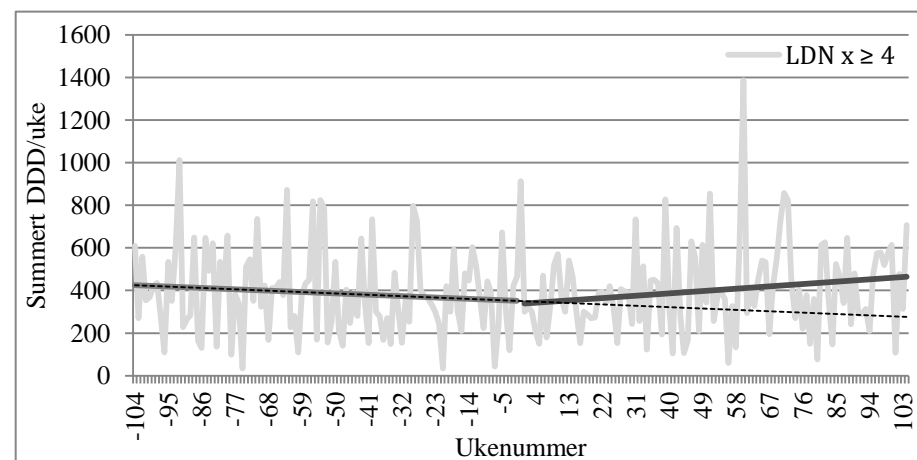
(b) LDN $x 1$



(c) LDN $x 2-3$

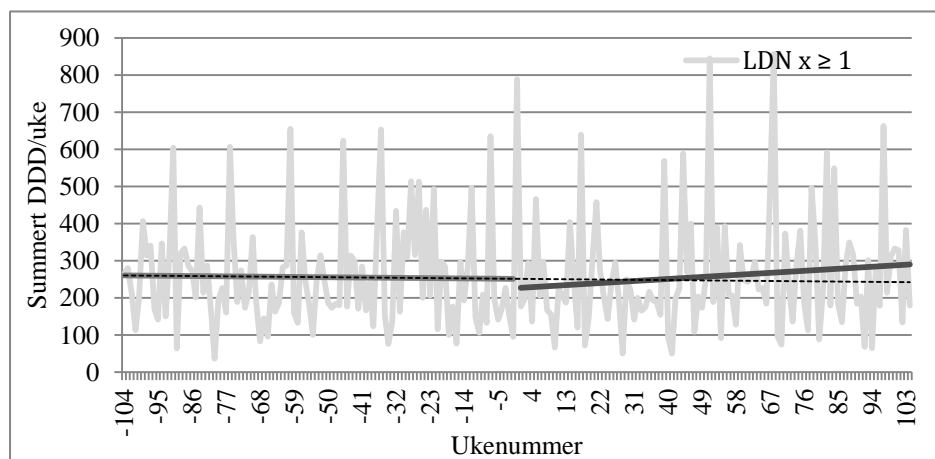


(c) LDN $x \geq 4$

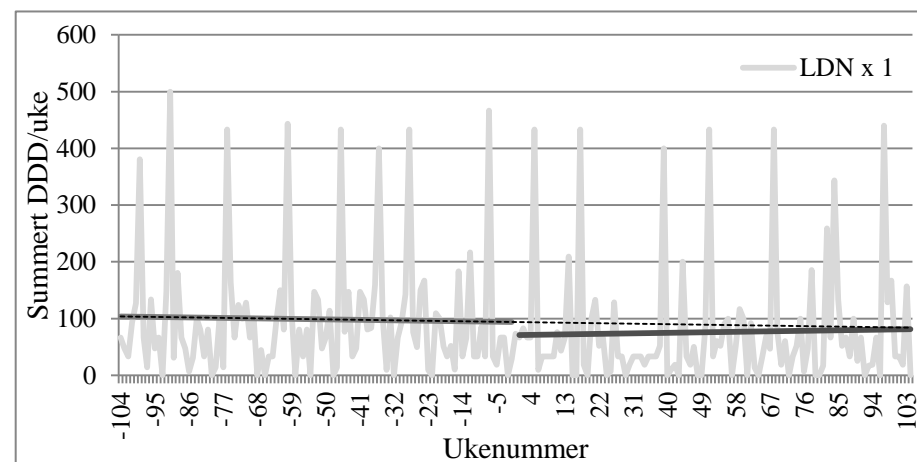


Figur 21: Avbrutt tidsserie analyse for andre anxiolytika, hypnotika og sedative hos hypothyreose pasienter

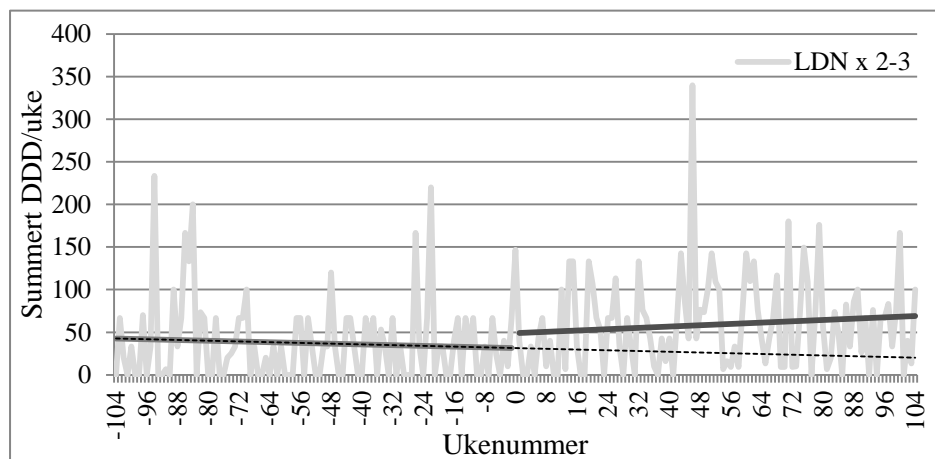
(a) LDN $x \geq 1$



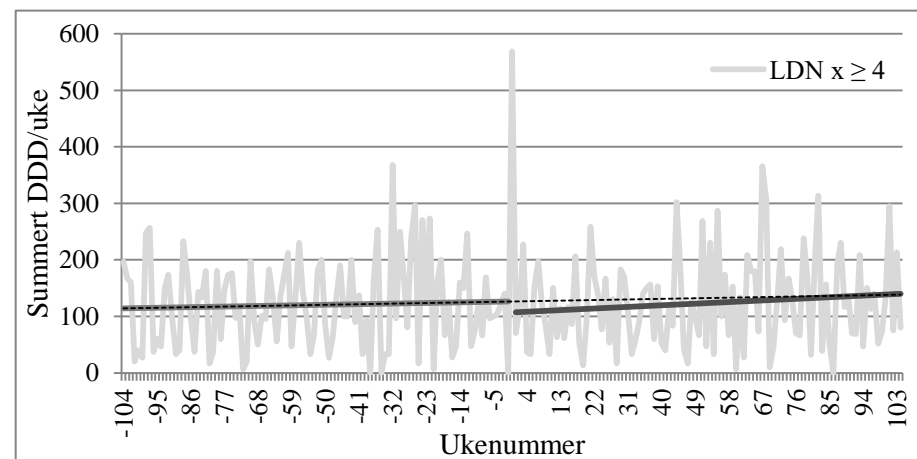
(b) LDN $x = 1$



(c) LDN $x = 2-3$

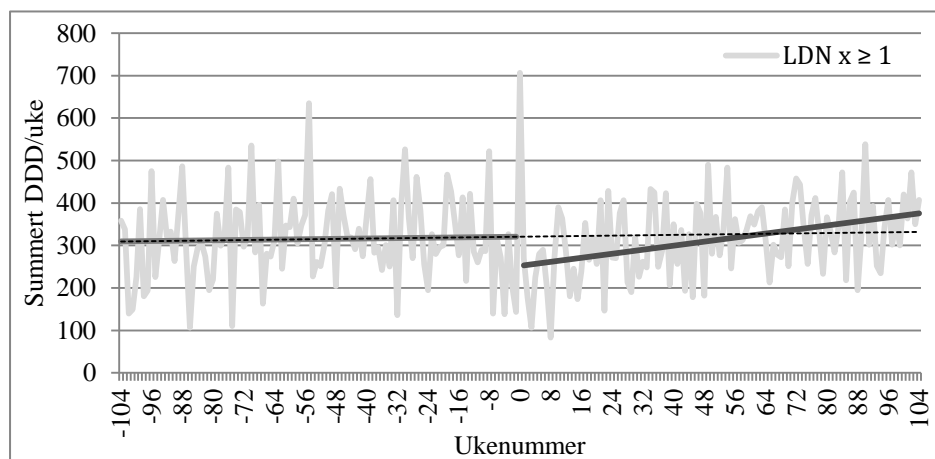


(c) LDN $x \geq 4$

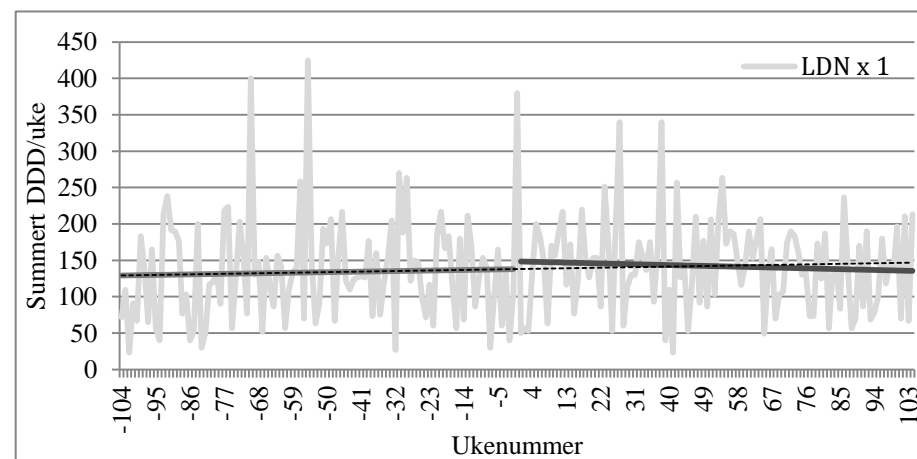


Figur 22: Avbrutt tidsserie analyse for trisykliske antidepressiva hos hypothyreose pasienter

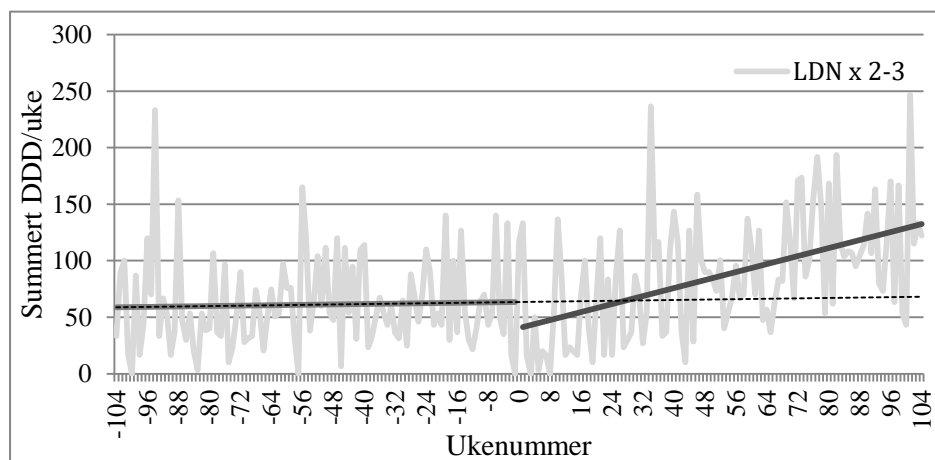
(a) LDN $x \geq 1$



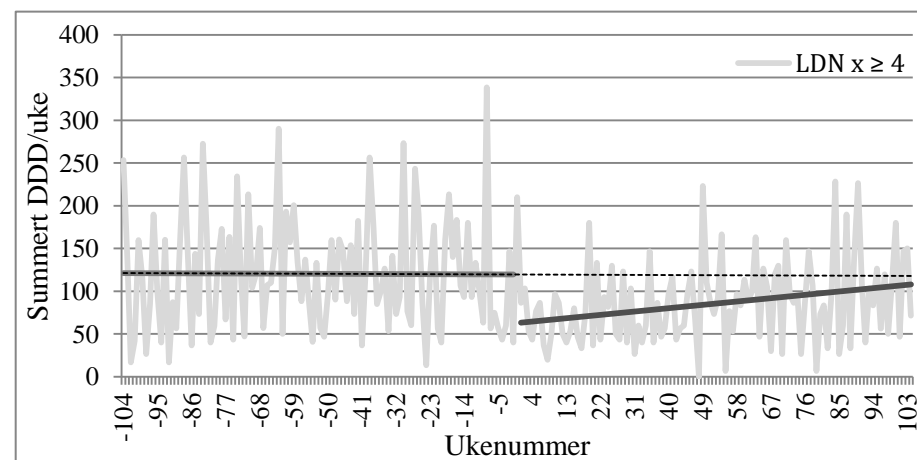
(b) LDN $x = 1$



(c) LDN $x = 2-3$

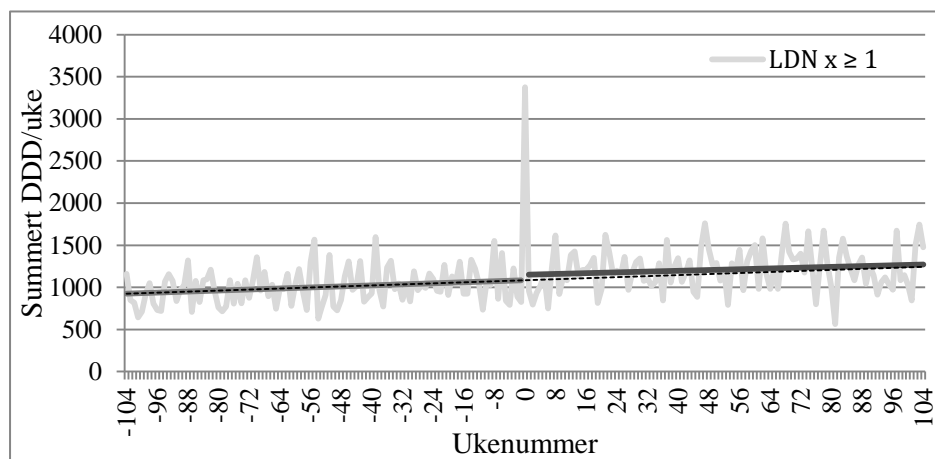


(c) LDN $x \geq 4$

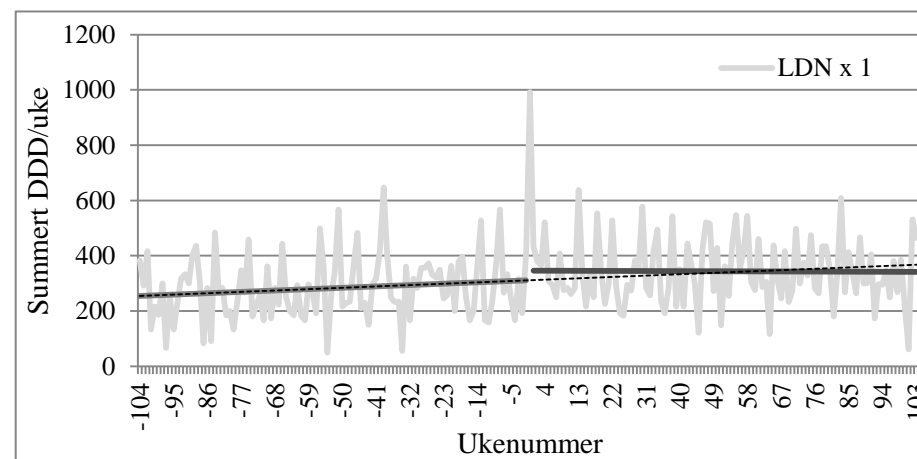


Figur 23: Avbrutt tidsserie analyse for tramadol og tramadol-paracetamol hos hypothyreose pasienter

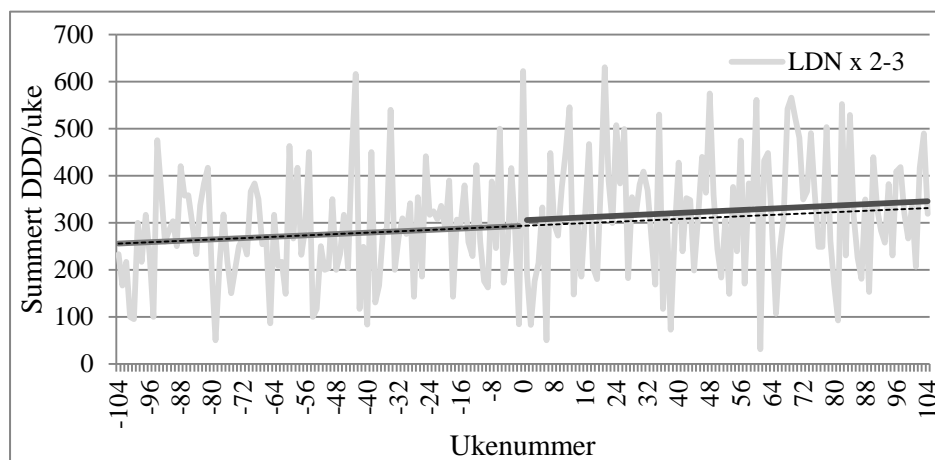
(a) LDN $x \geq 1$



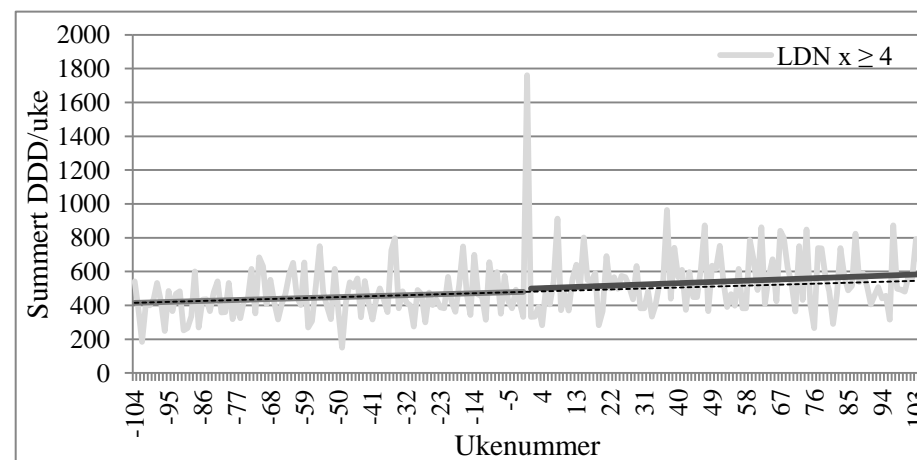
(b) LDN $x = 1$



(c) LDN $x = 2-3$

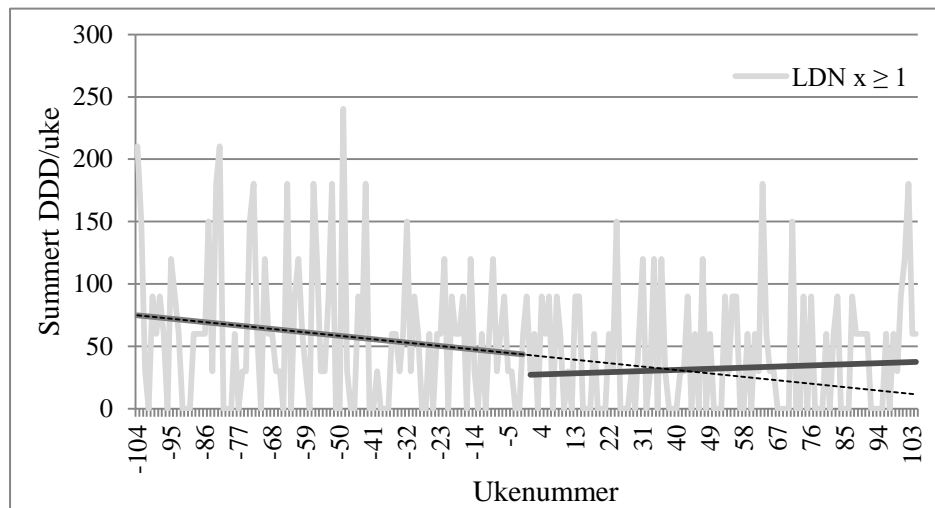


(c) LDN $x \geq 4$

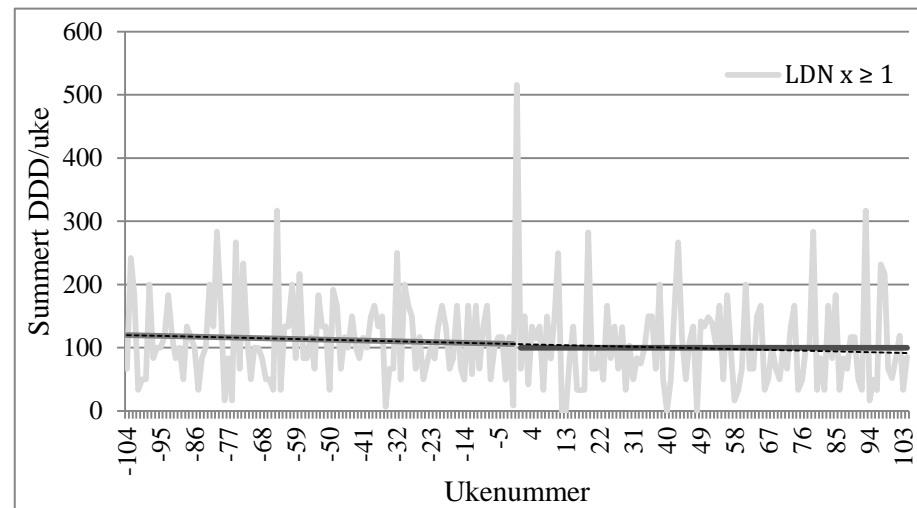


Figur 24: Avbrutt tidsserie analyse for andre analgetika og antipyretika hos hypotyreose pasienter

(a) Klorokin



(b) Paracetamol



Figur 25: Avbrutt tidsserier analyse for (a) Klorokin og (b) Paracetamol hos Sjøgrens syndrom

