



UIT

NORGES  
ARKTISKE  
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet, Institutt for Farmasi

# Bruk av antibakterielle midler blant barn 0-3 år etter fødselssesong og fødselsår i Norge 2004- 2017

*En reseptregisterstudie*

-

**Sanna Beckstrøm**





## Forord

Denne oppgaven ble gjennomført ved forskningsgruppen for klinisk farmasi og farmakoepidemiologi (IPSUM) i perioden august 2018 til mai 2019. Hovedveileder for oppgaven har vært førsteamanuensis Lars Småbrekke, og biveileder har vært førsteamanuensis Kristian Svendsen.

Først vil jeg rette en takk til mine to veiledere, Kristian og Lars. Lars, jeg hadde ikke klart dette året uten deg! Du er en utrolig klok mann med kunnskap om både farmakoepidemiologi og livet generelt. Kristian og Lars har begge bidratt til gode diskusjoner, hjelp og motivasjon hele veien og dette har vært uvurderlig.

Tusen takk til forskningsgruppa IPSUM for alle innspill og hele avgangskullet for å ha gjort tiden her ved UiT fin. En ekstra bemerkning må gis til to gode venner, Ingunn og Birgitte. Takk for mange gode, lange pauser og mental støtte gjennom hele prosessen. Dere er to vakre blomster.

Tilslutt vil jeg rette en stor takk til mamma, pappa, Enya og Tuva, øvrige familie og venner for tålmodighet, støtte og oppmuntrende ord gjennom de siste ti månedene.

*Tromsø, mai 2019*

Sanna Beckstrøm



# Innholdsfortegnelse

FORORD .....	I
INNHOLDSFORTEGNELSE .....	III
SAMMENDRAG .....	V
FORKORTELSER .....	VII
<b>1 BAKGRUNN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Antibakteriell resistens .....	1
1.2 Epidemiologi .....	1
1.3 Farmakoepidemiologi .....	2
1.4 Tiltak og hendelser som påvirker bruk av antibakterielle midler .....	6
1.5 Metoder for å undersøke endring i legemiddelbruk .....	9
<b>2 FORMÅL .....</b>	<b>11</b>
<b>3 MATERIALE OG METODE .....</b>	<b>13</b>
3.1 Datamateriale .....	13
3.2 Metode .....	13
3.3 Resultatpresentasjon .....	17
3.4 Etikk .....	23
<b>4 RESULTAT .....</b>	<b>25</b>
4.1 Deskriptive fremstillinger .....	25

4.2	Alder ved første utlevering.....	40
4.3	Antall utleveringer de tre første leveår .....	43
4.4	Intervensjoner for å redusere antibakterielt forbruk - ITS.....	46
5	DISKUSJON.....	51
5.1	Resultatdiskusjon .....	51
5.2	Diskusjon av materiale og metode .....	61
5.3	Veien videre.....	72
6	KONKLUSJON .....	75
7	REFERANSELISTE .....	77
8	VEDLEGG .....	83
8.1	Variabler fra NorPD.....	83
8.2	Reseptregisteringer uten gyldig ID-nøkkel .....	84
8.3	Utleveringsrate stratifisert på kalendermåned .....	85
8.4	DAG-modell.....	86
8.5	Opplevelse av vintersesong.....	87
8.6	Full tabell til ITS-analyse.....	88
8.7	Syntax .....	89

# Sammendrag

## Bakgrunn

Ettårig periodeprevalens for bruk av antibakterielle midler til barn i Norge er høyest før tre års alder. Forskriving av antibakterielle midler påvirkes av mange faktorer, og kartlegging av disse kan gi mulighet til å målrette intervensjoner for å redusere forskriving.

## Formål

De primære målene var å undersøke om fødselssesong predikerer alder ved første utlevering av antibakterielle midler, og om alder ved første utlevering predikerer totalt antall utleveringer før fylte tre år. Sekundære mål var å undersøke assosiasjoner mellom utvalgte intervensjoner og utleveringsrater, samt å kartlegge alders- og kjønns spesifikke periodeprevalenser og utleveringsrater for perioden.

## Materiale og metode

Data er fra det norske reseptregisteret (NorPD), og inkluderer alle utleverte antibakterielle midler i perioden 2004-17 til barn 0-3 år født 2004-14. Betydning av fødselssesong for alder ved første utlevering ble undersøkt med en multippel lineær regresjon, og betydning av alder ved første utlevering for totalt antall utleveringer før fylte tre år ble undersøkt med Poisson regresjon. Assosiasjon mellom utleveringsrate og utvalgte intervensjoner (13-valent pneumokokk konjugatvaksine (PKV13), reviderte retningslinjer (2012), nasjonal strategi og handlingsplan mot antibiotikaresistens) og ble undersøkt med avbrutte tidsrekker (ITS).

## Resultat

Totalt i perioden ble det utlevert 1 163 174 resepter til barn 0-3 år. Av disse kunne 890 552 knyttes til 358 666 individ. Barn født på høsten hadde lavest gjennomsnittsalder ved første utlevering. Barn født på vår, sommer og vinter var i gjennomsnitt henholdsvis 22, 4 og 16 dager eldre ved første utlevering til sammenligning med høstbarn. Lav alder ved første utlevering var assosiert til flere utleveringer de tre første leveårene. I ITS-analysene var det størst nedgang i utleveringsrate ved introduksjon av PKV13 i barnevaksinasjonsprogrammet, med trend relativ til preintervensjonssegmentet på  $-0,30$  i utleveringsrate per 1000 per måned (95% KI  $-0,62$  til  $0,03$ ,  $p = 0,076$ ). Periodeprevalens for studiepopulasjonen er redusert fra en topp i 2012 på 29,6 % til 26,6 % i 2014, og utleveringsratene har falt fra 502 per 1000 i 2010 til 438 i 2014, tilsvarende en 13% nedgang. Andelen resepter med smalspektret penicillin har økt fra 32,6% i 2004 til 47,1% i 2017.

## **Konklusjon**

Vi fant en assosiasjon mellom fødsels sesong og tid til første utlevering av antibakterielle midler. Vintersesong er en viktig prediktor for når og om barn får utlevert antibakterielle midler. Jo lavere alder et barn hadde ved første utlevering av antibakterielle midler jo flere utleveringer i gjennomsnitt ville barnet få de første tre leveår. Utvalgte intervensjoner ser ut til å ha hatt en begrenset effekt på utleveringsrate over observasjonsperioden.



# Forkortelser

ABR	Antibakteriell resistens
AOM	Akutt Otitis media/Akutt mellomørebetennelse
ARIMA	Autoregressive Integrated Moving-Average modell
ATC	Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjonssystem
DDD	Definerte døgndoser
DID	Definerte døgndoser per 1000 innbygger per dag
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
FHI	Folkehelseinstituttet
FMP	Fenoksymetylpenicillin, Penicillin V
ICPC-2	Internasjonal klassifikasjon for primærhelsetjenesten
IRR	Insidens rate-ratio
IPD	Invasiv (systemisk) pneumokokksykdom
ITS	Interrupted time series (avbrutt tidsrekke)
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
KUPP	Kunnskapsbasert oppdateringsvisitt
LR	Likelihood-ratio
LRTI	Nedre luftveisinfeksjon
NORM	Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober
NorPD	Det norske reseptregisteret
OR	Odds ratio
PID	Pakninger per 1000 innbygger per dag
PKV	Pneumokokk konjugatvaksine
REK	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
RR	Relativ risiko
RTI	Luftveisinfeksjon
SSB	Statistisk sentralbyrå
STAR-PU	Standardisert terapeutisk gruppe alder og kjønnsrelatert forskrivningsenhet
SYSVAK	Nasjonalt vaksinasjonsregister
Swedres	Swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicine
TID	Behandlinger per 1000 innbygger per dag



# 1 Bakgrunn

## 1.1 Antibakteriell resistens

Det er solid dokumentasjon for at mengde antibakterielle midler som brukes predikerer forekomst av andel resistente stammer av patogene bakterier (1-3). Overvåkning av mikrobiell resistens i Europa skjer gjennom nettverket «European Antimicrobial Resistance Surveillance Network» (EARS-Net). Her rapporter 30 land i EU og EØS årlig resistensprofil for vanlige patogene bakterier. De siste rapportene viser stor variasjon i antibakteriell resistens (ABR) med en nord-til-sør og vest-til-øst gradient. Forekomsten er lavest i nord og vest. I Norge publiserer «Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober» (NORM) en årlig rapport om forekomst av resistens og bruk av antibakterielle midler hos mennesker og dyr (4).

Norge har blant de laveste resistenstillene i Europa (5), men en rapport fra Folkehelseinstituttet (FHI) slår likevel fast at problemet er økende (6). Regjeringen har betydelig fokus på denne utviklingen og publiserte i 2015 nasjonal strategi og handlingsplan mot antibiotikaresistens, med formål om å redusere resistensutviklingen (7,8). Vaksinasjon for å minske sykdomsbyrde og etterfølgende behov for antibakterielle midler, samt ansvarlig forskrivning og bruk er foreslåtte tiltak for å redusere resistensutviklingen (6).

Det er estimert at ABR forårsaket over 33 000 dødsfall i EU og EØS i 2015, basert på EARS-Net data (9), og 700 000 årlig på verdensbasis, samt at dette vil øke til 10 millioner per år innen 2050 hvis vi ikke klarer bremse utviklingen (10).

## 1.2 Epidemiologi

Det er ca. 1,8 millioner konsultasjoner av barn i alderen 0-16 år i norsk primærhelsetjeneste årlig, mange av konsultasjonene for vanlige infeksjonssykdommer (11), hvorav noen trenger antibakteriell behandling. I Norge i 2017 var det om lag 800 000 konsultasjoner av barn 0-5 år hos fastleger og legevakt. Av disse ble 34% diagnostisert med en luftveisinfeksjon (RTI), og dette er hyppigst registrerte årsak til legebeseøk i barns første leveår (12). Samtidig er *Fenoksymetylpenicillin* (FMP, Penicillin V), et typisk «luftveisantibiotikum», det hyppigst utleverte legemiddelet. Totalt fikk 7,4% av alle barn i Norge FMP i 2017 (13). Videre er urinveisinfeksjon er en vanlig bakteriell infeksjon hos barn (14), men med lavere insidens enn luftveisinfeksjoner for de yngste.

### **1.2.1 Luftveisinfeksjoner**

Luftveisinfeksjoner overvåkes gjennom «Sykdomspulsen», et register over smittsomme sykdommer, som oppdateres ukentlig for antall konsultasjoner hos fastleger og legevakt. Konsultasjoner for RTI har store sesongvariasjoner. Lavest konsultasjonsrate finner man fra midten av juni og ut juli, og i andre ferier og høytider som jul og påske. Konsultasjonsraten stiger opp mot jul, og videre etter nyttår, før den faller utover våren (15).

RTI inkluderer forkjølelse (rhinofaryngitt), akutt otitis media/mellomørebetennelse (AOM), akutt tonsillitt, laryngitt (falsk krupp), bronkitt/bronkiolitt og pneumoni. Forkjølelse, tonsillitt, laryngitt og bronkitt/bronkiolitt forårsakes alltid eller ofte av virus og skal ikke med antibakterielle midler, mens AOM og pneumoni kan ha bakteriell etiologi (16). Etter innføring av pneumokokk konjugatvaksine (PKV) i barnevaksinasjonsprogrammet har andelen luftveisinfeksjoner med viral etiologi økt (17). Norske behandlingsretningslinjer angir at FMP er det anbefalte førstevalgspreparatet ved behandling av typiske RTI patogener og dessuten kun å behandle AOM ved tillegg av kompliserende faktorer (18). Den restriktive anbefalingen for behandling av AOM støttes av resultater fra en metaanalyse (19).

En norsk studie undersøkte journaldata på luftveisinfeksjoner hos barn 0-6 år i henhold til internasjonal klassifikasjon for primærhelsetjenesten (ICPC-2). Utfall av interesse var forskrivning av antibakterielle midler. Totalt var 426 fastleger inkludert i studien, og disse hadde 24 888 konsultasjoner fordelt på 19 938 pasienter i perioden desember 2004 til november 2005. RTI var vanligst blant to- og treåringer. De vanligste diagnosene var øvre luftveisinfeksjon, hoste og AOM. Antibakterielle midler ble forskrevet i 26,2% av konsultasjonene, hvorav FMP var forskrevet hyppigst (42%), etterfulgt av makrolider/linkosamider (30%) (20).

### **1.2.2 Urinveisinfeksjoner**

Kumulativ insidens av urinveisinfeksjon hos barn før to års alder anslås til 2,1% for jenter og 2,2 % for gutter. Jenter når høyere insidens enn gutter en gang mellom 3-6 måneders alder (14), og *Escherichia coli* er den hyppigste årsaken til infeksjon (ca. 90%). De fleste kan trygt behandles med perorale antibakterielle midler (21).

## **1.3 Farmakoepidemiologi**

En studie fra primærhelsetjenesten basert på data fra pasientjournaler i Storbritannia, Nederland og Italia kartla legemiddelbruk hos 675 868 barn i alderen 0-18 år (0-14 i Italia). Høyest prevalens blant legemiddelgruppene etter anatomisk terapeutisk kjemisk (ATC)-klassifikasjon,

var antiinfektiver til systemisk bruk (ATC gruppe J). I alle landene var forskrivingsraten høyest for barn < 2 år. Av de tre landene var forskrivingsraten høyest i Storbritannia (4,7 resepter/personår), etterfulgt av Italia (3,3/personår) og Nederland (2,2/personår) (22). I en systematisk gjennomgang basert på litteratur fra 1994-2008 fant forfatterne at den hyppigst forskrevne legemiddelgruppen hos barn og ungdom var antibakterielle midler, etterfulgt av legemidler mot astma og smertestillende (23).

I Norden har man tilgang til nasjonale reseptregisterdata. Databasene registrerer legemidler forskrevet på resept, og utlevert i apotek. I Norge har vi det norske reseptregisteret (NorPD), som har vært tilgjengelig siden 2004, og inkluderer reseptutleveringer til hele befolkningen (24). Data fra denne databasen ble brukt i en rapport om legemiddelbruk hos barn 0-17 år i perioden 2008-2017. Brukere, definert som andel som fikk utlevert minst ett legemiddel på resept i 2017 var 46%. Fem av de 20 mest utleverte legemidlene var antibakterielle midler (13).

### **1.3.1 Antibakterielle midler**

For årene 2000-2010 har human bruk av antibakterielle midler falt i høyinntektsland, mens forbruket har økt i utviklingsland. Forbruk i studien ble rapportert som standardenheter, tilsvarende en dose definert som en tablett, kapsel eller ampulle. Blant land med høyest forbruk finner vi India, Kina og USA. Totalforbruk og forbruksprofiler varierer mellom europeiske land. Eksempelvis er forbruket i Frankrike nesten 3 ganger høyere enn i Nederland (23,1 vs. 7,9 standardenheter per person) (25). I Norge er salg av antibakterielle midler til human bruk redusert med 21% fra 2012 til 2017. Ettårs periodeprevalens i 2017 for minst én reseptutlevering på ATC-kode J01 hos barn 0-4 år var om lag 20% (4).

### **1.3.2 Antibakterielle midler til barn**

Farmakoepidemiologiske studier på bruk av antibakterielle midler blant barn kommer ofte fra USA og Europa. Forskerne bruker kilder som forskriver- og forskrivingsdatabaser, data fra forsikringsselskaper eller utleveringsdata fra apotek (26). Studiene er heterogene og data er ofte aggregert i store aldersgrupper, for eksempel <19 år, førskolealder, eller for de minste barna 0-4 år eller 0-2 år. Det er stor variasjon i aldersspesifikk periodeprevalens innenfor et slikt aldersspenn (13), og aggregering av data kan gi tap av verdifull informasjon. Det er gjort få studier på individnivå, og har ofte blitt gjort over en kort periode.

En reseptregisterstudie på norske barn 0-17 år fant at 14% fikk utlevert minst én kur på antibakterielle midler i 2017, og FMP var det hyppigst utleverte virkestoffet. Kjønn- og aldersspesifikk periodeprevalens var høyest for barn i toårs alder, hvor 24% av jentene og 27% av guttene i aldersgruppen fikk minst en kur (13). Danske forskere har undersøkt kjønnsforskjeller med Kaplan-Meier (KM) overlevelsesanalyse. Utfall var tid til utlevering av antibakterielle midler, rapportert som en kumulativ hasard i barns første leveår. Kumulativ hasard for utlevering var 43 % (99% konfidensintervall (KI) 42,8-43,3) hos gutter, sammenlignet med 35,7 % (99% KI 35,5-36,0) hos jenter (27).

En annen reseptregisterstudie fra Norge kartla utlevering av antibakterielle midler hos barn < 18 år. Forfatterne brukte data fra NorPD i perioden 2005-2016, og stratifiserte barn etter kjønn i fire aldersgrupper: < 3 år, 3-5 år, 6-12 år og 13-17 år. Resultatene viste at barn < 3 år fikk utlevert mest, 389 resepter per 1000 individ i aldersgruppen i 2016, mens tilsvarende for barn med lavest utleveringsrate, 6-12 åringer, var 164 resepter per 1000 (28). En tredje studie basert på data fra NorPD undersøkte kjønns- og aldersspesifikk periodeprevalens i perioden 01.07.05-30.06.06. Forfatterne fant at barn rundt to års alder hadde høyest periodeprevalens, opp mot 350-400 per 1000 individ i aldersgruppen. Gutter hadde en høyere periodeprevalens fra ett til tre års alder (29,30).

En lignende studie med reseptregisterdata er utført i Danmark. Barn ble stratifisert i aldersgrupper < 2 år, 2-4 år og 5-11 år. Insidensrater og periodeprevalens ble beregnet ut i fra total befolkning ved starten av året for hver aldersgruppe. I 2012 fikk barn < 2 år utlevert 827 resepter per 1000, mens periodeprevalensen var 48,5%. Insidensraten var høyest ved 1 års alder, og var høyere hos gutter enn jenter frem til fire års alder (31). En multinasjonalt studie i primærhelsetjenesten fra fem europeiske land, sammenlignet forskrivingsrater i aldersgrupper ≤4, 5-9, 10-14, 15-18 år. Denne identifiserte barn ≤ 4 år som de med høyest forskrivingsrate i både Danmark, Tyskland, Storbritannia, Nederland og Italia (32).

### **1.3.3 Geografiske variasjoner**

I Norge i 2017 var det store geografiske forskjeller på salg av antibakterielle midler fra apotek mellom fylker, og på fylkesnivå var salget høyest i Østfold og lavest i Troms (4).

Norske forskere har vist at utleveringer av antibakterielle midler reduseres med økende breddegrad (sør-nord akse). Variasjon var størst i kommuner med liten befolkning. Reduksjon

i utlevering av antibakterielle midler med økende breddegrad, var betinget av kommunepopulasjon, og effekten av breddegrad ble redusert ved økende befolkning (33).

En studie som undersøkte assosiasjonen mellom reisetid til fastlege og apotek og utlevering av antibakterielle midler på kommunenivå, fant et signifikant fall i utlevering av antibakterielle midler når reisetiden til apotek oversteg 30 minutter. Kommuner hvor reisetid til apotek var 30-60 minutter hadde en 5,6 prosentpoeng lavere medianmengde utlevert enn referansen (0-5 minutters reisetid). For reisetid over 60 minutter var median utlevering 9,3 prosentpoeng lavere (34).

### **1.3.4 Sesongvariasjon**

#### *Utleveringssesong*

En global undersøkelse fra 2000-2010 viste at for land som lå på den nordlige halvkule, når forbruket av antibakterielle midler en topp mellom januar og mars. Land langt fra ekvator hadde generelt større variasjon i forbruk mellom sesonger enn land i nærheten av ekvator (25). I Europa er svingende forbruk positivt korrelert med mengde som brukes. Dette betyr at steder som bruker mye har en tendens til å ha større sesongvariasjon for utlevering og bruk av antibakterielle midler og motsatt (35).

Svenske forskere brukte en nasjonal utleveringsdatabase fra apotek for å undersøke ukentlig og månedlig utlevering av antibakterielle midler til førskolebarn i perioden 1992-2002. Ukentlige utleveringer var høyest på vinteren (uke 50-12), fallende mot våren (uke 13-24), lavest på sommeren (uke 25-32), og økende igjen på høsten (uke 33-49). Forfatterne fant en markert reduksjon i utlevering i ukene rundt jul og nyttår i de aktuelle årene (36). Dette samsvarer med norske konsultasjonsrater for RTI (15).

#### *Fødselssesong*

En fersk studie fra Danmark undersøkte betydningen av fødselssesonger på utlevering av antibakterielle midler. Fødselssesongene ble definert som vinter (desember-februar), vår (mars-mai), sommer (juni-august) og høst (september-november). Studien inkluderte barn født i 2004-2012. Hver fødselssesong hadde en unik rekkefølge av sesongeffekter i spedbarnsperioden. Forfatterne påviste at kumulativt hasard, som mål på risiko for første utleverte antibakterielle middel, varierte med sesong og var betinget av alder. For eksempel hadde barn født på høsten, ved seks måneders alder, en 4,9 prosentpoeng høyere risiko for utlevering av antibakterielle

midler enn barn født på våren. Risikoen var motsatt ved tolv måneders alder, høyest risiko for barn født på våren og lavest for de født på høsten (27).

### **1.3.5 Bruk av antibakterielle midler og bivirkninger**

Foruten resistens er det andre årsaker til at man på individnivå ønsker å redusere bruk av antibakterielle midler. Dette gjelder bivirkninger, særlig gastrointestinale, og økende evidens på at bruk påvirker mikrobiota.

En studie fra Finland inkluderte 142 barn i alderen 2-7 år som leverte avføringsprøver med syv måneders mellomrom. Forfatterne undersøkte en mulig assosiasjon mellom helse og bruk av antibakterielle midler for alle barn i aldersgruppa, ikke bare dem som ga avføringsprøver. Bruk av antibakterielle midler, særlig makrolider, var assosiert med redusert diversitet i mikrobiota, og barna som hadde brukt makrolider nådde ikke samme diversitet som ueksponerte 12-24 måneder etter endt kur. Etter penicillinbruk var mikrobiota tilsynelatende gjenopprettet innen 6-12 måneder. Odds ratio (OR) for astma hos de som hadde fått minst to kurer sammenlignet med ueksponerte var 6.1 (95 % KI 1.5-26.6). De fant også en økt OR for overvekt (37). Studien var liten, og det er vanskelig å si noe om generaliserbarheten.

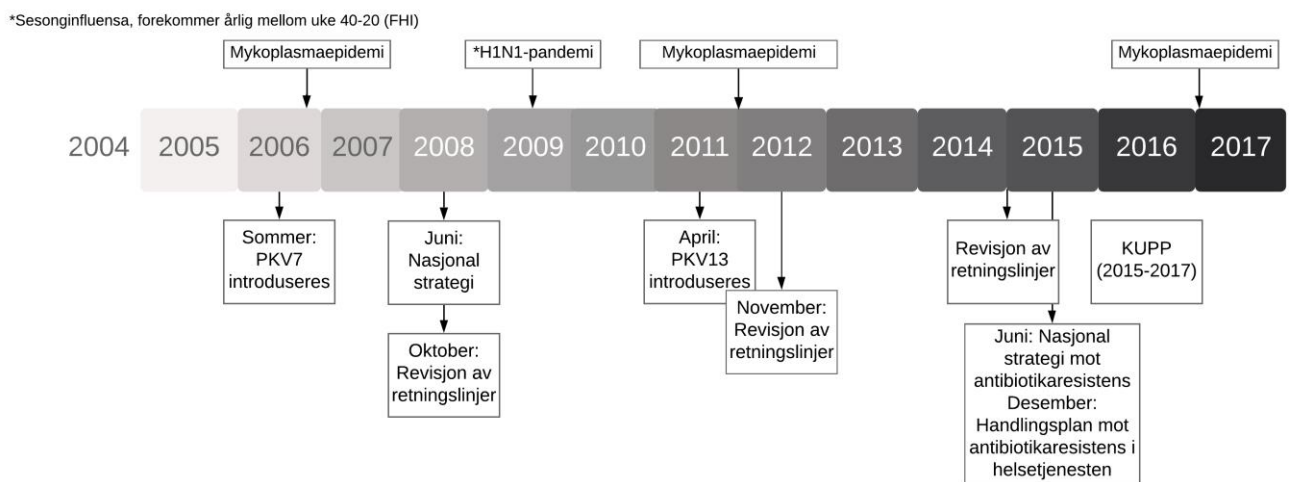
En svensk kasus-kontroll studie undersøkte om bruk av antibakterielle midler var assosiert med etterfølgende cøliaki diagnose. Forfatterne fant en økt OR ved bruk av antibakterielle midler, men det var vanskelig å si om sammenhengen var kausal eller skyldtes andre faktorer (38). En amerikansk studie undersøkte antibakteriell eksponering før 6 måneders alder, og risiko for astma og allergi ved 6 års alder i en kohortstudie. Forfatterne rekrutterte 1401 kvinner mens de var gravide, og informasjon om eksponering av antibakterielle midler ble hentet gjennom intervju av mor da barna var 6 år gamle. Både allergi, astma og allergisk astma var signifikant assosiert til bruk av antibakterielle midler før 6 måneder ved seks års alder. OR var ikke signifikant i stratifiserte analyser hos de barna hvor minst én foreldre hadde rapportert astma selv (39).

## **1.4 Tiltak og hendelser som påvirker bruk av antibakterielle midler**

Det er siden 2004, perioden hvor vi har reseptregisterdata fra, flere tiltak og hendelser som kan ha påvirket forskrivning og/eller utlevering av antibakterielle midler, se Figur 1. 1. Hendelser som kan ha **økt** forskrivning og utlevering er for eksempel mykoplasmaepidemier (40), og



sesonginfluensa på grunn av bakterielle sekundærinfeksjoner (41). Hendelser man antar kan **reducere** forskrivningen og utlevering er eksempelvis innføringen av PKV i barnevaksinasjonsprogrammet (42), nye nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten (43-45), «Kunnskapsbasert oppdateringsvisitt» (KUPP) - «*riktigere bruk av antibiotika*» i regi av Regional legemiddelinformasjonssentre (RELIS) (46) og nasjonal strategi og handlingsplan mot antibiotikaresistens (7,8).



Figur 1. 1: Tiltak og hendelser som kan påvirke antibiotikaforskriving. FHI: Folkehelseinstituttet, PKV: Pneumokokk konjugatvaksine, H1N1: Svineinfluensa (influensa A)-pandemi, KUPP: Kunnskapsbasert oppdateringsvisitt.

### Mykoplasmaepidemier

Mykoplasmaepidemier opptrer i sykluser på 4-6 år. Det har vært tre større epidemier i Norge i perioden hvor vi har data fra reseptregisteret, disse var i 2006, 2011-12 og 2016-17. Omfanget kartlegges gjennom en frivillig samarbeidsordning mellom FHI og medisinske mikrobiologiske avdelinger i Norge (40,47).

Det er rimelig å anta at slike epidemier virker inn på valg og utlevering av antibakterielle midler. Førstevalgspreparat til barn med mykoplasma pneumoni er erytromycin (45), men det er viktig å merke seg at det oftest er barn i alderen 3-15 år som rammes (40).

### Influensa og sekundære bakterielle infeksjoner

Sesonginfluensa forekommer mellom uke 40-20, men starter normalt rundt jul og nyttår i Norge, og varer i omtrent 12 uker. FHI opplyser at barn under 12 år kan få sekundære eller

samtidige infeksjoner med øre- og lungebetennelse i forløpet. Om dette er tilfelle, må lege vurdere nødvendigheten av behandling med antibakterielle midler (41). En systematisk gjennomgang har anslått at bakterielle sekundærinfeksjoner rammet 11-35% av de med influensa<sup>1</sup> (48).

Under svineinfluensapandemien ble unge rammet i større grad, da flere eldre hadde antistoff mot lignende influensa A, H1N1-virus fra før pandemien (49). Det er usikkert om, og i så fall hvordan, H1N1-pandemien virket inn på utlevering av antibakterielle midler til barn. Norske forskere undersøkte kontaktrater i legevakt høsten 2009, sammenlignet med 2006-08, og fant at raten for otitt, sinusitt, halsbetennelse, pneumoni og tarminfeksjon gikk ned i 2009 sammenlignet med andre år. Det ble spekulert i om dette kunne være assosiert med hygiene kampanjer den samme høsten (50).

#### *Barnevaksinasjonsprogrammet*

PKV har vært en del av barnevaksinasjonsprogrammet siden 2006, og gis i tre doser (42). Barn født fra 01.07.06 fikk vaksinen som vanlig standardprogram, og innhentingsvaksinasjon ble tilbydd barn født fra 01.01.06 (51). Den syv-valente vaksinen ble erstattet med en 13-valent vaksine i april 2011. Bakterien årsaker hyppig bakterielle luftveisinfeksjoner hos barn, og kan i tillegg gi invasiv pneumokokksykdom (IPD) (42). For barn mellom 0-9 år er antall tilfeller med IPD redusert fra 136 i 2005 til 24 tilfeller i 2018 (52).

Data fra den norske Mor-Barn undersøkelsen ble koblet med data fra det norske vaksinasjonsregisteret (SYSVAK) og fødselsregisteret for å undersøke assosiasjoner mellom PKV og RTI. Studien var en prospektiv kohort som inkluderte barn født i 2001-2008. Barn som hadde fått alle tre PKV7-vaksiner ved 12 måneders alder hadde en justert relativ risiko (RR) for AOM på 0,86, og for nedre luftveisinfeksjon (LRTI) på 0,78 ved 12-18 måneders alder. Insidensen for AOM og LRTI blant barn 12-36 måneder, uavhengig av vaksinasjonsstatus, falt med 1,5-2,5 prosentpoeng for barn født 2008 og senere, sammenlignet med barna født før 2006 (53).

Pasientregisterdata fra Västerbotten i Sverige har vært brukt for å undersøke assosiasjon mellom PKV7 i barnevaksinasjonsprogrammet og luftveisinfeksjoner hos hele populasjonen.

---

<sup>1</sup> Når de unnlot å bruke estimater fra studiene som bidro til mest heterogenitet.

Fra 01.01.09 ble PKV7 tilbydd alle barn født fra oktober 2008, uten innhentingsvaksinasjon av eldre barn. Studieperioden var fra 01.01.05 til 31.12.14, hvor 2005-2008 ble regnet som prevaksinasjonsperiode. Det var signifikant nedgang i bakterielle AOM-tilfeller for barn 0-4 år, allerede fra 2009. Insidensraten falt med 48,1% fra pre-perioden til 2014. Det var også en signifikant nedgang i antall antibiotikaresepter for bakteriell AOM (54).

#### *Revisjon av retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten*

De første retningslinjene for behandling med antibakterielle midler for primærhelsetjenesten utgitt i 2000 (43), ble revidert i oktober 2008 (44), deretter i november 2012 (45) og senere i 2014-2015 (55). Den største forskjellen mellom utgavene i 2000 og 2008 var strengere indikasjon for behandling av luftveisinfeksjon, og sjeldnere anbefaling om bruk av amoxicillin, både ved luftveisinfeksjoner og urinveisinfeksjoner (44). FMP var førstevalg for typiske luftveisinfeksjoner i retningslinjer fra 2000, 2008, 2012 og 2014-15. De seneste årene har det blitt økt fokus på å redusere bruk av bredspektrede midler og midler som ansees som mer resistensdrivende (8).

En viktig endring mellom 2008 og 2012 var at sistnevnte utgave for første gang inkluderte et eget kapittel for behandling av barn. Fra 2012 har retningslinjene også vært tilgjengelige elektronisk format (56).

#### *Nasjonal strategi og handlingsplan mot antibiotikaresistens*

Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten (8), publisert desember 2015, er en oppfølging av nasjonal strategi (7) utgitt juni samme år. Noen av de helsespesifikke målene fra strategien er å redusere befolkningens antibiotikabruk ved utgangen av 2020 med 30% målt i DID sammenlignet med 2012. Samtidig er det også ønskelig å redusere forskriving av antibiotika for luftveisinfeksjoner med 20%, og gjennomsnittlig forskriving av antibiotika til 250 resepter per 1000 innbygger per år.

## **1.5 Metoder for å undersøke endring i legemiddelbruk**

Avbrutte tidsserier (ITS) er et sterkt kvasiekperimentelt studiedesign, som kan brukes for å evaluere effekten av en eller flere intervensjoner, implementert på definert tidspunkt. Individdata blir aggregert i hvert målepunkt, og tidsserien krever sekvensielle målinger med jevne mellomrom. Disse deles videre inn i to eller flere segment, definert ved punktet hvor man forventer en endring som følge av intervensjonen. Utfall kan være antall, proporsjoner, gjennomsnitt eller rater (57). Ved bruk av ITS bør man foreslå en hypotese for hvordan

intervensjon vil påvirke utfallet, enten ved en endring i trend, endring i nivå eller en kombinasjon av disse (58).

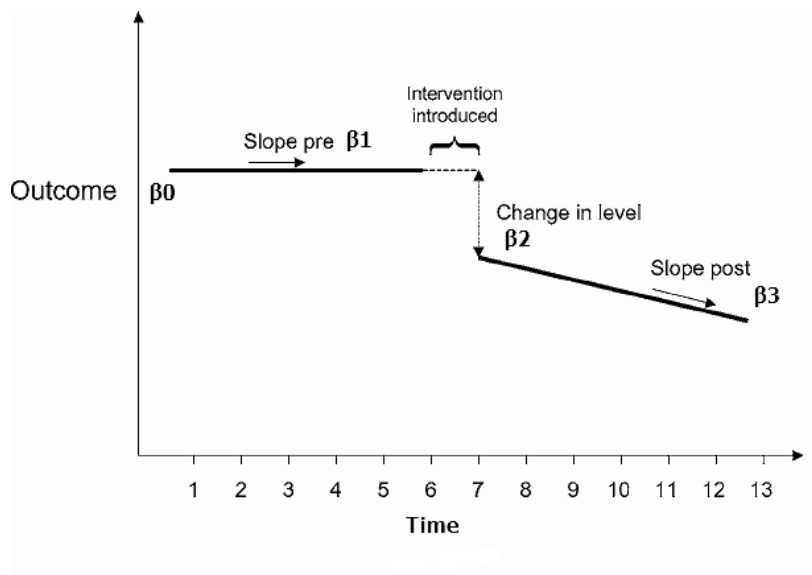
Kilder oppgir at det regnes som tilstrekkelig med 8-12 datapunkter før og etter en intervensjon for ITS-analyser (57,59). Tilstrekkelig antall observasjoner, minimum 100 per datapunkt, er også ønskelig (57). Dersom man må ta hensyn til autokorrelasjon og sesongvariasjoner, kreves flere datapunkter (60).

Formel 1: Interrupted time series (ITS)- regresjonsmodellen

$$\hat{Y}_t = \beta_0 + \beta_1 \text{tid}_t + \beta_2 \text{intervensjon}_t + \beta_3 \text{tid etter intervensjon}_t + e_t$$

I Formel 1 beskriver  $\beta_0$  skjæringspunkt eller konstant,  $\beta_1$  trend før intervensjon,  $\beta_2$  endring i nivå ved intervensjonspunkt, som er forskjellen mellom observert nivå ved intervensjonspunkt, og det predikerte nivået fra preintervensjonstrend,  $\beta_3$  endring mellom pre- og postintervensjonstrenden og  $e_t$  errorbegrepet, som representerer tilfeldig variasjon ikke forklart i modellen. Flere termer inkluderes ved multiple intervensjonspunkt.

Et eksempel på ITS er presentert i Figur 1. 2.



Figur 1. 2: Eksempel på en avbrutt tidsserie (ITS).  $\beta_0$  er skjæringspunktet ved y-aksen,  $\beta_1$  er preintervensjonstrend,  $\beta_2$  er endring i nivå og  $\beta_3$  er forskjellen mellom pre- og posttrenden. Figuren er basert på figur 1 fra «Interrupted time series (ITS) analyses. EPOC resource for review authors, 2017» (60)

## 2 Formål

Formålet med denne studien er å undersøke utleveringer av systemiske antibakterielle midler til barn 0-3 år i Norge i perioden 2004-17. De primære målene er å undersøke om det er en assosiasjon mellom fødselssesong og alder ved første utlevering av en resept på antibakterielle midler, og om tid til første utlevering predikerer antall utleveringer før fylte tre år.

De sekundære målene er å undersøke om det er en assosiasjon mellom ulike intervensjoner i perioden og utleveringsrate til denne aldersgruppa. Videre ønsket vi å kartlegge endring over perioden i kjønns- og aldersspesifikk periodeprevalens og utleveringsrate, forskjeller i utleveringsrater for to utvalgte år mellom fylker, og å beskrive endringer i terapiprofil.



## 3 Materiale og metode

### 3.1 Datamateriale

Data på utleveringer av systemiske antibakterielle midler til den aktuelle aldersgruppa er hentet fra NorPD. NorPD inneholder informasjon om rekvirent, legemiddelbrukeren og legemiddel. En detaljert beskrivelse av NorPD er gitt av Furu (61). NorPD fanger 82% av utleveringer av antibakterielle midler til human bruk (4).

Tall på alder- og kjønns spesifikk befolkning er hentet fra statistisk sentralbyrå (SSB) (62).

Følgende variabler fra NorPD er brukt: pasientkjønn, bostedsfylke, fødselsår, fødselsmåned, pasientløpenummer, utleveringsdato på resept, forskrivers kjønn og fødselsår, kategori (normal-, blåresept, §4 og annen refusjon), ATC-kode på femte nivå. Komplette variabeliste fra NorPD kan sees i vedlegg 8.1.

### 3.2 Metode

#### 3.2.1 Studiedesign

Databasen består av retrospektive longitudinelle data og omfatter komplette utleveringsdata for studiepopulasjonen. I oppgaven varierer studiedesign med analysemetode. Deskriptive analyser er gjort i et tverrsnittsperspektiv, analytiske regresjonsanalyser i et kohortperspektiv og ITS-analyser regnes som et kvasiekperimentelt studiedesign.

#### 3.2.2 Studiepopulasjon

##### *Inklusjonskriterier*

Uttrekket fra NorPD omfatter alle barn født i 2004-2014 som har fått utlevert minst én resept i årene 2004-2017 på antibakterielle midler i fødselsår og/eller påfølgende tre år. Uttrekket inkluderte data på alle utleverte resepter i perioden, både med og uten gyldig pseudonymt fødselsnummer.

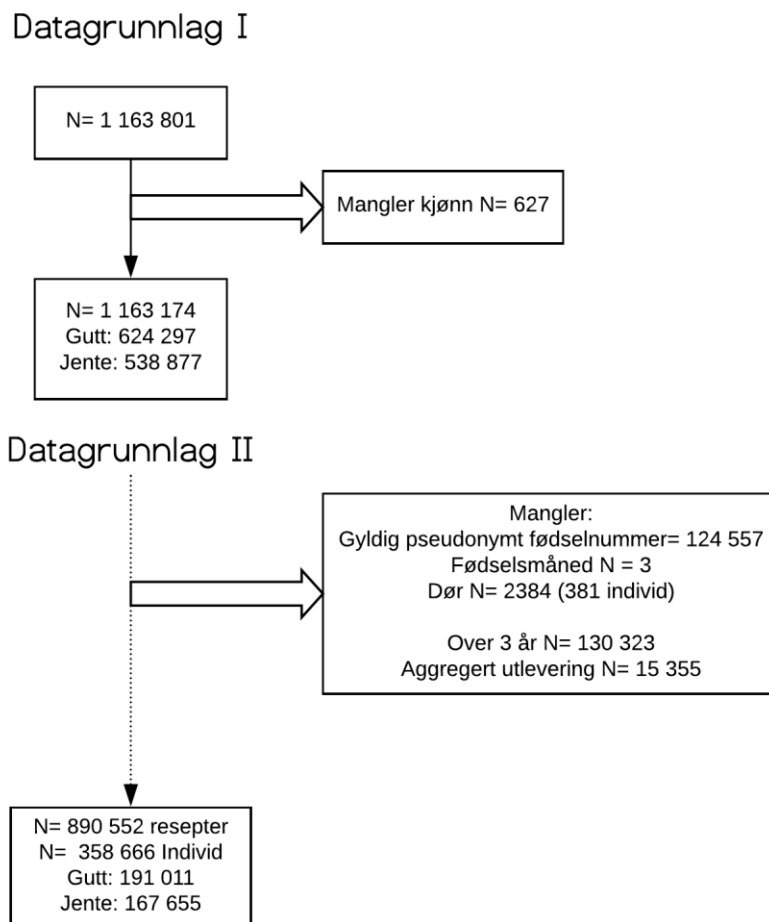
Datamaterialet er inndelt i to hovedgrupper. Det første, datagrunnlag I, består av det komplette datamaterialet både med og uten gyldig pseudonymt fødselsnummer. Datagrunnlag II består av de med gyldig pseudonymt fødselsnummer, kalt individdata, hvor barnet følges frem til fylte tre år. Grupperingen er gjort med hensyn til hvilke analyser som skal gjøres.

### *Eksklusjonskriterier og aggregering*

I datagrunnlag I er det gjort eksklusjon for manglende informasjon om kjønn.

I datagrunnlag II er det gjort eksklusjon dersom utlevering mangler gyldig pseudonymt fødselsnummer, mangler informasjon om fødselsmåned, dør mellom inklusjon og utgangen av januar 2019 eller alder ved reseptutlevering var tre år. I tillegg ble det gjort en aggregering av utleveringer til individ på samme dato og samme ATC-kode (femte nivå). Disse ble slått sammen til en.

Dette er oppsummert i Figur 3. 1.



*Figur 3. 1: Flytskjema for inklusjon og eksklusjon i perioden 2004-2017. Datagrunnlag I: komplett datamateriale. Datagrunnlag II: individ datamateriale.*



### 3.2.3 Variabler og definisjoner

#### *Utleveringsår*

Utleveringsperioden er fra 2004-2017. Til noen deskriptive analyser og beregninger er det valgt å kun presentere tall for utleveringsperioden 2007-2014. Dette gjelder også sammenligning mellom år, fordi det kun er disse årene som har direkte sammenlignbar alderssammensetning for studiepopulasjonen.

#### *Pasientløpenummer*

Gyldige pasientløpenummer er basert på unike pseudonyme fødselsnummer. Disse gir anledning til å følge individet over tid. Utleveringer registrert med unike pseudonyme fødselsnummer refereres til som utleveringer med «ID-nøkkel». Ett uttrekk er gjort for reseptekspederinger med ID-nøkkel og danner utgangspunktet for individ-identifiserbare data, *Datagrunnlag II*.

#### *Alder*

Alder er definert på to ulike måter avhengig av hvilket datagrunnlag som brukes.

Den første definisjonen brukes for det komplette datamaterialet, *datagrunnlag I*. Dette inkluderer også utleveringer med fiktiv personidentifikasjon hvor fødselsmåned ikke er tilgjengelig. For disse ble alder kalkulert som utleveringsår minus fødselsår. Denne definisjonen er også brukt av andre (63) som har brukt NorPD-data, og som mangler informasjon om fødselsmåned. Dette ble gjort for alder i år (0-3) og refereres til som pseudoalder.

Den andre aldersdefinisjonen brukes hos de med ID-nøkkel, *datagrunnlag II*, hvor informasjon om fødselsmåned er tilgjengelig. Alder ble kalkulert ved å bruke utleveringsdato minus fiktiv fødselsdato. Dette ble gjort for alder i dager (0-1095), måneder (0-35) og år (0-2) og refereres til som alder.

#### *Fiktiv fødselsdato*

Fødselsdato er ikke tilgjengelig i NorPD. Fiktiv fødselsdato er beregnet som fødselsår, måned og den 15. i hver måneden. Denne datoen gir i gjennomsnitt minst feilmargin.

Noen få er født før den 15. og får samtidig utlevert et antibakterielt middel i respektive fødselsmåned og år med gyldig fødselsnummer før denne datoen. Disse får en negativ alder ved utlevering, og deres alder er rekodet til 8 dager (n=12).

### *Fødselssesong*

Fødselssesong er definert som vist i Tabell 3. 1.

Tabell 3. 1: Definisjon av fødselssesong

	<b>Fødselsmåned</b>	<b>Fødselssesong nr.</b>
<b>Vår</b>	Mars-mai	1
<b>Sommer</b>	Juni-august	2
<b>Høst</b>	September-november	3
<b>Vinter</b>	Desember-februar	4

### *Antibakterielle midler*

Alle utleveringer på antibakterielle midler til systemisk bruk (J01 og P01AB01) er inkludert i datamaterialet.

### *Utleveringer*

Antall utleveringer er brukt som mål på forbruk. Hos de med ID-nøkkel har vi summert hvert individs utleveringer. Videre har vi gruppert antall utleveringer fra 1 til >10, hvor de med >10 utleveringer før fylte tre år er aggregert til en gruppe.

### *Geografi*

Registrert bostedsfylke er variabelen brukt for analyse av geografisk variasjon og inkluderer kun dem med ID-nøkkel.

Noen utleveringer var registrert til fylke nr. 50 – Trøndelag (n=11). Siden dette fylket først eksisterte fra 2018 har vi endret ut i fra kommunenummer til gammelt fylkesnummer, Sør-Trøndelag (nr. 16) eller Nord-Trøndelag (nr. 17), der det var nødvendig.

### *Terapiprofil*

Vi har brukt ATC-kode på femte nivå for å beskrive terapiprofil.

### *Alder i vintersesongen*

Barna med ID nøkkel er allokert til intervaller avhengig av når fødselssesongkohortene opplever vintersesongen. Vinter som utleveringssesong defineres som desember – februar, og midten av denne, 15. januar, er valgt for å beregne barnas aldersintervall. Barn født på våren (mars – mai) vil derfor «oppleve» vinter fra 8-10 måneders alder. Barn født 15. mai vil være 8 måneder den 15. januar, og barn født 15. mars vil være 10 måneder 15. januar.

Alder i og antall opplevde vintersesonger er kartlagt da det trolig er av betydning for kumulativ sum av antall utleverte resepter (vedlegg 8.5).

#### *Justering av befolkningsdata*

Til beregning av utleveringsrater og periodeprevalens må antall utleveringer justeres i forhold til befolkningsgrunnlag, hvor befolkning i aktuelle alders- og kjønnsespesifikk gruppe brukes som nevner. Befolkning ved utgangen av året (per 01.01 påfølgende år) av det kalenderåret vi undersøker utgjør befolkningsgrunnlaget.

Justeringene er gjort på bakgrunn av datamaterialets uttrekk og hvordan alder er definert for komplett- og individ identifiserbare data, henholdsvis datagrunnlag I og II, og utgjør en approksimering for persontid eller «risikotid».

Datagrunnlag I, pseudoalder: Barn null år pseudoalder vil i snitt bidra til et halvt år «risikotid» i det første leveåret og aldersspesifikk befolkning er multiplisert med  $\frac{1}{2}$  i alle år for disse. Barna bidrar så til full risikotid hvert kalenderår i alderen 1-3 år og ingen ytterlig justering er foretatt. I 2015 er ingen barn lengre null år med definisjonen pseudoalder, 0-1 år i 2016 eller 0-2 år i 2017 og disse inkluderes heller ikke i nevneren.

Datagrunnlag II, alder: For null, ett og toåringer åringer i henholdsvis 2004, 2005 og 2006 er aldersspesifikk befolkning i nevneren multiplisert med  $\frac{1}{2}$  på bakgrunn av at de bidrar i snitt med et halvt års risikotid. I årene 2007-2014 er alderssammensetning i datamaterialet lik, og inneholder fulle års risikotid for alderen 0-2 år, ingen ytterlig justering er foretatt. Fra 2015 multipliseres også populasjon med  $\frac{1}{2}$  for null, ett og toåringer åringer i henholdsvis 2015, 2016 og 2017, for å ta hensyn til halvt år med risikotid.

### **3.3 Resultatpresentasjon**

#### **3.3.1 Deskriptivt**

##### *Datagrunnlag I:*

Alders- og kjønnsespesifikk utleveringsrate ble kalkulert årlig fra 2004 til 2017, definert som antall utleveringer per 1000 individer i befolkningen for aktuell kjønn- og aldersgruppe i et kalenderår.

For å beskrive terapiprofil ble substansspesifikk andel av alle utleveringer per år beregnet og presenteres for de tre hyppigst utleverte antibakterielle midlene, etter ATC-kode på femte nivå. Vi beskriver dette fordelt på kjønn, men ikke stratifisert på alder.

Videre har vi kartlagt månedlig utleveringsrate, definert som antall utlevering per 1000 individ per måned. Dette ble kalkulert årlig for perioden 2007-2014 uten ytterligere stratifiseringer. Vi har kalkulert en utleveringsrate-ratio mellom utleveringsraten i månedene januar, februar, desember og juni, juli, august definert som henholdsvis vinter og sommer.

#### *Datagrunnlag II:*

Alders- og kjønnsspesifikk prevalens ble kalkulert fra 2004 til 2017 som en ettårig periodeprevalens. Periodeprevalens defineres som andel av befolkning i aktuelle kjønn- og aldersgruppe som har fått minst én utlevering i løpet av ett kalender år, og beskriver hvor mange *brukere* vi har i befolkningen hvert år. Her kan kun de med ID-nøkkel inkluderes. I motsetning til utleveringsrate vil barn som får flere utleveringer i løpet av ett år, kun bidra inn i telleren en gang ved beregning av periodeprevalens.

Alders- og kjønnsspesifikk utleveringsrate ble kalkulert årlig fra 2004 til 2017 på samme måte som i datagrunnlag I, definert som antall utleveringer per 1000. Dette gjøres også i datagrunnlag II fordi definisjon av alder i komplett datamateriale og individdatamateriale, hvor fødselsmåned er tilgjengelig, er ulike.

Geografisk variasjon ble beregnet som en fylkesvis utleveringsrate per 1000 individer i befolkning for aktuell aldersgruppe og bostedsfylke, og er gjort for kalenderårene 2010 og 2014. Ingen ytterligere stratifisering ble presentert her.

For å illustrere sammenhengen mellom barns alder, fødsels- og utleveringssesong har vi plottet andel av alle utleveringer for alder 0-35 måneder, stratifisert på fødsels sesong der kumulativ utleveringsandel etter 35 måneder er 100%. Y-aksen viser hvor stor andel av barn som fikk utlevert antibakterielle midler ved en gitt alder i måneder. Hvert individ kan ha flere utleveringer i løpet av observasjonsperioden.

### 3.3.2 Analytisk

#### *Multipel lineær regresjonsanalyse*

Datagrunnlag II var utgangspunkt for regresjonsanalysen. Vi gjorde et uttrekk for barn født i perioden 2008-2014. Barn som hadde fått mer enn ti utleveringer før fylte tre år ble ekskludert.

Før regresjonsanalysen ble gjennomført ble det kartlagt antall dager ved første utlevering stratifisert på fødselssesong, beskrevet som gjennomsnitt, median, første og tredje kvartil, samt variasjonsbredde.

Videre var det ønskelig å undersøke assosiasjon mellom tid til første utlevering av antibakterielle midler og fødselssesong i en multipel lineær regresjonsanalyse, justert for andre reseptregistervariabler.

Variabler som inngår i regresjonsanalysen baseres på gjennomgang av litteratur og tilgjengelige data. Directed Acyclic Graphs (DAG)-modell ble brukt for å visualisere den kausale strukturen i modellen. DAG-modellen ble laget i internettversjonen av programmet DAGitty versjon 2.3. (<http://www.dagitty.net/>). Modellen kan sees i vedlegg 8.4.

Alder ved første utlevering var utfall i regresjonsanalysen, en kontinuerlig variabel mellom 0-1095 dager. I tillegg til fødselssesong ble pasientkjønn, geografi og fødselsår inkludert som kovariater i modellen. Geografi var representert som to dummy variabler. En for topp tre «lavutleveringsrate- fylker» og en for topp tre «høyutleveringsrate-fylker» i 2014. Lavutleveringsrate-fylker var Finnmark, Troms og Telemark. Høyutleveringsrate-fylker var Nord-Trøndelag, Akershus og Vestfold. De gjenværende fylkene var referanse og omfatter Østfold, Oslo, Hedmark, Oppland, Buskerud, Aust-Agder, Vest-Agder, Rogaland, Hordaland, Sogn og Fjordane, Møre og Romsdal, Sør-Trøndelag og Nordland. Disse vil videre henvises til med fylkesnummer, henholdsvis 1, 3-6, 9-12, 14-16, 18.

Referansekategorien i regresjonsmodellen representerer: fødselssesong høst, fødselsår 2008, jente og gjenværende fylker.

Variablene inkludert ble alle brukt som kategoriske variabler. Dette måtte gjøres fordi ingen variabler oppfylte forutsetning om linearitet mellom utfall og uavhengig variabel. Alle kategoriske variabler ble kodet som 0 eller 1, for å kunne bruke skjæringspunktet i modellen til å representere en nullmodell, eller referansekategorien.

Forutsetninger og metode for regresjonsanalysen ble gjennomgått som anbefalt fra Leard statistics (64) og er gjennomført i SPSS. Dette inkluderer antagelser av normalfordeling for residualer, undersøkt gjennom P-P plott og tilhørende histogram, Durbin-Watson test for uavhengighet i residualer, homoskedastisitet undersøkt gjennom spredningsplott av ustandardiserte predikerte verdier mot residualer, identifisering av ekstrempunkt og multikolinearitet.

Justerte regresjonskoeffisienter med tilhørende 95% KI og p-verdi ble presentert for de inkluderte variablene i regresjonsmodellen.

#### *Poisson regresjon*

For å undersøke assosiasjon mellom antall utleveringer før fylte tre år, og alder ved første utlevering av antibakterielle midler ble det brukt en Poisson regresjonsanalyse.

Studiepopulasjonen fra multippel lineær regresjonsanalysen ble brukt som utgangspunkt for Poisson regresjonsanalysen. Poisson distribusjon som er en forutsetning for metoden, kan brukes dersom det er rimelig å anta at utfall er tilfeldige og uavhengige av hverandre. Distribusjon kan brukes om man tar hensyn til eventuelle clusteringeffekter (65). Vi løste dette ved at hvis et individ hadde fått en ny utlevering innen de første fire dagene siden den første, ble det trukket fra totalsummen av utleveringer til individet. Denne justeringen ble gjort for alle utleveringer, en til ti.

Antall utleverte resepter før fylte tre år var en tellevariabel mellom 1-10. Valg av kovariater fulgte samme strategi som for multippel lineær regresjon. Den endelige modellen inkluderte antall utleverte resepter som utfall og pasientkjønn, fødselsesong, fødselsår, alder i måneder ved første utlevering og geografi (slik som i multippel lineær regresjon) som kovariater. Alder i måneder ved første utlevering ble inkludert som en kontinuerlig variabel mens de andre ble inkludert som kategoriske variabler.

Metoden for regresjonsanalysen er gjennomført basert på eksempel og beskrivelse fra *UCLA – Institute for digital research & education* (66) og er gjennomført i Stata.

Distribusjon av tellevariabel ble videre undersøkt gjennom å gjøre en negativ binomial regresjonsanalyse med tilhørende likelihood-ratio (LR) test for alfa, for å si om en negativ binomial regresjon var mer passende enn en enkel Poisson regresjonsanalyse.

Insidens rate ratio (IRR) med tilhørende 95% KI og p-verdier ble presentert for de inkluderte variablene i regresjonsmodellen. Margins ble gjort for alle kategoriske variabler, og for intervaller på 5 enheter for kontinuerlig variabel (som i dette tilfelle kun var alder i måneder ved første utlevering). Margins representerer en predikert telleverdi av utfallet for alle nivå av en grupperingsvariabel, når alle andre kovariater i modellen holdes ved gjennomsnittsverdi. P-verdier er ikke oppgitt for margins, da det kun sier noe om utfallsvariabelen er signifikant forskjellig fra null. Utfallet vil aldri være null i analysen.

#### *Avbrutte tidsserier (ITS)*

ITS-analyser ble gjennomført i to ulike tidsrekker for å undersøke effekten av ulike intervensjoner, som sett i Figur 1. 1, på utlevering av antibakterielle midler. De utvalgte intervensjonene var PKV13 og reviderte retningslinjer (2012) i den første tidsrekken. Vi antar at denne revisjonen av retningslinjer potensielt kan ha størst betydning for utfallet, siden det for første gang inkluderte et eget kapittel for behandling av barn. Andre tidsrekke inkluderte intervensjonene nasjonal strategi- og handlingsplan mot antibiotikaresistens. Intervensjonene i samme tidsrekke ble plottet i samme ITS-analyse.

*Datagrunnlag 1* var utgangspunktet for uttrekkene til ITS-analysene. Utfallsvariabel var antall utleverte resepter og regresjonen ble gjennomført med månedlige tall. Utfallsvariabelen er videre befolkningsjustert og rapporteres som antall utleveringer per 1000 individ per tidsenhet (måned).

ITS er gjennomført i Stata som beskrevet av Linden (67) for enkelgruppesammenligninger. ITS analysen baserer seg på minste kvadraters metode, framfor regresjonsmodeller basert på Autoregressive Integrated Moving-Average (ARIMA). Førstnevnte beskrives som mer fleksibel og anvendelig, samt at analysen genererer standardfeil som kan håndtere autokorrelasjon og mulig heteroskedastisitet.

En foreløpig analyse for å undersøke strukturen i tidsserien viste tydelige sesongvariasjoner. Måned ble derfor inkludert som kategorisk uavhengig variabel i alle ITS-analyser. For å sikre at modellen tar tilstrekkelig hensyn til autokorrelasjon ble «actest» i Stata brukt hvor det genereres en Cumby-Huizinga test for autokorrelasjon. «Lag» spesifikasjon i modellen ble brukt for å ta hensyn til signifikant autokorrelasjon.

Den første tidsrekken omfattet å kartlegge om PKV13 (2011) og reviderte retningslinjer (2012) hadde hatt en målbar effekt på utfallet. Vi brukte utleveringer per måned for perioden januar 2009 til desember 2014 som datagrunnlag for analysen. Perioden ble valgt på bakgrunn av at studiepopulasjonen har samme alderssammensetning og at vaksinasjonsdekning for PKV (ikke stratifisert på serotype) var tilnærmet like høy i alle år (68). Intervensjonspunkt er satt til måned for implementering eller publisering, se Tabell 3. 2.

Den andre tidsrekken omfattet å kartlegge om nasjonal strategi- og handlingsplan mot antibiotikaresistens (2015) hadde hatt en målbar effekt på utfallet. De to intervensjonene ble publisert sent med hensyn til uttrekket av datamaterialet i denne studien. For å kunne evaluere effekten av disse intervensjonene ble det trukket ut utleveringer hos barn to- og treårs *pseudoalder* i perioden januar 2013- desember 2016 (samme alderssammensetning i studiepopulasjon). Intervensjonspunkt er satt til måned for publisering, se Tabell 3. 2.

I tidsrekke 2 ble en sensitivitetsanalyse gjort ved å kun bruke et intervensjonspunkt ved publisering av handlingsplan. Dette ble gjort fordi handlingsplan inneholder de spesifikke tiltakene som skulle settes i verk for å nå målene i nasjonal strategi. Samtidig er det få datapunkter mellom intervensjonene og hensikt og målgruppe er til dels de samme.

Tabell 3. 2: Intervensjonssegmenter til ITS-analyse av datamaterialet. Preintervensjonsperioden for intervensjon nummer to består av perioden mellom intervensjon en og to, og estimatene er også relative til dette tidssegmentet.

	<b>Preintervensjon</b>	<b>Intervensjon</b>	<b>Postintervensjon</b>
<b>Tidsrekke 1</b>			
PKV13 <sup>a</sup>	Jan. 09 – Apr. 11	Apr. 2011	Apr. 11 – Nov. 12
Reviderte retningslinjer <sup>a</sup>	Apr. 11 – Nov. 12	Nov. 2012	Nov. 12 – Des. 14
<b>Tidsrekke 2</b>			
Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens <sup>b</sup>	Jan. 13 – Jun. 15	Jun. 2015	Jun. 15 – Des. 15
Handlingsplan mot antibiotikaresistens <sup>b</sup>	Jun. 15 – Des. 15	Des. 2015	Des. 15 – Des. 16

PKV: 13-valent pneumokokk konjugatvaksine. a; 0-3 år pseudoalder, utleveringer i 2009-14.  
b; 2-3 år pseudoalder, utleveringer i 2013-16.

Estimater for intervensjonen ble presentert som skjæringspunkt, preintervensjonstrend, trendendring ved første intervensjon relativ til pre-intervensjonssegmentet, og trendendring ved andre intervensjon relativ til første intervensjonssegment (ikke preintervensjonssegment). Nivåendring ved intervensjonspunkt ble ikke presentert i resultat men er gjengitt i vedlegg 8.6.



Alle estimater presenteres med 95% KI og p-verdi. Summen av estimatene for pre- og postintervensjonstrend utgjør stigningstall for den lineære trenden.

Hypotesen og primærutfall for analysene er en endring i trend av utleveringsrate, og vi forventer ikke at intervensjonene forårsaker en umiddelbar endring i nivå.

For alle analytiske resultat er P-verdier  $< 0,05$  er ansett som statistisk signifikant.

### **3.3.3 Programvare for databehandling**

Følgende programvare er brukt:

- IBM SPSS Statistics 25
- StataCorp. Stata statistical software: Release 15
- Microsoft Excel 2016
- Microsoft Word 2016
- Endnote X9.1.
- DAGitty versjon 2.3.

### **3.4 Etikk**

Prosjektet er godkjent til å være innenfor formålet til Reseptregisteret og er godkjent etter reseptregisterforskriftens §5-2 jf. §1-3. Det er gitt dispensasjon fra taushetsplikten fra REK, jf. Helseforskningsloven §35 og dokumentert lovlig grunnlag for behandling av personopplysninger for Personvernforordningen (GDPR) artikkel 6 nr.1 e og artikkel 9 nr. 2 j.



## 4 Resultat

### 4.1 Deskriptive fremstillinger

#### 4.1.1 Komplette datamateriale

##### *Datagrunnlag I*

NorPD har levert data for alle utleveringer av systemiske antibakterielle midler fra apotek i perioden 2004-2017 til barn født 2004-2014. I perioden var det utlevert 1 163 174 resepter hvorav 624 297 (53,7%) til gutter. For utleveringer er fordeling etter *pseudoalder*, kjønn og ID-status vist i Tabell 4. 1.

Tabell 4. 1: Total antall utleveringer av systemiske antibakterielle midler etter kjønn, ID<sup>+</sup>/ID<sup>-</sup> og pseudoalder.

Pseudoalder	Gutt		Jente		Mangler kjønn	
	ID <sup>+</sup>	ID <sup>-</sup>	ID <sup>+</sup>	ID <sup>-</sup>	ID <sup>+</sup>	ID <sup>-</sup>
0	27 409	10 282	19 165	8 848	-	76
1	179 425	27 188	139 928	25 448	-	168
2	205 098	15 517	173 978	17 431	-	197
3	150 686	8 692	142 928	11 149	-	186
Totalt	562 618	61 679	475 999	62 878	-	627

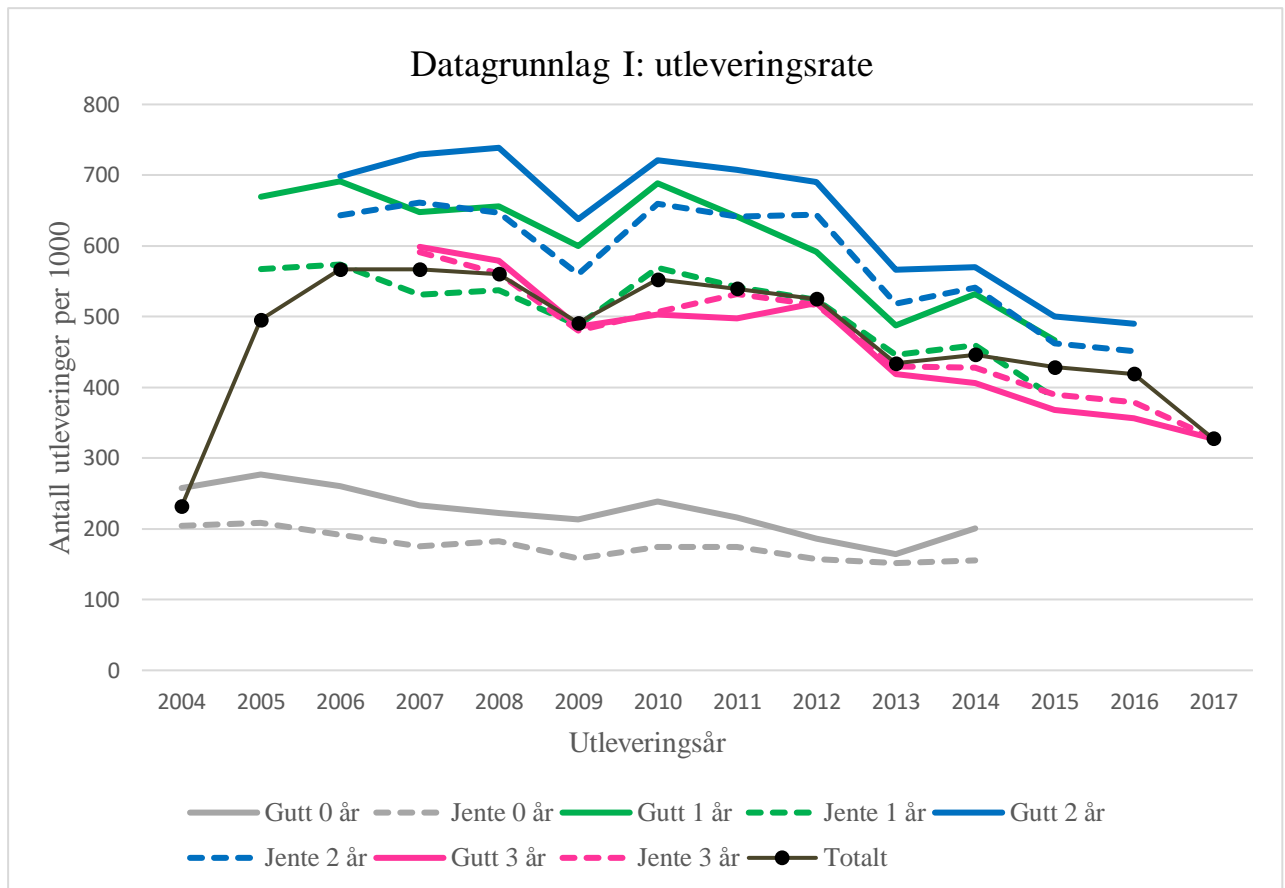
Pseudoalder: Utleveringsår – Fødselsår. ID<sup>+</sup>: Har ID-nøkkel, ID<sup>-</sup>: Mangler ID.

Gruppen med ID-nøkkel (ID<sup>+</sup>) var gjennomgående eldre enn de uten ID-nøkkel. Av de som mangler ID (ID<sup>-</sup>) utgjør nullåringer ca. 15 % av aldersgruppen, mens ettåringer utgjør over 40%. Hos ID<sup>+</sup> representerer nullåringer 4,5% av utleveringene og ettåringer om lag en tredjedel. Det var en høyere prosentandel jenter som manglet ID ved utlevering enn gutter. Totalt manglet 11,7% av jenters utleveringer ID-nøkkel, mens tilsvarende for gutter var 9,9%.

I 2006 manglet mer enn halvparten av utleveringene til nullåringer ID-nøkkel, og tilsvarende i 2007 manglet 46% for nullåringer og 45 % for ettåringer. Dette var de to årene og de to aldersspesifikke gruppene med høyest andel manglende ID-nøkkel i hele datamaterialet. Andel ekspederinger uten ID-nøkkel er redusert over perioden. Problemet med utleveringer uten ID-nøkkel avtar også med økende alder. En tabell tilhørende datasettet viser disse resultatene, antall og andel registreringer uten gyldig ID for barn 0-3 år i perioden 2004-2017, se vedlegg 8.2.

Alle aldersspesifikke utleveringsrater i datagrunnlag I refererer til pseudoalder, se metode. Utleveringsraten varierer med aldersgruppe for både jenter og gutter. Gutter to år hadde den høyeste utleveringsraten per 1000 individer, etterfulgt av vekslende mellom jente to år og gutt ett år. Utleveringsrate per 1000 var høyere hos gutter enn jenter ved 0-2 års alder. Det var mindre kjønnsforskjeller hos treåringer. Utleveringsraten har falt i samme takt for de inkluderte aldersgruppene. Det var minst endring for aldersgruppen på null år, som har vært stabil i perioden 2004-2014. Utleveringsraten for hele aldersgruppen var stabil i 2006-2012 med unntak av et dropp i 2009. Etter 2012 har utleveringsraten falt sammenlignet med tidsperioden før. Utleveringsratenes endring over tid kan sees i Figur 4. 1.

Den høyeste utleveringsraten totalt var i 2006 og 2007 med en rate på 567 per 1000 i begge årene. Det var ikke ett enkelt år som hadde høyest utleveringsrate for begge kjønn- og alle aldersgrupper. Den enkelte høyeste utleveringsraten var for gutter to år i 2008 med 739 utleveringer per 1000. Lavest utleveringsrate hadde jenter null år i 2014, med en rate på 156 per 1000. Spesifikke tall for utleveringsrater kan sees i Tabell 4. 2.



Figur 4. 1: Pseudoalder- og kjønnsspesifikk utleveringsrate per 1000 på systemiske antibakterielle midler, per kalenderår i perioden 2004-17 (datagrunnlag I).

Tabell 4. 2: Pseudoalders- og kjønnsspesifikk utleveringsrate per 1000, per kalenderår i perioden 2004-2014. N= Total antall utleveringer av systemiske antibakterielle midler i kalenderår.

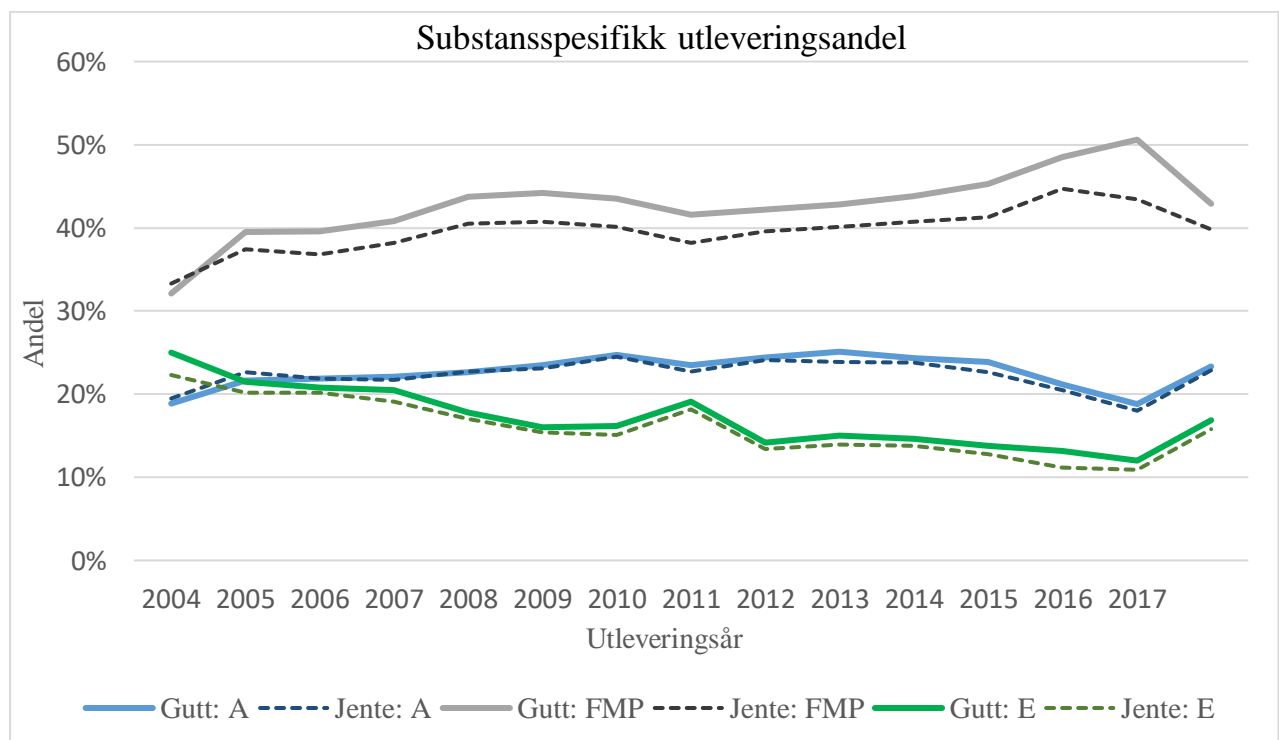
		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
		N= 6 618	N= 42 718	N= 82 371	N= 116 744	N= 117 089	N= 104 834	N= 119 828	N= 118 287	N= 115 302	N= 94 318	N= 95 760	N= 78 462	N= 50 874	N= 19 969	
0	Gutt	257,9	276,9	260,8	233,0	222,2	213,0	238,9	216,1	186,4	164,3	200,7				
	Jente	204,5	208,5	191,9	175,5	182,6	158,3	174,0	174,8	157,5	151,6	155,5				
1	Gutt		669,6	691,3	647,9	656,1	600,2	688,9	641,2	591,9	487,5	531,5	466,7			
	Jente		567,1	573,7	530,8	537,2	488,0	568,6	541,8	523,9	446,1	459,5	385,4			
2	Gutt			698,9	729,3	738,7	637,6	721,3	707,3	690,1	566,7	569,9	500,6	490,0		
	Jente			643,5	661,2	646,7	559,8	659,6	641,6	644,5	518,3	540,9	462,5	451,2		
3	Gutt				598,7	578,6	486,2	503,4	497,2	519,4	418,9	406,5	368,2	356,6	327,5	
	Jente				591,1	560,7	480,0	507,0	531,7	516,9	429,6	427,8	389,8	378,6	328,2	
Totalt	Gutt	257,9	539,8	607,2	597,7	594,8	521,9	582,6	560,3	543,0	446,1	460,1	444,2	423,4	327,5	
	Jente	204,5	448,7	524,7	534,6	524,2	458,2	521,1	517,4	506,3	421,4	431,9	412,5	414,7	328,2	
	Totalt	231,9	495,3	566,9	566,9	560,4	490,9	552,7	539,4	525,1	434,1	446,3	428,7	419,1	327,8	

Populasjonen er født i tidsperioden 2004-2014.

### Terapiprofil og substansspesifikk utleveringsandel av alle utleveringer

Forholdet mellom de tre substansene med høyest andel av alle utleveringer i perioden 2004-2017 endres over tid, se Figur 4. 2. FMP har hatt den høyeste andelen av utleveringer hos barn 0-3 år fra 2004-2017, samtidig som andelen har økt over perioden. Gutter fikk en høyere relativ andel FMP sammenlignet med jenter i alle år med unntak av 2004. Andelen for amoxicillin og erytromycin har gradvis falt de seneste årene. Jenter og gutter hadde ganske lik utleveringsandel for disse to substansene. Erytromycin utgjorde en større andel av utleveringer enn amoxicillin i 2004, men har siden 2006 vært lavere. I 2011 var det en topp for erytromycin, som utgjorde nesten en femtedel av utleveringer til både gutter og jenter dette året.

I 2004 utgjorde erytromycin og amoxicillin totalt 43% av alle utleveringer, mens andelen for FMP i samme år utgjorde 32,6 %. I 2017 utgjorde de to substansene totalt 29,8%, mens FMP utgjorde 47,1%. Nedgangen i amoxicillin og erytromycin utgjør totalt 13,2 prosentpoeng, samtidig som vi har en økning på 14,5 prosentpoeng for FMP. Absolutte og relative tall for utleveringer for de tre substansene hos hele studiepopulasjonen kan sees i Tabell 4. 3.



Figur 4. 2: Årlig substansspesifikk andel (%) av alle utleveringer på systemiske antibakterielle midler, stratifisert for kjønn i perioden 2004-2017. A: Amoxicillin, FMP: fenoksymetylpenicillin, E: erytromycin.

Tabell 4. 3: Årlig substansspesifikk antall og andel (%) av alle utleveringer på systemiske antibakterielle midler i perioden 2004-2017.

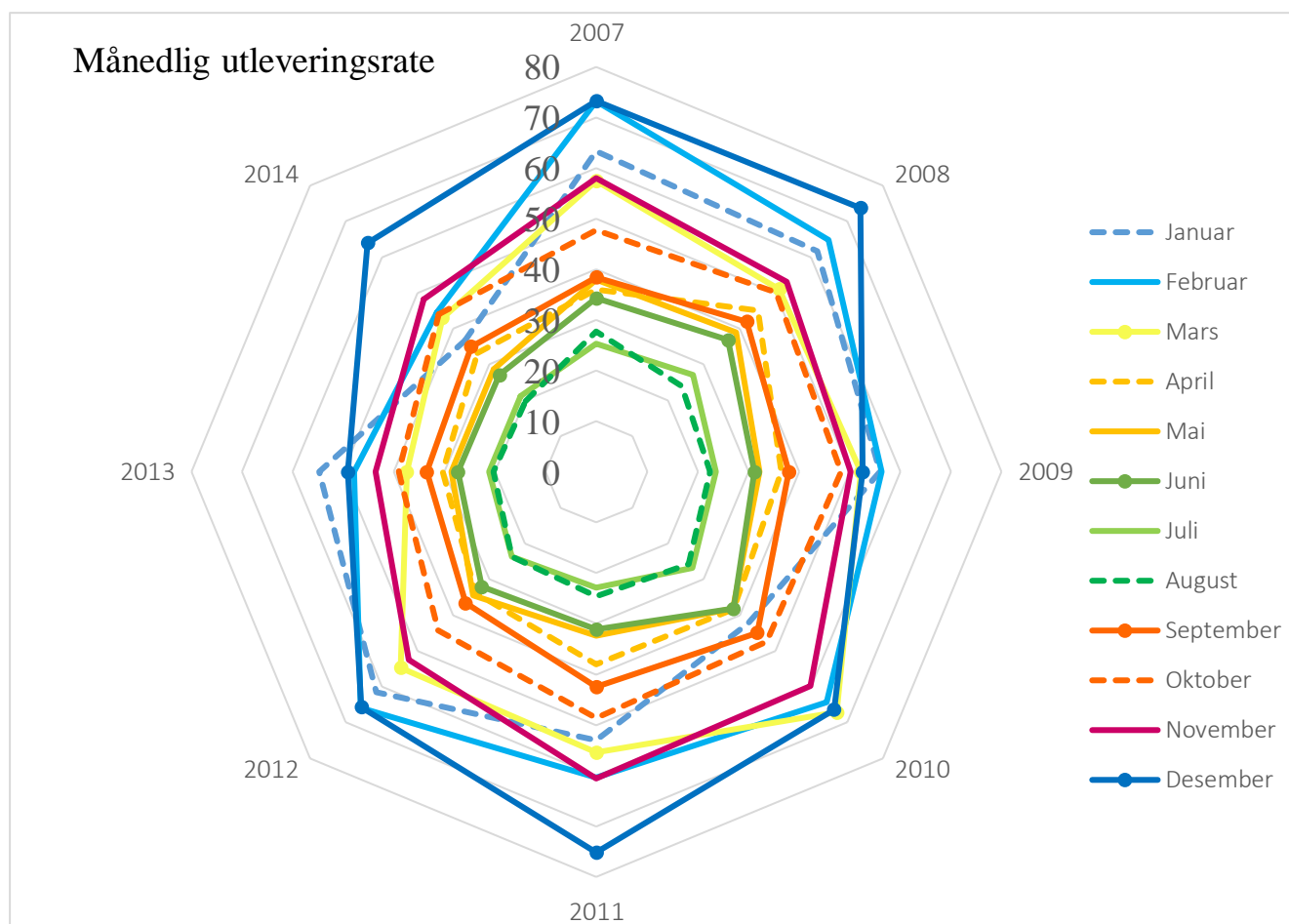
Utleveringsår	Substans		
	Amoxicillin Antall (%)	FMP Antall (%)	Erytromycin Antall (%)
2004	1 269 (19,2)	2 156 (32,6)	1 578 (23,8)
2005	9 409 (22,0)	16 480 (38,6)	8 942 (20,9)
2006	18 032 (21,9)	31 570 (38,3)	16 937 (20,6)
2007	25 603 (21,9)	46 228 (39,6)	23 204 (19,9)
2008	26 510 (22,6)	49 440 (42,2)	20 459 (17,5)
2009	24 468 (23,3)	44 675 (42,6)	16 530 (15,8)
2010	29 472 (24,6)	50 254 (41,9)	18 777 (15,7)
2011	27 358 (23,1)	47 348 (40,0)	22 063 (18,7)
2012	28 006 (24,3)	47 278 (41,0)	15 956 (13,8)
2013	23 130 (24,5)	39 157 (41,5)	13 628 (14,4)
2014	23 019 (24,0)	40 512 (42,3)	13 606 (14,2)
2015	18 278 (23,3)	34 079 (43,4)	10 468 (13,3)
2016	10 604 (20,8)	23 718 (46,6)	6 236 (12,3)
2017	3 672 (18,4)	9 412 (47,1)	2 285 (11,4)
<b>Totalt</b>	<b>268 830 (23,1)</b>	<b>482 307 (41,5)</b>	<b>190 669 (16,4)</b>

FMP: Fenoksymetylpenicillin

#### Sesongvariasjon

For å beskrive forskjell i utleveringsrate etter utleveringsmåned i ulike kalenderår, ble det laget et radarplott basert på datagrunnlag I, se Figur 4. 3. Hver sirkel i radarplottet markerer en økning på 10 utleveringer per 1000 fra foregående sirkel. Det varierte mellom kalenderår hvilken måned som hadde høyest utleveringsrate, men desember var måneden med høyest rate flest ganger i perioden. Januar og februar har også høy utleveringsrate i mange kalenderår. Utleveringsraten var lavest i juli og august for alle år. Høyest utleveringsrate var i desember 2008, med 74 utleveringer per 1000 individ, til sammenligning var den laveste utleveringsraten 20 per 1000 i august 2014. Utleveringsrate-ratio var i snitt 2,2 ganger så høy i vintermånedene sammenlignet med sommermånedene. Det var ikke en reduserende utleveringsrate-ratio i samsvar med økende kalenderår. En tabell for utleveringsrate per 1000 individer per måned for kalenderårene 2007-14 kan sees i vedlegg 8.3.



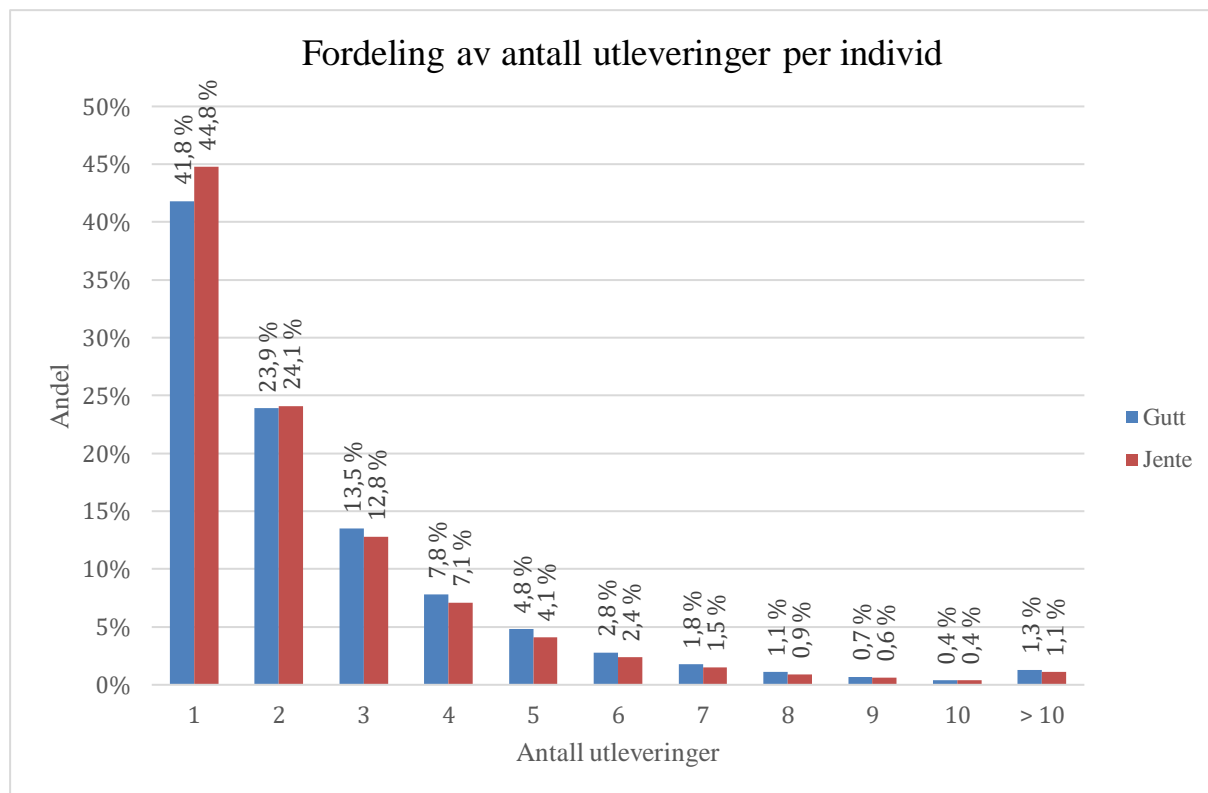


Figur 4. 3: Utleveringsrate per 1000 på systemiske antibakterielle midler, stratifisert på måned for hvert kalenderår i perioden 2007-2014. Hver sirkel markerer en økning på 10 utleveringer per 1000 fra foregående sirkel.

#### 4.1.2 Utleveringer med ID-nøkkel: Individdata

Dette datamateriale baserer seg på *datagrunnlag II*. Aldersspesifikke rater og periodeprevalenser er herfra referert til som alder (utleveringsdato – fiktiv fødselsdato) og ikke pseudoalder som for komplett datamateriale. Alle barna følges fra første gang de får en utlevering med ID-nøkkel og fram til tre års alder.

I perioden 2004-2017 ble det utlevert 890 552 resepter, fordelt på 358 666 individer, henholdsvis 191 011 gutter og 167 655 jenter som kunne følges med ID-nøkkel. Blant disse fikk ca. 45% og 42% av henholdsvis jenter og gutter kun én reseptutlevering før de fylte tre år. Det var også en høyere andel gutter som fikk mange utleveringer, se Figur 4. 4. Antall individ falt med økende antall utlevering frem til for > 10 utleveringer. Den aggregerte gruppen >10 utgjør et større antall individer enn de som fikk akkurat åtte, ni og ti utleveringer. Med økende antall utleveringer per individ økte også andel resepter registrert på blåresept (tall ikke vist).



Figur 4. 4: Andel individ med x antall utleveringer på systemiske antibakterielle midler, gruppert fra en til >10 før fylte tre år, stratifisert for kjønn.

Tilgang til informasjon om fødselsmåned tillot bruk av ulike definisjoner av alder hos barna i det komplette datamaterialet og individdata. Ettåringer hadde den høyeste utleveringsraten for både gutter og jenter, etterfulgt av to åringer. Gutter hadde høyere utleveringsrate enn jenter i alle aldersspesifikke grupper. Forskjellen mellom kjønn var minst ved to års alder.

Den høyeste utleveringsraten totalt sett var i 2010 med 502 per 1000. Ettåringer hadde i gitt år en utleveringsrate på 763 og 665 per 1000 for henholdsvis gutter og jenter. Antall utleverte resepter for barn 0-2 år har falt fra 502 i 2010 til 438 per 1000 i 2014, tilsvarende ca. 13% nedgang. Nedgangen er ytterligere redusert etter dette, men datamaterialet inneholder ikke lengre de yngste barna og har dermed en annen alderssammensetning. Det er verdt å merke seg året 2007 for utleveringsrate hos null åringer. Kun 118 utleveringer per 1000 hos gutter og 86 per 1000 for jenter i 2007 som til sammenligning med året før var mer enn en halvering. Utleveringsrater kan sees i Tabell 4. 4 og Figur 4. 5.

Alders- og kjønnsspesifikk periodeprevalens var høyest for ettåringer for både jenter og gutter. Periodeprevalensen var over 40% hos ettårige gutter i 2008, 2010, 2011 og 2012, siden var det

en nedgang frem til 2016, hvor periodeprevalensen hos ettårige gutter var på 35,6%. På det høyeste var ettårige jenters periodeprevalens over 38% i kalenderårene 2010 og 2012. Senere falt også denne til 32,6 % i 2016. Barn i to års alder hadde den nest høyeste aldersspesifikke periodeprevalensen, mens den var lavest ved null års alder, se Tabell 4. 5 og Figur 4. 6.

Gutter hadde en høyere periodeprevalens ved 0-1 års alder, mens denne var tilnærmet lik mellom kjønnene når barna var to år gamle. Gjennomsnittlig forskjell i periodeprevalens mellom kjønn var 3,6 prosentpoeng (null år), 4,3 prosentpoeng (ett år) og 0,9 prosentpoeng (to år).

Total periodeprevalens har vært stabil over tid i perioden 2007-2014(-15) (samme alderssammensetning), hvor nivået årlig lå på mellom 25,7% til 29,9 %.

Tabell 4. 4: Alders og kjønnsspesifikk utleveringsrate per 1000, per kalenderår i perioden 2004-2017. N= Antall utleveringer på systemiske antibakterielle midler i kalenderår.

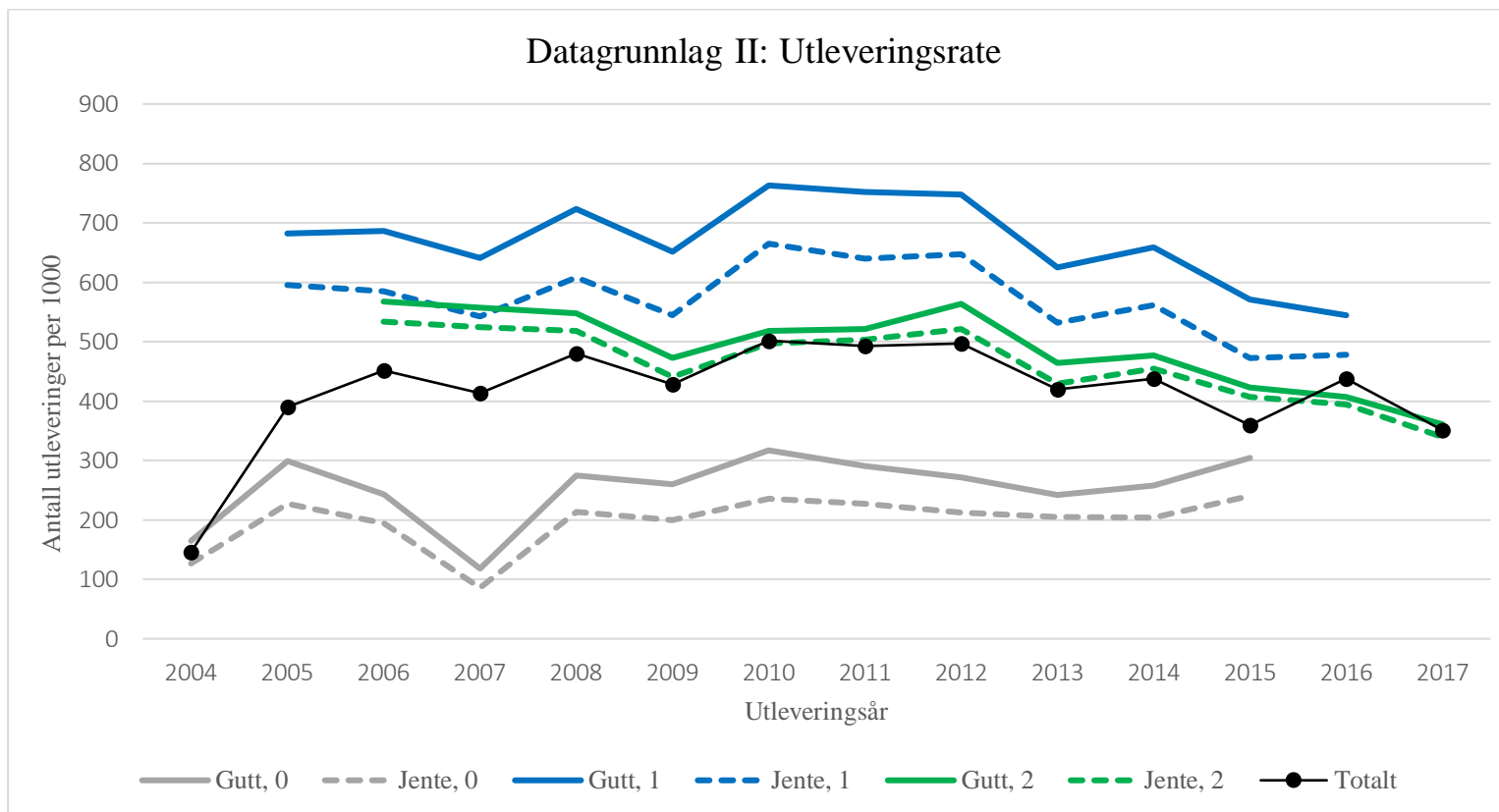
		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Alder</b>	<b>Kjønn</b>	N= 4 175	N= 33 521	N= 65 679	N= 72 915	N= 86 689	N= 78 748	N= 93 762	N= 91 921	N= 92 053	N= 76 705	N= 79 449	N= 64 658	N= 39 674	N= 10 603
0	Gutt	164,9	298,7	242,8	118,1	275,2	260,2	317,1	290,4	271,8	242,3	258,0	304,6		
	Jente	126,6	227,5	194,4	85,8	213,9	199,3	235,7	226,7	212,3	205,0	204,0	240,5		
1	Gutt		682,5	686,8	641,3	723,0	651,4	763,0	751,8	747,2	624,9	659,0	570,6	544,5	
	Jente		595,6	584,9	542,8	608,0	544,8	665,0	639,8	647,5	531,6	561,8	472,4	478,0	
2	Gutt			567,6	557,4	548,2	473,1	517,6	521,3	563,3	464,1	477,1	423,3	407,5	360,9
	Jente			533,7	524,0	517,7	441,0	497,4	502,9	521,2	429,2	454,8	407,2	394,8	339,7
Total	Gutt	164,9	427,7	483,7	439,6	513,6	461,0	534,4	523,3	529,4	446,4	465,1	382,9	454,1	360,9
	Jente	126,6	351,4	417,3	385,1	445,7	394,2	467,2	459,7	461,9	390,6	408,6	334,5	423,9	339,7
	Total	146,3	390,5	451,2	413,0	480,6	428,5	501,7	492,3	496,5	419,2	437,6	359,3	438,0	350,6

Populasjonen er født i tidsperioden 2004-2014.

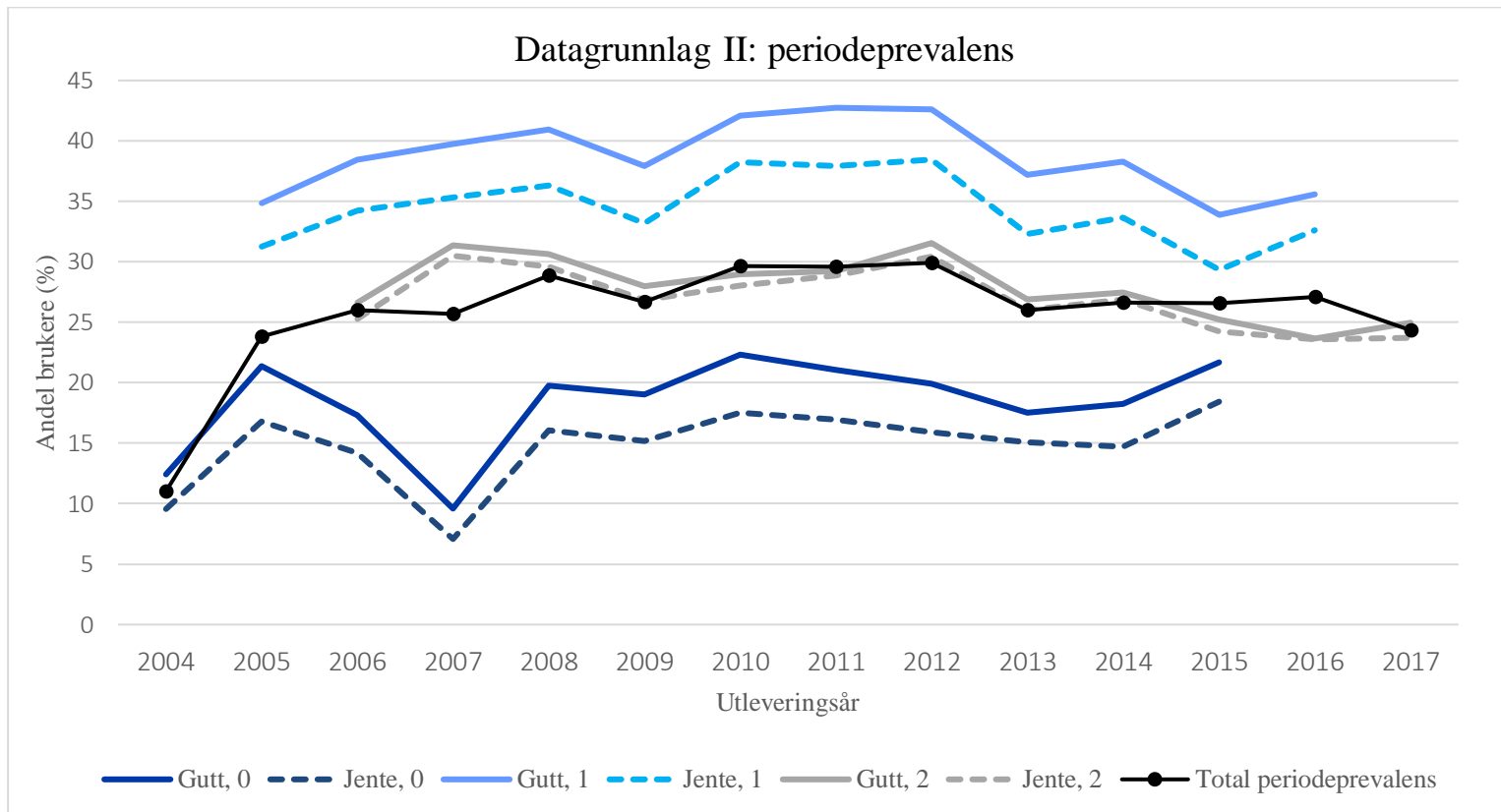
Tabell 4. 5: Alder og kjønnsspesifikk periodeprevalens (%), per kalenderår i perioden 2004-2017. N= Antall prevalente utleveringer på systemiske antibakterielle midler i kalenderår.

		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Alder</b>	<b>Kjønn</b>	N= 3 147	N= 20 471	N= 37 834	N= 45 341	N= 52 043	N= 49 063	N= 55 393	N= 55 300	N= 55 471	N= 47 543	N= 48 362	N= 39 966	N= 24 556	N= 7 368
0	Gutt	12,4	21,4	17,3	9,6	19,7	19,0	22,3	21,1	19,9	17,5	18,3	21,7		
	Jente	9,5	16,8	14,2	7,1	16,1	15,2	17,5	16,9	15,9	15,1	14,7	18,4		
1	Gutt		34,9	38,5	39,7	40,9	37,9	42,1	42,7	42,6	37,2	38,3	33,9	35,6	
	Jente		31,3	34,3	35,3	36,3	33,2	38,2	37,9	38,5	32,3	33,7	29,3	32,6	
2	Gutt			26,6	31,4	30,6	28,0	29,0	29,3	31,6	26,9	27,5	25,2	23,7	25,0
	Jente			25,3	30,5	29,6	26,8	28,0	28,9	30,4	26,0	26,9	24,2	23,6	23,7
Total	Gutt	12,4	25,9	27,5	26,9	30,3	28,3	31,2	31,1	31,4	27,3	28,0	28,0	27,6	25,0
	Jente	9,5	21,7	24,4	24,4	27,3	25,0	28,8	28,1	28,3	24,6	25,2	25,1	26,6	23,7
	Total	11,0	23,8	26,0	25,7	28,8	26,7	29,6	29,6	29,9	26,0	26,6	26,6	27,1	24,4

Populasjonen er født i tidsperioden 2004-2014.



Figur 4. 5: Alder- og kjønnsspesifikk utleveringsrate per 1000 på systemiske antibakterielle midler, per kalenderår i perioden 2004-2017, (datamateriale II).



Figur 4. 6: Alder- og kjønnsspesifikk periodeprevalens (%) på systemiske antibakterielle midler, per kalenderår i perioden 2004-2017 (datagrunnlag II).

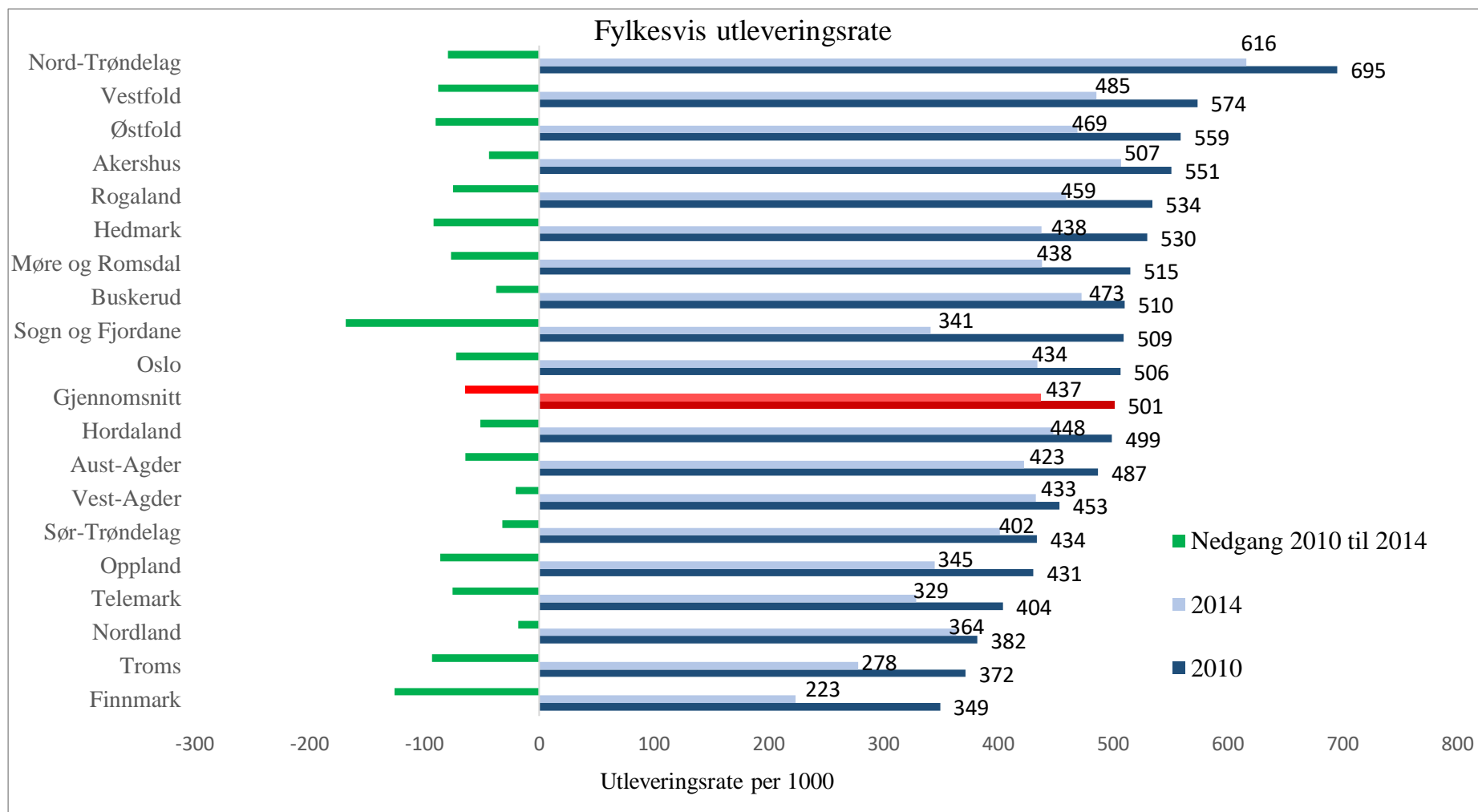
### *Geografisk variasjon*

For å undersøke om det var geografiske forskjeller, ble det regnet ut en fylkesvis utleveringsrate per 1000 individ i aldersgruppen 0-2 år. Vi sammenlignet utleveringsrater for 0-2 åringer fra toppåret 2010 med 2014, se Figur 4. 7 . Både i 2010 og 2014 hadde Nord-Trøndelag høyeste utleveringsrate med henholdsvis 695 per 1000 i 2010 og 616 i 2014.

Troms og Finnmark hadde lavest utleveringsrate i både 2010 og 2014. Nordland, hadde den tredje laveste utleveringsraten i 2010, men hadde mindre nedgang frem til 2014 sammenlignet med landsgjennomsnittet, og lå derfor på den sjette laveste utleveringsraten i 2014. I 2014 hadde Telemark tredje lavest utleveringsrate på 329, tett etterfulgt av Sogn og Fjordane med 341. Sogn og Fjordane hadde den største nedgangen i antall utleveringer per 1000 mellom 2010 og 2014 fra 509 til 341. Det var også en betydelig nedgang i antall utleveringer per 1000 i Finnmark, som allerede lå nederst i 2010.

Den gjennomsnittlige utleveringsraten i hele landet gikk fra 501 til 437 per 1000, tilsvarende 12,9 % nedgang.

I 2014 hadde fylket med høyest utleveringsrate, >2,7 ganger så høy utleveringsrate sammenlignet med fylket med lavest utleveringsrate. Forskjellen har økt i tidsperioden.



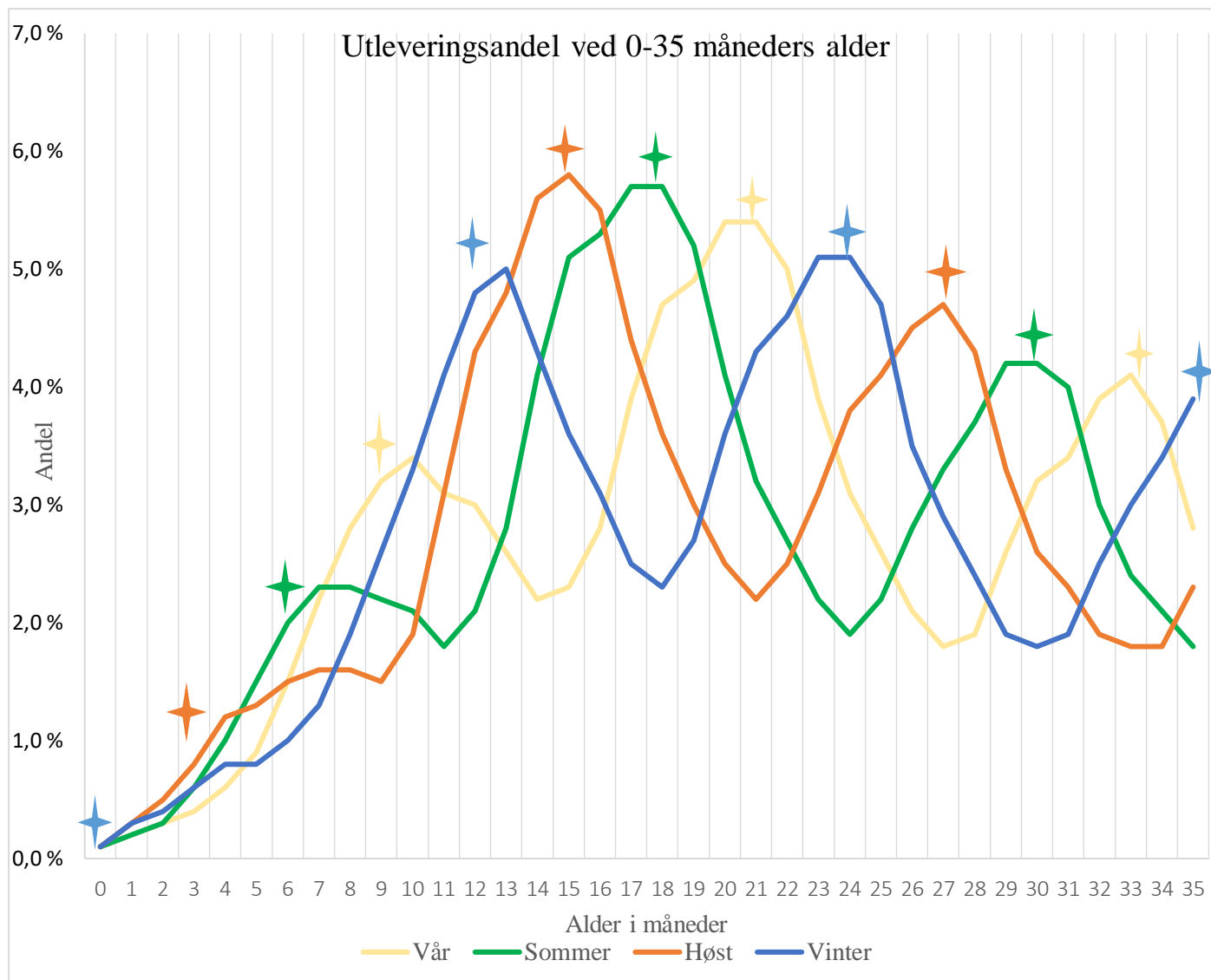
Figur 4. 7: Utleveringsrate per 1000 på systemiske antibakterielle midler for 2010 og 2014, stratifisert på fylker. Gjennomsnittsrater og gjennomsnittsnedgang for hele landet er merket i rødt. Utleveringsrate er sortert i synkende orden etter rater i 2010.



### *Betydningen av vintersesong*

Utlevering av antibakterielle midler var avhengig av utleveringssesong og alder på individet når de går inn i en utleveringssesong. Dette gjenspeiler når på året barna er født. Vinter som utleveringssesong representerer utleveringstopp for alle fødselssesonger. Sammenhengen mellom barns alder, fødsels- og utleveringssesong ble plottet som andel av alle utleveringer for alder 0-35 måneder. Resultatet av dette er presentert i Figur 4. 8. En stjerne indikerer vinter som utleveringssesong for de ulike fødselssesongene.

Hver fødselssesong hadde en syklisk rekkefølge for utlevering av antibakterielle midler over tre år. For eksempel vil *vårbarn* oppleve vinter definert som 15. januar, i alderen 8-10 måneder. Dette samsvarer med fødselssesongen første tydelige topp for andel utleveringer. Det samme mønsteret gjentar seg med en topp rundt neste vinterperiode ved 20-22 måneder og 32-34 måneder. Mønsteret for barn født på sommer ligner barn født på vår, men toppene for utleveringsandel kommer tidligere, ved 5-7, 17-19 og 29-31 måneders alder. Barn som er født på høsten er blant de yngste under risiko for utlevering av antibakterielle midler når de først går inn i vinteren 2-4 måneder gamle. Dette vises som en liten topp helt på starten av Figur 4. 8, også dette mønsteret gjentas syklisk etter ca. 12 måneder. Barn født på vinteren går til dels inn i første vintersesong i alderen -1 til 1 måned avhengig av fødselsmåned, og første tydelige topp for utleveringsandel sees ved 11-13 måneders alder, som også gjentas syklisk. Vinterbarna opplever halvveis en fjerde vintersesong, avhengig av fødselsmåned. Vedlegg 8.5 illustrerer et eksempel på alder i måneder og antall opplevde vintersesonger for de ulike fødselssesongene.



Figur 4. 8: Andel utlevering av systemiske antibakterielle midler, fordelt på alder i måneder (0-35), stratifisert på fødselssesong. Stjerne indikerer når fødselssesong opplever vinter som utleveringssesong.

## 4.2 Alder ved første utlevering

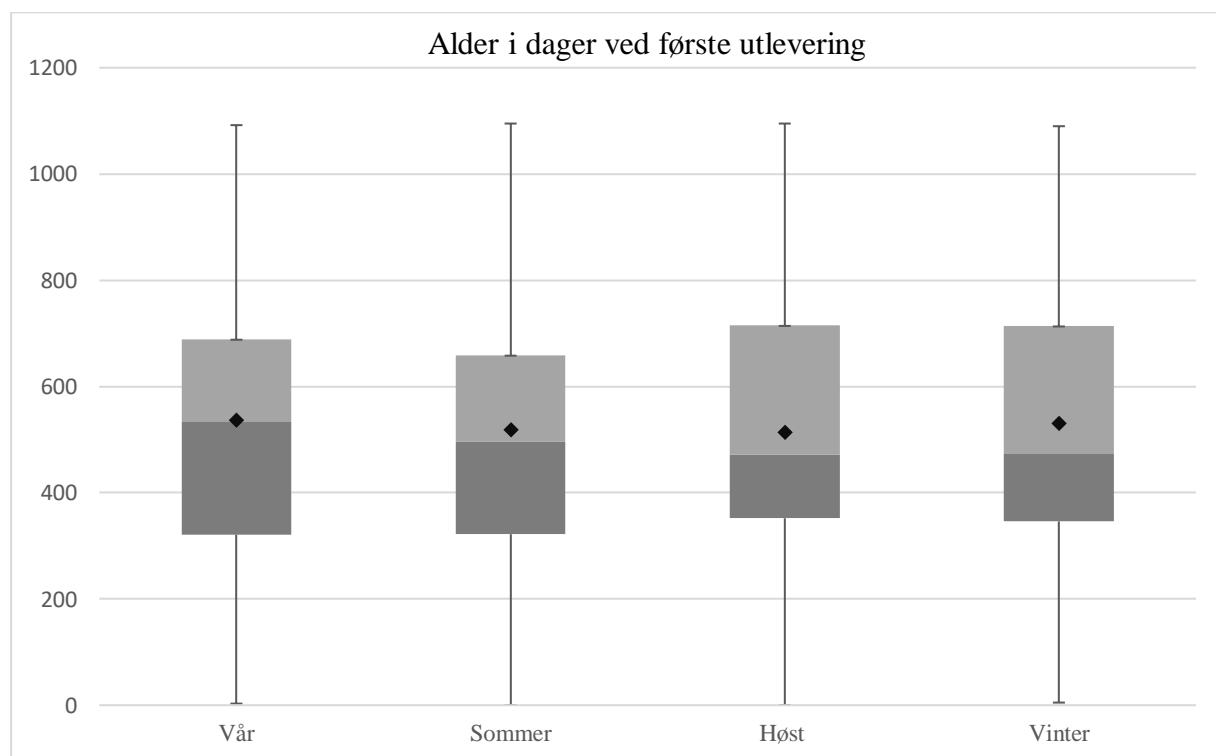
For individer født mellom 2008 og 2014, og for individer som hadde fått ti eller færre utleveringer i sine første tre leveår, undersøkte vi om det var mulig å predikere tid til første utlevering ved kun å bruke reseptregisterinformasjon. Vi ekskluderte 296 447 utleveringer (126 514 individ) født mellom 2004 og 2007. 70 261 utleveringer til 4 397 individ med 11 eller flere utleveringer i perioden ble videre ekskludert. Dette gjorde at vi fra 890 552 utleveringer, sto igjen med 523 844 reseptutleveringer til 227 755 individ (53% gutter).

En innledende analyse kartla median og gjennomsnittsalder for utfallsvariabel, alder i antall dager ved første utlevering. Sentraltendensen varierte med fødselssesongene, se Tabell 4. 6, og forskjellen var størst for medianverdier. Høst og vinter hadde lavest median alder ved første utlevering på henholdsvis 472 og 473 dager, etterfulgt av sommer med 496 dager og vår med 533 dager. Alle sesongene hadde en variasjonsbredde på mellom 1090-1095. Et boksdiagram (Figur 4. 9) visualiserer datafordelingen.

Tabell 4. 6: Alder i dager ved første utlevering av systemiske antibakterielle midler for individ med 1-10 utleveringer i sine første tre leveår, stratifisert på fødselssesong.

	Vår	Sommer	Høst	Vinter
<b>Min.</b>	3	0	0	5
<b>Q1</b>	321	322	352	346
<b>Median</b>	533	496	472	473
<b>Q3</b>	689	659	715	714
<b>Max.</b>	1092	1095	1095	1090
<b>Gjennomsnitt</b>	536,4	518,2	514,4	530,6

Min: minimum, Q1: første kvartil (25-50), Q3: tredje kvartil (50-75), Max: maksimum.



Figur 4. 9: Boksdiagram for alder i dager ved første utlevering for systemiske antibakterielle midler, stratifisert på fødselssesong. Boksen representerer første kvartil i mørk grå (Q1), median markert av delevegg og tredje kvartil i lys grå (Q3), diamant representerer middelveid. Linjene er gruppens "whiskers" og representerer minste og største observasjon for alder i dager ved første utlevering.

Videre analyse for predikering av utfall, alder i dager ved første utlevering, var multippel lineær regresjon. Forutsetninger for analysen var oppfylt.

Skjæringspunktet i regresjonsanalysen var 534 dager ved første utlevering som representerer referanse kategorien (født på høst, i 2008, jente og gjenværende fylker (fylkes nr. 1, 3-6, 9-12, 14-16, 18)). Variablene fødselssesong vår, sommer og vinter, født i årene 2009-2012, kjønn, høy- og lavutleveringsrate-fylker var alle signifikante, disse er merket i uthevet skrift i Tabell 4. 7. Utleveringsårene 2013 og 2014 var ikke statistisk signifikant forskjellig fra referanseåret. Regresjonskoeffisient, 95% KI og p-verdier er presentert i Tabell 4. 7.

De mest interessante funnene fra analysen var betydning av fødselssesong for tid til første utlevering, hvor barn født på høsten ble predikert med yngst alder i dager til første utlevering, etterfulgt av sommer, vinter og vår. Kjønn var kovariatet med størst forskjell, hvor gutter fikk første utlevering 26 dager tidligere enn jenter. Forskjellen i alder mellom lavutleveringsrate-fylker og høyutleveringsrate-fylker var om lag 17 dager, hvor barn tilhørende høyutleveringsrate-fylker var yngst.

Totalmodellen var en signifikant forbedring fra nullmodellen ( $p < 0,001$ ) og forklarte varians, gitt som  $R^2$  på 0,5%.

Tabell 4. 7: *Multippel lineær regresjonsanalyse for prediksjon av alder i dager ved første utlevering av systemiske antibakterielle midler. Variablene som inngikk i modellen oppgis med Beta, 95% KI og p-verdi.*

Variabler	Beta	95% KI		P-verdi
Konstant	533,7	526	533,4	<0,001
<b>Fødselsesong</b>				
Høst	0 (ref.)			
Vår	21,9	19,1	24,9	<0,001
Sommer	3,7	0,8	6,5	0,011
Vinter	15,9	12,9	18,9	<0,001
<b>Fødselsår</b>				
2008	0 (ref.)			
2009	-5,9	-9,5	-2,1	0,002
2010	-14,3	-17,8	-10,3	<0,001
2011	-14,5	-18,2	-10,7	<0,001
2012	5,5	1,7	9,4	0,005
2013	-0,7	-4,4	3,3	0,705
2014	-2,8	-6,3	1,6	0,155
<b>Kjønn</b>				
Jente	0 (ref.)			
Gutt	-26,2	-28,3	-24,2	<0,001
<b>Geografi</b>				
Gjenværende fylker	0 (ref.)			
Lavutleveringsfylker	12,2	7,9	16,6	<0,001
Høyrateutleverings-fylker	-5,4	-7,9	-2,7	<0,001

Beta; ustandardisert regresjonskoeffisient, KI; Konfidensintervall.

P-verdi regnet fra multippel lineær regresjonsanalyse

Referanse: høstsesong; født 2008; jente; gjenværende fylker (1, 3-6, 9-12, 14-16, 18)

### 4.3 Antall utleveringer de tre første leveår

Videre undersøkte vi om det var mulig å predikere antall utleveringer per individ i de første tre leveår i en Poisson regresjonsanalyse, ved bruk av reseptregistervariabler. Studiepopulasjonen fra den foregående regresjonsanalyse var grunnlaget for analysen. Justering av utfallsvariabelen, antall utleveringer per individ, resulterte i en nedgang på 27 176 (ca. 5 %) utleveringer totalt, antall individ justeres ikke og var det samme som i multippel lineær regresjon (n= 227 755).

Forutsetninger for regresjonen var oppfylt. Utfallsvariabelen var telldata uten negative verdier, og observasjonene var uavhengige av hverandre. I en negativ binominal regresjonsanalyse ble

det generert LR-test for alfa, som var i grenseområdet for signifikant ( $P = 0,048$ ). Siden koeffisienter og konstant ikke endret seg ble det valgt å fortsette med Poisson regresjon.

Alle variabler i Poisson regresjonsanalysen ble oppgitt som IRR og tilhørende 95% KI og P-verdi, se Tabell 4. 8, alle variablene var signifikante i modellen. Tolkningen av IRR koeffisienter for de individuelle variablene kan være lite intuitiv, og er derfor supplert med margin effekter. Dette viser effekten av den enkelte variabelen dersom alle andre variabler holdes på et gjennomsnitt (

Tabell 4. 9). Totalmodellen var signifikant bedre enn nullmodellen ( $p < 0,001$ ). Modellen forklarte 5,05% av variansen i data, gitt som McFaddens pseudo  $R^2$ .

Tabell 4. 8: Poisson regresjonsanalyse for prediksjon av antall utleveringer av systemiske antibakterielle midler de tre første leveår. Variablene som inngikk i modellen oppgis med IRR, 95% KI og P-verdi.

Variabler	IRR	95% KI		P-verdi
<b>Konstant</b>	4,04	4,0	4,08	<0,001
<b>Fødselssesong</b>				
Vår	1 (ref.)			
Sommer	0,98	0,97	0,99	<0,001
Høst	0,96	0,95	0,97	<0,001
Vinter	0,99	0,98	1	0,003
<b>Pasientkjønn</b>				
Gutt	1 (ref.)			
Jente	0,98	0,97	0,98	<0,001
<b>Fødselsår</b>				
2008	1 (ref.)			
2009	1,02	1,01	1,03	<0,001
2010	0,98	0,97	0,99	0,002
2011	0,94	0,94	0,95	<0,001
2012	0,93	0,93	0,94	<0,001
2013	0,92	0,92	0,93	<0,001
2014	0,89	0,88	0,9	<0,001
<b>Alder i måneder, første utlevering (0-35)</b>				
	0,97	0,97	0,97	<0,001
<b>Geografi</b>				
Gjenværende fylker	1 (ref.)			
Lavråteutleverings-fylker	0,91	0,9	0,92	<0,001
Høyrateutleverings-fylker	1,05	1,04	1,06	<0,001

IRR = Insidens rate ratio. KI: Konfidensintervall

Referanse: Vår, gutt, født 2008, 0 måned ved utlevering, gjenværende fylker (1, 3-6, 9-12, 14-16,18)

Tabell 4. 9: Margin effekter med tilhørende 95% KI for inkluderte variabler, på antall utleveringer av systemiske antibakterielle midler de første tre leveår. Margin-koeffisienten for variabler representerer når andre uavhengige variabler holdes til en gjennomsnittsverdi.

Variabler		Margin	95% KI	
<b>Fødselssesong</b>				
Vår		2,13	2,12	2,14
Sommer		2,09	2,08	2,1
Høst		2,04	2,03	2,05
Vinter		2,1	2,09	2,12
<b>Pasientkjønn</b>				
Gutt		2,12	2,11	2,12
Jente		2,06	2,05	2,07
<b>Fødselsår</b>				
	2008	2,18	2,16	2,2
	2009	2,22	2,21	2,24
	2010	2,15	2,13	2,16
	2011	2,06	2,04	2,08
	2012	2,04	2,02	2,05
	2013	2,02	2,00	2,03
	2014	1,94	1,92	1,96
<b>Alder i måneder ved første utlevering</b>				
	0	3,78	3,76	3,8
	5	3,17	3,16	3,18
	10	2,66	2,65	2,67
	15	2,23	2,22	2,23
	20	1,87	1,86	1,87
	25	1,57	1,56	1,57
	30	1,31	1,31	1,32
	35	1,1	1,09	1,11
<b>Geografi</b>				
<b>Lavråteutlevering versus gjenværende</b>				
	Gjenværende	2,1	2,1	2,11
	Lavråteutlevering	1,91	1,89	1,93
<b>Høyrateutlevering versus gjenværende</b>				
	Gjenværende	2,07	2,07	2,08
	Høyrateutlevering	2,17	2,16	2,19

KI: Konfidensintervall. Gjenværende fylker: (1, 3-6, 9-12, 14-16, 18)

Dersom alle andre variabler holdes på gjennomsnittet, var det små forskjeller mellom antall utleveringer og fødselssesong. Antall utlevering var lavest med 2,04 for høst og høyest med 2,13 for vårsesongen. Forskjellene på pasientkjønn ligger i samme størrelsesområde. For bostedsfylker tilhørende gruppen lavutleveringsrate-fylker predikeres individ med totalt

lavere antall utlevering sammenlignet med resten, og motsatt for bostedsfylker tilhørende gruppen høyutleveringsrate-fylke. Estimatene var små også her.

Barn som får utlevert sin første utlevering ved null måneders alder får i gjennomsnitt 3,78 resepter på antibakterielle midler totalt i sine første tre leveår. Trenden for predikert mengde utleverte resepter var fallende med økende alder for første utlevering. Effekten for alder i måneder var signifikant i regresjonsanalysen, samt en  $IRR < 1$ , som betyr en redusert insidensrate-ratio for utfall med økende alder i måneder. Alder i måneder bidro til den største variasjonen i utfall av de inkluderte variablene når vi undersøkte dem gjennom margin effekt.

#### 4.4 Intervensjoner for å redusere antibakterielt forbruk – ITS

Effekten av utvalgte intervensjoner ble undersøkt med ITS-analyse. ITS analysene ble foretatt i to separate tidsrekker. I den første tidsrekken undersøkte vi effekten av intervensjonene PKV13 og nye reviderte retningslinjer, i perioden januar 2009-desember 2014. Intervensjonspunkt var april 2011 og november 2012. Dette utgjorde 648 717 utleveringer i perioden fordelt på 72 datapunkter (måneder). I den andre tidsrekken undersøkte vi effekten av intervensjonene nasjonal strategi og handlingsplan mot antibiotikaresistens i perioden januar 2013 til desember 2016. Intervensjonspunkt var juni og desember 2015. Dette utgjorde 225 214 utleveringer i perioden fordelt på 48 datapunkter. Antall utleveringer per 1000 individ per tidsenhet (måned) er utfallsvariabel og vi er interessert i å undersøke endring i trend for denne.

Absolutte tall for utleveringer var fallende med kalenderår i begge tidsrekkene (Tabell 4. 10). I tidsrekke 1 var utleveringer høyest i 2010 ( $n= 119\ 828$ ) og lavest i 2013 ( $n= 94\ 318$ ), tilsvarende en 21% nedgang. I tidsrekke 2 var utleveringer høyest i 2013 ( $n= 60\ 917$ ) og lavest i 2016 ( $n= 50\ 874$ ) tilsvarende en 16,5% nedgang.

Tabell 4. 10: Absolutte tall for utleveringer fordelt på kalenderår, i to utvalgte tidsrekker brukt i interrupted time series (ITS)-analysene.

Tidsrekke 1		Tidsrekke 2	
Årstall	Utleveringer	Årstall	Utleveringer
2009	104 834	2013	60 917
2010	119 828	2014	60 628
2011	118 287	2015	52 793
2012	115 302	2016	50 874
2013	94 318		
2014	95 760		

Tidsrekke 1: 0-3 år pseudoalder. Tidsrekke 2: 2-3 år pseudoalder.



ITS-analysene ble brukt med et lag på 1 i begge tidsrekker, da kun lag på 1 var signifikant ( $P < 0,05$ ) i Cumby-Huizinga test for autokorrelasjon. Det ble også testet bruk av andre lags, men det endret ikke estimatene i noen av tidsrekkene så lenge måned ble brukt som kategorisk uavhengig variabel.

På begynnelsen av første tidsrekken 2009-2014, var det en svak økende trend i utfall i preintervensjonsperioden på 0,19 per måned. For PKV13 ble det estimert en reduksjon i månedlig trend på -0,3 relativ til preintervensjonssegmentet (95% KI -0,62 til 0,03,  $p = 0,076$ ). Intervensjonen nye nasjonale retningslinjer viste en svak økning i månedlig trend på 0,10 relativ til segmentet mellom intervensjon en og to (95% KI -0,31 til 0,52,  $p = 0,620$ ), se Tabell 4. 11. Den lineære trenden for første intervensjonssegmentet (sum av trendestimat) tilsvarer et negativt stigningstall på -0,11 per tidsenhet (måned). Den lineære trenden for andre intervensjonssegment tilsvarer tilnærmet null i stigningstall på -0,01 per tidsenhet.

Tabell 4. 11: ITS estimater for tidsrekke 1 i perioden 2009-2014, på utleveringsrate per 1000 per tidsenhet, hos barn i alderen 0-3 år pseudoalder.

Intervensjoner PKV13 og reviderte retningslinjer				
	Koeffisient	95 % KI		P-verdi
Skjæringspunkt	43,29	36,17	50,40	
Trend før intervensjon	0,19	0,06	0,32	0,005
Trendendring PKV13	-0,30	-0,62	0,03	0,076
Trendendring retningslinjer	0,10	-0,31	0,52	0,620

PKV13: 13-valent pneumokokk konjugatvaksine, KI: Konfidensintervall

Ved starten av den andre tidsrekken 2013-2016, var det en fallende trend for utfall i preintervensjonsfasen på -0,23 per måned. Etterfølgende ved intervensjonspunktet for nasjonal strategi ble det estimert en reduksjon i månedlig trend på -0,19 (95% KI -1,32 til 0,93,  $p = 0,727$ ) etterfulgt av en svak positiv endring (0,05, 95% KI -1,04 til 1,14,  $p = 0,925$ ) relativ til segmentet mellom intervensjon en og to, se Tabell 4. 12. Den lineære trenden for første intervensjonssegment (sum av trendestimat) tilsvarer et negativt stigningstall på -0,42 per tidsenhet (måned). Den lineære trenden for andre intervensjonssegment tilsvarer et negativt stigningstall på -0,37 per tidsenhet.

Tabell 4. 12: ITS estimater for tidsrekke 2 i perioden 2013-2016, på utleveringsrate per 1000 per tidsenhet, hos barn i alderen 2-3 år pseudoalder.

Intervensjoner nasjonal strategi og handlingsplan				
	Koeffisient	95 % KI		P-verdi
Skjæringspunkt	61,99	45,78	78,20	
Trend før intervensjon	-0,23	-0,57	0,11	0,185
Trendendring nasjonal strategi	-0,19	-1,32	0,93	0,727
Trendendring handlingsplan	0,05	-1,04	1,14	0,925

KI: Konfidensintervall

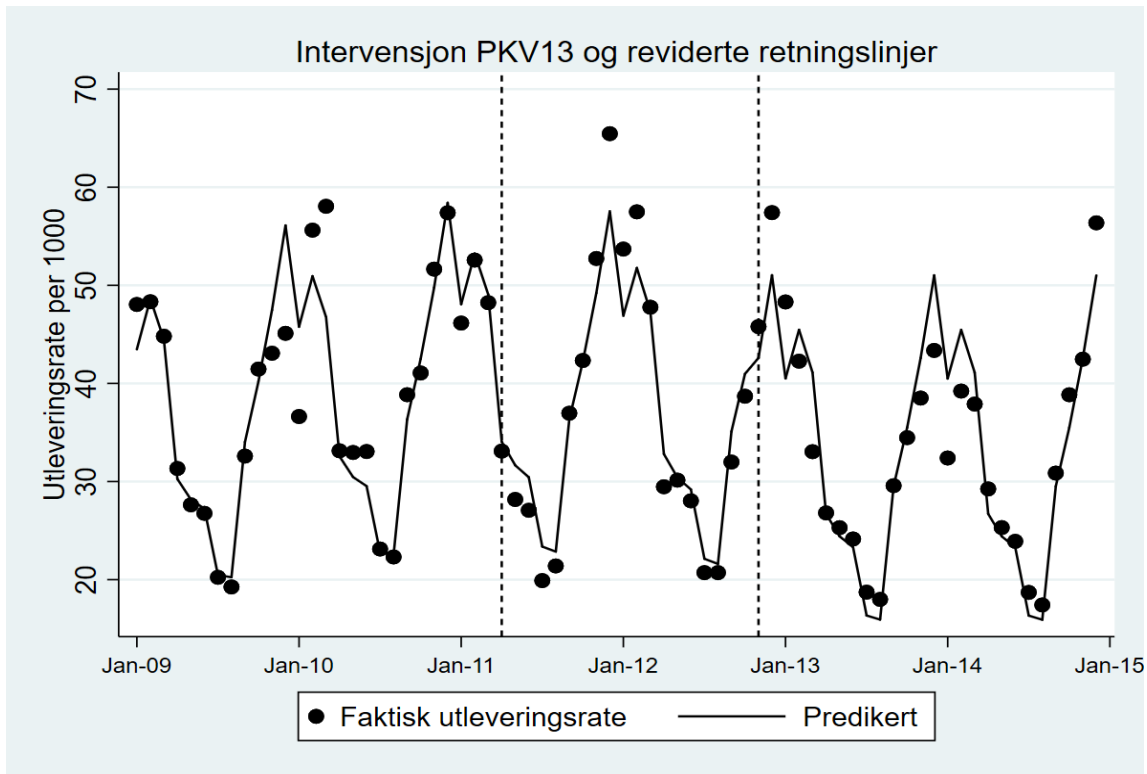
Videre utførte vi en sensitivitetsanalyse hvor bare intervensjonspunktet for handlingsplan ble brukt i tidsrekken. Det var marginale endringer ved å slå sammen de to intervensjonspunktene til en, preintervensjonstrenden var noe svakere negativ før intervensjonspunktet. Post-trenden hadde tilnærmet lik effekt som når intervensjonspunktet ble satt for nasjonal strategi i originalanalysen, se Tabell 4. 13.

Tabell 4. 13: Sensitivitetsanalyse av ITS estimater for tidsrekke 2 i perioden 2013-2016, på utleveringsrate per 1000 per tidsenhet av antibakterielle midler, hos barn i alderen 2-3 år pseudoalder.

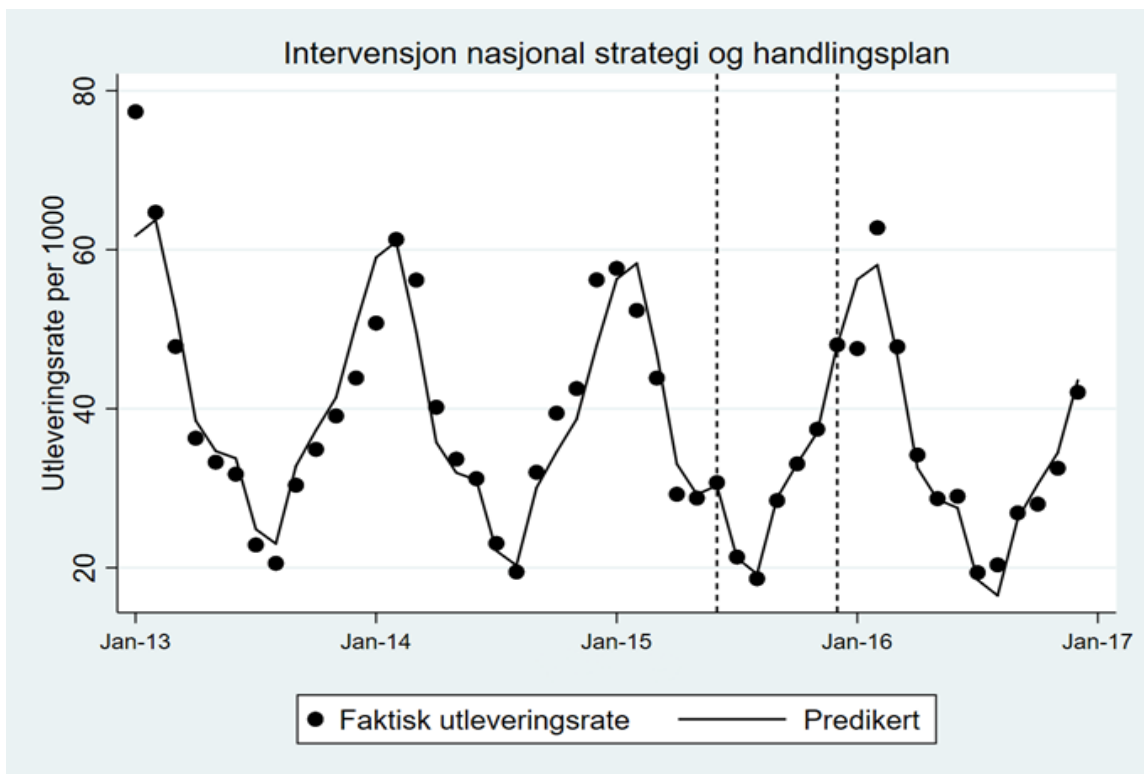
Intervensjoner nasjonal strategi og handlingsplan				
	Koeffisient	95% KI		P-verdi
Skjæringspunkt	61,54	46,83	76,25	
Trend før intervensjon	-0,19	-0,40	0,02	0,070
Trendendring NS og HP*	-0,19	-0,92	0,54	0,597

KI: Konfidensintervall. \*Sensitivitetsanalyse inkludert sammenslåing av begge intervensjoner. NS: Nasjonal strategi. HP: Handlingsplan

Figur 4. 10 viser trenden for utleveringsrate i aldersgruppen for perioden januar 2009 til desember 2014. Intervensjonspunktet er identifisert som en stiplet linje for PKV13 og reviderte retningslinjer. Figur 4. 11 viser trendene for utleveringsrate i aldersgruppen i perioden fra januar 2013 til desember 2016. Intervensjonspunkt er identifisert med stiplet linje, for nasjonal strategi og handlingsplan. Figurene synliggjør de kraftige sesongvariasjonene i utfallet, utleveringsrate. Periodene rundt vinter har høyest utleveringsrate og vise versa for periodene rundt sommeren.



Figur 4. 10: ITS som viser trend i utleveringsrate per 1000 per måned av systemiske antibakterielle midler, i perioden januar 2009 til desember 2014. Stiplet linje representerer intervensjonspunkt ved april-11 og november-12.



Figur 4. 11: ITS som viser trend i utleveringsrate per 1000 per måned av systemiske antibakterielle midler, i perioden januar 2013 til desember 2016. Stiplet linje representerer intervensjonspunkt ved juni-15 og desember 15.



## 5 Diskusjon

Utlevering av antibakterielle midler til barn i Norge er endret over observasjonsperioden med en reduksjon i utleveringsrate og periodeprevalens. I tillegg har det skjedd en endring i forbruksprofilen, gjennom at andelen utleverte resepter med FMP har økt med økende kalenderår. Utleveringsraten mellom ulike fylker i 2010 og 2014 varierte med en faktor på om lag 2 og over 2,7 i respektive år.

Fødselssesong er av betydning for alder ved første utlevering av antibakterielle midler, og jo tidligere barn får sin første utlevering etter flere utleveringer får de før fylte tre år. Samtidig identifiseres vintersesongen som utleveringsperiode som en prediktor for om og når barn får utlevering av antibakterielle midler.

Det er gjennomført en rekke intervensjoner som kan påvirke utlevering av antibakterielle midler over perioden. Vi fant ingen statistiske signifikante endringer på 5% nivå i utleveringsraten som følge av disse, men trenden i begge tidsrekkene var likevel fallende over perioden. Barn er blant aldergruppene med høyest periodeprevalens og utleveringsrate for antibakterielle midler, og det er viktig å kartlegge effekt eller manglende effekt av tiltak knyttet til forskrivning og etterfølgende utlevering hos denne aldersgruppen.

### 5.1 Resultatdiskusjon

#### 5.1.1 Eksponering av antibakterielle midler

Dersom man bruker alle utleveringer som grunnlag var utleveringsraten i 2014, 446 per 1000 i den aktuelle aldersgruppa (datagrunnlag I). Tilsvarende for individidentifiserbare data var 438 per 1000 (datagrunnlag II). Dette gjelder studiepopulasjonen 0-3 års pseudoalder i datagrunnlag I og 0-2 års alder i datagrunnlag II. Utleveringsrate var fallende etter 2012, med unntak av en liten økning i 2014. Tallene samsvarer med en annen norsk studie som har brukt lignende uttrekk fra reseptregisteret (28). Den relative endringen i utleveringsrate har vært større enn den relative endringen i periodeprevalens. Dette betyr at nedgangen i antall brukere, definert som periodeprevalens, har endret seg mindre enn antall utleveringer per barn.

Utleveringsraten beregnet i våre analyser er lave sammenlignet med en studie fra fem land i Europa. Holstiege et al. publiserte i 2014 en studie fra Danmark, Italia, Tyskland, Nederland og Storbritannia. I 2008 hadde barn 0-4 år i Italia en utleveringsrate på 1393 per 1000 personår. Nederland hadde den laveste raten med 523 per 1000 (32). Vår observerte utleveringsrate i

2008 er i samme størrelsesorden som Nederland, hvor norske barn 0-3 år pseudoalder fikk 560 utleveringer per 1000 individ. Disse forfatterne har brukt personår i beregninger av utleveringsrater. Dette kan gi ulike resultater sammenlignet med metoden vi har brukt, men det burde ha lite å si for estimeringer på nasjonalt nivå.

Utleveringsrate og periodeprevalens var høyest hos gutter i alle aldersspesifikke grupper, men kjønnsforskjellen avtok med økende alder. Noen studier antyder at kjønnsforskjeller kan skyldes høyere insidens av AOM hos gutter (69,70). Slik kjønns-spesifikk distribusjon er beskrevet av flere (13,30,63).

Mellom 2008 og 2010 var det større svingninger i utleveringsraten, se Tabell 4. 2 og Figur 4. 1 (komplett) og Tabell 4. 4, Figur 4. 5 (individ). H1N1- svineinfluensapandemien rammet Norge høsten 2009, og innledningsvis var det usikkerhet rundt om pandemien ville virke inn på utlevering av antibakterielle midler. Tallene viser lavere utleveringsrater i 2009 sammenlignet med årene før og etter. Det sammenfaller med redusert kontaktrate for RTI hos leger i legevakt under H1N1-pandemien (50), og det er reist en hypotese om at dette kunne være assosiert til hygienetiltak i perioden. Den kausale sammenhengen til denne reduksjonen er ikke klarlagt.

### **5.1.2 Terapiprofil**

FMP har hatt høyest utleveringsandel gjennom hele perioden 2004-17. Denne andelen har vært økende, samtidig som den relative andelen av amoxicillin og erytromycin har gått ned. De tre substansene representerte totalt 81% av alle utleveringer, alle med luftveisinfeksjon som hovedindikasjon. Dette korresponderer med at RTI er den vanligste enkeltårsaken for legebesøk hos barn (12). En økende andel FMP er i tråd med kvalitetsindikatorer fra helsedirektoratet, hvor andel til behandling av RTI skal holdes høy. Dette fordi man ønsker mindre bruk av bredspektrede antibakterielle midler da disse ansees som mer resistensdrivende (71). Samtidig er det gunstig å unngå bruk av andrelinjebehandling slik at disse midlene kan reserveres til pasienter som trenger slik behandling.

I Sverige ønsker de at 80% av antibakterielle midler brukt for å behandle RTI hos barn 0-6 år skal være FMP, og i 2017 lå andelen på 74% hos aldersgruppen (72). Dette er høyere enn våre tall fra 2017, hvor treåringer pseudoalder som fikk utlevert FMP utgjorde 47% av utleveringene i kalenderåret. Trolig er det fortsatt forbedringspotensial i bruk av smalspektret FMP hos barn, i tråd med kvalitetsindikatoren fra helsedirektoratet og gjeldende retningslinjer.

I Figur 4. 2 ble det bemerket en topp for erytromycin i 2011. Dette samsvarer med en av mykoplasmaepidemiene (40), og førstelinjebehandling hos barn er erytromycin (45). Det var ikke en tilsvarende synlig økning rundt de andre mykoplasmaepidemiene, noe som kan skyldes at mykoplasmainfeksjon ofte rammer eldre barn enn populasjonen vår (40) og fordi prevalensen av *Mycoplasma pneumoniae*-infeksjoner var særlig høy i 2011/12. Den observerte toppen for erytromycin samsvarer med en studie hvor utlevering av mykoplasma-antibiotika<sup>2</sup> stratifisert i 1-års aldersgrupper var markert høyere i 2011/12-sesongen, sammenlignet med 2005/06 og 2006/07 både totalt og for barn i 1-3 års alder (73).

Det kan spekuleres om andel erytromycin fortsatt er høyere enn nødvendig, selv om den er redusert over tid. Indikasjon for bruk av erytromycin fra retningslinjer for RTI er atypiske patogener som *Mykoplasma pneumoniae* eller *Bordetella pertussis* og penicillinallergi (45). Om lag 10 % av totalpopulasjonen anser seg selv som allergisk mot penicillin, mens kun 1/10 av disse har en faktisk allergi (74). Vi har ikke tilgang til kliniske data som er nødvendig for å belyse denne problemstillingen.

Norske barn får utlevert en høy andel FMP sammenlignet med barn 0-4 i Italia, Tyskland, Nederland og Storbritannia. Andelen FMP i Danmark i 2008 er sammenfallende med våre funn (32), men utleveringsraten for FMP har falt og utleveringsraten for amoxicillin har økt hos barn 0-1 år i Danmark i en nyere studie fra 2012 (31). Grunnen til de observerte mønster i Danmark kan spekuleres å være relatert til smak, da man antar at barn foretrekker amoxicillin mikstur framfor FMP (75). Tilsvarende utvikling gjenfinnes ikke i våre data. Det er vanskelig å sammenligne terapiprofil med land utenfor Skandinavia ettersom retningslinjer avviker i anbefaling om førstelinjebehandling.

Det ble også observert at jenter fikk en lavere andel FMP enn gutter, men jenter fikk en høyere andel av det fjerde hyppigst utleverte legemiddelet, trimetoprim (*resultat ikke vist*). Dette samsvarer med høyere insidens av urinveisinfeksjon etter 3-6 måneders alder blant jenter (14), mens gutter har en høyere insidens for AOM (69).

---

<sup>2</sup> Erytromycin, doksisyklin og klaritromycin

### **5.1.3 Sesongvariasjon**

Våre funn viser at en større andel av utleveringene skjer i vintermånedene. Store sesongvariasjoner forekommer oftest hos de som har høyest forbruk (35). Det var tilnærmet en dobling i utleveringsrate i vintermånedene sammenlignet med sommermånedene i 2007-2014 i vår studie, men dette er beskjedent i forhold til andre land.

Holstiege et al. viste også sesongvariasjon i månedlig utleveringsrate over flere kalenderår. Utleveringsrate-ratio i Norge var av samme størrelsesorden som for Nederland, om lag en dobling mellom utleveringsraten på sommer og vinter. Til sammenligning var rate-ratioen størst i Italia, 4,5 ganger høyere på vinter sammenlignet med sommer (32). Noe av årsaken til større rate-ratioer i studien til Holstiege et al. kan tilskrives beregningsmetoden. Vi aggregerte utleveringer for tre måneder som vinter- og sommersesong og beregnet en utleveringsrate-ratio mellom disse. I studien av Holstiege et al. er den maksimale raten en måned dividert på raten i måneden med lavest rate i samme år. Dette kan gi en større ratio da man ved å aggregere sammen flere måneder, utjevner eventuelle ekstremverdier. Vår rate-ratio er i samme størrelsesorden for sesongvariasjon i utleveringer hos barn 0-6 år fra siste «Swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicin» (Swedres)-rapport (72). Her er en lignende beregningsmetode som vår brukt.

### **5.1.4 Geografisk variasjon**

Det var betydelige endringer i fylkesvis utleveringsrate fra 2010 til 2014. Nord-Trøndelag lå høyest i begge år, og hadde samtidig en av de minste nedgangene i perioden. Finnmark, som lå lavest hadde en relativ reduksjon i utleveringsrate på 36%. Begge disse fylkene er blant dem som bruker mest og minst på landsbasis i 2017 (4). Vi fant også en av de største nedgangene i utleveringsrate for Sogn og Fjordane mellom 2010 og 2014, på om lag 33%. Dette sammenfaller med lav legemiddelbruk generelt i Sogn og Fjordane (76).

Mellom 2010 og 2014 ble reviderte nasjonale retningslinjer publisert (45). Det er rimelig å anta at dersom disse hadde blitt etterlevd så skulle fylkesforskjellene være mindre. Vi fant derimot en større forskjell mellom fylket med høyest og lavest utleveringsrate i 2014 enn i 2010.

Det er en forskjell i utleveringsrater for Oslo mellom våre analyser på barn 0-2 år og utleveringsraten for barn 0-17 år (28). Forfatterne brukte reseptregisterdata og identifiserte Oslo med høyest utleveringsrate i 2005 og nest høyest i 2016. Vi fant at Oslo hadde en utleveringsrate



omkring gjennomsnittsraten i landet, både i 2010 og 2014 for barn 0-2 år. Forskjellen i funn kan blant annet skyldes ulik alderssammensetning i totalpopulasjonen for barn 0-17 år mellom fylker. For eksempel utgjorde barn 0-4 år i Oslo 32 % av barn i alderen 0-19 år, mens denne andelen lå i området 22-26% for resten av fylkene i Norge i 2014 (62). En høyere andel små barn vil øke totalestimatene for barn 0-17 år, siden små barn er blant de med høyest utleveringsrate. Ved å beregne aldersspesifikke utleveringsrater for kortere aldersintervaller forsvinner denne effekten.

Det er trolig sammensatte årsaket til geografisk variasjon, og det er vanskelig å anslå et optimalt nivå for utleveringsrater. Men, de store fylkesforskjellene tyder på at det er rom for forbedring rundt utlevering av systemiske antibakterielle midler hos barn under tre år.

De observerte forskjellene er antakelig mer komplekse enn bostedsfylke klarer å fange. Eksempelvis er det kjent fra tidligere studier i Norge at utleveringer av antibakterielle midler var avhengig av breddegrad og reduserende med Sør-Nord akse, en effekt som var betinget av populasjonsstørrelse i kommunene (33), og betydning av reisetid til apotek (34). Det kan også være at tilgang til helsetjenester, kulturelle-, sosioøkonomiske- og holdningsforskjeller ligger bak.

### **5.1.5 Fødselslesong og regresjonsanalyser**

Vi fant en assosiasjon mellom fødselslesong og etterfølgende utlevering av antibakterielle midler. Vintersesong som utleveringsperiode virker å være en prediktor for når og om barn får utlevert antibakterielle midler. I kartlegging av betydning av vinter (Figur 4. 8) på utleveringer stratifisert på fødselslesong, observerte vi sykliske svingninger for alle sesongene fra 0-35 måneder, sammenfallende med når fødselslesongene opplevde vinter. Utleveringsrate-ratioen mellom sommer og vintermåned var mindre enn andre land, men vintersesong er likevel betydningsfull for utleveringsrater av antibakterielle midler. Potensielt kan vintersesong som prediktor for utlevering vitne om til dels uhensiktsmessig forskrivning av antibakterielle midler mot viral RTI.

Kinlaw et al. brukte KM-analyser for å vurdere kumulativ hasard, definert som risiko for utlevering av antibakterielle midler i det første leveår hos danske barn (27). Her ble blant annet fødselslesong inkludert i KM-overlevelseskurver som undergrupper. Forfatterne rapporterte om en risiko som var avhengig av alder. Barn født på høsten hadde høyest risiko for utlevering

ved seks måneders alder, mens vår hadde lavest risiko for utlevering. Disse risikoestimatene var snudd ved tolv måneders alder, slik at barn født på vår hadde høyest risiko for utlevering og høst lavest. Dette ligner på våre funn, blant annet betydning av vintersesong for utlevering, som var syklisk avhengig av når fødselssesongene opplevde vinter. Ved seks måneders alder identifiserte vi høyest utleveringsandel for barn født på sommeren. Dette følger trolig av at definisjon av vintersesong var noe annerledes mellom egen og overnevnte studie. Topp for utlevering i den danske studien ble sett i februar og forfatterne valgte dette som punkt for opplevelse av vinter. Vi så topp for utlevering i flere av vintermånedene, og valgte 15. januar for beregning av aldersintervall hvor barna opplevde vinter. Dette gjør at aldersintervall for opplevelse av vintersesong har en forsinket effekt på ca. en måned i den danske studien sammenlignet med vår studie.

Multipel lineær regresjonsanalyse ble utført med en hypotese om at barn født på høst ville være yngre ved første utlevering. Antagelsen stemte overens med estimatene fra analysen. Barn født på høsten var gjennomsnittlig yngst ved første utlevering sammenlignet med de tre andre sesongene. Forskjell mellom fødselssesongene var moderat, men minst for barn født på sommeren, som i gjennomsnitt var 3-4 dager eldre ved første utlevering enn de født på høsten. For kovariatet kjønn var gutter i gjennomsnitt 26 dager yngre ved første utlevering. Dette sammenfaller med at gutter har høyere periodeprevalens og utleveringsrate generelt ved 0-1 og til dels to års alder (Tabell 4. 4, Tabell 4. 5.)

Det er vanskelig å anslå hvor stor forskjell i alder ved første utlevering som kan være klinisk relevant, og dette må undersøkes med andre studiedesign. Da må man i tillegg ha informasjon om eventuell infeksjonsbehandling på sykehus i nyfødtp perioden og inklusjon av kliniske kovariater. Poisson regresjonsanalysen fra vår studie viste at alder ved første utlevering var assosiert med totalt antall utleveringer de første tre leveår. En annen årsak til at man er interessert i alder ved utlevering er økende evidens for assosiasjon mellom tidlig bruk av antibakterielle midler, som en mulig risikofaktor for senere kronisk sykdom. Fra en kohortstudie i USA på ca. 1400 barn ble bruk av antibakterielle midler før seks måneders alder identifisert som en risikofaktor for astma, allergi og allergisk astma ved seks års alder (39). Bruk av antibakterielle midler er også assosiert med forsinket modning i mikrobiota ved bruk mellom seks til tolv måneders alder (77).

Fødselssesong var inkludert som kovariat i Poisson regresjonen, og vi antok at antall opplevde vintersesonger og alder inn i vintersesong ville være av betydning for totalt antall utleveringer. Forskjellene mellom fødselssesongene var derimot små i margin effekter (range 2,04-2,13). Lignende observasjon ble gjort for geografisk variasjon for høy-rate og lav-rate fylker. Forskjellen mellom estimerte margin effekter var små. Dette kan tolkes som at selv om det er større forskjeller mellom fylker i utleveringsrate (Figur 4. 7), er det av mindre betydning for hvor mange behandlinger et barn får.

I Poisson regresjonen inkluderte vi alder i måneder ved første utlevering som en kontinuerlig variabel. Alder i måneder var den enkelte variabelen med størst variasjon i utfallet estimert i margins, med en variasjonsbredde på 2,67. Dette tolkes som at dette kovariatet var av størst betydning for hvor mange utleveringer barna fikk i sine tre første leveår. Tolkning må gjøres med forbehold om høyresensur ved at observasjonstid slutter ved tre års alder.

Forfatterne av en ny studie fra Storbritannia brukte elektroniske journaler fra primærhelsetjenesten i 597 allmennlegepraksiser over 15 år og inkluderte alle aldersgrupper. Formålet var å identifisere pasient- og forskriverfaktorer assosiert med forskrivning av antibakterielle midler for en rekke vanlige infeksjonsdiagnoser, deriblant RTI. Logistisk regresjon ble brukt for å estimere OR for forskrivning. Den største økningen i odds for forskrivning var assosiert til antall utleveringer på antibakterielle midler de siste tolv måneder, og oddsen økte med antall utleveringer. Noe av denne bruken ble anslått som hensiktsmessig eller nødvendig for underliggende sykdom, men forfatterne påpekte at forskrivningen kunne være relatert til pasientforventninger (78).

Vårt studiedesign tillater ikke å konkludere om den kausale sammenhengen mellom tidlig utlevering av antibakterielle og flere utleveringer før fylte tre år. Mulige årsaker kan være hyppig tilbakevendende AOM-infeksjoner hos barn, som faller under definisjonen «*ørebarn*» ( $\geq$  tre per seks måneder eller  $\geq$  fire per år). Disse barna anbefales behandlet i retningslinjer for antibiotikabruk i allmennpraksis (18). Vi kan heller ikke anslå om utleveringer representerer en reel hensiktsmessig bruk da vi mangler opplysninger om diagnose. Enhver forskrivning bør baseres på nytte-risikovurdering. Vi forsøkte å redusere betydningen av komorbiditet og kronisk sykdom i regresjonsanalysene ved å ekskludere barn som hadde fått mer enn ti utleveringer de første tre leveår.

Nesten alle variabler bidro signifikant til å predikere utfallet i multippel lineær regresjon. Til tross for den store datamengden var det ikke statistisk signifikante forskjeller mellom referanseåret 2008 og 2013 og 2014. I Poisson regresjonen bidro alle variabler signifikant til å predikere utfall. Resultatene må sees i lys av effektstørrelse og om, eller hvordan dette kan ha klinisk relevans. Regresjonsanalysene med reseptregistervariabler gir til dels ny informasjon om faktorer som kan være av betydning for utfallene. Dette kan danne grunnlag for videre forskning på området og muligens mer konkrete initiativ for hensiktsmessig forskrivning.

Til sist må det påpekes at det er komplekse forhold som ligger til grunn for utlevering av antibakterielle midler hos små barn. Ingen av de inkluderte variablene i regresjonsanalysene er verken tilstrekkelig eller nødvendig for utlevering av antibakterielle midler.

### **5.1.6 Intervensjoner for å redusere utlevering av antibakterielle midler**

I tidsrekke en ble det undersøkt om det var målbar effekt av PKV13 og reviderte retningslinjer på utleveringsrate per 1000 for antibakterielle midler. Trenden for PKV13 var fallende relativ til preintervensjonssegmentet (-0,30, 95% KI -0,62 til 0,03,  $p = 0,076$ ). Tilsynelatende har PKV13 hatt en reduserende effekt i trend på utlevering av antibakterielle midler i tidssegmentet.

ITS ble brukt som metode i en studie fra Danmark hvor effekten av bytte fra PKV7 til PKV13 i barnevaksinasjonsprogrammet ble undersøkt. Forfatterne definerte intervensjonspunkt ut i fra hvilken fødselskohort som tidligst kunne hatt effekt av innhentings- og standardprogram av PKV13. Utfallsvariabelen var kumulativ hasard, definert som 1-års risiko for minst en utlevering av antibakterielle midler i barns første leveår. Forfatterne rapporterte om en 0,19% nedgang per måned for tidssegmentet PKV13-innhenting, og ytterligere 0,2% nedgang for PKV13-standardprogram (27). En annen studie fra Nederland brukte ITS for å vurdere effekt av bytte fra PKV7 til en ti-valent PKV vaksine hos barn < 2 år. Utfallsvariabelen var utleveringsrater for antibakterielle midler per 1000 barnemåned (som persontid) per tidsenhet (måned) i perioden 2006-2013. De fant en liten men signifikant nedgang i trend på -0,0089 per 1000 barnemåned per tidsenhet i postintervensjonssegmentet. I en sensitivitetsanalyse ekskluderte de de to første kalenderårene, endring i post-segmentet var fortsatt negativ men svakere (79). Vi fant likevel en noe sterkere fallende trend i vårt materiale enn den nederlandske, hvor -0,0089 per 1000 barnemåned per tidsenhet tilsvarer -0,107 per 1000 personår per tidsenhet.

Det er vanskelig å sammenligne våre effektestimater for PKV13 vaksinerings med studien fra Danmark. Disse forfatterne bruker endring i 1-års risiko mens vi bruker utleveringsrate som utfallsvariabel. Men, estimatene var i samme retning som våre funn, nemlig en reduksjon i utlevering av antibakterielle midler. Studien fra Nederland er metodologisk mer lik vår studie, og disse forfatterne fant også en fallende utleveringsrate. De andre studiene har rapportert om statistisk signifikante funn, mens våre funn ikke var statistisk signifikante på 5% nivå. Effektestimater fra egne og andres analyser er likevel i favør av at bytte til PKV med flere serotyper ytterligere reduserer utleveringsraten av antibakterielle midler til små barn. Årsaken til variasjon i p-verdier kan skyldes naturlig variasjon, ulik presisjon og statistisk styrke, eller bruk av ulike metoder for å håndtere sesongvariasjon og autokorrelasjon. Det frarådes å legge for mye vekt på p-verdier i rapportering og sammenligning med annen litteratur. P-verdier bør ikke brukes på en dikotom måte, hvor en verdi over eller under et valgt signifikansnivå er tilsvarende assosiasjon eller ingen assosiasjon (80). Til sist må det bemerkes at dette er en vurdering av sekundæreffekter av vaksinen, og at effekt på den tiltenkte hovedindikasjonen IPD er observert, hvor insidensen har gått ned fra 136 tilfeller i 2005 til 24 tilfeller i 2018, hos barn 0-9 år (52).

Introduksjonen av nye retningslinjer etterfulgte en allerede fallende utleveringsrate etter introduksjon av PKV13. Den andre store revisjonen av retningslinjene i 2008 hadde tilsynelatende ikke hatt betydning for alders- og kjønns spesifikk utleveringsrate (Figur 4. 1, Tabell 4. 2). Intervensjonspunkt nasjonale retningslinjer i november 2012, var økende relativ til PKV13 segmentet (tiden mellom de to intervensjonspunktene, Tabell 4. 11). I lineær trend tilsvarende segmentet for retningslinjer ca. en statisk eller konstant linje. Dette samsvarer med årlige antall utleveringer for 2013 og 2014, som lå på omlag 95 000 utleveringer i begge år (Tabell 4. 10), til den aktuelle aldersgruppen. Dette gir holdepunkter for å hevde at retningslinjer alene ikke medfører store endringer i klinisk praksis, selv om de ble gjort tilgjengelig elektronisk og fikk for første gang et eget kapittel om infeksjoner hos barn (56). Vi kan dessuten dra paralleller til de fylkesvise utleveringsratene, som var mer forskjellig i 2014 enn 2010, en indikasjon på at etterlevelse av retningslinjer ikke var optimal.

Tidsrekke to (2013-16, Tabell 4. 12) som inkluderte intervensjonene nasjonal strategi og handlingsplan, hadde en fallende trend i preintervensjonssegmentet, som ble estimert som ytterligere negativ etter intervensjonspunktene. En studie fra England, gjennomført etter

publisering av en femårig plan lignende nasjonal strategi, var basert på data over månedlige utleveringer av antibakterielle midler fra primærhelsetjenesten til hele populasjonen i perioden oktober 2010 til juni 2018. Utfallsvariabelen var forskriving av antibakterielle midler per 1000 standardiserte måleenheter (STAR-PU). STAR-PU tar hensyn til sammensetning av kjønns- og aldersfordeling i populasjonen. ITS-metoden er den samme som vi har brukt, med måned som kategorisk uavhengig variabel for å håndtere sesongvariasjon og intervensjonspunkt er satt ved måned for publisering av nasjonal strategi/handlingsplan. Det ble funnet en signifikant negativ endring i trend etter intervensjonen (81).

Vi fant også en reduksjon i trend ved intervensjonspunkt for nasjonal strategi, med negativ trend relativ til preintervensjonstrenden. Dette betyr at det har vært en mulig nedgang etter intervensjonen (-0,19, 95% KI -1,32 til 0,93,  $p = 0,727$ ). Effektestimatene var i samme retning som i den engelske studien, men det er større usikkerhet i våre estimat og det var ikke statistisk signifikant. Årsaken kan være at vi kun har bare ett års observasjonstid etter siste intervensjonspunkt. Det er mulig vi hadde funnet større effekt med lengre observasjonstid og en større studiepopulasjon. Trenden i England ble også beskrevet som statistisk i pre-intervensjonsperioden, mens dette ikke var tilfellet i vårt datamateriale. Vi hadde nedgang i utleveringsrate etter 2012, starten av tidsrekken, slik at trend i preintervensjonsperioden var allerede negativ ved starten av tidsrekke to. Dette gjør det vanskeligere å detektere signifikante nedganger relativ til den kontrafaktiske trenden. Det er også teoretisk mulig at intervensjoner som nasjonal strategi og handlingsplan har hatt effekt på totalpopulasjonen, men ikke på små barn, som vi har undersøkt i våre analyser. Dersom dette er tilfelle kan dette bety at andre tiltak er bedre egnet for å redusere utleveringsrate hos barn til et ønsket nivå.

Sensitivitetsanalysen, hvor vi kun inkluderte handlingsplan som intervensjonspunkt endret estimatene marginalt. Dette sammen med funn fra originalanalysen kan tyde på at publiseringen av handlingsplan som oppfølging av nasjonal strategi ikke bidro til ytterligere reduksjon i utfall. Fra originalanalysen var estimert endring i trendnivå for handlingsplan liten, med bredt KI og en høy p-verdi (0,05, 95% KI -1,04 til 1,14,  $p = 0,925$ ).

Resultatene fra ITS-analysen og deskriptive resultat fra datamaterialet kan knyttes opp mot de konkrete målene i nasjonal strategi bla. gjennomsnittlig forskriving redusert fra 450 per 1000 innbygger per år (2012) til 250 per 1000 innen utgangen av 2020 (7). Ut fra ITS analysen i

tidsrekke to som inkluderte nasjonal strategi, estimerte vi en nedgang i trend allerede fra før intervensjonspunkt, som er lovende for å nå målene i strategien.

Det siste observasjonsåret i datamaterialet var 2017. Året var ikke inkludert i tidsrekke to fordi det bare besto av treåringer i pseudoalder (og ikke 2-3 som resten av tidsrekken), men inneholder de nyeste estimatene i populasjonen. Fra deskriptive analyser var utleveringsraten 328 per 1000 barn (datagrunnlag I), en aldersspesifikk nedgang på 37% fra 2012. Dette er mindre enn den ønskede relative nedgangen i populasjonen, men målet er satt til utgangen av 2020 og kan være innenfor rekkevidde.

Dersom målet satt i nasjonal strategi nås innen 2020 vil det være vanskelig å konkludere med at intervensjonene nasjonal strategi og handlingsplan alene kan tilskrives nedgangen hos denne aldersgruppen. Flere tiltak er også senere implementert for å redusere forbruk av antibakterielle midler og bedre kunnskap rundt ABR, deriblant KUPP. Andre tiltak har vært rettet til befolkningen, med formål om å informere om sammenheng mellom overforbruk av antibakterielle midler og ABR. Dette ble gjort i form av publisering av videoer i sosiale medier, i regi av Helsedirektoratet (*personlig meddelelse fra Helsedirektoratet v/Berit Kolberg Rossiné til Marit Waaseth (UiT)*).

## 5.2 Diskusjon av materiale og metode

### 5.2.1 Reseptregisteret

Reseptregisterdata fanger alle utleveringer på systemiske antibakterielle midler fra apotek til individ. Data ansees som valide og elektronisk registrering av utleveringer er lovpålagt slik at man har nærmest komplette data (61).

En styrke i denne studien er at vi har komplette data og data med gyldige pseudonyme fødselsnummer. Dette gir muligheten til å sammenligne de ulike datagrunnlagene.

Registerdata påvirkes ikke av informasjon- og recallbias som kan oppstå ved selvrapporing av legemiddelbruk, da registreringene i NorPD databasen som nevnt er lovpålagte. NorPD inkluderer også utleveringer til hele populasjonen, som gjør at vi minimerer seleksjonsbias. Noe seleksjonsbias forekommer fortsatt ved at ID-nøkkel er en systematisk mangel blant de yngste.

Det er også noen svakheter. For eksempel vil direkte utlevering fra forskriver/rekvirent kunne forekomme jf. Legemiddeloven § 17 uten at vi får registrert dette. Det innebærer at når tilgang

til apotek er vanskelig kan leger levere ut legemidler direkte til brukeren. Det kan tenkes at dette skjer hyppigere med lang avstand til apotek. Trolig utgjør dette et lite volum og vil ikke være utslagsgivende for estimatene våre.

Bruk i sykehus fanges heller ikke. En studie som brukte data fra Norsk nyfødtmedisinsk kvalitetsregister (NNK) kartla tidlig sepsis og eksponering for systemiske antibakterielle midler i barns første leveuke. Studieperioden varte fra 1. januar 2009 til 31. desember 2011, og spedbarna ble fulgt prospektivt. I perioden fant man at 10 175 (6,0%) av alle terminfødte spedbarn ble innlagt på sykehus i sin første leveuke, av disse fikk 39% intravenøs antibiotikabehandling, tilsvarende en insidens på 23 per 1000 terminfødte spedbarn i Norge (82). Konsekvensen av dette og annen antibakteriell behandling i sykehus gjør at vi potensielt overestimerer faktisk tid til første utlevering og totalt antall behandlinger, som også betyr at vi mulig underestimerer utleveringsrate. Dette kan også utgjøre en liten seleksjonsbias ved at vi ikke registrerer de yngste og sykeste barnas bruk av antibakterielle midler.

Andel registreringer med fiktivt personnummer var høyest tidlig i studieperioden og mest merkbart i 2004 til 2007 for null- og ettåringer. I datagrunnlag I var utleveringsraten høyest i 2006-07. Til sammenligning var 2007 det året beregnet med lavest utleveringsrate for nullåringer, og blant de laveste for totalpopulasjonen i datagrunnlag II. Høy andel registreringer med fiktivt personnummer i 2006-2007 skyldtes en feil i kobling av utleveringsdata til SSB, som har ansvar for å erstatte fødselsnummer med gyldig pseudonyme fødselsnummer for individ (*personlig meddelelse: L. Småbrekke*). De seneste årene har problemet med registrering uten gyldig personnummer blitt mindre og dette gjenspeiles i at utleveringsrater er lignende for datagrunnlag I og II i 2014, det siste året hvor alle aldersspesifikke grupper er inkludert.

Registreringer uten fiktivt personnummer/ID-nøkkel representerer normalt de som ikke har fått personnummer, for eksempel nyfødte og innvandrere, eller turister. Dette gjør at insidene og prevalente brukere i datagrunnlag II kan være underestimert. Alle utleveringer fanges dog i komplett datamaterialet, men vi må anta at prevalente brukere er et minstetall.

Videre begrensninger med NorPD-data er at vi kan ikke si om utlevering av antibakterielle midler faktisk tilsvarende bruk. Trolig er utleverte legemidler som er tiltenkt bruk mot akutt sykdom, i mindre grad tilsvarende faktisk bruk, enn ved utlevering av legemidler mot kronisk sykdom.



Vi kan ikke vurdere om utleverte antibakterielle midler representerer hensiktsmessig eller uhensiktsmessig bruk. NorPD registrerer refusjonskoder på blåresept (61), men dette trenger ikke reflekter indikasjon på en god måte. Registrering av diagnosekoder er derimot blitt foreslått som et tiltak mot antibakteriell resistens for å bedre kunne kartlegge bruk, både hensiktsmessig og uhensiktsmessig (6).

### **5.2.2 Datamateriale**

I denne studien har vi fokusert på utleveringer til barn 0-3 år pseudoalder (datagrunnlag I) og fram til tre års alder (datagrunnlag II). Barn under tre år er blant de som hyppigst bruker antibakterielle midler. Disse ble derfor valgt fordi det er viktig med kartlegging hos aldersgruppen og for å maksimere effekten av eventuelle tiltak rettet mot bruk.

Datamaterialet inkluderte barn født i 2004-2014, slik at vi hadde ulik alderssammensetning i studiepopulasjonen på begge haler av observasjonsperioden. Noen resultat ble derfor kun presentert for perioden 2007 til 2014. Dette betyr videre at vi ikke kan gi helt oppdaterte estimater for de yngste barna. Direkte sammenligning mellom start (2004) og slutt (2017) av studieperioden var heller ikke mulig på grunn av ulik aldersstruktur.

Det var vanskelig å undersøke effekten av introduksjonen av PKV7 i barnevaksinasjonsprogrammet sommeren 2006. Datamaterialet for en slik tidsrekke ville inkluderte barn født 2004 – 2006, definert som preintervensjonsperiode i denne sammenhengen. Data ville dermed hatt en annen alderssammensetning mellom 2004-06, og enn postintervensjonsperioden. Å bruke uttrekk med pseudoalder slik som for PKV13 var heller ikke et godt alternativ. Det er vanskelig å kjenne vaksinasjonsstatus for 0-1 åringer da de først er fullvaksinerte etter tolv måneder, samt at det var et program for innhentingsvaksinasjon for barn født tidligere på året i 2006. Ut i fra alder- og kjønns spesifikke utleveringsrater for studiepopulasjonen (Tabell 4. 2) var det dessuten lite endringer i årene etter PKV7 ble implementert i barnevaksinasjonsprogrammet.

Barn som døde (n= 381) før utgangen av januar 2019 i datagrunnlag II ble ekskludert. Disse representerte 2 381 utleveringer, og dette vil være uten betydning for estimatene. Dette reduserer dessuten risiko for tilbakeidentifisering i datasettet.

### 5.2.3 Definisjon av utleveringsrate og ettårig periodeprevalens

Datamaterialets uttrekk var bakgrunnen for justering av befolkningstall beskrevet i metode. Justering ble gjort for en mer direkte beregning av risikotid, for en videre beregning utleveringsrater og periodeprevalens. Aldersspesifikt befolkningsgrunnlag ble multiplisert med  $\frac{1}{2}$  der hvor vi ikke hadde «full risikotid». Når vi gjør dette antar vi at barn fødes likt fordelt gjennom årets måneder, selv om dette ikke er helt korrekt.

Befolkning ved utgang av året (01.01 påfølgende år) for aktuelle kjønn- og aldersgruppe ble brukt som nevner i beregning. Forskjellen fra å bruke middelfolkemengde for to år var liten og uten betydning for estimatene.

### 5.2.4 Måleenhet

I vår studie er utfall undersøkt som antall utleveringer som mål på forbruk hos barn framfor DDD. DDD er definert som den gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen per dag for hovedindikasjon hos en voksen på 70 kg (83). Det er derfor vanskelig å bruke DDD som måleenhet for å undersøke legemiddelbruk hos små barn. Doseanbefalinger hos barn er avhengig av alder og vekt (84), variabler som endres hurtig hos de minste. Dette ville gjort sammenligning av utleveringer mellom studiepopulasjonen vanskelig

En studie har undersøkt effekten av å definere forbruk på tre ulike måter: Antall DDD, antall pakninger og antall behandlinger per 1000 innbyggere per dag (henholdsvis DID, PID og TID) (85). Studien ble gjort på stratifiserte aldersgrupper, deriblant barn 0-4 år. Det var små forskjeller mellom PID og TID, men større forskjeller mellom disse og DID hos barn. For utleveringer av betalaktamfølsomme penicilliner hadde barn 0-4 år høyest rapportert bruk i TID, men nest minst rapportert som DID. Forfatterne påpekte i tillegg at en liten endring i DID hos barn ville tilsvare en stor mengde i TID og PID, og DID vil være mindre sensitiv for endring i forbruk hos denne studiepopulasjonen. Andre har også argumentert at utleveringer reflekterer forskrivingsaktivitet bedre, og er mindre sensitiv for endring i dosering, typer virkestoff og behandlingsslengde (36).

Som utfall i ITS-analyser kunne det vært interessant å bruke antall forskrivninger framfor utleveringer da noen av intervensjonene som inngår i analysen primært var rettet mot forskrivere. Det ville vært utfordrende å gjennomføre dette da det ikke fins lett tilgjengelige data på forskrivninger i Norge.

### 5.2.5 Definisjon av alder

I metoden beskriver vi hvordan alder defineres som pseudoalder, utleveringsår minus fødselsår og alder som utleveringsdato minus fiktiv fødselsdato. Førstnevnte har en potensiell feilmargin på nesten ett år, mens sistnevnte har en feilmargin på maksimum 16 dager. Dette er metodologisk interessant og gjenspeiles i resultat hvordan ulik definisjon identifiserer ulik aldersgruppe som de med høyest utleveringsrate og høyest periodeprevalens. I datagrunnlag I var utleveringsraten høyest hos toårige gutter etterfulgt av toårige jenter og ettårige gutter. I datagrunnlag II var beregnet utleveringsrate høyest hos ettårige gutter og jenter, etterfulgt av toårige gutter og jenter. Periodeprevalensen ble kun beregnet for datagrunnlag II, og i samsvar med den beregnete utleveringsraten for datagrunnlaget, ble gutt og jente ved ett års alder identifisert med høyest periodeprevalens.

Danske forskere brukte lignende registerdata for perioden 2000-2012. Forfatterne definerte alder tilsvarende det vi har gjort for datagrunnlag II (utleveringsdato – fødselsdato), og beregnet rater ut fra populasjon i gitt år for hver aldersgruppe. I 2012 hadde gutter og jenter i ettårs alder den klart høyeste utleveringsraten sammenlignet med barn 0 og 2-11 år. Toårige gutter og jenter hadde den nest høyeste utleveringsrate. Periodeprevalens ble beregnet til 48,5% hos barn 0-1 år, og 36,3% hos barn 2-4 år (31). Dette samsvarer med våre funn i datagrunnlag II, hvor ettåringer hadde høyest utleveringsrate og periodeprevalens i hele perioden. I ettertid beregnet vi periodeprevalens for norske barn 0-1 år i 2012 for å sammenligne med danske data, og fant en periodeprevalens for aldersgruppen på 39%.

Tre andre norske studier har brukt reseptregisterdata til beregning av aldersspesifikk periodeprevalens, den første for kalenderåret 2017, den andre i perioden 01.07.05-30.06.06, og den tredje 2004 til 2010. Alle identifiserte høyest periodeprevalens ved to års alder, og høyere for gutter enn jenter (13,30,63). Disse funnene avviker fra den beregnete periodeprevalensen i datagrunnlag II, hvor ettårige barn identifiseres med høyest periodeprevalens. Det er kun én av disse studiene der vi har informasjon om definisjon av alder (63), hvor utleveringsår minus fødselsår er brukt. Grunnen oppgis i studien som at pseudonymisering er vanskeligere å opprettholde dersom fødselsdato til barn er tilgjengelig. Derfor leveres denne typen data ofte kun med fødselsår. Generelt er det ikke nødvendig å bruke eksakt fødselsdato i beregninger av forbruksrater og periodeprevalenser i deler- eller hele populasjonen. Fødselsår brukes da som en surrogatvariabel for beregning av alder, på samme måte som vi gjorde i datagrunnlag I med pseudoalder.

Flere av de refererte studiene har ikke rapportert hvordan alder er beregnet, noe som gjør det vanskelig å sammenligne med våre resultat. I tillegg skjer aggregering til store aldersgrupper. For små barn kan det være verdifullt å definere alder mer spesifikt enn ved bruk av fødselsår, da utleveringsrater og periodeprevalens endres hurtig over kort tid. Både en uspesifikk definisjon av alder og aggregering til større aldersgrupper fører til tap av informasjon.

### **5.2.6 Deskriptiv resultatpresentasjon**

Hypotesetesting er ikke foretatt på de deskriptive resultatene. Datamaterialet inkluderer hele befolkningen i den aktuelle aldersgruppen, slik at de observerte forskjellene mellom gruppene er de faktiske forskjellene. Et annet argument for å avstå fra hypotesetesting er at så store datamengder som vi opererer med vil gi statistisk signifikante forskjeller mellom grupper uten at forskjellene nødvendigvis er av klinisk eller praktisk betydning. Resultatene må derfor heller tolkes i lys av størrelsen på forskjeller mellom grupper.

I datagrunnlag II valgte vi å aggregere utleveringer til samme individ på samme kjemiske substans og dato til én utlevering. Dette ble gjort for å unngå overestimering av utleveringsrate og fordi utleveringene regnes som bruk til samme behandlingsepisode. Dette ble og kan ikke gjøres i komplett datamateriale, da vi ikke har ID-nøkkel for alle barna. Utleveringsrate i datagrunnlag I eller antall faktiske behandlinger kan derfor være overestimert. En alternativ tilnærming i datagrunnlag II ville vært å aggregere utleveringen innen et visst antall dager, men det ble ikke gjort for å unngå å slå sammen tilsiktet kombinasjonsbehandling. Ny utlevering på dag 1-3 vanligvis er anslått knyttet til problemer med etterlevelse og er hyppig bytte mellom FMP og amoxicillin (75,86). Det betyr at det kunne vært forsvarlig å slå sammen utleveringer for utvalgte ATC-koder innenfor x antall dager for å bedre beskrive faktiske behandlingsepisoder.

De tre mest utleverte substansene ble valgt presentert over hele studieperioden og utgjorde 81% av alle utleveringer mellom 2004 til 2017. På denne måten fikk vi beskrevet de antibakterielle midlene som brukes hyppigst til studiepopulasjonen. Andelen utleveringer med FMP var høyere mot slutten av perioden sammenlignet med starten. Dette er i henhold til regjeringens målsetting, men det er mulig at alder konfunderer substansspesifikk utleveringsandel og dette må tas i betraktning ved tolkning av resultatet. Den klart laveste andelen var i 2004, hvor vi bare hadde nullåringer, og klart høyest i 2017, hvor vi bare har barn som var 2-3 år (tre år pseudoalder).

### 5.2.7 Multippel lineær og Poisson regresjonsanalyse

Poisson og multippel lineærregresjon inkluderte tilgjengelige variabler valgt fra en DAG-modell. Bruk av DAG-modeller er anbefalt når man skal velge variabler til en regresjonsanalyse framfor for eksempel å kun gjøre en datadreven analyse (87). En god modell vil bidra til å minimere bias i effektestimaterne

Til begge analysene ekskluderte vi barn født mellom 2004 og 2007 da vi anså datakvaliteten til å være for dårlig, først og fremst på grunn av høyere andel registreringer med fiktive fødselsnummer i perioden. Det er fortsatt noe usikkerhet i gjenværende datamateriale, men andel registreringer uten ID-nøkkel minker med økende kalenderår (vedlegg 8.2), som kan tolkes som at tildeling av fødselsnummer går raskere. Dette betyr at estimering av kovariatet fødselsår på alder ved første utlevering er beheftet med noe usikkerhet og mulig bias.

Vi ekskluderte videre individ med  $> 10$  utleveringer. Dette utgjorde 1,2 % av individene og 7,9% av utleveringene i datagrunnlag II. Det er rimelig å anta at barn med så mange utleveringer har spesielle behov, og ikke er representative for en normalpopulasjon. Eksklusjonen vil også bidra til å redusere effekt på utfall på grunn av komorbiditet. All aggregering og eksklusjon kan gi tap av informasjon og usikkerhet, men løsningen ble valgt med bakgrunn i at resultatene skulle være representative for normalpopulasjonen. Et alternativ kunne vært å ekskludere alle utleveringer med refusjon (blå, §4 og annet). Dette ville bidratt til usikkerhet knyttet til endringer i refusjon over tid.

Gjenværende studiepopulasjonen var fortsatt stor med over 200 000 individer.

To dummy variabler ble brukt for å representere fylker med henholdsvis høy og lav utleveringsrate. Disse inkluderte tre fylker i hver gruppe og året 2014 ble brukt som utgangspunkt. Rangering av fylker kunne blitt noe annerledes om vi hadde brukt et annet år som utgangspunkt, det er vanskelig å anslå om en annen rangering ville medført vesentlige endringer. Også denne aggregeringen fører til noe tap av informasjon, men samtidig minkes dataanalysens kompleksitet og tolkning blir lettere. Bruk av helseregion for å beskrive geografisk variasjon ble valgt bort ettersom det var stor variasjon innad i regionene på utleveringsrate generelt.

Vi valgte å justere for totalt antall utleveringer i Poisson regresjonsmodellen dersom individ hadde fått en ny innen de fire neste dager for å unngå *clusteringeffekter*. Etter gjennomgang av

data, ble grensen satt ved dag fire. Utleveringsandel de etterfølgende dagene gikk ned, og ny utlevering på dag tre og fire var i lignende størrelsesorden. Vi kunne gjort sensitivitetsanalyser med justering for tidligere eller senere utleveringsdager for å undersøke om dette ville endret estimatene i modellen, men dette var ikke mulig innenfor tidsrammen for dette prosjektet.

En studie gjort i Norge brukte logistisk regresjonsanalyser for å undersøke pasient- og forskriverkarakteristika assosiert med utlevering av antibakterielle midler ved en konsultasjon for akutt RTI. Denne analysen danner grunnlag for valgene gjort rundt forskrivervariabler i våre regresjonsanalyser. Kjønn ble identifisert med en svak, ikke signifikant OR for kvinner på 1.08 (95% KI 0,93 til 1,25). Alder hos forskriver var stratifisert i fem aldersgrupper, men var heller ikke signifikant assosiert med utfallet. Signifikante forskriverfaktorer uavhengig assosiert med utfall var årlig antall pasientkonsultasjoner, hvor økende antall konsultasjoner økte oddsen for forskrivning av antibakterielle midler. Spesialitet var også signifikant assosiert med utfall, kategorisert som allmenntidningsspesialist versus ikke-allmenntidningsspesialist, der de som var ikke-spesialister hadde en økt odds for forskrivning (88).

Tilgjengelige variabler for forskriverkarakteristika var forskriverløpenummer, kjønn, fødselsår og profesjonskode. Profesjonskode lege utgjorde mesteparten av forskrivningene (> 99,5 %). Ingen av variablene som den ovennevnte studien identifiserte som signifikante var tilgjengelige i vårt datamateriale, og ingen forskrivervariabler ble ikke inkludert i modellene. Forskrivervkjønn ble ekskludert fra modellen da det ikke bedret forklaringsgraden.

Det kunne vært interessant å inkludere andre kovariater i senere analyser, for eksempel registrering av spesialitet, type praksis og størrelse, besøk fra KUPP og utdanningssted for legen. Spesialitet til forskriver ble initialt utlevert sammen med uttrekk fra NorPD i en tekstfil, men på grunn av senere oppdatering av NorPD filen kunne denne ikke brukes. En mulighet kunne vært å inkludere spesialitet som en binær variabel eller en kategorisk variabel med flere nivå (for eksempel spesialist i allmenntidning, barnesykdømmer og andre).

Multipel lineær regresjon gav en  $R^2$  på 0,5%, og selv om dette var signifikant bedre enn nullmodellen fanger modellen i liten grad variansen i datasettet. Dette er som forventet da umålte variabler trolig bidrar til utfallet, i tillegg til at en lineær trend ikke er en god beskrivelse av data. Totalt antall utleveringer beskrives bedre av en Poisson distribusjon, og en Poisson regresjon med bruk av mange av de samme kovariatene i modellen gav en  $R^2$  på 5,05%.

Vi vurderte å bruke Cox-regresjon for å undersøke hvilke variabler som kunne beskrive tid til første utlevering. Dette lot seg ikke gjøre da data bryter grunnleggende validitetskriterier for en slik modell, blant annet ved at hasard ikke var proporsjonal for fødselssesong. En mer avansert tilnærming ville vært å bruke fødselssesong som en tidsavhengig variabel i en Cox-modell, men dette lot seg ikke gjøre innen tidsramme for dette prosjektet.

### **5.2.8 ITS-analyser**

ITS-analyser kan brukes for å undersøke effekt av intervensjoner hvor randomiserte kontrollerte studier ikke er mulig, eller ansees som uetisk (58). Metoden har flere styrker, blant annet påvirkes ikke resultatene av konfunderende faktorer knyttet til individ. Gjennomføring av ITS analyser er bedre enn direkte sammenligning av utfall ved to tidspunkt, hvor ITS tar hensyn til tilfeldig variasjon og den underliggende trenden (57). Ved å kun sammenligne verdier ved to eller flere punkter direkte, kan man både over- og underestimere effekt av en intervensjon (60).

I ITS analysene har vi plottet to intervensjonssegmenter i hver tidsrekke. Dette kontrollerer for endringer i trend for andre intervensjoner enn den ene man antar er assosiert med utfall. Eksempelvis antok vi at både PKV13 og reviderte retningslinjer kunne ha effekt på utleveringsrate hos studiepopulasjonen. Dersom man har tilstrekkelig antall datapunkter mellom intervensjonene kan man evaluere individuell effekt i tidssegmentet (59). Unntaket for flere intervensjonspunkt var sensitivitetsanalysen i tidsrekke to, som kun inkluderte handlingsplan, dette fordi det var her de konkrete tiltakene ble publisert og det var kort tid og da få datapunkter mellom publiseringene og formålet var det samme.

I første tidsrekke har vi totalt 72 punkter, punkt 28 representerer PKV13 og punkt 47 representerer reviderte retningslinjer. Andre tidsrekke består av totalt 48 punkter, der punkt 30 representerer publisering av nasjonal strategi og punkt 36 publisering av handlingsplan. Dette burde være tilstrekkelig for både å detektere eventuell effekt av intervensjon og å ta hensyn til sesongvariasjon. Flere datapunkt øker statistisk styrke, men samtidig er det vanskeligere å konkludere om effekt kun skyldes den undersøkte intervensjonen ved lange postintervensjonssegment.

Vi går ut i fra at sesongvariasjon var tilstrekkelig kontrollert gjennom å inkludere måned som kategorisk uavhengig variabel. En test for autokorrelasjon var ikke signifikant for andre lag enn

1, og estimatene forble det samme ved testing av flere ulike lags. Manglende kontroll for sesong kan gi problem med autokorrelasjon. Autokorrelasjon beskriver samvariasjon eller avhengighet mellom nærliggende observasjoner. Utilstrekkelig kontroll for autokorrelasjon kan underestimerer modellfeil og potensielt overestimerer effekter. Det er derfor en styrke at vi har brukt ITS-metoden beskrevet av Linden (67), som kan håndtere mulig autokorrelasjon og heteroskedastisitet.

Ved å justere utfallsvariabelen med befolkningsgrunnlag tar vi hensyn til endring i befolkningsstørrelse over tid. Sammensetning av studiepopulasjonen antas ellers å ha vedvart, samt at det var en stabil, høy vaksinasjonsdekning for tidssegmentet rundt PKV (68).

Datagrunnlag I fra NorPD er brukt i ITS-analysene. Dette kan regnes som en styrke og da data dekker hele studiepopulasjonen og datagrunnlag I påvirkes heller ikke av manglende registreringer med ID-nøkkel.

Noen svakheter ved ITS kan være at metoden kan påvirkes av tidsvarierende konfunderende faktorer. Dette kan være år hvor infeksjonsrater er unormalt høye, eller konkurrerende intervensjoner har opptrådd, som også kan virke inn på utfallet i samme tidssegment (58).

I Figur 1. 1 illustreres flere hendelser som kan spille inn på utlevering av antibakterielle midler. Vi antar at revidering av retningslinjer 2014-2015 har liten betydning for trend i tidsrekke to, da det er ikke noe klart definert intervensjonspunkt, og eventuell effekt er trolig ganske lik gjennom tidssegmentet. Høsten 2015 startet gjennomføring av KUPP for riktigere bruk av antibiotika i noen fylker, og ble senere utvidet til flere geografiske områder i 2016-2017 (46). Det foregående prosjektet for KUPP, *riktigere bruk av NSAIDs* viste den gang både umiddelbar nedgang og vedvarende effekt i trend på forskrivingsrater av diklofenak (89). Det er grunn for å tro at samme type prosjekt på riktigere bruk av antibiotika også vil bidra til endring i forskrivning av antibakterielle midler, potensielt både på nivå og trend. Ved å utvide tidsrekke to til flere år ville det kanskje vært mulig å detektere signifikant effekt av nasjonal strategi og handlingsplan, men vanskeligere å konkludere med at endringer skyldes isolert effekt av intervensjonen. KUPP var et foreslått tiltak i handlingsplan (8), og det kan diskuteres om en effekt knyttet til KUPP derfor kan inkluderes som «effektene» av handlingsplan som intervensjon.



I våre ITS-analyser ble det ikke framstilt en grafisk lineær trend for utfall. Dette regnes normalt som en av fordelene med ITS-analyse fordi slike framstillinger er enkle å tolke for lesere. Men da utfallet var sterkt påvirket av sesongvariasjon ville ikke lineære trender vært en god beskrivelse av data. Det samme gjelder rapportering av nivåendring, som kun er gjengitt i vedlegg 8.6. Estimert for nivåendring var følsomt for valg av intervensjonspunkt og bidro med lite informasjon. Et annet argument for at nivåendring var ekskludert i hovedresultat, var basert på hypotesen om at utvalgte intervensjoner ville ha effekt på trend men ikke en umiddelbar effekt på nivå av utfallet.

Valg av intervensjonspunkt er viktig og bør gjøres ut i fra kunnskap om intervensjonen. Datadrevne analyser for valg er frarådet, fordi det øker sannsynligheten for å oppdage en effekt på grunn av svingninger eller tilfeldigheter (58). Det er rimelig å anta at intervensjonspunkt for reviderte retningslinjer, nasjonal strategi og handlingsplan skal kunne settes til tid for publisering. Intervensjonspunkt for PKV13 kan diskuteres. Punktet ble valgt på bakgrunn av at vaksiner har effekt fra første dose, selv om det kreves tre immuniseringer for fullvaksinering med PKV. I tillegg hadde to studier sett effekt på kumulativ hasard for utlevering av antibakterielle midler og redusert RR for LRTI og AOM tett etter implementering (27,54).

### **5.2.9 Bias, konfunderende faktorer og validitet**

Reseptregisterdata gir ikke informasjon om konkurrerende eksponering eller konfunderende faktorer som kan ha betydning for utlevering av antibakterielle midler. En del av disse kunne vi identifisert gjennom en DAG-modell. Identifiserte potensielt konkurrerende eksponeringer var forskriverskarakteristika, forløsningsmetode, barnehagestatus, søsken, komorbiditet som astma og allergi, amming, passiv røyking, pregraviditets-BMI og sosioøkonomiske faktorer.

Barnehagedekningen har endret seg over tidsperioden. For 1-2 åringer har andelen med barnehageplass økt fra 48% i 2004 til 82% i 2016 (90). Samtidig har det vært endringer i rett til barnehageplass ut i fra hvilken måned barnet fyller ett år. Jf. Barnehageloven § 12. Fra 2009 framgikk det at barn som fyller ett år før utgangen av august hadde rett på barnehageplass det samme året. Denne loven ble utvidet til å omfatte barn født september og oktober i 2016 (91), og ytterligere i 2017 til barn født innen utgangen av november. Vi identifisert barnehage som en mediator mellom eksponeringene fødsels sesong og kalenderår, men ikke som en konfunderende faktor og burde ikke være opphav til bias i estimater fra

regresjonsanalysene. Barnehagestatus kan tenkes å ha hatt innvirkning på utleveringsrater og periodeprevalens i tidsperioden, uten at vi kan anslå størrelsen på en eventuell effekt av dette.

Resultatene fra denne studien har høy ekstern validitet og kan generaliseres til barn under tre år i Norge. Det kan dog være vanskeligheter med å generalisere funn til utenfor Skandinavia. Dette fordi behandlingsintensitet og førstevalgspreparat for behandling med antibakterielle midler avviker fra norske og skandinaviske retningslinjer.

### **5.3 Veien videre**

Deskriptive analyser er av nytte for å kartlegge utbredelsen av forbruket til en av aldersgruppene som bruker mest antibakterielle midler. Samtidig er det begrenset forskning på alders- og kjønns spesifikk utlevering hos barn under tre år. Disse undersøkelsene er gjort i et tverrsnittsperspektiv hvor det er vanskelig å si noe om kausale sammenhenger, men i et folkehelseperspektiv kan det være av nytte for planlegging av intervensjoner.

Sesongvariasjoner i utlevering og bruk av antibakterielle midlere er beskrevet av flere, men få har undersøkt effektene relatert til fødsels sesong på individnivå hos barn. En tilnærming med fødsels sesong som tidsavhengig variabel i en Cox-regresjonsmodell, hvor utfall er tid til utlevering kan være en alternativ tilnærming for framtidige studier. En slik metode kan potensielt brukes med multiple utfall for hvert individ, slik at man samtidig også kan undersøke assosiasjonen mellom tid til utlevering og etterfølgende behandlinger.

For å forklare mer varians for individets risiko på utfallene tid til- og antall utlevering av antibakterielle midler, må flere forskriver- og pasientkarakteristika inkluderes. For å mer eksplisitt kunne si noe om risikofaktorer for tidlig bruk av antibakterielle midler bør vi dessuten vite om barnet har fått behandling i sykehus i nyfødtp perioden. Inklusjon av denne typen data vil kunne brukes til å videreutvikle hypoteser rundt konsekvens av tidlig bruk. Dette kan så videre kobles med mikrobiomdata, hvor man følger barn i en kohort over tid, med hensyn til harde endepunkt på individnivå. Harde endepunkt er de sykdommene som mistenkes assosiert med tidlig bruk av antibakterielle midler, for eksempel cøliaki, astma og allergi.

Det kan være av interesse å kunne kartlegge barn med ulik risiko for kort- og langtidsbivirkninger etterfølgende behandling med antibakterielle midler. For eksempel hevder Risnes og kolleger fra sin kohortstudie (39), at barn som har en lav utgangsrisiko (ikke genetisk

predisponert fra foreldre) for astma, burde vurderes med forbehold om et annet nytte-risiko forhold før forskrivning av antibakterielle midler. Disse barna ble i studien identifisert med størst risiko for astma ved seks års alder ved bruk av antibakterielle midler før seks måneder. Funn som dette kan så være holdepunkt for å være ytterligere restriktiv med hensyn til unødvendig eller uhensiktsmessig forskrivning hos utvalgte grupper små barn.

I Risnes og kolleger sin studie ble informasjon om bruk av antibakterielle midler hentet inn retrospektivt gjennom telefonintervju av mor når barna var seks år. Dette kan være opphav til recall- og informasjonsbias for eksponering, bruk av antibakterielle midler. En alternativ metode ville vært å bruke sykehus- og reseptregisterdata for å kartlegge eksponering for å unngå de overnevnte bias, og deretter følge barna prospektivt.

Geografiske forskjeller i utlevering av antibakterielle midler hos barn er vist i denne studien, og på populasjonsnivå i andre studier. Fra et samfunnsperspektiv burde underliggende årsaker være et satsningsområde for videre forskning, da dette ikke er godt kartlagt. I studien gjort av Svendsen og kolleger var reiseavstand til apotek over 30 minutt assosiert med en lavere mengde utleverte antibakterielle midler (34). Dette til tross for at apotekdekningen har økt eksponentielt siden 1996 (76). Informasjon fra en database (Gator database) over sosiale indikatorer på kommunenivå (92), er så langt lite utnyttet i farmakoepidemiologiske studier. Denne kan tillate ytterligere justeringer for å avdekke årsaker til geografisk variasjon for utlevering av antibakterielle midler.



## 6 Konklusjon

Vi identifiserte en assosiasjon mellom fødselssesong og etterfølgende utlevering av antibakterielle midler, hvor vintersesong som utleveringsperiode er en prediktor for om og når barn får utlevert antibakterielle midler. Størrelsen på samspillet varierte med alder. Jo lavere alder et barn hadde ved første utlevering av antibakterielle midler jo flere utleveringer i gjennomsnitt ville barnet få de første tre leveår. En multippel lineær regresjonsanalyse var signifikant bedre enn en gjennomsnittsmoell til å beskrive tid til første utlevering hos barn under tre år, med kun reseptregistervariabler. Det samme gjelder en Poisson regresjonsanalyse for å beskrive antall utleveringer totalt hos barn under tre år.

Intervensjonene som ble undersøkt i ITS-analysene er viktig å kartlegge i henhold til effekter, uansett funn, da dette gjør det lettere å planlegge senere satsningsområder og kampanjer for rasjonell forskrivning og bruk av antibakterielle midler. Vi fant ingen statistiske endringer for utvalgte intervensjoner på 5% nivå, men utleveringsraten i begge tidsrekkene var fallende over perioden. Størst endring i trend for utleveringsrate ble sett ved intervensjonspunkt for bytte fra PKV7 til PKV13 i barnevaksinasjonsprogrammet.

Små barn er blant de hyppigste forbrukerne av antibakterielle midler i Norge, men forbruket har gått ned over perioden. Andel utleveringer med FMP øker sammenlignet med andre antibakterielle midler, men det var fortsatt en lavere andel enn hva som er funnet i Sverige. Fylkesvise utleveringsrater var mer forskjellige i 2014 enn i 2012, som også tyder på at optimalisering av forbruk burde være mulig.



## 7 Referanseliste

1. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015.
2. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-98.
3. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14(13).
4. NORM, NORM-VET-2017. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo, September 2018. ISSN 1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic). Tilgjengelig fra: <https://www.vetinst.no/overvaking/antibiotikaresistens-norm-vet>
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. EARS-Net. 978-92-9498-099-1. Tilgjengelig fra: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>
6. Steinbakk M, Sunde M, Urdahl AM, Barkbu KN, Sørum H, Lunestad B-T, et al. Antibiotikaresistens: Kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak. Rapport fra tverrsektoriell ekspertgruppe. Oslo: FHI. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2014/antibiotikaresistens--kunnskapshull/>
7. Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015-2020. 2015.
8. Helse- og omsorgsdepartementet. Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten. 2015.
9. Cassini A, Högberg LD, Diamantis P, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):55-66.
10. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final report and recommendations. Review of Antimicrobial Resistance Mai 2016. Tilgjengelig fra: <https://amr-review.org/>
11. Vonen B, red. Moen A, Uleberg B, Olsen F, Steindal AH, Otterdal TD, Magnus T, et al. Barnehelseatlas for Norge: En oversikt og analyse av forbruket av somatiske helsetjenester for barn 0-16 år for årene 2011-2014. Bodø. 2/2015. Tilgjengelig fra: [https://helseatlas.no/sites/default/files/http-www.helseatlas.no/getfile.php/SKDE-INTER/Helseatlas/rapport\\_digitalt.pdf](https://helseatlas.no/sites/default/files/http-www.helseatlas.no/getfile.php/SKDE-INTER/Helseatlas/rapport_digitalt.pdf)
12. Statistisk Sentralbyrå. Konsultasjoner hos fastlegen, etter alder, kjønn og diagnose. Tabell: 10141; Legevaktkonsultasjoner, etter alder, kjønn og diagnose. Tabell: 10903. Oslo: Datasett; 2018.
13. Furu K, Hjellvik V, Hartz I, Karlstad Ø, Skurtveit S, Blix HS, et al. Legemiddelbruk hos barn og unge i Norge 2008-2017. [Use of prescription drugs in children and adolescents in Norway 2007-2016]. Rapport 2018. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018.
14. Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management. I. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). London: NICE Clinical Guidelines No. 54; 2007. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21290637>

15. Folkehelseinstituttet. Statistikk fra Folkehelseinstituttet, Sykdomspulsen - Overvaking av luftvegsinfeksjoner, månadsrapport Oslo: FHI; 2018 [lest 21.01.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/hn/statistikk/sykdomspulsen/luftvegar/>.
16. Døllner H. Infeksjoner hos barn. Antibiotikabruk i primærhelsetjenesten: Antibiotikasenteret for primærmedisin.; [oppdatert 15.11.16; lest 13.08.18]. Tilgjengelig fra: <http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/index.php?action=showtopic&topic=vjdQuFdN>.
17. Thaulow CM. Antimikrobielle midler til systemisk bruk. Generell veileder i Pediatri - Infeksjoner, vaksiner og undersøkelse av adoptivbarn: Norsk barnelegeforening, NBF; [oppdatert 2017; lest 10.09.18]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/infeksjoner-vaksiner/antimikrobielle-midler>.
18. Kværner K, Lindbæk M. Akutt Otitis Media - Antibiotikabruk i primærhelsetjenesten: Antibiotikasenter for Primærmedisin; [oppdatert 15.12.16; lest 01.02.19]. Tilgjengelig fra: <http://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/index.php?action=showtopic&topic=VMpm sqDE>.
19. Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(1):CD000219.
20. Fossum GH, Lindbaek M, Gjelstad S, Dalen I, Kvaerner KJ. Are children carrying the burden of broad-spectrum antibiotics in general practice? Prescription pattern for paediatric outpatients with respiratory tract infections in Norway. *BMJ Open.* 2013;3(1).
21. Klingenberg C, Småbrekke L, Døllner H, Simonsen GS. Peroral antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon hos barn. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2009;13-14(129):1342-4.
22. Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ.* 2008;337:a2245.
23. Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *European journal of clinical pharmacology.* 2009;65(8):749-55.
24. Wettermark B, Zoega H, Furu K, Korhonen M, Hallas J, Norgaard M, et al. The Nordic prescription databases as a resource for pharmacoepidemiological research--a literature review. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2013;22(7):691-9.
25. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):742-50.
26. Rossignoli A, Clavenna A, Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *European journal of clinical pharmacology.* 2007;63(12):1099-106.
27. Kinlaw AC ST, Lund JL, et al. Trends in Antibiotic Use by Birth Season and Birth Year. *Pediatrics.* 2017;140(3).
28. Størdal K, Mårild K, Blix HS. Bruk av antibiotika hos barn i perioden 2005-16. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2017;137(18).
29. Litleskare I, Blix HS, Rønning M. Antibiotikaforbruk i Norge. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008;128(20):2324-9.
30. Blix HS, Engeland A, Litleskare I, Rønning M. Age- and gender-specific antibacterial prescribing in Norway. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(5):971-6.



31. Pottgård A, Broe A, Aabenhus R, Bjerrum L, Hallas J, Damkier P. Use of Antibiotics in Children: A Danish Nationwide Drug Utilization Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34(2):e16-e22.
32. Holstiege J, Schink T, Molokhia M, Mazzaglia G, Innocenti F, Oteri A, et al. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatr*. 2014;14:174.
33. Haugen P, Simonsen GS, Primicerio R, Furberg AS, Småbrekke L. Antibiotics to outpatients in Norway-Assessing effect of latitude and municipality population size using quantile regression in a cross-sectional study. *Pharm Stat*. 2018;17(1):4-11.
34. Svendsen K, Kongsgård HW, Haugen P, Småbrekke L. Travel Time to Pharmacy Influence the Use of Antibiotics in Norway. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 1. Aug 2016. Tilgjengelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/10991557/2016/25/S3>
35. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 6:vi3-12.
36. Hogberg L, Oke T, Geli P, Lundborg CS, Cars O, Ekdahl K. Reduction in outpatient antibiotic sales for pre-school children: interrupted time series analysis of weekly antibiotic sales data in Sweden 1992-2002. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(1):208-15.
37. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun*. 2016;7:10410.
38. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PHR, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC gastroenterology*. 2013;13:109.
39. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol*. 2011;173(3):310-8.
40. Folkehelseinstituttet. *Mycoplasma pneumoniae-infeksjoner - veileder for helsepersonel Oslo: FHI; 2010* [oppdatert 19.04.2017; lest 03.12.18]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/mycoplasma-pneumoniae-infeksjoner--/>.
41. Folkehelseinstituttet. *Sesonginfluensa Oslo: FHI; 2018/19* [oppdatert ukentlig; lest 06.01.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/influensa/sesonginfluensa/>.
42. Folkehelseinstituttet. *Pneumokokkvaksine - veileder for helsepersonell Oslo: FHI; [oppdatert 11.12.2017; lest 19.03.19]*. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/pneumokokkvaksinasjon---veileder-fo/>.
43. Berild D, Digranes A, Hjortdahl P, Von der Lippe E, Melby H, Ringertz S. *Smittevernloven - Håndbok: antibiotikabehandling i allmennpraksis*. Oslo: Statens helsetilsyn; 2000. Tilgjengelig fra: [https://urn.nb.no/URN:NBN:no-nb\\_digibok\\_2008100104041](https://urn.nb.no/URN:NBN:no-nb_digibok_2008100104041)
44. Eliassen KE, Fetveit A, Hjortdahl P, Berild D, Lindbaek M. Nye retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2008;128(20).
45. Helsedirektoratet i samarbeid med Antibiotikasenteret for Primærmedisin. *Nasjonalt faglig retningslinje for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten: Helsedirektoratet;* 2012 [lest 01.05.19]. Tilgjengelig fra:

- <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-faglig-retningslinje-for-antibiotikabruk-i-primerhelsetjenesten>.
46. Langaas H, Dyrkorn R, Giverhaug T. Kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter. Riktigere bruk av antibiotika. Utposten. 2016;45(1):54-5.
  47. Elander S. Laboratorieovervåking av virale infeksjoner, Klamydia og Mycoplasma pneumoniae infeksjoner. Oslo: Folkehelseinstituttet; [lest 07.12.18]. Tilgjengelig fra: <http://lab.fhi.no/>.
  48. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. Influenza and other respiratory viruses. 2016;10(5):394-403.
  49. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. The Lancet. 2010;375(9720):1100-8.
  50. Sandvik H, Hunskår S. Hygienekampanjen høsten 2009 - færre infeksjonstilfeller på legevakt? Tidsskr Nor Legeforen. 2011;131(7):680-2.
  51. Feiring B, Bergsaker MA, Rønning K, Ege MS, Hagerup-Jenssen M, Wiklund BS, et al. Barnevaksinasjonsprogrammet: Rapport for perioden 2001-2010. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt; 2012. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/vaksine/barnevaksinasjonsprogrammet.-rapport-for-perioden-2001-2010.pdf>
  52. Folkehelseinstituttet. Meldingssystem for smittsomme sykdommer, Nasjonalt folkehelseinstitutt. [lest 07.01.19]. Tilgjengelig fra: <http://www.msis.no/>.
  53. Magnus MC, Vestrheim DF, Nystad W, Haberg SE, Stigum H, London SJ, et al. Decline in early childhood respiratory tract infections in the Norwegian mother and child cohort study after introduction of pneumococcal conjugate vaccination. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(9):951-5.
  54. Johansson Kostenniemi U, Palm J, Silfverdal S-A. Reductions in otitis and other respiratory tract infections following childhood pneumococcal vaccination. Acta Paediatrica. 2018;107(9):1601-9.
  55. Lindbæk M. Antibiotikabruk i primærhelsetjenesten: "Om retningslinjene": Antibiotikasenteret for primærmedisin; [oppdatert 15.11.16; lest 15.12.18]. Tilgjengelig fra: <http://www.antibiotikaiallmenpraksis.no>.
  56. Lindbæk M, Jensen S, Eliassen KE, Fetveit A, Grude N, Berild D, et al. Nye retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Tidsskr Nor Legeforen. 2013;133(10):1052-3.
  57. 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.
  58. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. International journal of epidemiology. 2017;46(1):348-55.
  59. Penfold RB, Zhang F. Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. Academic pediatrics. 2013;13(6 Suppl):S38-44.
  60. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). Interrupted time series (ITS) analyses. EPOC Resources for review authors,. Cochrane; 2017. Tilgjengelig fra: <https://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/public/uploads/EPOC%20Study%20Designs%20About.pdf>

61. Furu K. Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD) – new opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway. *Norsk Epidemiologi*. 2009;18(2).
62. Statistisk Sentralbyrå. Alders- og kjønnsfordeling i kommuner, fylker og hele landets befolkning. Tabell: 07459. Oslo: Datasett; 2019.
63. Skreosen S. Antibakterielle midler til systemisk bruk til barn i aldersgruppen 0-5 år i Norge og Emilia-Romagna [Masteroppgave]. Tromsø: UiT Norges arktiske universitet; 2016. Tilgjengelig fra: <https://munin.uit.no>
64. Leard Statistics. Multiple regression using SPSS Statistics. Statistical tutorials and software guides 2015 [lest 25.03.2019]. Tilgjengelig fra: <https://statistics.laerd.com/>.
65. Kirkwood B, Sterne J. *Essential Medical Statistics*. Hoboken: Hoboken: John Wiley & Sons, Incorporated; 2003.
66. Poisson regression: Stata data analysis example: UCLA: Statistical Consulting Group; [lest 22.04.19]. Tilgjengelig fra: <https://stats.idre.ucla.edu/stata/dae/poisson-regression/>.
67. Linden A. Conducting interrupted time-series analysis for single- and multiple-group comparisons. *Stata Journal*. 2015;15(2):480-500.
68. Folkehelseinstituttet. Norgeshelsa statistikkbank: FHI; [lest 05.02.19]. Tilgjengelig fra: <http://www.norgeshelsa.no/norgeshelsa/>.
69. Todberg T, Koch A, Andersson M, Olsen SF, Lous J, Homoe P. Incidence of otitis media in a contemporary Danish National Birth Cohort. *PLoS One*. 2014;9(12):e111732.
70. Nystad W, Håberg SE, London SJ, Nafstad P, Magnus P. Baby swimming and respiratory health. *Acta paediatrica*. 2008;97(5):657-62.
71. Helsedirektoratet. Kvalitetsindikatorer - Antibiotikabehandling ved luftveisinfeksjoner hos barn mellom 0-9 år: Helsedirektoratet, Reseptregisteret.; [lest 15.02.19]. Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/Kvalitetsindikatorer/legemidler>.
72. Swedres-Svarm 2017. Consumption of Antibiotics and Occurrence of resistance in Sweden. Solna/Uppsala ISSN1650-6332: Institute PHAoSaNV. Tilgjengelig fra: [https://www.sva.se/globalassets/redesign2011/pdf/om\\_sva/publikationer/swedres\\_svarm2017.pdf](https://www.sva.se/globalassets/redesign2011/pdf/om_sva/publikationer/swedres_svarm2017.pdf)
73. Blix HS, Vestrheim DF, Hjellvik V, Skaare D, Christensen A, Steinbakk M. Antibiotic prescriptions and cycles of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Norway: can a nationwide prescription register be used for surveillance? *Epidemiol Infect*. 2015;143(9):1884-92.
74. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. I: Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014.; 2014.
75. Pottegård A, Hallas J. Børn foretrekker amoxillin - og helst på flaske. *Ugeskrift for læger*. 2010;172(50):3468-70.
76. Apotekforeningen. Apotek og legemidler. En oversikt over apotek- og legemiddelmarkedet i 2017. Februar 2018. Tilgjengelig fra: [www.apotekstatistikk.no](http://www.apotekstatistikk.no)
77. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science translational medicine*. 2016;8(343):343ra82.

78. Palin V, Mölter A, Belmonte M, Ashcroft DM, White A, Welfare W, et al. Antibiotic prescribing for common infections in UK general practice: variability and drivers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019.
79. Fortanier AC, Venekamp RP, Stellato RK, Sanders EAM, Damoiseaux RAMJ, Hoes AW, et al. Outpatient antibiotic use in Dutch infants after 10-valent pneumococcal vaccine introduction: a time-series analysis. *BMJ Open*. 2018;8(6):e020619.
80. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature*. 2019;567(7748):305-7.
81. Walker AJ, Curtis HJ, Goldacre B. Impact of Chief Medical Officer activity on prescribing of antibiotics in England: an interrupted time series analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(4):1133-6.
82. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, Simonsen GS, Salvesen B, Ronnestad AE, et al. Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):1-6.
83. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment World Health Organization [oppdatert 13.12.18; lest 21.04.19]. Tilgjengelig fra: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index\\_and\\_guidelines/guidelines/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/).
84. G9 Barn og legemidler Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok, [oppdatert 13.09.17; lest 21.04.19]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/G9/Barn\\_og\\_legemidler](https://www.legemiddelhandboka.no/G9/Barn_og_legemidler).
85. Aabenhus R, Siersma V, Hansen MP, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in Danish general practice 2004-13. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(8):2286-94.
86. Bergene EH, Nordeng H, Ro TB, Steinsbekk A. Requests for new oral antibiotic prescriptions in children within 2 days: a Norwegian population-based study. *Fam Pract*. 2018;35(6):690-7.
87. Williamson EJ, Aitken Z, Lawrie J, Dharmage SC, Burgess JA, Forbes AB. Introduction to causal diagrams for confounder selection. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2014;19(3):303-11.
88. Gjelstad S, Straand J, Dalen I, Fetveit A, Strøm H, Lindbæk M. Do general practitioners' consultation rates influence their prescribing patterns of antibiotics for acute respiratory tract infections? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(10):2425-33.
89. Langaas HC, Hurley E, Dyrkorn R, Spigset O. Effectiveness of an academic detailing intervention in primary care on the prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European journal of clinical pharmacology*. 2019;75(4):577-86.
90. Statistisk sentralbyrå. Barnehagedekning før og nå. Oslo: SSB; 2017. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/utdanning/artikler-og-publikasjoner/barnehagedekning-for-og-na>
91. Kunnskapsdepartementet. Endringer i barnehageloven og opplæringslova (spesialpedagogisk hjelp, kortere ventetid for barnehageplass m.m.). 2015-2016.
92. Gator - Codebook 2016: The Stein Rokkan Research Group for Quantitative Social and Political Science; [lest 04.05.19]. Tilgjengelig fra: <http://site.uit.no/rokkangruppen/2016/09/30/gator-1945/>.

## 8 Vedlegg

### 8.1 Variabler fra NorPD

Variabler levert i datamateriale fra NorPD er gjengitt under.

#### Variabler

Forskriverløpenr
Forskriverfødtår
Forskriverkjønn
Forskriverprofesjonkode
Forskriverutenid
Pasientløpenr
Pasientfødtår
Pasientfødtmnd
Pasientkjønn
pasientbostedkommunenr
Pasientbostedfylkenr
Pasientdødsår
Pasientdødsmd
Pasientutenid
Ordinasjonløpenr
Utleveringsdato
Ordinasjonantallpakninger
Ordinasjonaup
Ordinasjonantallddd
Kategori
Kategorinr
Varenr
Varenavn
Varepakningstr
Varepakningenhet
Varepakningstyrke
Atckode
Atckodedddverdi
Atckodedddenhet

## 8.2 Reseptregisteringer uten gyldig ID-nøkkel

Tabellen inneholder en oversikt over totalt antall resepter, antall resepter uten ID-nøkkel og andel uten ID-nøkkel. Dette er gjort for datagrunnlag II i perioden 2004-2017, stratifisert på pseudoalder for barn 0-3 år.

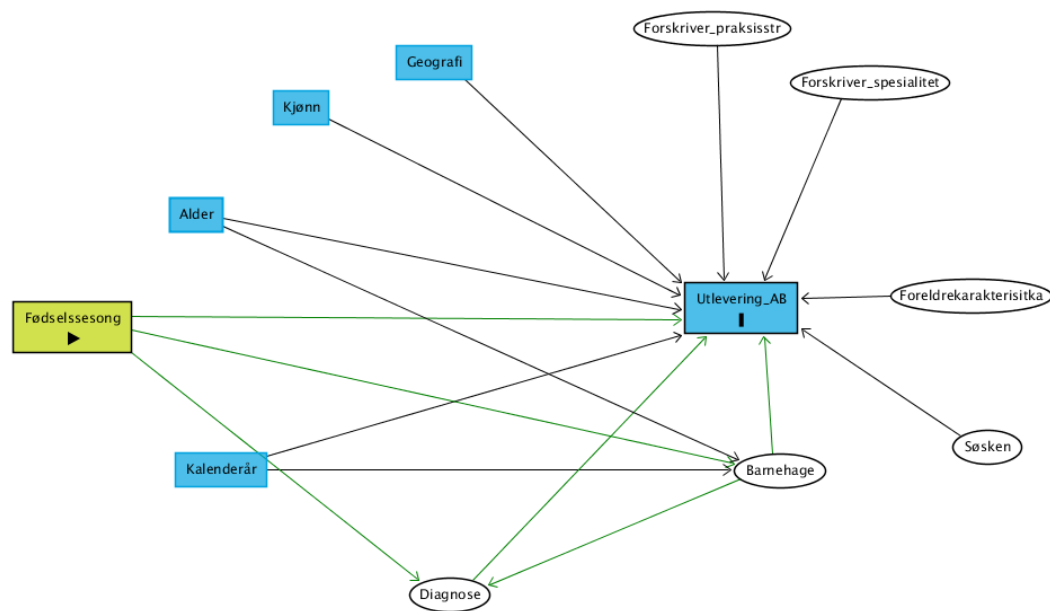
År	0 år			1 år			2 år			3 år		
	Antall resepter uten ID-nøkkel	Totalt antall resepter	Andel uten ID-nøkkel (%)	Antall resepter uten ID-nøkkel	Totalt antall resepter	Andel uten ID-nøkkel (%)	Antall resepter uten ID-nøkkel	Totalt antall resepter	Andel uten ID-nøkkel (%)	Antall resepter uten ID-nøkkel	Totalt antall resepter	Andel uten ID-nøkkel (%)
2004	2 290	6 618	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	2 156	6 937	31	6 026	35 781	17	-	-	-	-	-	-
2006	3 740	6 671	56	6 177	36 574	17	4 837	39 126	12	-	-	-
2007	2 769	6 007	46	15 985	35 176	45	5 113	40 637	13	3 754	34 922	11
2008	1 652	6 157	27	4 913	35 571	14	4 709	41 805	11	3 259	33 556	10
2009	1 500	5 786	26	4 335	33 597	13	3 818	36 069	11	2 564	29 382	9
2010	1 230	6 389	19	4 087	39 695	10	3 498	43 049	8	2 302	30 695	7
2011	1 253	5 928	21	3 522	37 053	10	3 138	43 029	7	2 096	32 277	6
2012	1 206	5 215	23	2 979	34 336	9	2 815	42 358	7	1 826	33 393	5
2013	759	4 689	16	2 093	28 712	7	1 821	33 779	5	1 296	27 138	5
2014	575	5 307	11	1 425	29 825	5	1 395	34 502	4	936	26 126	4
2015	-	-	-	1 094	25 669	4	968	29 134	3	826	23 659	3
2016	-	-	-	-	-	-	836	28 536	3	586	22 338	3
2017	-	-	-	-	-	-	-	-	-	396	19 969	2
<b>Totalt</b>	19 132	65 706	29	52 636	371 989	14	32 948	412 024	8	19 841	313 455	6

### 8.3 Utleveringsrate stratifisert på kalendermåned

Månedlig utleveringsrate per 1000 innbygger, på systemiske antibakterielle midler er beregnet årlig for perioden 2007-2014 og er vist i tabellen under. Beregninger av utleveringsrate-ratio mellom sommer og vinter er gjort med dette datagrunnlaget.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Januar	63,4	61,7	56,0	42,4	53,0	61,5	54,8	36,8
Februar	73,2	64,9	56,3	64,3	60,4	65,8	47,9	44,5
Mars	57,5	51,1	52,2	67,1	55,4	54,7	37,5	43,0
April	36,0	45,1	36,5	38,3	38,0	33,7	30,4	33,2
Mai	38,0	39,1	32,2	38,1	32,4	34,5	28,7	28,7
Juni	34,3	36,8	31,2	38,2	31,1	32,1	27,4	27,1
Juli	25,3	27,0	23,6	26,7	22,9	23,7	21,2	21,2
August	27,7	23,9	22,4	25,8	24,6	23,7	20,3	19,8
September	38,4	42,0	38,0	44,9	42,5	36,6	33,5	35,0
Oktober	47,8	50,2	48,3	47,5	48,6	44,3	39,1	44,1
November	58,0	53,1	50,2	59,7	60,6	52,4	43,6	48,2
Desember	73,3	73,8	52,6	66,4	75,2	65,7	49,1	63,9

## 8.4 DAG-modell



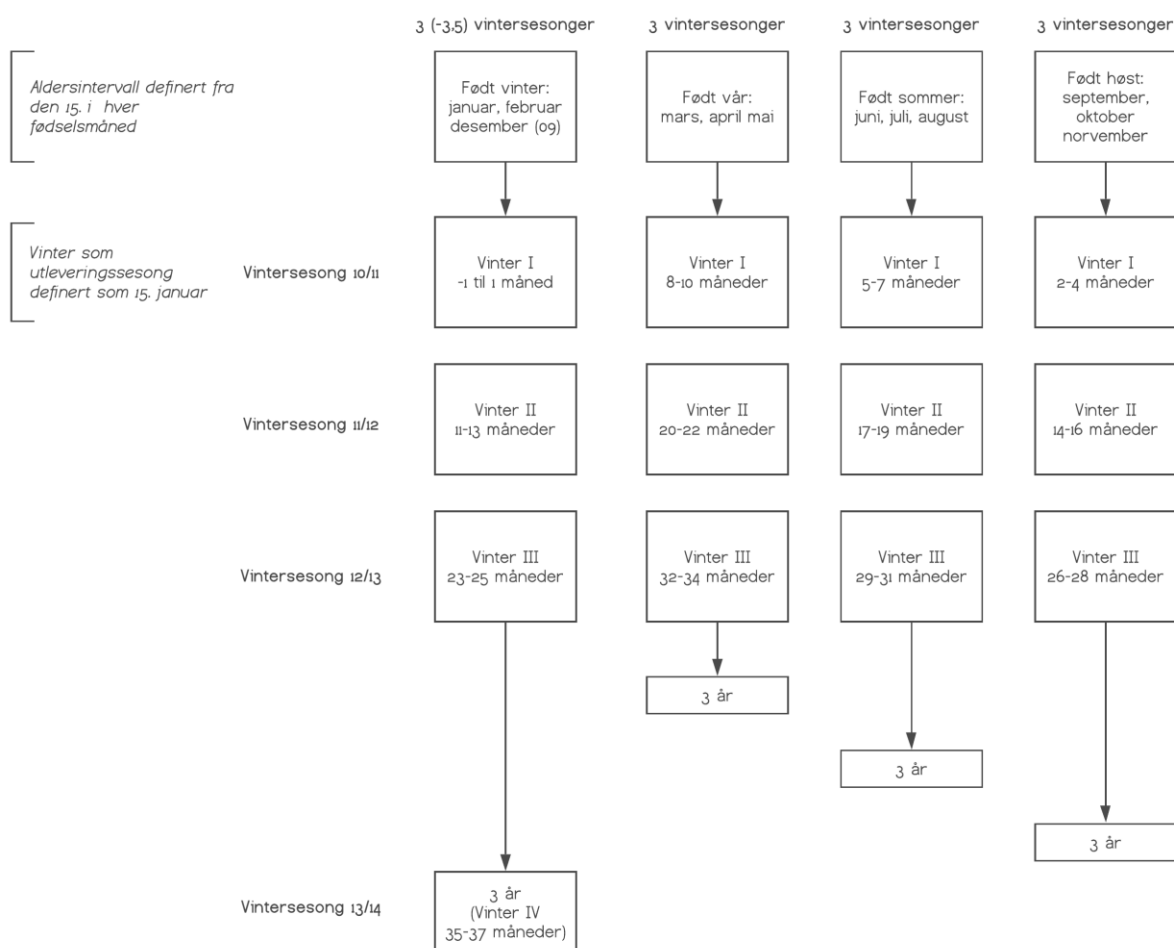
Som hjelp i antakelser og inklusjon av kovariater i de statistiske modellene for å teste assosiasjon mellom fødselssesong (eksponering) og tid til første utlevering (utfall, multipl linær regresjon) eller totalt antall utleveringer per individ (utfall, Poisson regresjon), ble en direkte asyklisk graf (DAG)-modell brukt. Denne er laget i nettversjonen av programmet DAGitty v2.3. Blå boks med «I» representerer utfall. Grønn boks er hovedeksponering, blå bokser er forløper til utfall, hvite ellipser er umålte kovariater. Foreldrekarakteristika inneholder flere tenkte umålte variabler blant annet forløsningsmetode, alder, amming, røyk, utdanning, pre-graviditets BMI, kunnskap om antibakterielle midler.



## 8.5 Opplevelse av vintersesong

Figuren under viser et hypotetisk eksempel for opplevelse av vintersesong. Dette inkluderer kartlegging av aldersintervall for når hver fødselslesong opplever vinter som utleveringssesong fram til fylte tre år, og antall opplevde vintersesonger. Aldersintervall er definert fra den 15. i hver fødselsmåned og vinter som utleveringssesong er definert som 15. januar.

"Opplevelse" av vintersesong - hypotetisk eksempel fra fødselskohort 2010



## 8.6 Full tabell til ITS-analyse

Tabellene under representerer alle estimater fra ITS-analysene gjennomført. Dette inkluderer skjæringspunkt, pre-trend, nivåendring ved første og andre intervensjonssegment og post-trend for første og andre intervensjonssegment.

Intervensjoner PKV13 og reviderte retningslinjer				
	Koeffisient	95 % KI		P-verdi
Skjæringspunkt	43,29	36,17	50,40	
Trend før intervensjon	0,19	0,06	0,32	0,005
Nivåendring PKV13	-0,80	-5,51	3,90	0,733
Trendendring PKV13	-0,30	-0,62	0,03	0,076
Nivåendring retningslinjer	-5,36	-11,59	0,86	0,090
Trendendring retningslinjer	0,10	-0,31	0,52	0,620

PKV13: 13-valent pneumokokk konjugatvaksine, KI: Konfidensintervall

Intervensjon nasjonal strategi og handlingsplan				
	Koeffisient	95 % KI		P-verdi
Skjæringspunkt	61,99	45,78	78,20	
Trend før intervensjon	-0,23	-0,57	0,11	0,185
Nivåendring nasjonal strategi	2,02	-3,79	7,84	0,483
Trendendring nasjonal strategi	-0,19	-1,32	0,93	0,727
Nivåendring handlingsplan	1,95	-6,49	10,39	0,641
Trendendring handlingsplan	0,05	-1,04	1,14	0,925

KI: Konfidensintervall

Intervensjoner nasjonal strategi og handlingsplan				
	Koeffisient	95% KI		P-verdi
Skjæringspunkt	61,54	46,83	76,25	
Trend før intervensjon	-0,19	-0,40	0,02	0,070
Nivåendring NS og HP*	2,02	-4,30	8,34	0,520
Trendendring NS og HP*	-0,19	-0,92	0,54	0,597

KI: Konfidensintervall. \*Sensitivitetsanalyse inkludert sammenslåing av begge intervensjoner.  
NS: Nasjonal strategi. HP: Handlingsplan

## 8.7 Syntax

### Følgende syntax er brukt til databehandling i SPSS:

\*Gjør om utleveringsdato levert fra datasett, gjør om til string i variable view.

```
STRING år2 (A8).
```

```
COMPUTE år2=CHAR.SUBSTR(utleveringsdato,1,4).
```

```
EXECUTE.
```

```
STRING måned2 (A8).
```

```
COMPUTE måned2=CHAR.SUBSTR(utleveringsdato,6,2).
```

```
EXECUTE.
```

```
STRING dag2 (A8).
```

```
COMPUTE dag2=CHAR.SUBSTR(utleveringsdato,9,2).
```

```
EXECUTE.
```

\*Gjør om alle til numeric i variable view.

\*Frequencies - ingen mangler dag, mnd eller utleveringsår.

```
COMPUTE Utl_dato=DATE.DMY(dag2,måned2,år2).
```

```
EXECUTE.
```

\*Endre til date dd.mm.yyyy. i variable view.

\*Lag "fiktiv" fødselsdato og fødselssesong.

```
COMPUTE Fiktiv_fødselsdato=DATE.DMY(15,pasientfodtmnd,pasientfodtar).
```

```
VARIABLE LABELS Fiktiv_fødselsdato 'COMPUTE '+
```

```
'Fiktiv_fødselsdato=DATE.DMY(15,pasientfodtmnd,pasientfodtar)'.  
EXECUTE.
```

```
EXECUTE.
```

\*Endret fra numeric til date dd.mm.yyyy i variable view.

\*Fødselssesong.

```
RECODE pasientfodtmnd (12=4) (1 thru 2=4) (3 thru 5=1) (6 thru 8=2) (9 thru 11=3) INTO
```

```
Fødselssesong.
```

```
EXECUTE.
```

```
//Aldersvariabler.
```

\*Pseudoalder.

```
COMPUTE Pseudoalder=år2 - pasientfodtar.
```

```
EXECUTE.
```

\*Alder i år, dager og måneder.

```
COMPUTE Alder_utleveringår=DATEDIF(Utl_dato, Fiktiv_fødselsdato, "years").
```

```
VARIABLE LABELS Alder_utleveringår.
```

```
VARIABLE LEVEL Alder_utleveringår (SCALE).
```

```
FORMATS Alder_utleveringår (F5.0).
```

```
VARIABLE WIDTH Alder_utleveringår(5).
```

```
EXECUTE.
```

```
COMPUTE Alderdager_utlevering=DATEDIF(Utl_dato, Fiktiv_fødselsdato, "days").
```

```
VARIABLE LABELS Alderdager_utlevering.
```

```
VARIABLE LEVEL Alderdager_utlevering (SCALE).
```

```
FORMATS Alderdager_utlevering (F8.0).
```

VARIABLE WIDTH Alderdager\_utlevering(5).  
EXECUTE.

COMPUTE Alder\_mnd=DATEDIFF(Utl\_dato, Fiktiv\_fødselsdato,"months").  
EXECUTE.

\*For utleveringsrate, byttet ut «pseudoalder» med alder for datagrunnlag II.

CROSSTABS  
/TABLES=Pseudoalder BY år2 BY pasientkjonn  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/CELLS=COUNT  
/COUNT ROUND CELL.

\*Sesongvariasjon.

CROSSTABS  
/TABLES=Måned2 BY år2  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/CELLS=COUNT  
/COUNT ROUND CELL.

Datagrunnlag II – rater og prevalens.

\*Samme utleveringsrate som datagrunnlag I, bare annen aldersvariabel.

\*fylke utleveringsrater, gjort for år 2010 og 2014.

CROSSTABS  
/TABLES= pasientbostedfylkenr BY år2  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/CELLS=COUNT  
/COUNT ROUND CELL.  
EXECUTE.

\*Prevalens for de med ID-nøkkel

\*Identifisering av prevalente utleveringer.

\* Identify Duplicate Cases.

SORT CASES BY pasientloper(A) år2(A) måned2(A) dag2(A).

MATCH FILES

/FILE=\*

/BY pasientloper år2

/FIRST=Periodeprev

/LAST=PrimaryLast.

DO IF (Periodeprev).

COMPUTE MatchSequence=1-PrimaryLast.

ELSE.

COMPUTE MatchSequence=MatchSequence+1.

END IF.

LEAVE MatchSequence.

FORMATS MatchSequence (f7).

COMPUTE InDupGrp=MatchSequence>0.

SORT CASES InDupGrp(D).

MATCH FILES

```
/FILE=*
/DROP=PrimaryLast InDupGrp MatchSequence.
VARIABLE LABELS Periodeprev 'Indicator of each first matching case as Primary'.
VALUE LABELS Periodeprev 0 'Duplicate Case' 1 'Primary Case'.
VARIABLE LEVEL Periodeprev (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES=Periodeprev.
EXECUTE.
```

#### CROSSTABS

```
/TABLES=Alder_utleveringår BY Periodeprev år2 BY pasientkjønn
/FORMAT=AVALUE TABLES
/CELLS=COUNT
/COUNT ROUND CELL.
```

\*Opplevelse av vinter, stratifisert på fødselssesong.

#### CROSSTABS

```
/TABLES=Fødselssesong BY Alder_mnd
/FORMAT=AVALUE TABLES
/CELLS=ROW
/COUNT ROUND CELL.
```

\*for boksdigram.

```
EXAMINE VARIABLES=Alder dager_utlevering.1 BY Fødselssesong
```

```
/PLOT BOXPLOT STEMLEAF
/COMPARE GROUPS
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/CINTERVAL 95
/MISSING LISTWISE
/NOTOTAL.
```

\*Multippel lineær regresjonsanalyse.

#### REGRESSION

```
/DESCRIPTIVES MEAN STDDEV CORR SIG N
/MISSING LISTWISE
/STATISTICS COEFF OUTS CI(95) BCOV R ANOVA COLLIN TOL ZPP
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10)
/NOORIGIN
/DEPENDENT Alder dager_utlevering.1
/METHOD=ENTER D_Vår D_Sommer D_Vinter D09 D10 D11 D12 D13 D14 NYD_LavF
NYD_HoyF
Paskjonn
/RESIDUALS DURBIN HISTOGRAM(ZRESID) NORMPROB(ZRESID)
/CASEWISE PLOT(ZRESID) OUTLIERS(3)
/SAVE PRED COOK LEVER ZRESID SRESID SDRESID.
```

\*Sjekk homoscedastisity.

#### GRAPH

```
/SCATTERPLOT(BIVAR)=PRE_1 WITH SRE_1
/MISSING=LISTWISE.
```

\*Justering av antall utleveringer for Poisson regresjon.

\*Gjort for dager mellom alle individuelle kurer, en til ti.  
COMPUTE Dager1\_2=Alder dager\_utlevering.2 - Alder dager\_utlevering.1.  
EXECUTE.

\*Brukes til justering av totalsummen, også gjort fra en til ti.  
IF (Dager1\_2 < 5) Justert\_Kur2=1.  
EXECUTE.

RECODE Justert\_Kur2 (1=1) (SYSMIS=0).  
EXECUTE.

\*Justering totalt, utfallsvariabel i Poisson.  
COMPUTE Justert\_Totalt=Kurer\_pas - (Justert\_Kur2 + Justert\_Kur3 + Justert\_Kur4 + Justert\_Kur5 +  
Justert\_Kur6 + Justert\_Kur7 + Justert\_Kur8 + Justert\_Kur9 + Justert\_Kur10).  
EXECUTE.

### **Følgende syntax er brukt til databehandling i Stata:**

\*Poisson regresjonsanalyse.

```
use "E:\Data_NorPD Mars2019\Databehandling mars\Individdata\Overlevelse og regresjon\Poisson  
regresjon_justert kurer.dta"
```

```
poisson Justert_Totalt i.pasientfodtar i.Fødselssesong i.pasientkjonn Alder_mnd_1 i.NYD_LavF  
i.NYD_HoyF, vce(robust)
```

```
poisson, irr
```

```
margins i.Fødselssesong, atmeans
```

```
margins i.pasientfodtar, atmeans
```

```
margins NYD_Lav, atmeans
```

```
margins NYD_Hoy, atmeans
```

```
margins pasientkjonn, atmeans
```

```
margins, at(Alder_mnd_1=(0(5)35)) vsquish
```

```
fitstat
```

\*for å undersøke om en negativ binomial regresjon er mer passende.

```
nbreg Justert_Totalt i.pasientfodtar i.Fødselssesong i.pasientkjonn Alder_mnd_1 i.NYD_LavF  
i.NYD_HoyF
```

```
nbreg, irr
```

\*ITS: Brukt for begge tidsrekker. Trperiod definerer intervensjonspunkt.

itsa Rate1000 i.måned2 trperiod () single lag () figure posttrend

actest, lag ()





