

Vedlegg 2

**BESKRIVELSE AV
LEGEMIDDELFORSKRIVNING
I ALLMENNPRAKSIS.
AKTUELLE DATAKILDER OG VARIABLER**

Notat november 2000

Utarbeidet på oppdrag fra Norsk Reseptanalyse A/S

1. amanuensis Jørund Straand,

Seksjon for allmenntmedisin, Universitetet i Oslo

Innhold

Forord	1
Innledning.....	2
1 EKSEMPLER PÅ VITENSKAPELIGE BESKRIVELSER AV LEGEMIDDEL-FORSKRIVNING I ALLMENNPRAKSIS	3
2 BESKRIVELSE AV LEGEMIDDELFORSKRIVNING - HVILKE DATAKILDER ER AKTUELLE?.....	10
3 BESKRIVELSE AV LEGEMIDDELFORSKRIVNING - AKTUELLE KVANTITATIVE DATA / VARIABLER	15
4 LITTERATUR.....	18
5 VEDLEGG	23

Forord

Hovedfokus i dette notatet er rettet mot legemiddel-forskrivning i allmennpraksis. Allmennpraktikerne er ansvarlig for å skrive ut mer enn 90% av alle legemidler som brukes av hjemmeboende mennesker.^{GAIST 1997}

Innledningsvis gis det endel eksempler på farmakoepidemiologiske undersøkelser. Som betegnelsen farmakoepidemiologi indikerer, så handler dette om forskning med fokus på bruk og effekter av legemidler, *farmaka*, ved hjelp av epidemiologiske metoder. Fordeler og begrensninger ved ulike settinger og forskjellige datakilder vil bli søkt illustrert. Hva slags data som vanligvis blir benyttet for å karakterisere forskrivning av legemidler vil også bli drøftet.

Avslutningsvis diskuteres hvilke datakilder og variabler som er mest aktuelle for *forskning* basert på en framtidig Nasjonal Reseptbasert Legemiddelstatistikk (NRL) i Norge.

Selv om dette notatet er utarbeidet på oppdrag fra Norsk Reseptanalyse A/S i Stavanger, er jeg alene ansvarlig for framstillingen og de vurderinger som her er gjort.

Oslo, november 2000

Jørund Straand

Innledning

Når legenes forskrivningspraksis skal beskrives og analyseres, vil forskernes tilgang på relevante data være avgjørende for hvor ”nær på virkeligheten” beskrivelsen er. Jo flere datakilder og jo flere relevante variabler – desto bedre grunnlag for en relevant beskrivelse.

Eksempelet med snekkeren som oppfattet de fleste problem som ”spiker” kan tjene som en illustrasjon på betydningen av forskerens faglige ståsted og teoretiske perspektiv.

Metoder som benyttes til en undersøkelse har nøye sammenheng med studiens formål. Om formålet er å få oversikt ved å beskrive et hittil ubeskrevet terreng, ”tegne kartet”, velges vanligst et beskrivende, deskriptivt, studiedesign. Mønstre for forskrivning og bruk av legemidler er viktige å beskrive både fordi det kan vise hvor ”skoen trykker”, men også fordi dette på mange måter reflekterer samfunnets behov og ønsker i forhold til legemiddelbruk. ^{TOGNONI 1993}

Deskriptive studier er oftest tverrsnittsundersøkelser, men kan også være longitudinelle studier. I det siste tilfellet studeres problemstillingen over lang tid.

Vanligvis har man ikke tilgang til data for hele den gruppen eller befolkningen man ønsker å studere. Undersøkelsen vil da som regel være basert på et *utvalg*. Mye av den vitenskapelige kvalitetssikringen vil da dreie seg om utvalgets *representativitet* i forhold til den gruppen eller den befolkningen man ønsker å si noe om. Mens rent deskriptive studier gir *oversikt* over forskrivning og bruk av legemidler, vil *analytiske* studier kunne gi *innsikt* og generere hypoteser i forhold til mulige årsakssammenhenger. Dette kan være i forhold til å avdekke faktorer som er bestemmende for ulike forskrivningsmønstre. Epidemiologiske assosiasjoner mellom legemiddelbruk og forskjellige positive eller negative helseeffekter er ett eksempel. Siden mange ulike faktorer kan henge sammen, vil mye av den vitenskapelige kvalitetssikringen bestå i å avklare betydningen av hver enkelt faktor i forhold til utkommet.

Analytiske studier kan være både kvantitative og kvalitative. *Kvantitative* studier kan påvise og tallfeste styrken av ulike assosiasjoner eller prediktorer som for eksempel kan forklare ulike legers forskjellige forskrivningsmønstre av antibiotika. Ved *kvalitative* studiedesign vil forskerene være opptatt av å identifisere relevante meningsbærende kategorier, for eksempel i samhandlingen mellom lege og pasient. Eksempel her kan

være pasientforventninger, eller leges oppfatning av pasientforventninger, i forhold til det å skrive ut resept på antibiotika.

Deskriptive (analytiske) beskrivelser gir ikke bare et bilde av nåværende situasjon, slike undersøkelser kan samtidig løfte mulige problemområder fram i lyset. Ønsker vi å gjøre ting bedre, forbedre vår praksis i forhold til legemiddelbehandling, er det en forutsetning at vi først er sikre på hva som er utgangspunktet.

Skal en intervensjon for å forbedre forskrivningspraksis testes ut på en vitenskapelig måte, velges vanligvis et *eksperimentelt forsøksdesign*. Dette kan være fra en relativ enkel "før-etter" undersøkelse med kontrollgruppe, til mer avanserte randomiserte, blindede og kontrollerte studier. Slike undersøkelser vil ha mange metodologiske likhetstrekk med "vanlige" legemiddelutprøvnings.

Er det snakk om avdekke sammenhenger bak hendelser som alt har funnet sted, vil *kasus-kontrollundersøkelser* være aktuelle. Dette kan for eksempel gjelde i forhold til å finne årsak(er)/prediktorer til forekomst av antibiotikaresistens eller å undersøke om en sjelden tilstand kan representere en bivirkning av et tidligere brukt legemiddel

1 Eksempler på vitenskapelige beskrivelser av legemiddel-forskrivning i allmennpraksis

I den medisinske litteraturen er det overraskende få undersøkelser som eksplorerer *fenomenene legenes legemiddelforskrivning og pasientenes legemiddelbruk*. Forskning innenfor disse viktige områdene har til og med vært karakterisert som "soft science".^{McGAVOCK 1998}

De færreste arbeidene er avgrenset til allmennpraksis. Mest vanlig kartlegges legemiddelbruk hos en utvalgt populasjon, for eksempel innenfor et geografisk område eller innenfor visse deler av helsevesenet (for eksempel sykehjemsbeboere). Med få unntak er diagnostisk informasjon (årsak til kontakt, diagnostisk indikasjon) ikke tilgjengelig i slike undersøkelser. På den annen side er sykdomsstatistikk basert på diagnosefordeling i allmennpraksis vanligvis blitt registrert i studier der man vanligvis ikke har tatt med data om legemiddelforskrivning.^{LAMBERTS 1983; McCORMICK 1995; RUTLE 1983}

Det har ikke vært gjort mange omfattende farmakoepidemiologiske undersøkelser i allmennpraksis. De fleste arbeidene er avgrenset til nærmere definerte terapeutiske

områder, enkelte legemiddelgrupper eller til legemiddelbruk hos utvalgte pasientgrupper. Her skal nevnes noen eksempler fra de siste tretti år:

For tretti år siden (1971) registrerte *Per Fugelli* legemiddelforskrivning i løpet av ett år i en en-lege praksis på Værøy og Røst (omtrent 1 800 innbyggere).^{FUGELLI 1979} Av samtlige ordinasjoner kunne han blant annet vise at CNS-legemidler utgjorde 30%, medikamenter mot sykdommer i luftveiene 19%, mens gastrointestinale, kardiovaskulære legemidler samt systemiske antibiotika hver utgjorde omtrent 10% av samlet forskrivning til innbyggerne i dette lokalsamfunnet.^{FUGELLI 1979}

I 1972 gjennomførte *Bruusgaard og Skobba* en undersøkelse hvor de studerte 17 legers pasient-kontakter og forskrivningspraksis av antibiotika.^{BRUUSGAARD 1974} Antibiotikaforskrivninger utgjorde fra 2.4% til 11% av alle ordinasjoner fra hver enkelt lege, og mer en 40% av alle antibiotikareseptene var på penicillin-V. Infeksjoner i øvre luftveier var diagnostisk indikasjon hos 38% av de pasientene som mottok antibiotika, mens infeksjoner i nedre luftveier utgjorde diagnostisk indikasjon hos 20%.^{BRUUSGAARD 1974}

Baaksaas gjorde en viktig innsats på 1970-tallet ved å delta i utviklingen av Definert DøgnDose metodologien.^{BAKSAAS 1980} Hun validerte metodologien ved å applisere den på analyse av hvordan 154 allmennpraktikere i fire ulike fylker forskrev legemidler til 3 254 hypertonikere.^{BAKSAAS 1980} I dette arbeidet fylte også allmennpraktikerne ut et eget spørreskjema som omhandlet diagnostiske kriterier, valg av terapi og praktisk legemiddelbehandling av hypertensjon. Etter undersøkelsen meldte flere av de deltagende legene spontant tilbake at deltagelse i denne studien hadde betydd verdifull etterutdanning for dem.

I en dansk småby med 21 000 innbyggere studerte *Frølund og Nyrop-Larsen* forskrivningspraksis hos i alt ni allmennpraktikere i løpet av to tremåneders perioder i 1975 og i 1976.^{FRØLUND 1979} De fant blant annet at psykofarmaka (inkludert hypnotika og analgetika) utgjorde 40% av alle forskrivningene, antibiotika stod for 13%, dermatologiske midler 12%, kardiovaskulære midler 10%, mens 6% var på legemidler rettet mot luftveiene.^{FRØLUND 1979} På samme måte som Fugelli^{FUGELLI 1979} fant også de at antall forskrivninger økte med pasientenes alder og at kvinner mottok flere ordinasjoner enn menn.

I Oxford i Storbritannia fotokopierte *Skegg og medarbeidere* i 1975 alle de mer enn 160 000 reseptene som ble skrevet i løpet av ett år av 19 allmenpraktikere som dekket en

populasjon på omkring 40 000 innbyggere.^{SKEGG 1977} Forskrivningsratene økte med pasientenes alder. Omtrent to tredjedeler av den kvinnelige befolkningen og litt mer enn halvparten av mennene mottok minst en resept i løpet av året. Ti ulike legemidler utgjorde mer enn en fjerdedel av samtlige forskrivninger, og de to hyppigst utskrevne midlene var diazepam og ampicillin (begge utgjorde ca 4% av alle). Undersøkelsen indikerte at 12% av alle kvinner eldre enn 30 år var faste brukere av psykofarmaka.^{SKEGG 1977} 28% av befolkningen mottok minst en resept på et antibiotikum, barn og eldre hyppigst. Mer enn en tredel av alle eldre brukte fast kardiovaskulære medisiner som i en tredel av tilfellene bestod av et diuretikum.

I Irland samlet *Nolan og O'Malley* en uke i 1985 alle reseptene som var ekspedert ved 20 apotek i Dublin.^{NOLAN 1987} Materialet bestod av 11 132 forskrivninger, som i 97% av tilfellene var ordinert av en allmennpraktiker. 63% av alle forskrivningene var til kvinner, og pasienter eldre enn 65 år fikk i gjennomsnitt skrevet ut 2.6 legemidler hver gang. Av benzodiazepinforskrivningene fikk vel 10% av pasientene ordinert to ulike benzodiazepiner samtidig. Av de 521 diuretikaforskrivningene var 25 på to ulike diuretika samtidig. Det var heller ikke sjelden at pasienter som fikk kaliumsparende diuretika samtidig fikk resept på kaliumtilskudd. Forfatterne konkluderte blant annet med at "*it is difficult to escape the conclusion that benzodiazepines and diuretics are sometimes prescribed inappropriately*".^{NOLAN 1987}

I løpet av en fireukers periode fotokopierte *Damsgaard og medarbeidere* alle resepter utstedt av fem allmennpraktikere i en dansk kommune med 7000 innbyggere.^{DAMSGAARD 1990 OG 1992} I løpet av perioden hadde legene til sammen 4 228 pasientkontakter hvor de skrev ut 1 876 resepter på til sammen 3 177 legemidler. Kvinner fikk skrevet ut flere legemidler enn menn. For eksempel fikk kvinner dobbelt så hyppig utskrevet hypnotika. Utfra undersøkelsen mener forfatterne å se et mønster der kvinners hypnotikabruk vanligvis starter etter 40-års alderen, mens det for menn først blir vanlig etter 60-års alderen. Noen legemiddelgrupper ble imidlertid skrevet hyppigere ut til menn: f.eks asthma medisiner (dette gjaldt for alle aldersgrupper), og kardiovaskulære legemidler (etter 60 år).^{DAMSGAARD 1990}

Island var ett av de første land der primærlegetjenesten ble fullt ut utbygget med EDB-basert journalsystem.^{NJALSSON 1995} *Njalsson og medarbeidere* har samlet sammen journaldata for 1988 fra 16 helsesentra som betjener en befolkning på til sammen omkring 50 000 innbyggere eller omtrent en femdel av landets befolkning. I løpet av året ble det skrevet ut til sammen 155 000 resepter, og hvor de mest vanlige utskrevne

legemidlene var antibiotika eller sedativa. Forfatterne har analysert sine data i henhold til om helsesenterne var lokalisert i byer/bynære strøk eller om de var lokalisert ute i distriktene, på landsbygda. Forskrivningsratene økte med økende pasientalder, og det ble forskrevet hyppigere til kvinner enn til menn – kjønnsforskjellen bestod ikke i at kvinner fikk flere medikamenter per ordinasjon men at de oftere konsulterte lege.^{NJALSSON 1995} Forskrivningsmønstre og omfang viste bare mindre forskjeller avhengig av om settingen var urban eller rural.

Basert på Tromsøundersøkelsen (Statens helseundersøkelser og Universitetet i Tromsø, 1985), har *Anne Elise Eggen* beskrevet bruksmønstre og analysert prediktorer for legemiddelbruk (håndkjøpsmedisiner inkludert) i befolkningen.^{EGGEN 1994 og 1997} Kvinner og eldre brukte flest legemidler, og de regionale ulikhetene i bruk av legemidler samsvarte godt med intervjudata om egenvurdert helsetilstand. Egne delstudier tok for seg bruk av analgetika.^{EGGEN 1994}

Basert på Finnmarksundersøkelsen (Statens helseundersøkelser og Universitetet i Tromsø) holder *Kari Furu* på med et doktorgradsprosjekt som analyserer befolkningens medisinbruk i forhold til ulike helserelaterte variabler, livsstil og sosiodemografiske forhold.^{FURU 1997 og 1999} Et enkeltarbeide omhandler spesielt bruk av anastetika.^{FURU 1999}

Farmakoepidemiologiske studier med diagnosedata

En svensk farmakoepidemiologisk studie som inkluderer diagnostisk informasjon er *Tierp-prosjektet*. I Tierp kommune (21 000 innbyggere) har Uppsala universitet siden 1972 hatt en undersøkelse gående over tid, hvor man har registrert samtlige ordinasjoner av legemiddel.^{LEE 1994} I Tierp-databasen kan man knytte forskrivninger ordinert på ulike tidspunkt til samme pasient. I studien har man også med diagnostisk informasjon om årsak(er) til hver enkelt ordinasjon. Tierp-prosjektet har derfor datagrunnlag som tillater både tverrsnittundersøkelser og longitudinelle studier.^{ISACSON 1987} Eksempel på arbeider fra Tierp-prosjektet er Isacsonsin analyse av "storforbrukere" av legemidler (dvs. de 5% i befolkningen som mottok 20 forskrivninger eller mer per år), og hans arbeider om bruksmønstre for psykofarmaka og antidiabetika.^{ISACSON 1987} Mens en stor andel av de yngre storforbrukere av legemidler reduserte sitt forbruk over tid, skjedde ikke dette i forhold til eldre storforbrukere. Psykofarmakabrukere var som regel også brukere av tilsvarende legemidler ved undersøkelse ett år senere. I følge Tierp-undersøkelsen har gamle, hjemmeboende menn på 85 år og eldre, et overraskende høyt legemiddelforbruk.^{JÖRGENSEN 1993}

I regi av den svenske *Diagnos-Receptundersökningen* har man regelmessig samlet inn forskrivningsdata fra representative utvalg av leger kontinuerlig siden 1978.^{JACOBSSON 1980; LEE 1994} Hver uke blir et tilfeldig utvalg leger invitert til å delta i undersøkelsen i en uke. Deltagelsen fordrer at man denne uken må registrere samtlige direkte pasientkontakter. Dette skjer ved hjelp av selvkopierende reseptblanketter der legen fyller inn tilleggsinformasjon på reseptunderlaget:

- pasientens alder og kjønn
- førstegangskontakt eller oppfølging
- diagnose eller symptom til grunn for legemiddelforskrivning
- eventuell årsak til at legemiddel *ikke* ble skrevet ut

Dataene blir analysert i henhold til standardene i International Medical Statistics (IMS), og publiseres årlig (i form av Medical Index of Sweden) av Apoteksbolaget AB (National Corporation of Pharmacies) og Läkemedelsstatistik AB (Sweden Pharmaceutical Data Ltd).^{JACOBSSON 1980; LEE 1994} I løpet av perioden 1979-1980 utgjorde top-100 medikamentene skrevet ut i allmennpraksis 68% av totalen og de hyppigst utskrevne gruppene var kardiovaskulære midler (17%), legemidler for luftveiene (16%), analgetika (15%), psykofarmaka (12%), og antibiotika (10%).^{JÄRHULT 1983} Hypertensjon var hyppigste årsak for pasientkontakt i svensk allmennpraksis på 1980-tallet og utgjorde omkring 5% av alle pasientkontakter.^{AGNÄS 1989} 82% av de som konsulterte lege for hypertensjon fikk resept på et blodtrykkssenkende middel, mens ytterligere 14% hadde medisiner skrevet ut tidligere, slik at de ikke hadde behov for en ny forskrivning. 99% av pasientene som fikk diagnosen *insomnia*, fikk samtidig utskrevet et hypnotikum.^{AGNÄS 1989} 4% av pasientkonsultasjonene gjaldt infeksjoner i øvre luftveier. I 1979 fikk hver femte av disse pasientene skrevet ut antibiotika, mens undersøkelsen fra 1987 viste at behandlingsprosenten med antibiotika for denne diagnosegruppen var steget til mer enn en tredel.^{AGNÄS 1989} Verken pasienter eller leger kan identifiseres i databasen til denne svenske *Diagnos-Receptundersökningen*. Selv om databasen er tilgjengelig for forskere, forblir hoveddelen av datamaterialet vitenskapelig upublisert.^{AGNÄS 1989; LEE 1994}

Basert på mye samme metodikk som Sveriges *Diagnos-Receptundersökning* ble Diagnose-Reseptundersøkelsen i Møre og Romsdal, gjennomført i 1988-1989.^{ROKSTAD 1997; STRAAND 1999} Dette er den største farmakoepidemiologiske undersøkelsen som hittil

er gjennomført i Norge. Diagnose-Reseptundersøkelsen var en prospektiv, multipraksisundersøkelse i allmennpraksis og som hadde til formål å:

- etablere en omfattende beskrivelse av legemiddelforskrivning i norsk allmennpraksis
- vurdere hensiktsmessighet og kvalitet av forskrivningsmønstre innenfor avgrensede områder eller for ulike grupper
- gjennomføre en kontrollert intervensjonsstudie for å undersøke om tilbakemelding av eget forskrivningsmønster sammen med faglige anbefalinger kunne medføre forbedret forskrivningspraksis (intervensjonen gjaldt legemiddelbehandling for søvnevansker og akutt urinblærebetennelse).

Mer enn 95% av de 156 allmennlegene i fylket deltok i studien, der de i løpet av to perioder á en måned til sammen registrerte 90 458 lege-pasient kontakter hvor det tilsammen ble skrevet ut 74 079 resepter. Studien er ingen prevalensundersøkelse av legemiddelbruk i et fylke, men viser legemiddelforskrivninger i forhold til antall og typer lege-pasient-kontakter i allmennpraksis.

I denne undersøkelsen var det allmennpraktikerne selv som bidro med de nødvendige data. Dette skjedde ved at det ble benyttet selvkopierende, grønne resepter, der det var et spørreskjema på kopieringsgrunnlaget, se vedlegg 1.^{STRAAND 1999} På den måten ble det for alle (uansett forskrivning eller ikke) lege-pasientkontakter registrert følgende:

- pasientens alder og kjønn
- type lege-pasient kontakt (direkte kontakt i form av kontorkonsultasjon eller hjemmebesøk, eller indirekte kontakt via telefon, brev eller via en tredjeperson)
- hoveddiagnose for kontakten
- evt. legemiddelordinasjon (preparatnavn, styrke, dosering, utskrevet mengde, nyforskrivning eller fornyelse, bruksanvisning)
- diagnostisk indikasjon(er) for ordinasjonen(e).

Hovedresultatene i studien er presentert i to doktorgradsavhandlinger,^{ROKSTAD 1997; STRAAND 1999} samt ytterligere et tyvetalls publikasjoner. Her er blant annet enkeltarbeider som beskriver og analyserer forskrivningsmønstre ved ulike kontakttyper (indirekte kontakter, kontorkonsultasjoner, hjemmebesøk) og for ulike pasientkategorier (barn, eldre), samt egne arbeider om forskrivningsmønstre for hypnotika, diuretika, antibiotika

og analgetika. Registrerings-/spørreskjema for denne undersøkelsen er gjengitt i *Vedlegg 1*.

Som ledd i en europeisk samarbeidsstudie, har de regionale informasjonssentre for legemiddelbruk (RELIS) gjennomført et "Drug Education Project (DEP)" hvor det blant annet inngikk kontrollerte intervensjonsstudier i forhold til å påvirke (les: forbedre) allmennpraktikernes behandling av cystitt og asthma.^{LAGERLØV 1998 OG 2000} Det ble blant annet undersøkt om tilbakemeldinger til legene med deres individuelle forskrivningsprofiler sammen med et gruppebasert utdanningsprogram bedrer forskrivningsmønsteret. Hovedansvarlig for dette prosjektet i Norge var *Per Lagerløv* som har levert inn manuskript til den medisinske doktorgrad basert på dette arbeidet.

Det vil føre for langt her å gi oversikt over studier som er avgrenset i forhold til spesielle pasientgrupper (alder eller kjønn), diagnoser eller medikamentgrupper. Det vises i stedet til en fyldigere omtale av dette et annet sted.^{STRAAND 1999}

Kort om noen norske undersøkelser som pågår

Det pågår for tiden (2000) flere farmakoepidemiologiske studier i Norge. Noen av disse skal kort omtales her.

I Bergensregionen holder *Sabine Ruths* på med et doktorgradsarbeide der legemiddelbruk hos sykehjemsbeboere (n= ca 1550) studeres i forhold til karakteristika knyttet til pasient, institusjon, og lege.^{RUTHS 2000} Til prosjektet planlegges også en eksperimentell intervensjonsstudie rettet mot å bedre kvalitet på bruksmønster for utvalgte psykofarmaka.

I samarbeid med Statens helseundersøkelser og Universitetet i Bergen ble Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK) gjennomført i 1997-1999. Omtrent 30 000 ble invitert til undersøkelsen, 18 000 i alderen 40-48 år, resten i aldersgruppen 70-72 år. I denne undersøkelsen ble samtlige respondenter spurt om hva slags medisiner de hadde tatt dagen i forveien og hva som var grunnen (diagnose, symptom, helseeffekt) til bruk. Studien omfatter også reseptfrie legemidler samt "alternative" medikamenter. Via HUSK er det dessuten rekruttert en kohort på ca 2 200 kvinner (40-48 år) til en prospektiv studie der vi vil følge utvikling i bruk av legemidler og "alternative" midler over tid i inntil 15 år. Forskergruppen som er ansvarlige for dette arbeidet består av *Steinar Hunskår*, *Anders Bærheim* (Seksjon for allmennmedisin, Bergen) og *Jørund Straand* (Seksjon for allmennmedisin, Oslo). Registreringsskjema for legemiddelbruk i HUSK er gjengitt i *Vedlegg 2*.

Legemiddelregistreringen i HUSK har senere dannet utgangspunkt for andre fylkeshelseundersøkelser i regi av Statens Helseundersøkelser (SHUS), f.eks HUBRO-undersøkelsen som er i gang i Osloregionen og i Hedemark/Oppland [Per Lund Larsen, Statens Helseundersøkelser, personlig meddelelse 2000].

Kari Furu, Elin Olaug Rosvold og Espen Bjertness (alle ved Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin ved Universitetet i Oslo) vil delta i arbeidet med å analysere legemiddeldata fra HUBRO-undersøkelsen.

Kari Furu er dessuten medarbeider (sammen med farmasistudent Hamid Mahmood) i en spørreskjemaundersøkelse som kartlegger legemiddelbruk blant pakistanske innvandrere i Oslo.

Basert på *legekårsundersøkelsen*, analyserer *Elin Olaug Rosvold* norske legers egen bruk av legemidler. ^{ROSVOLD 1998 og 2000}

I Vestfold pågår en undersøkelse hvor *Morten Lindæk* og *Trine Bjørner* (Seksjon for allmennmedisin, Oslo) kartlegger allmennlegenes forskrivning av antibiotika og B-preparater. Dette er en tverrsnittsundersøkelse hvor legenes forskrivningsdata (reseptdata hentet inn fra apotekene) skal elektronisk kobles sammen med diagnosedata som vil bli hentet fra trygdekontorene hvor legenes regningskort har disse opplysningene.[Morten Lindbæk, personlig meddelelse 2000]

Allmennpraktiker Eelco Boonstra arbeider for tiden med et prosjekt i Afrika der en del av befolkningen i Botswana blir spurt om sitt legemiddelbruk. Veileder er Morten Lindbæk.

2 Beskrivelse av legemiddelforskrivning - hvilke datakilder er aktuelle?

Datagrunnlag for farmakoepidemiologiske studier kan skaffes til veie på prinsipielt to forskjellige måter:

- ved å benytte rutinedata som likevel er samlet inn for andre formål (administrative, økonomiske, tilsyn m.v.)
- ved å samle inn spesifikke data i regi av et (evnt. tidsbegrenset) forskningsprosjekt som er iverksatt for å belyse nærmere

- definerte problemstillinger

Farmakoepidemiologiske studier kan baseres på informasjon om legemiddelforskrivning innhentet fra ulike datakilder:

- fra de som skriver ut legemidlene (fra leger i utvalgte deler av helsevesenet)
- fra apotekene som leverer ut legemidlene
- fra de som selger legemidler (apotek, legemiddelgrossister)
- fra institusjonseiere som betaler for legemidler til sine beboere/pasienter (kommuner, fylkeskommuner)
- fra rikstrygdeverket som refunderer legemiddelutgifter til hjemmeboende mennesker
- fra helsemyndighetene (Statens Helsetilsyn, fylkeslegene) som fører tilsyn med legemiddelbruken i samfunnet
- fra helsepersonell som administrerer legemiddelbehandling i forhold til spesielle grupper av pasienter (f.eks sykepleiere på ulike institusjoner, hjemmesykepleien)
- fra de som selv bruker legemidlene (pasienter, klienter, befolkningen)
- kombinasjoner av overnevnte datakilder

Avhengig av fra hvor og fra hvem informasjonen er hentet inn, vil der være ulik tilgjengelighet til forskjellige data, og ulike styrker og svakheter i forhold til datakvaliteten.

I mange tilfeller kan det være aktuelt å koble forskrivningsdata med andre helserelaterte variabler som alt finnes i andre helseregistre eller andre administrative dataregistre. Det kan for eksempel være data om bakteriell antibiotikaresistens fra mikrobiologiske laboratorier som det kan være aktuelt å koble med data om legenes antibiotikaforskrivning fra apotek. Dette kan gjøres basert på aggregerte data, men de sammenhenger som da vil kunne påvises, blir mer usikre epidemiologiske assosiasjoner. For å finne ut om en tilstand kan være årsak til eller resultat av en bestemt legemiddelbehandling, må koblingen skje på individnivå. For eksempel om bruk av en viss mengde av en spesiell type antibiotika hos en enkeltperson kan medføre økt forekomst av resistente mikrober hos samme individ. For at en slik "record linkage" skal kunne skje på en sikker måte, er det avgjørende at det finnes en entydig

koblingsvariabel. Personnummer er den variabel som nærmest er spesiallaget for dette formål og som alt finnes i de fleste aktuelle dataregistre.

Legene: resept- og journaldata

Mest omfattende informasjon omkring legemiddelforskrivning og omstendighetene knyttet til forskrivningen, kan vi få når data hentes direkte fra forskriverene selv. Forskrivende leger vil kunne gi opplysninger om diagnose eller symptom som ligger til grunn for hver enkelt forskrivning. De vil dessuten kunne gi diagnostiske opplysninger om sykdom(mer) og symptomer, samtidig bruk av andre legemidler, og opplysninger knyttet til selve ordinasjonen (nyforskrivning/ reseptfornyelse, type lege-pasient kontakt m.v.). Slike data vil som regel måtte hentes ut fra legenes (data-)journaler. Legenes journaler har også opplysninger om lege-pasient kontakter hvor legemidler *ikke* blir skrevet ut, noe som muliggjør at legemiddelbehandling kan settes i et større terapeutisk perspektiv.

Nesten alle norske allmennleger benytter i dag elektroniske journalsystemer og skriver ut resepter via dette. Dette kan gjøre det enklere å hente ut for eksempel diagnostiske opplysninger, men diagnosene blir ikke mer pålitelige selv om de er registrert elektronisk. Rutinemessig anførte diagnoser i legejournalene har begrenset validitet i forhold til diagnoser basert på eksplisitte kriterier. Det er godt dokumentert at valg av en bestemt legemiddelbehandling langt på veg kan påvirke valg av diagnose som journalføres (for eksempel "tonsillitt" i stedet for "sår hals" når antibiotika skrives ut).

Det finnes ingen juridisk hjemmel for rutinemessig uthenting av opplysninger fra legenes journaler uten legenes (og evt. pasientenes) samtykke. Å få tilgang til legenes journalopplysninger forutsetter derfor et nært samarbeide med impliserte leger og deres organisasjoner. Det er derfor ikke overraskende at undersøkelser som baserer seg på legenes journalopplysninger vanligvis er gjennomført i samarbeid med og med deltagelse av legene selv, for eksempel som ledd i kvalitetssikringsarbeide.^{GRUK 1999} Slike prosjekt har enten vært avgrenset til spesielle, kliniske problemstillinger,^{KROKSTAD 1995} eller relativt kortvarige registreringer hos et utvalg leger (f.eks. Norsk Reseptstatistikk), eller registreringer innefor et geografisk avgrenset område i en definert tidsperiode (for eksempel Diagnose-Reseptundersøkelsen i Møre og Romsdal). (Diagnose- Reseptundersøkelsen i Møre og Romsdal er her omtalt tidligere)

Basert på erfaringene fra *Diagnos-Reseptundersökningen* i Sverige,^{LEE 1994; JACOBSSON 1980} og *Diagnose-Reseptundersøkelsen i Møre og Romsdal*,^{ROKSTAD 1997; STRAAND 1999}

utarbeidet *Norsk Medisinal Depot* (NMD) i samarbeide med *International Medical Statistics* (IMS) i perioden 1990 – 1996 en årlig legemiddelforskrivnings-statistikk, *Norsk Reseptstatistikk*. Undersøkelsen var basert på innsamlede data fra til sammen omkring 250 leger, i hovedsak allmennpraktikere.^{NORSK RESEPTSTATISTIKK 1990-1996} Det ble benyttet samme registreringsskjema som for Diagnose- reseptundersøkelsen i Møre og Romsdal. Noen resultater fra Norsk Reseptstatistikk ble publisert sammen med den årlige salgsstatistikken fra Norsk Medisinal Depot. Utenom dette har data fra Norsk Reseptstatistikk i hovedsak ikke blitt analysert for vitenskapelig publisering i betydningen originale publikasjoner i refereebedømte tidsskrift. Det har også vært reist spørsmål vedrørende representativiteten til dataene i Norsk Reseptstatistikk pga en lav og fallende deltagelsesprosent blant de spurte legene. Da IMS i 1996 tok over det fulle ansvaret for denne undersøkelsen i Norge, stoppet datainnsamlingen opp, slik at Norsk Reseptstatistikk kan ikke tilby data fra senere enn i 1996. Det er ikke fattet noen beslutning om å starte undersøkelsen opp igjen [Geir K. Stokke, leder av IMS Norway, personlig informasjon, 1999].

I det nye samarbeidsprosjektet mellom SATS og NOKLUS, er det utviklet et datasystem for automatisk uthenting av predefinerte variabler (f.eks. diagnose) knyttet til legenes rekvirering av laboratorieprøver fra legenes datajournaler [Sverre Sandberg, NOKLUS, personlig meddelelse 2000]. Om man baserer seg på rutinedata, vil ikke bruk av EDB-baserte journalsystemer løse mulige problem med variabel datakvalitet, fordi legene har inkonsistente rutiner for journalføring eller for valg av diagnose, da disse ikke er basert på eksplisitte kriterier.

Allmennpraktiker *Signe Flottorp*, som også er ansatt ved Folkehelse, har nylig gjennomført en multisenterundersøkelse om antibiotikabruk ved utvalgte infeksjonssykdommer. De legene som var med i undersøkelsen, fikk innstallert egen programvare i journalsystemet sitt. Om legen valgte en av de inkluderte diagnosene, ”poppet” et skjermbilde opp der legen måtte fylle inn tilleggsinformasjon blannt annet om grunnlaget for valg av diagnose og behandling, før man kunne gå videre i programmet. Disse dataene ble senere hentet ut elektronisk ved hjelp av en enkel prosedyre.

Apotekene: ekspederte resepter

Å hente inn forskrivningsstatistikk fra apotekene er sannsynligvis en mer praktisk måte å få tilgang til større mengder av reseptdata enn om man baserer seg på data levert fra enkeltforskriverne. Det har vært gjort noen vitenskapelige arbeider i Norge basert på data fra apotek.^{ANDREW 1990; EGGEN 1994} En viktig begrensning er at apotekerstatistikken

ennå ikke inkluderer diagnostisk informasjon. Også informasjon om type lege-pasient kontakt ved ordinasjonen mangler. Foreløpig er det dessuten bare en del av informasjonen på reseptblankettene som registreres elektronisk.

Alle norske apotek har nå innført EDB, de aller fleste bruker samme datasystemet (NAF-i-nett) utviklet av NAF Data, et datterselskap av Norges ApotekerForening (NAF).

Programmet er nå i ferd med å bli erstattet av en ny versjon (Farma-PRO).

Legemiddelgrossister og apotek: Legemiddelomsetning

Legemiddelforbruket i Norge er en statistisk presentasjon av legemiddelomsetningen i Norge basert på salgsdata fra legemiddelgrossistene til landets apotek. Denne salgsstatistikken har vært publisert regelmessig siden 1977 av Norsk Medisinal Depot, og den årlige rapporten blir sendt ut til alle forskrivere.^{SAKSHAUG 1983; ØYDVIN 2000} Etter at NMD ble privatisert, gjøres denne oppgaven på oppdrag fra Helsetilsynet.

I Legemiddelforbruket i Norge blir legemiddelomsetningen for hvert enkelt fylke og for hele landet vist i henhold til ATC-klassifikasjonen som definerte døgndoser (DDD) per 1000 innbyggere per dag. Kostnadene blir vist som Apotekenes Utsalgs Pris (AUP).^{ØYDVIN 2000} Legemiddelforbruket i Norge er spesielt nyttig for å kunne observere trender i markedet for ulike legemidler. Viktige begrensninger er at statistikken helt mangler data vedrørende brukerne (pasientene), forskriverne (legene), diagnosene og reseptene.

Legemiddelforbruket i Norden. I regi av *Nordiska läkemedelsnämnden* samordnes salgsstatistikk fra de ulike nordiske land slik at man kan sammenlikne trender innen forbruket mellom de ulike land.^{NORDISKA LÄKEMEDELSNÄMNDEN 1979}

Rikstrygdeverket - lokale trygdekontor

De lokale trygdekontorene mottar regelmessig datalister fra apotekene med oversikt over de legemidlene som skal refunderes i henhold til blåreseptordningen. Selve reseptblankettene blir oppbevart på apotekene. Med unntak av en studie som har analysert legenes ordinerings av bleiemateriell mot urininkontinens,^{SANDVIK 1995} og en undersøkelse av legemiddelforskrivning for syrerelaterte sykdommer,^{VETVIK 2000} er *blåresept-data* så langt vites hittil ikke vært benyttet for forskningsformål i Norge. I

tidligere omtalt studie om forskrivning av antibiotika og B-preparater i Vestfold, vil man hente ut diagnosedata fra legeregningkort som er sendt trygdekontorene [Morten Lindbæk, personlig meddelelse 2000].

Statens Helsetilsyn

De siste nærmere tretti årene har Statens Helsetilsyn ført tilsyn med legenes forskrivning av såkalte "A-preparater" som utgjøres av opiater og enkelte sterke analgetika og som bare kan skrives ut på spesielle reseptblanketter ("A resepter"). Alle A-resepter samles regelmessig inn fra landets apotek til Statens helsetilsyn som til nå har oppbevart dem og ført et nasjonalt register over dem. Disse forskrivningsdataene har i hovedsak vært benyttet for kontroll og tilsyn.^{JØLDAL 1972}

Spørreundersøkelser

Det kan noen ganger være relevant å spørre annet *helsepersonell* enn forskrivende leger om hva slags medisiner pasientene tar. For eksempel hjemmesykepleien eller avdelingssykepleier på sykehjem, eller andre som har ansvar for å klargjøre og administrere medikasjonen til klientene.

Å spørre utvalg av *befolkningen* eller en nærmere definert pasientgruppe direkte hva de tar av utvalgte legemidler, har så langt vært den vanligste metoden for å hente inn opplysninger om legemiddelbruk i en befolkning.^{BJARTVEIT 1997;FURU 1997; EGGEN 1997; HOLMEN 1990}

Dette kan være som ledd i en befolkningsundersøkelse (f.eks fylkesundersøkelse i regi av Statens helseundersøkelser), gallupundersøkelser, pasientintervju eller ved andre spørreskjema-undersøkelser. *Vedlegg 2* viser det registreringsskjema som ble benyttet i Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK).

Data der pasienter/innbyggere selv angir hva de tar av legemidler, kan variere mye fra det som er anført i legejournalene. Diskrepans mellom opplysninger hentet fra de to datakildene kan i noen grad gi en indikasjon på grad av compliance.^{BRODY 1980; CARTWRIGHT 1988} Hukommelsesbias representerer her et problem, noe som også kan være av klinisk betydning når pasienter ikke husker hva de egentlig skal ta av legemidler eller hvorfor.^{LANDAHL 1987}

Avhengig av hva som er formålet med studien, kan data hentes inn fra en eller flere forskrivere (multipraksis studie), ett eller flere apotek, fra mennesker (pasienter) som er bosatt innenfor et geografisk nærmere definert område eller et tilfeldig utvalg av en nærmere definert befolkning.

3 Beskrivelse av legemiddelforskrivning - aktuelle kvantitative data / variabler

Vanligste tilnærmingen ved kartlegging av legemiddelbruk har vært legemiddelbruk i et befolkningsperspektiv. Man har da konsentrert seg om å beskrive trender i bruk og omsetning av legemidler på et samfunnsmessig makronivå - hvilket i seg selv er både relevant og interessant.

Epidemiologiske mål som for eksempel det totale legemiddelforbruket i en befolkning, legemiddelomsetningen i samfunnet, eller nasjonale offentlige legemiddelkostnadene er imidlertid relativt mindre relevante sett fra et klinisk perspektiv. For at farmakoepidemiologiske studier skal være klinisk relevante, må de ha en forankring i et perspektiv der legemiddelforskrivning er noe som skjer i forhold til individuelle pasienter i møtet mellom lege og pasient.

Legemiddeldata

Legemidlene kan klassifiseres ved handelsnavn, generisk navn eller i henhold til Anatomisk Terapeutisk Kjemisk gruppe, ATC-klassifikasjonen.^{WHO 1990}

Legemiddelforskrivninger blir vanligvis talt opp som antall ordinasjoner, noe som kan være misvisende i forhold til forskrevet mengde siden en enkeltforskrivning kan innbefatte fra en liten til en stor medikamentmengde.^{BOGLE 1994} Det er derfor anbefalt å bruke Definerte Døgn Doser (DDD-systemet) for å kvantifisere utskrevne mengder.^{WHO 1990} En DDD av et legemiddel er definert lik antatt dose per 24 timer når middelet blir benyttet av en voksen person for middelets hovedindikasjon. Daglig dose av et middel kan angis i form av DDD (f.eks. ½ DDD), eller som forskrevet daglig dose i for eksempel milligram, noe som betegnes Prescribed Daily Dose (PDD).^{DUKES 1993}

ATC/DDD klassifikasjonen er innført av WHO, som har lagt det internasjonale senteret for ATC/DDD-metodologien til Norsk Medisinal Depot i Norge. Systemet blir i stadig økende grad tatt i bruk internasjonalt, men blir fremdeles bare delvis benyttet i land som Storbritannia og i USA.^{DUKES 1993}

Reseptdata

Dette vil kunne omfatte data om resepttype (hvit, blå), refusjonsordning, om resepten er leselig og korrekt fylt ut, om ekspederingen er en reiterasjon eller nyforskrivning. I

prinsippet hører også mer "myke" data med, slike som har med kvalitet å gjøre: opplysninger om bruksområde/indikasjon og forsiktighetsregler mv.

Slike data kan hentes inn både fra legen, apoteket og fra pasientene - men vil trolig være mest praktisk å hente inn via apotekene. Forutsetningen er da at apotekene har rutiner for å registrere slike data.

Tid og sted

Dato og sted (postnummer) – når og hvor en resept skrives ut – og ekspederes - kan være nødvendig for eksempel om man vil undersøke bruken av legemidler innefor en avgrenset tidsperiode eller innefor et geografisk område.

Legedata

Legedata kan være relevante for eksempel om man vil undersøke om forskrivningsmønstre har sammenheng med karakteristika knyttet til forskrivende lege (for eksempel alder, kjønn, driftsform eller spesialitet).

Slike data kan enklest hentes inn basert på legens ID-nummer som nå skal være anført på alle resepter.

Pasientkarakteristika og identifikasjonsnøkkel

Pasientkarakteristika i form av alder, kjønn og en individuell identifikasjonskode er viktig informasjon og som må håndteres på en måte som ivaretar pasientens personvern. Valget vil stå mellom å bruke personnummer (ikke navn) eller å etablere et system med avansert kryptering av data basert på for eksempel navn.

- Fra et forskerperspektiv er personnummer her langt å foretrekke. Det muliggjør f.eks. oversikt over tid for samme individ ved at tidligere og senere ordinasjoner som "tilhører" samme individuelle pasient kan knyttes sammen på en sikker måte.^{HALLAS 1994} Dette vil være en forutsetning for å kunne undersøke f.eks. polyfarmasi, forekomst av uheldige eller direkte farlige legemiddelkombinasjoner, bruk av mange leger ("doctor shopping") etc.^{BJERRUM 1998}
- Personnummer vil også være den sikreste og enkleste nøkkel for å kunne koble sammen en forskrivningsdata mot andre helseregistre, for eksempel sykehusstatistikk eller sykdomsstatistikk. Dette er nødvendig om man skal kunne avdekke sammenhenger mellom legemiddelbruk og relativt sjeldne bivirkninger (som kan opptre på et senere tidspunkt, for eksempel kreftsykdommer eller

medfødte misdannelser). Sist men ikke minst vil bruk av personnummer faktisk også kunne fremme personvernet ved at det unødvendiggjør inkludering av pasientens navn (evnt. i kryptert form) i databasen. Bruk av personnummer forutsetter at de samme strenge regler og rutiner som med hell er etablert for datasikkerhet i andre nasjonale helseregistre (Kreftregisteret, Medisinsk fødselsregister) blir fulgt. I Danmark har man så vidt jeg vet løst dette problemet ved at personnummer ikke er lagret i selve reseptdatabasen som bare har fortløpende løpenummer – men hvor det finnes en separat koblingsnøkkel mot personnummer.

Diagnosedata

Diagnostisk informasjon som grunnlag for legemiddelordinasjon (dvs. indikasjon) er svært viktig i forhold til å vurdere hensiktsmessighet og kvalitet av legemiddelforskrivning. Mange legemidler har flere virkninger og kan derfor benyttes ved flere tilstander (f.eks. benzodiazepiner, beta-blokkere). Uten opplysninger om diagnose eller symptom er det umulig å vite hva middelet er gitt for. Det ville trolig lette registrering av diagnose om diagnostisk indikasjon eller diagnosekode automatisk ble anført på alle resepter som del av bruksanvisningen. Det er imidlertid mange problemer som må avklares for at legene skal føre diagnosekoder på reseptene. Hensynet til personvernet er ett spørsmål, variabel validitet av diagnostisk kode er et annet. Bruk av ulike diagnostiske klassifikasjonssystemer kan dessuten medføre problemer når resultat fra ulike studier skal sammenlignes med hverandre. Mens WHO anbefaler the *International Classification of Disease*, som nå benyttes i 10.versjon; ICD-10), bruker norske allmennpraktikere the *International Classification for Primary Care* (ICPC).^{LAMBERTS 1983 OG 1993}

Det mest nærliggende er at man tok utgangspunkt i eksisterende informasjon, nemlig refusjonspunkt i forhold til blåreseptordningen. I sin nåværende form er ikke dette tilstrekkelig, ettersom de *nåværende* kategoriene, de ulike refusjonspunktene, er svært lite spesifikke. For eksempel utgjøres refusjonspunkt nummer 12 av "samlesekken" "morbus cardiovascularis". Dersom en kunne få til en differensiering av de ulike punktene innunder blåreseptordningen slik at det for punkt 12 for eksempel ble egne underpunkt for behandling rettet mot symptomgivende sykdom eller intervensjon rettet mot risikofaktorer, og dessuten ytterligere underpunkt for de vanligste sykdomskategoriene som koronar hjertesykdom, hypertensjon, arrytmier, hjertesvikt, forstyrrelser i lipidstoffskiftet, ville refusjonspunkt imidlertid kunne gi svært mye mer av relevant informasjon enn tilfellet er i dag. Tilsvarende kunne man tenke seg for

resten av refusjonspunktlisten. En slik differensiering av refusjonspunktene burde det være mulig å innføre innefor nåværende system uten omfattende omlegginger. Selv om en slik omlegging vil være begrenset til "blå" resepter, vil dette kunne bli av stor betydning i forhold til å få bedre innsyn i hva slags helseproblemer samfunnets ressurser til legemidler går til. Det finske rikstrygdeverket har et langt mer differensiert system for refusjonspunkt som gjør at deres reseptstatistikk blir mer relevant [Timo Klaukka, personlig meddelelse 2000].

Sekundære data

Type *lege-pasientkontakt* under ordinasjonen knyttet til reseptopplysninger som at resepten er en nyforskrivning eller en reseptfornyelse, kan gi indirekte informasjon av i hvilken grad forskrivningen springer ut av en direkte interaksjon mellom lege og pasient eller ikke.

Forskrivningsrater kan beregnes som antall forskrivninger per et gitt antall lege-pasient kontakter eller per enkeltkontakt. Man kan også operere med populasjonsbaserte forskrivningsrater basert på antall individ i den aktuelle populasjonen, eventuelt fordelt på for eksempel alder og kjønn. Tidsenheten kan være for eksempel per dag eller per år.

Kombinasjon av data, kobling med andre helseregistre

Kombinasjon av flere data er ofte nødvendig om man skal analysere legemiddelforskrivning i detalj. Hvilke data og hvordan de skal kombineres, vil selvsagt avhenge av de(t) problem(er) men undersøker. Kobling mot andre helseregistre vil springe ut av spesielle ønsker knyttet til spesielle hypoteser eller observasjoner. Før dette kan gjøres, må forskerne på vanlig måte utarbeide en protokoll som må framlegges for forskningsetisk komite og datatilsynet for godkjenning, før prosjektet kan gjennomføres.

LITTERATUR

Agenäs I, Dahlström M, Westerholm B. We should use self-criticism in analysing why and how we prescribe drugs [In Swedish]. *Läkartidningen* 1989; 86: 2129-32.

Andrew M, Toverud EL. Drugs prescribed for Norwegian children aged 0-12 years [In Norwegian, English summary]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 3215-9.

Baksaas I. Drug utilization studies - at overall, prescription and patient levels. PhD thesis. Oslo: Division of clinical pharmacology and toxicology, Ullevål Hospital, 1980.

- Bjartveit K. The National Health Screening service: From fight against tuberculosis to many-sided epidemiological activities [In Norwegian, English summary]. *Nor J Epidemiol* 1997; 7: 157-74.
- Bjerrum L. Pharmacoepidemiological Studies on Polypharmacy. Methodological issues, population estimates, and influence of practice patterns [PhD thesis]. Odense: Research Unit of General Practice, and Department of Clinical Pharmacology, Odense University, 1998.
- Bogle SM, Harris CM. Measuring prescribing: the shortcomings of the item. *BMJ* 1994; 308: 637-40.
- Brody DS. An analysis of patient recall of their therapeutic regimens. *J Chron Dis* 1980; 33: 57-63.
- Bruusgaard D, Skobba TJ. Infectious diseases and the prescribing of antibiotics in general practice [In Norwegian]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1974; 94: 777-82.
- Cartwright A, Smith C. *Elderly people, their medicines, and their doctors*. London: Routledge, 1988.
- Damsgaard JJ, Schæfer K, Folke PE, Launsø L, Rasmussen I. Medicine consumption in Hvalsø. An attempt to alter the attitudes in the population and among practitioners as regards employment of medicines [In Danish, English summary]. *Ugeskr Læger* 1990; 152: 3164-7.
- Damsgaard JJ, Folke PE, Launsø L, Schæfer K. Effects of local interventions towards prescribing of psychotropic drugs. *J Soc Admin Pharm* 1992; 9: 179-84.
- Dukes MNG, ed. *Drug Utilization Studies. Methods and uses*. WHO regional Publications, European Series No. 45. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1993.
- Eggen AE. Patterns and predictors of drug use. A pharmacoepidemiologic study, linking the analgesic drug prescriptions to a population health survey in Tromsø, Norway. Doctoral thesis. ISM report 29, 1994. Tromsø: Institute of Community Medicine, University of Tromsø, 1994.
- Eggen AE. Patterns of medicine use in a general population (0-80 years). The influence of age, gender, diseases and place of residence on drug use in Norway. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997; 6: 179-87.
- Frølund F, Nyrop-Larsen T. Prescription in general practice, I [In Danish, English summary]. *Ugeskr læger* 1979; 141: 1509-14.
- Fugelli P. Consumption of drugs in a Norwegian fishing community 1 & 2 [In Norwegian, English summary]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1979; 99: 1532-7.
- Furu K, Straume B, Thelle DS. Legal drug use in a general population: association with gender, morbidity, health care utilization, and life style characteristics. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 341-9.
- Furu K, Straume B. Use of antacids in a general population: the impact of health related variables, lifestyle and sociodemographic characteristics. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 509-16.
- Gaist D, Sørensen HT, Hallas J. The Danish prescription registries. *Dan Med Bull* 1997; 44: 445-8.
- GRUK (Gruppe for kvalitetssikring i helsetjenesten). *Sore throat - better ways of using the prescription pad?* [In Norwegian]. Oslo: APLF and NSAM, 1999.
- Hallas J, Nissen A. Individualized drug utilization statistics. Analysing a population's drug use from the perspective of individual users. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 367-72.
- Holmen J, Midthjell K, Bjartveit K, Hjort PF, Lund-Larsen PG, Moum T, et al. *The Nord-Trøndelag Health Survey 1984-86. Report No. 4*. Oslo: The National Institute of Public Health, 1990.
- Isacson D. Heavy use of prescription drugs. Pharmacoepidemiological studies in a Swedish community [Thesis]. Uppsala: Department of social medicine, University of Uppsala, 1987.
- Jacobsson M, Kristoferson K. The methods of the Diagnosis and Therapy Survey in Sweden [In Swedish]. *Swed Pharm J* 1980; 84: 321-3.
- Järhult B, Agenäs I. Which are the factors influencing the drug utilisation in the population? [In Swedish]. *Läkartidningen* 1983; 80: 2344-6.

- Jørgensen TM, Isacson DGL, Thorslund M. Prescription drug use among ambulatory elderly in a Swedish municipality. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1120-5.
- Jøldal B, Halvorsen T. Electronic data processing in the control of legal consumption of narcotics in Norway. *Bull Narc* 1972; 24: 55-7.
- Krokstad S, Gjelsvik PA, Mjelva E. Reduction in prescription of benzodiazepines and strong analgesics in general practice [In Norwegian, English summary]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 3634-7.
- Lagerlov P, Leseth A, Matheson I. The doctor-patient relationship and the management of asthma. *Soc Sci Med* 1998; 48: 85-91.
- Lagerlov P, Veninga CC, Muskova M, Hummers-Praider E, Stalsby Lundborg C, Andrew M, Haaijer-Ruskamp FM. Asthma management in five European countries: doctors' knowledge, attitudes and prescribing behaviour. Drug Education Project (DEP) group. *Eur Respir J* 2000; 15: 25-9.
- Lamberts H, Wood M (eds). *International Classification of Primary Care*. Oxford: Oxford Medical Publications. Oxford University Press; 1983.
- Lamberts H, Wood M, Hofmans-Okkes I, eds. *The international classification of primary care in the European community with a multi-language layer*. Oxford: Oxford medical publications, Oxford University Press, 1993.
- Landahl S. Drug treatment in 70-82-year-old persons. A longitudinal study. *Acta Med Scand* 1987; 221: 179-84.
- Lee D, Bergman U. Studies of drug utilization. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. 2nd edition. Chichester: John Wiley & Sons, 1994: 379-93.
- McCormick A, Fleming D, Charlton J. Morbidity statistics from general practice: Fourth National study 1991-1992. Office of population censuses and surveys. Series MB5, No 3. London: HMSO, 1995.
- McGavock H. Ten years of the UK Drug Utilization Research Group. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1998; 7: 349-50.
- Njalsson T. On content of practice. The advantage of computerized information systems in general practice. *Scand J Prim Health care* 1995; 13 (Suppl 1): 1-102.
- Nolan L, O'Malley K. Age related prescribing pattern in general practice. *Compr Gerontol* 1987; 1: 97-101.
- Nordiska Läkemedelsnämnden. *Nordic Statistics on Medicines 1975-1977*. Statistical Reports of the Nordic Countries No. 35. Helsingfors: Nordiska Läkemedelsnämnden, 1979.
- Norsk Reseptstatistikk 1990-1996. Særtrykk av data fra Norsk Reseptstatistikk tidligere publisert i "Legemiddelforbruket i Norge" 1992-1998. Oslo: Avdeling for legemiddelstatistikk og metodologi, Norsk Medisinaldepot ASA, 1999. Oslo
- Norwegian Board of Health. *Developing a national prescription statistics* [In Norwegian]. Report by a working party. Oslo: The Norwegian Board of Health, 1996.
- Nygaard H, Straand J. Prescribing for pain in general practice. A report from the Møre & Romsdal Prescription Study. *Nor J Epidemiol* 1998; 8: 115-20.
- Rokstad KS. *The Møre & Romsdal Prescription Study (MRPS)*. An epidemiological study of prescribing in general practice including an intervention on general practitioners' prescribing practice [Thesis]. Bergen: Division for general practice, University of Bergen, 1997.
- Rokstad K, Straand J, Fugelli P. Can drug treatment be improved by feedback on prescribing profiles combined with therapeutic recommendations? A prospective, controlled trial in general practice. *J Clin Epidemiol*; 1995; 48: 1061-8.
- Rokstad K, Straand J, Fugelli P. General practitioners drug prescribing practice and the diagnoses for prescribing. The Møre & Romsdal Prescription Study. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 485-94. [Correction: *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 531.]

- Rokstad K, Straand J. Drug prescribing during direct and indirect contacts with patients in general practice. A report from the Møre & Romsdal Prescription Study. *Scand J Prim Health Care* 1997; 15: 103-8.
- Rosvold EO, Vaglum P, Moum T. Use of minor tranquillizers among Norwegian physicians. A nationwide comparative study. *Soc Sci Med* 1998; 46: 581-90.
- Ruths S, Straand J, Nygaard HA, Hodneland F. Drug treatment of heart failure - do nursing home residents deserve better? *Scand J Prim Health Care* 2000; 18: 0000-0000 (in press)
- Ruths S, Straand J, Nygaard HA. The use of psychotropic drugs in nursing homes - how appropriate? 15. Nordic congress in gerontology. Book of abstracts. Reykjavik (Iceland), June 2000.
- Rutle O. Focus on the patient. An analysis of contacts with the general practitioner [In Norwegian]. Report No 1, 1983. Oslo: Unit for Health Services Research, 1983.
- Sakshaug S, Andrew M, Hjort PF, Lunde PKM, Øydvin K, eds. Drug utilization in Norway during the 1970's - increases, inequalities, innovations. Oslo: Norwegian Medicinal Depot, 1983.
- Sandvik H, Hunskaar S. The epidemiology of pad consumption among community dwelling incontinent women. *J Aging Health* 1995; 7: 417-26.
- Skegg DCG, Doll R, Perry J. Use of medicine in general practice. *Br Med J* 1977; i: 1561-3.
- Straand J, Rokstad K. General practitioners' prescribing patterns of benzodiazepine hypnotics: are elderly patients at particular risk for overprescribing? A report from the Møre & Romsdal Prescription Study. *Scand J Prim Health Care* 1997; 15: 16-21.
- Straand J, Rokstad K. Are prescribing patterns of diuretics in general practice good enough? A report from the Møre & Romsdal Prescription Study. *Scand J Prim Health Care* 1997; 15: 10-15.
- Straand J, Rokstad K, Heggedal U. Drug prescribing for children in general practice. A report from the Møre & Romsdal Prescription Study. *Acta Paediatr* 1998; 87: 218-24.
- Straand J, Rokstad K, Sandvik H. Prescribing of systemic antibiotics in general practice. A report from the Møre & Romsdal Prescription Study. *Scand J Prim Health Care* 1998; 16: 121-7. [Correction to error in Table 1 in *Scand J Prim Health Care* 1998; 16(4)]
- Straand J, Sandvik H. Home visits in general practice. A report from the Møre & Romsdal Prescription Study. *Nor J Epidemiol* 1998; 8: 127-32.
- Straand J, Sandvik H, Rokstad K. General practitioners' office consultations with elderly patients - diagnoses and prescriptions. A report from the Møre & Romsdal Prescription Study. *Nor J Epidemiol* 1998; 8: 121-6.
- Straand J, Rokstad KS. Elderly patients in general practice: encounters, diagnoses, and inappropriate prescriptions. A report from the Møre & Romsdal Prescription Study. *Family Practice* 1999; 16: 380-8.
- Straand J. To prescribe or not to prescribe: Drug prescribing studies from general practice. The Møre & Romsdal Prescription Study II (MRPS-II). Doctoral thesis. Bergen, Division for General Practice, University of Bergen, 1999.
- Tognoni G, Lunde PKM. Therapeutic formularies, essential drugs, drug utilization studies. In: Dukes MNG, ed. *Drug Utilization Studies. Methods and uses*. WHO regional Publications, European Series No. 45. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1993: 43-53.
- Vetvik K, Straand J. Forskrivning av H₂antagonister, protonpumpehemmere og cisaprid i Norges to sydligste kommuner. En retrospektiv analyse av forskrivningsmønster i forhold til endoskopiske eller røntgenologiske diagnoser. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120; 0000-0000 (Submitted for publication).
- World Health Organization. Guidelines for ATC-classification. Oslo and Uppsala: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (Oslo), and Nordic Council on Medicines (Uppsala): 1990.
- Øydvin K, ed. Drug utilization in Norway 1986 - 1990 [In Norwegian]. Oslo: The Norwegian Medicinal Depot, 1991.
- Øydvin K, ed. Drug utilization in Norway 1990 - 1994 [In Norwegian]. Oslo: The Norwegian Medicinal Depot, 1995.

Øydvinn K, ed. Drug utilization in Norway 1993 - 1997. Oslo: The Norwegian Medicinal Depot, 1998.

Øydvinn K, ed. Drug utilization in Norway 1994 - 1998. Oslo: The Norwegian Medicinal Depot, 1999.

VEDLEGG

Vedlegg 1.

Registreringsskjema benyttet i Diagnose- reseptundersøkelsen i Møre og Romsdal

Vedlegg 2.

Registreringsskjema benyttet for spørsmål om legemiddelbruk i Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK)