



Avbrutte tidsserieanalyser

MEDISIN OG TALL

LIV MATHIESEN

Liv Mathiesen er førsteamanuensis i klinisk farmasi ved Farmasøytisk institutt og ved Enhet for helsevitenskapelig pedagogikk, Universitetet i Oslo.

EVA SKOVLUND

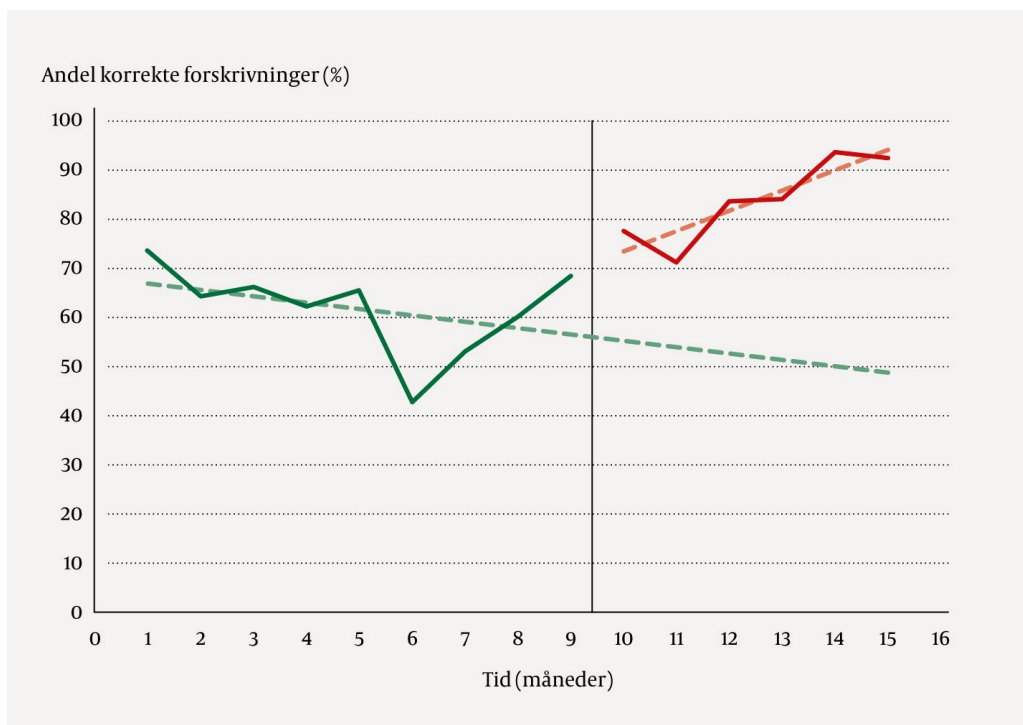
eva.skovlund@ntnu.no

Eva Skovlund er professor i medisinsk statistikk ved Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, NTNU og spesialrådgiver ved Statens legemiddelverk.

Når man skal teste effekten av helsetjenesteintervensjoner, er det ikke alltid mulig å gjennomføre randomiserte kontrollerte studier. Avbrutte tidsserieanalyser regnes som et godt alternativ.

Randomiserte kontrollerte studier er gullstandard for å vurdere effekten av en intervensjon, men det er ikke alltid mulig å gjøre slike studier. Dette vil særlig gjelde for intervensjoner på et populasjons- eller systemnivå. Avbrutte tidsserieanalyser (engelsk: *interrupted time series*) har vært brukt til å analysere effekt av tiltak for å oppnå endret forskrivning fra leger, som opplæringsprogram på sykehus (1) eller endringer i refusjonsvilkår (2). Metoden kan også brukes i epidemiologiske studier, for eksempel for å studere hvorvidt graviditet gjør at kvinner avslutter behandling med legemidler (3).

En *tidsserie* er en serie av gjentatte observasjoner over tid, gjerne med faste intervaller mellom observasjonene. Prinsippet for en *avbrutt tidsserieanalyse* er at man gjør observasjoner både før og etter at en intervensjon introduseres. Serien «avbrytes» av intervensjonen. Dette kan illustreres ved et eksempel hvor observasjonene var andelen forskrivninger av antibiotika i tråd med gjeldende retningslinjer før og etter en intervensjon på en sykehusavdeling basert på revisjon med tilbakemelding (*audit and feedback intervention study*) (figur 1) (1). Hver av de to periodene, før og etter intervensjonen, defineres av to parametere, trenden og nivået. Begge vil kunne påvirkes av intervensjonen.



Figur 1 Visuell framstilling av en avbrutt tidsserieanalyse, tegnet med utgangspunkt i figur 2 i Høgli og medarbeidere (1). Utfallet var andelen forskrivninger av antibiotika som var i tråd med de nasjonale retningslinjene. Intervensjonen ble introdusert mellom 9. og 10. måned (vertikal linje). Den grønne stiplede linjen er trendlinjen før intervensjonen, forlenget for å illustrere den forventede, uendrede trenden uten intervensjonen. Etter intervensjonen er det et skifte i både nivå og trend.

Regresjonsanalyse

Metoden egner seg når intervensjonen introduseres på et klart definert tidspunkt, og observasjonene eller målingene av utfall er tilgjengelig både før og etter intervensjonen. Utfallet må forventes å endres raskt etter intervensjonen eller etter en klart definert tid (4).

Effekten estimeres ved å sammenligne en eventuell endring etter intervensjonen med den forventede, uendrede trenden dersom intervensjonen ikke hadde funnet sted (4,5). Det mest vanlige er å benytte en lineær regresjonsanalyse og sammenligne regresjonslinjene før og etter intervensjonen. Dette forutsetter en (tilnærmet) lineær sammenheng mellom tid og utfall (5,6).

Teststyrken i avbrutte tidsserieanalyser avhenger av effektstørrelsen, variasjonen i dataene, antall målepunkt (tidspunkt) for observasjoner før og etter intervensjonen, antall observasjoner innen hvert målepunkt og tilstedeværelsen av konfunderende faktorer (4,7). Det finnes ingen standard anbefaling for antall målepunkt, men 12 før og etter intervensjonen har vært foreslått (5).

Metodologiske utfordringer

Avbrutte tidsserieanalyser kan påvirkes av konfunderende faktorer som endres over relativt kort tid, slik som sesongvariasjoner. Eksempler på sesongvariasjoner kan være ulikt antall vintermåned før eller etter intervensjonen, utbrudd av infeksjonssykdommer eller rulling av ansvar for oppgaver som kan påvirke utfallet (4,5). Man kan kontrollere for slike konfundere ved å inkludere dem som variabler i regresjonsligningen.

En forutsetning i regresjonsanalyser er at observasjonene er uavhengige, noe som ofte ikke vil holde i tidsserieanalyser. Målinger rett etter hverandre i tid er ofte mer like hverandre enn målinger som ligger lenger unna. Dette kalles autokorrelasjon. Dersom man har kontrollert for sesongvariasjoner, vil ofte ikke autokorrelasjon være et problem. Man bør likevel alltid vurdere om autokorrelasjon kan påvirke analysen og eventuelt justere ved hjelp av adekvate metoder (4).

Som for alle statistiske analyser er det viktig at man beskriver hvilken effekt man forventer før man ser på dataene, det vil si hvorvidt intervensjonen antas å gi en endring i trenden, i nivået eller begge deler, og hvorvidt endringen vil inntreffe umiddelbart eller etter en viss tid (4).

En viktig styrke med avbrutte tidsserieanalyser er den intuitive grafiske framstillingen av resultatene. I tillegg vil sammenligninger av trenden kunne si oss noe om hvorvidt effekten opprettholdes over tid, noe vanlige observasjonsstudier ikke gir anledning til. Som for alle ikke-randomiserte studier kan man heller ikke for avbrutte tidsserieanalyser trekke sikre konklusjoner om en kausal sammenheng mellom intervensjon og effekt.

REFERENCES

1. Høgli JU, Garcia BH, Skjold F et al. An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 96. [PubMed] [CrossRef]
2. Fretheim A, Håvelsrud K, MacLennan G et al. Evaluering av nytt refusjonsvilkår for blodtrykksbehandling («tiazidregelen»). https://fhi.brage.unit.no/fhi-xmlui/bitstream/handle/11250/2490184/K_Notat_2006_Fretheim_evaluering_tiazidregelen.pdf?sequence=1&isAllowed=y Lest 8.9.2023.
3. Cohen JM, Selmer R, Furu K et al. Interrupted time series analysis to assess changes in prescription filling around conception and implications for exposure misclassification. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29: 745–9. [PubMed][CrossRef]
4. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 348–55. [PubMed]
5. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F et al. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 299–309. [PubMed][CrossRef]
6. Lopez Bernal J, Soumerai S, Gasparrini A. A methodological framework for model selection in interrupted time series studies. *J Clin Epidemiol* 2018; 103: 82–91. [PubMed][CrossRef]
7. Hawley S, Ali MS, Berencsi K et al. Sample size and power considerations for ordinary least squares interrupted time series analysis: a simulation study. *Clin Epidemiol* 2019; 11: 197–205. [PubMed] [CrossRef]

Publisert: 2. oktober 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0559

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2024. Lastet ned fra tidsskriftet.no 12. januar 2024.