
Farmakoepi-Nyt

August

Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi's nyhedsbrev

2003

No. 18

MEDDELELSER FRA BESTYRELSEN

Formandens klumme	2
Abstracts fra Letigen-mødet	5
Medlemsoplysninger	11
Årsmøde i selskabet	11

MILJØ

Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister for Norge (af Hanne Strøm, Oslo)	11
---	----

ORIENTERING

Autoreferat af cand.scient. Henrik Støvrings ph.d.	13
The User Perspective Project (TUPP)	13

MØDER OG KURSER

Udlandet	14
----------------	----

Sæt kryds i kalenderen:

Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi
afholder
Årsmøde i Odense 20. november 2003.

Deadline for abstracts er 1. september.

Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi

Farmakoepidemiologi er en relativt ny gren af epidemiologien. Som navnet antyder, drejer det sig om anvendelse af epidemiologiske principper på lægemiddelrelaterede problemstillinger. Deskriptive undersøgelser af lægemiddelforbrug, kvalitative undersøgelser af holdninger til brug af medicin, farmakoøkonomiske vurderinger, og analytiske epidemiologiske studier af lægemiddelvirksomheder omfatter alle af farmakoepidemiologi og illustrerer dens bredde.

Formålet med Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi er at fremme udviklingen af denne disciplin i Danmark. Selskabet er åbent for alle, som interesserer sig for farmakoepidemiologi inden for sundhedssektoren, de akademiske institutioner og industrien.

Selskabet afholder mindst ét årligt videnskabeligt møde, udgiver desuden et nyhedsbrev og samarbejder med tilsvarende udenlandske og internationale organisationer.

Vedtægter og indmeldelsesblanket kan rekvireres ved henvendelse til selskabets sekretariat; adresse ses på forsiden af Nyhedsbrevet. Årskontingentet er 250 kr.

Bestyrelsen består efter generalforsamlingen i november 2002 af overlæge, dr.med. *Jesper Hallas*, Medicinsk afd. C, Odense Universitetshospital (formand); praktiserende læge, ph.d. *John Larsen* (sekretær); Director Central Pharmacovigilance, cand.med. *Jens Peter Balling*, Nycomed Pharma, Roskilde (kasserer); adjunkt, ph.d. (pharm.) *Pia Knudsen*, Danmarks Farmaceutiske Højskole, Institut for Samfundsfarmaci og læge, ph.d. *Bente Nørgaard*, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Kommunehospital. Selskabets revisor er afdelingschef, cand.oecon. *Kjeld Christensen*, AstraZeneca og revisorsuppleant er cand.med., ph.d. *Jens Søndergaard*, Almen Medicin, Syddansk Universitet – Odense.

Redaktion: *John Larsen*

Materiale, som ønskes optaget i nyhedsbrevet bedes sendt til adressen på forsiden, eller via mail til hhorneberg@health.sdu.dk

Oplysninger om adresseændringer, indmeldelser og lignende sker til selskabets sekretær, læge John Larsen, Almen Medicin - SDU, tlf. 6550 3739/3788, e-mail: jlarsen@health.sdu.dk.

Farmakoepi-Nyt

Vi vil her benytte lejligheden til at efterlyse indlæg fra medlemmerne. Vi vil for eksempel gerne besvare faglige spørgsmål og formidle kontakter mellem medlemmer med nært beslægtede interesser. Kritik og forslag modtages også gerne.

Jesper Hallas



MEDDELELSER FRA BESTYRELSEN

Formandens klumme

Kære medlem.

Letigen - igen

Ca. 25 personer trodsede den smukke sommeraften og mødte op til selskabets temaaften om Letigen 16. juni 2003 på Danmarks farmaceutiske Universitet i København. Vi havde sammensat et varieret program med inddragelse af så mange af problemstillingens aspekter som muligt.

Rapporterne

For det første: Hvad siger de enkelte rapporter? Morten Andersen fremlagde data fra de spontane indrapporteringer. For undertegnede som i det væsentlige kendte rapporterne fra lægpresen var det overraskende at konstatere, at der næppe var nogen clear-cut eksempler på indrapporterede dødsfald uden væsentlige tolkningsmæssige problemer. For så vidt stort set hele diskussionen baseres på disse rapporter er det væsentligt at forholde sig til substansen i dem. Jeg vil lade læseren dømme selv og henviser til nederst på siden.

For mange rapporter?

For det andet: hvor mange rapporter skal man forvente? Da Letigen har været en salgssucces, dvs. har været givet til et stort antal personer i

lang tid, MÅ der nødvendigvis forekomme dødsfald blandt brugerne. Der må endda forekomme et beskedent antal dødsfald, hvor omstændighederne virker inkriminerende. Problemstillingen ligner den, man kender fra sildenafilafil, bedre kendt som Viagra. Jens-Peter Balling fra Nycomed fremlagde en analyse, hvor data for de indrapporterede dødsfald sættes i relation til de foreliggende data for eksponerede individer og forventede forekomster af kardiovaskulære dødsfald. Det står fast, at det indrapporterede antal dødsfald ligger komfortabelt under det forventede, givet præparatets udbredelse. To modsat rettede tolkningsproblemer gør sig gældende her: Vi ved, at ikke alle dødsfald indrapporteres, og at den reelle dødelighed blandt brugerne er højere end hvad rapporterne udsiger. Graden af underrapportering er ukendt. Desværre foreligger der ikke data for den faktiske dødelighed blandt brugere af Letigen. På den anden side må vi forvente, at Letigenbrugerne adskiller sig væsentligt fra gennemsnitsdanskere med samme køn og alder. At der er overrepræsentation af overvægtige personer med usund levevis, og at Letigenbrugernes dødelighed, uanset lægemidlets eventuelle bidrag, er højere end andres. Det sidste tolkningsproblem kan være overordentlig vanskeligt at håndtere.

Beslutningerne

Per Helbo fra Lægemiddelstyrelsen redegjorde for beslutningsprocessen. Resultatet blev ikke en afregistrering af Letigen, men en suspendering, hvor det er op til firmaet at levere supplerende undersøgelser. For så vidt lægemidlet er svært mistænkeliggjort og næppe nogensinde vil kunne opnå tidligere tiders udbredelse, er resultatet i praksis det samme.

Brugerne

Endelig fremlagde to studerende fra Danmarks Farmaceutiske Universitet en interviewundersøgelse af brugersynspunktet. Det står fast, at der findes brugere, som vil savne præparatet. Også at man bør være opmærksom på, at en væsentlig del af opgaven over for det offentlige er at informere om alternativer til et præparat, som afregistreres eller suspenderes.

Konklusion

Det gennemtrænger debatten, at vi ikke kan acceptere dødelige bivirkninger, og at lægemidler med sådanne skal afregistreres. På et psykologisk plan viser det, at vores tolerance

over for ude fra påførte risici er mange tusind gange mindre end for selvpåførte risici. Det er næsten for selvfølgelig at påpege, at cigaretter stadig er i håndkøb. Men selv inden for lægemiddelområdet kender vi større risici: det er veldokumenteret, at der i Danmark dør i størrelsesordenen 100-200 mennesker årligt af NSAID-forårsagede maveblødninger.

Er Letigen overhovedet farligt? Det er næppe muligt at besvare på det foreliggende, ud over at det i hvert fald ikke er dokumenteret. Man kan allerhøjst danne sig et subjektivt worst-case indtryk af størrelsesordenen af risici. Klummeskriveren mindes et brillant indlæg ved en af disciplinens grand old men, Bengt Wiiholm, hvor han kauserede over det påfaldende misforhold mellem vores utrolige muligheder i kraft af f.eks. populationsbaserede databaser og så det grundlag, som der reelt tages beslutninger på.

Jesper Hallas

Formand for Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi.

Klummen er forfattet af formanden for Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi, men repræsenterer ikke nødvendigvis den øvrige del af bestyrelsen.

Rapporterne

Kliniske oplysninger på 10 indberettede dødsfald til Lægemiddelstyrelsen. I parentes er angivet Lægemiddelstyrelsens kausalitetsvurdering, ud fra den kliniske omstændighed. Denne klassifikation indebærer ikke en stillingtagen til, om der generelt er påvist en sammenhæng mellem lægemidlet og den mistænkte virkning.

Sudden death

Ung kvinde pludselig død under work-out. Samtidig behandlet med Zyrtec og Bricanyl Turbuhaler (mulig)

Sudden death

Midaldrende kvinde indbragt under billedet af pludselig hjertedød. Kendt med hypertension, aktuelt ubehandlet (mulig)

Sudden death, overdose

Ung kvinde dør efter indtagelse af Letigen. Retskemisk undersøgelse forenelig med forgiftning (sandsynlig)

Sudden death, overdose

Yngre kvinde. Retskemisk undersøgelse forenelig med forgiftning, Klomipramin også involveret (sandsynlig)

Sudden death.

Ung kvinde der findes død. Normal obduktion, behandlings-mæssige koncentrationer af salicylsyre, kodein og koffein, ingen sikker reaktion for efedrin (uklassificerbar)

Sudden death

Yngre mand der drukner i forbindelse med dykning (uklassificerbar)

Sudden death

Midaldrende kvinde pludselig død. Obduktion viser lungeødem, arteriosklerotiske forandringer, mistanke om myokardieinfarkt og akutte ventrikululcera (ikke sandsynlig)

Foetal death

Yngre kvinde indlægges til evacuatio uteri på grund af fosterdød (mulig)

Gastric ulcer haemorrhagic, death

Midaldrende mand død på grund af blødende mavesår. Letigen seponeret 10 dage tidligere (uklassificerbar)

Thrombosis cerebral artery

Midaldrende kvinde der udvikler hemiparese efter operation og dør 2 1/2 døgn senere (uklassificerbar)

Reference:

Schekelle PG et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance. JAMA 2003; 289: 1537-45.

ABSTRACTS FRA LETIGEN-MØDET**Letigen – et pharmacovigilance synspunkt: Spontant indberettede bivirkninger***Morten Andersen*

Bivirkningsprofilen for Letigen gennemgås med baggrund i Lægemiddelstyrelsens data, redegørelsen om Letigen fra december 2002, oplysninger fra www.laegemiddelstyrelsen.dk og beskrivelsen af borgerhenvendelser til Forbrugerrådet vedrørende mistænkte bivirkninger af præparatet.

Indtil 20. december 2002 modtog Lægemiddelstyrelsen 185 spontane indberetninger om lægemiddelbivirkninger. Det var hyppigt tale om CNS-påvirkning (svimmelhed, tremor, hovedpine, agitation, depression og søvnforstyrrelser) eller kardiovaskulære symptomer (hjerterebank, hurtig hjerterytme). Der forekom ofte allergiske reaktioner i form af hudbivirkninger, og forskellige gastro-intestinale eller generelle symptomer (kvalme, opkastninger, træthed, utilpashed). Diagnoseerne svarer godt til, hvad man kunne forvente ud fra koffein og efedrins kendte farmakologiske virkninger.

Til og med oktober 2002 blev registreret 10 indberetninger om dødsfald og 37 andre alvorlige bivirkninger. I to tilfælde af pludselig død var der en mulig årsagssammenhæng og i to tilfælde af overdosering og forgiftning var årsagssammenhængen klassificeret som sandsynlig. I tre andre tilfælde af pludselig død, et dødsfald som følge af blødende ulcus og et efter cerebral trombose blev årsagssammenhængen vurderet som tvivlsom (ikke sandsynlig eller uklassificerbar) på grund af andre sandsynlige dødsårsager eller usikre oplysninger. I ét tilfælde kunne der ikke påvises efedrin i blodet ved retskemisk undersøgelse.

I alt 37 andre tilfælde blev karakteriseret som alvorlige (årsag til indlæggelse, forlænget hospitalsophold, sygemelding, længerevarende uarbejdsdygtighed eller vurderet som invaliderende). I 24 tilfælde var der tale om CNS-påvirkning (bl.a. krampeanfald, hovedpine og depression). Der blev indberettet 2 tilfælde af myokardieinfarkt og 4 cerebrovaskulære tilfælde hvor en association med lægemidlet ikke kunne udelukkes.

Borgerhenvendelserne var vanskelige at vurdere på grund af ufuldstændige oplysninger, og 48 af 94 indberetninger blev vurderet som uden relation til lægemidlet. I 17 tilfælde af alvorlige bivirkninger var der en mulig sammenhæng, men yderligere oplysninger var ønskelige. I en del tilfælde var der informationer, der tydede på utilstrækkelig kontrol, tvivlsom indikation eller egentligt misbrug.

Oplysninger fra Lægemiddelstatistikregisteret var forenelige med at ca. 500.000 personer blev behandlet med Letigen siden 1990 og alvorlige bivirkninger er derfor sjældent forekommende. Ved fortolkningen må der tages hensyn til kvaliteten af oplysninger i indberetningerne, den generelle underrapportering, effekten af medieomtale med mange indberetninger efter juni 2002, samt mulig confounding by indication, idet overvægt indebærer en risiko for kardiovaskulære og cerebrovaskulære komplikationer.

Konklusionen ud fra de spontane indberetninger bliver at tilfældene med pludselig død, kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser udgør et signal, der bør undersøges yderligere. Risikoen kan søges belyst i et epidemiologisk studie baseret på registerdata.

Letigen® – en krises anatomi. Et farmakoepidemiologisk synspunkt.

Indlæg ved Jens Peter Balling, læge, afdelingschef, Nycomed.

- Brian L. Strom:
- *Pharmacoepidemiology is the study of the use and the effects of drugs in large numbers of people*

Metoder:

De traditionelle metoder indenfor farmakoepidemiologi er baseret på følgende:

Spontan rapporter, Serie af rapporter 'Case series', Case-kontrol studier, Cohort studier og randomiserede kliniske undersøgelser.

Mht. Letigen® nåede man aldrig udover spontan rapport stadiet. Et egentlig register studie blev forsøgt initieret 2000; men blev ikke gennemført pga. manglende adgang til relevante data.

Det farmakoepidemiologisk tilsnit må således begrænse sig til spontane rapporter inkl. de rapporter som er indsamlet aktivt via Forbruger Rådet, antal eksponerede patienter og antal forventede kritiske begivenheder i denne gruppe af Letigen® brugere.

Forbruget af Letigen®:

Letigen® har været på det danske marked i mere end 10 år og ud fra salgstal og DDD (Defined Daily Dose) kan beregnes at forbruget i perioden har været svarende 243.149 person år.

Spontane rapporter

Der er i Danmark ikke den store tradition for at læger og andet sundhedspersonale rapporterer mistanke om bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen. Ikke desto mindre er der rapporteret begivenheder i hele perioden og antallet af rapporter steg markant efter gentagen presseomtale vedr. sygehistorier og Patient Forsikringens erstatninger. Hertil kom Forbruger Rådets aktive indsats for at få indsamlet rapporter. Om dette betyder at vi i sagen om Letigen® har fået alle kritiske begivenheder indrapporteret, kan kun et register studie besvare.

De kritiske begivenheder

To grupper af begivenheder har vakt speciel interesse pga. sin alvorlighed. AMI (blodprop i hjertet) og cerebrovaskulær sygdom (blodprop i hjernen og hjerne blødning) Begge sygdoms kategorier er velkendt i den danske befolkning. I tabel 1 er angivet antallet af første gangsinlæggelser med AMI i 1998 og i tabel 2 er angivet antal første gangs indlæggelser med cerebrovaskulær sygdom i 1999, begge fordelt på alder og køn.

Tabel 1 – AMI

	Mænd	Kvinder
0-34	50	13
35-44	244	77
45-54	824	172
55-64	1291	464
65+	3558	2964
Total	5967	3690

Tabel 2 Cerebrovaskulær sygd.

	Mænd	Kvinder
0-34	109	127
35-64	2106	1378
65+	4309	5143
Total	6524	6648

Farmakoepidemiologisk tilgang

Forudsætning

Hvis man går ud fra at hovedparten af kritiske begivenheder er blevet indrapporteret kan man sammenholde dette antal med et forventet antal begivenheder i en alders og køns matchende gruppe i den danske befolkning som har haft første gangs indlæggelser for AMI og første gangs indlæggelser for cerebrovaskulær sygdom – jf. tabel 3 og 4. Alle modtagne rapporter er medtaget frem til 1. juni 2003

Tabel 3
Antal forventede tilfælde af AMI og antal rapporterede tilfælde blandt Letigen brugere i parentes.

	Mænd	Kvinder
0-34	1,2 (0)	2,6 (2)
35-44	6,4 (1)	9,7 (1)
45-54	18,7 (1)	18,2 (7)
55-64	25,6 (2)	36,5 (5)
65-74	20,0 (1)	79,8 (0)

Tabel 4
Antal forventede tilfælde af cerebrovaskulær sygdom og antal rapporterede tilfælde blandt Letigen brugere i parentes.

	Mænd	Kvinder
0-34	1,8 (0)	8,7 (8)
35-64	48,1 (2)	142,4 (20)
65+	19,2 (0)	102,2 (2)

For ingen af de to kritiske sygdomsgrupper gælder det at der er indrapporteret flere tilfælde end der er forventet. Alle modtagne rapporter er medtaget frem til 1. juni 2003

Vægtning af usikkerhedsfaktorer

↑ angiver at dette faktum er med til at styrke et positivt udsagn for at Letigen® ikke er årsagsgivende

↓ angiver at dette faktum er med til at svække et positivt udsagn for at Letigen® ikke er årsagsgivende

Antal eksponerede:

Ikke al medicin er indtaget ↓

Antal Spontane rapporter:

Ikke alle kritiske begivenheder er meldt ind ↓

Alle rapporter inkl. forbruger rapporter er ukritisk taget med – 'implied causality' .↑↑

Antal af forventede kritiske tilfælde:

Er beregnet for lavt da den øgede risiko pga. overvægt i gruppen af Letigen® brugere må betragtes som været øget i forhold til baggrundsbefolkningen ↑

Konklusion

Baseret på den anvendte farmakoepidemiologiske metode inkl. de anførte forudsætninger med udgangspunkt i

Spontane rapporter

Lægemiddelforbrugs tal – alders og kønsfordeling

Hjertestatistik

Med den tilgængelige viden kan man ikke konkludere, at Letigen® giver uacceptable bivirkninger når man tager indikationen i betragtning.

Andre faktorer som kan have haft indflydelse på afgørelsen om suspension af markedsføringen af Letigen® i Danmark

- Register (nested case-control) undersøgelse i år 2000 ikke gennemførlig pga. manglende adgang til Lægemiddelstatistikregistreret. En sådan undersøgelse ville have kunnet give en god indikation om hvorvidt der er en overvægt af kritiske begivenheder blandt Letigen® brugere.
- Letigen® er et nationalt produkt og derfor ikke muligt at sammenligne med antal rapporterede begivenheder fra andre lande.
- Letigen® eneste registrerede lægemiddel med efedrin i EU og der har været udtalt ønske om et efedrin frit EU til støtte for bl.a. FDA (USA) kamp mod tilsætning af efedrin i diverse helsekost produkter Undtaget herfor er natur lægemidlet Lepigen som fås i Sverige.
- Fedmeforskere i tvivl om effekten af farmakologisk behandling af fedme.
- Patient Forsikringens afgørelser.

Fremtiden:

Det kunne være ønskeligt hvis man kunne samle data i et 'data warehouse' fra eksisterende kilder (receipt data, praksis og hospitals data) indeholdende anonymiserede data om behandling, diagnose, resultat af behandling inkl. bivirkninger. At tilgangen til disse data blev organiseret på enkel vis - herved ville man have et værktøj både til at måle effekt af nye tiltag, behandlings metoder og til overvågning af nye og gamle behandlings former – medicinske såvel som andre. En sådan ny organisation kunne integreres i evt. bestående organisation jf. GPRD (General Physicians Research Database) i England som nu ejes af den engelske lægemiddelstyrelse.

Den norske Patient Forsikring sender i dag de sager de behandler til udtalelse hos producenten af det aktuelle lægemiddel inden der træffes en afgørelse. Den danske Patient Forsikring opfordres til at gøre ligeså

Nye produkter – hvordan skal de overvåges? I Japan har man en 're-examination' periode for nye produkter på flere år hvor man indsamler information om brugen af et nyt produkt – informationen som kommer ind dækker erfaring med brugen af produktets virkning og bivirkning, håndtering, dosering etc.

Medicin kriser tages i opløbet – en åben faglig dialog parterne imellem

Referencer:

2000 -2001 hjertestatistik udgivet af Hjerteforeningen i samarbejde med Statens Institut for Folkesundhed – tabel 2.16 b og c p 103 samt tabel 3.4 p 139

Lægemiddelstatistik Lægemiddelstyrelsens hjemmeside www.dkma.dk

Nycomeds safety database – ARISg – version 3.1.4

Letigen – en krises anatomi**Letigen – Et regulatorisk synspunkt**

Per Helboe, Lægemiddelstyrelsen

Letigen blev godkendt til markedsføring i Danmark i 1990. Forud for dette tidspunkt havde der været et stort forbrug af den såkaldte Helsingørspille, i forskellige varianter. Dokumentationen, som lå til grund for godkendelsen omfattede én dobbeltblind klinisk, kontrolleret undersøgelse, som sammenlignede ephedrin + coffein med ephedrin eller coffein alene og med placebo. Behandlingen blev givet i 24 uger og omfattede 180 patienter. Dokumentationen var i overensstemmelse med de krav der var gældende på det tidspunkt. Letigen blev alene ansøgt i Danmark og er heller ikke siden søgt godkendt i andre EU lande.

I 1995/96 blev der i EU regi foretaget en gennemgang af en række slankemidler på baggrund konstaterede alvorlige bivirkninger med især præparater indeholdende fenfluramin og dexfenfluramin. I proceduren indgik ikke Letigen, men præparatet blev nævnt at de danske repræsentanter i samme forbindelse. Præparatet blev dog ikke medtaget, da der var tale om et rent nationalt ansøgt. For de øvrige slankemidler skete der i første omgang en opstramning af SPC'erne. Senere i en yderligere EU procedure fik midlerne, efter en kommissionsbeslutning i marts 2000, inddraget markedsføringstilladelse.

På baggrund af EU procedurerne for andre slankemidler indledte Lægemiddelstyrelsen en nærmere vurdering af Letigen. Sagen blev i februar 2001 forelagt Registreringsnævnet, som anbefalede at SPC for præparatet skulle strammes op og at det skulle overføres fra udlevering B til udlevering A. Dette blev foretaget på grundlag af en variationsansøgning fra Nycomed og det ændrede produktresumé blev fastlagt i marts 2002. Heri indgik en præcisering af indikationsområdet, med henvisning til BMI og taljemål.

Det reviderede SPC gav hen over sommeren 2002 anledning til misforståelser, idet det af nogle blev opfattet som en udvidelse snarere end en præcisering af indikationsområdet. Bl.a. mente nogle kritikere at det med det nye SPC var acceptabelt at behandle børn, hvilket dog ingenlunde var hensigten. Problemerne medførte, efter en diskussion mellem Nycomed og Lægemiddelstyrelsen, at SPC'et på ny blev revideret. Samtidig blev Nycomed bedt om en opdateret PSUR på baggrund af et stigende antal bivirkningsindberetninger, henvendelser fra Forbrugerrådet mv.

I oktober 2002 blev Letigen gjort kopieringspligtig. Dette blev foretaget på baggrund af en analyse af ordinationsmønsteret hos danske læger. Det fremgik, at der var stor forskel på hvor hyppigt læger ordinerede Letigen og yderligere at der var klare sæsonudsving i ordinationerne og at forbruget var størst blandt yngre kvinder.

Den ekstraordinære PSUR blev drøftet på et møde i Registreringsnævnte i november og havde forud været drøftet i Bivirkningsnævnet. Der var rapporter om pludselig død og hjerte-kredsløbslidelser, som udgjorde et signal der burde belyses nærmere. Desuden blev der på mødet af Bjørn Richelsen rejst tvivl om effekten af medicinsk fedmebehandling. Disse to ting tilsammen gjorde, at Registreringsnævnet fandt risk/benefit ændret så meget at de anbefalede Lægemiddelstyrelsen at suspendere præparatet. En forudsætning for at komme på markedet på ny ville være fremlæggelse af nye undersøgelser. Lægemiddelstyrelsen valgte at følge denne anbefaling

Hvordan skal det nu gå...?

- Et informationssikringsprojekt om da Letigen[®] blev taget af markedet

Følgende er et resumé af et projekt udarbejdet af studerende ved Danmarks Farmaceutiske Universitet. Dette resumé – eller dele heraf – må kun offentliggøres med de studerendes tilladelse jf. Lov om Ophavsret af 31.05.1961.

I efteråret 2002 stod mange brugere frem og fortalte om deres uheldige erfaringer med Letigen[®]. Fokus blev lagt på den tilgrundliggende registrering samt lægernes ordinerings af lægemidlet. Dette resulterede i, at Lægemiddelstyrelsen den 22. november 2002 suspenderede lægemidlet fra markedet med krav til producenten om yderligere redegørelse om præparatets bivirkninger.

Den voldsomme debat om Letigen[®] blev efterfølgende ikke fulgt op af undersøgelser om, hvordan brugere, der var i gang med behandlingen, oplevede af få frataget deres lægemiddel.

Formålet med vores undersøgelse er, at bidrage med de tidligere brugers oplevelser af hele forløbet, da Letigen[®] blev taget af markedet.

Der er tale om en kvalitativ undersøgelse baseret på 5 dybdegående interviews med tidligere brugere af lægemidlet. Disse havde besvaret vores spørgeskema på <http://www.pixieweb.dk/letigen> og i den forbindelse tilkendegivet, at de ønskede at deltage i et efterfølgende dybdegående interview.

Projektet lægger således vægt på dialogen med de tidligere brugere, hvor vi ønsker at afdække og forstå deres oplevelser i forbindelse med, at de fik frataget Letigen[®].

Igennem vores interviews fandt vi ud af, at de tidligere brugere følte sig meget *frustrerede* over, at de ikke længere kunne få Letigen[®], idet de havde meget gode erfaringer med lægemidler. De adspurgte respondenter følte sig overset under hele forløbet og mente, at beslutningen om at fjerne lægemidlet fra markedet blev taget hen over hovedet på dem. På trods af den meget negative omtale havde alle respondenterne fortsat med at tage den mængde tabletter, som de havde tilbage. Enkelte brugere nedsatte endda dosis for at få Letigen[®] til at række over en længere tidsperiode.

Generelt havde de tidligere brugere svært ved at overskue, hvordan de nu kunne fortsætte det ønskede vægttab. Alle de adspurgte respondenterne ville anvende Letigen[®], hvis det kom på markedet igen, og enkelte brugere var desuden begyndt at se sig om efter andre tilsvarende produkter, der kunne erstatte Letigen[®].

Frustrationen bygger på det faktum, at de ikke længere kan få deres lægemiddel, samt at de ikke blev inddraget i debatten før det blev suspenderet fra markedet.

Man kan på baggrund af undersøgelsen anbefale udarbejdelse af nogle retningslinier for informationen til brugerne, og inddragelse af disse, når man fjerner lægemidler fra markedet. Ved udarbejdelse af sådanne foranstaltninger med brugerinddragelse, kunne man undgå de overvejelser, som flere af brugerne er begyndt at gøre sig – nemlig at anskaffe sig Letigen[®]-lignende præparater over Internettet eller i udlandet.

Medlemsoplysninger

I forbindelse med selskabets generalforsamling 2002 blev der spurt til medlemsforholdene i selskabet. Efter at have gennemgået de sidste års medlemslister kan jeg oplyse, at medlems-tallet fremdeles ligger på ca. 90 med en meget lille årlig udskiftning. Der henvises i øvrigt til selskabets hjemmeside:

<http://www.farmakoepi.dk/>, hvor der en opdatert medlemsliste.

John Larsen
Sekretær

ÅRSMØDE I SELSKABET:

Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi afholder årsmøde i København torsdag den 20. november 2003

Indsend abstracts til frie foredrag

De frie foredrag må omhandle alle typer af farmakoepidemiologiske emner. Abstracts må fylde ca. ½ A4-side og skal mailes til:

Jesper Hallas

E-mail: j.hallas@dadlnet.dk

Deadline for abstracts: 1. september 2003.

Det endelige program med abstracts og invitation til årsmødet udsendes omkring 1. november 2003. **Tilmelding til årsmødet skal ske senest d. 9. november 2003.**

Nærmere oplysninger hos:

Jesper Hallas

E-mail: j.hallas@dadlnet.dk

MILJØ

Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister for Norge

Som følge av opprettelsen av Nasjonalt folkehelseinstitutt (Norwegian Institute of Public Health) i januar 2002, ble *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (Farmakoepi-Nyt No 8, 1998) og enhet for legemiddelstatistikk flyttet fra Norsk Medisinaldepot AS til Folkehelseinstituttet. Organisasjonsmessig er disse nå en del Avdeling for

legemidler (Department of Pharmacoepidemiology) i Divisjon for epidemiologi med Marit Rønning som avdelingsdirektør. På slutten av 2002 fikk Folkehelseinstituttet i oppgave fra helsemyndighetene (Helsedepartementet) å utvikle og etablere et pseudonymt reseptbasert legemiddelregister. Prosjektet er forankret i avdeling for legemidler med Hanne Strøm som prosjektleder.

Det har i mange år vært et erkjent behov for å få tilgang til mer detaljert legemiddelstatistikk i Norge. På slutten av 1990-tallet ble det fra flere hold pekt på mangelen på data om legemiddelbruk og for å bedre datatilgangen, ble det foreslått å bygge opp en individbasert reseptstatistikk. Dagens norske legemiddelstatistikk er basert på salg fra grossister og gir således et begrenset utgangspunkt for farmakoepidemiologisk forskning som kan gi grunnlag for mer optimal legemiddelbruk i befolkningen.

Målsetning i 2003 er å utvikle og etablere et pseudonymt legemiddelregister basert på resepter ekspedert på norske apotek. Helsedepartementet har i 2002 bevilget 10 millioner NOK til Folkehelseinstituttet som skal være databehandlingsansvarlig for registeret. Disse midlene skal blant annet dekke:

- utvikling og etablering av serverløsning
- utvikling av pseudonymiseringsprosess
- tilrettelegging for utarbeidelse av standardrapporter (Kobling med andre helseregistre og avanserte analyser må utvikles senere, men løsningene skal være tilpasset dette.)

Hovedformålet med registeret er å samle inn og bearbeide data om legemiddelbruk for å benytte dette materialet til:

- **Farmakoepidemiologisk forskning.**

De fleste legemiddelmyndigheter i den vestlige verden gir nå farmakoepidemiologisk forskning økt prioritet fordi de erkjenner et økende ansvar for å overvåke bruk av legemidler. Ved blant annet å belyse endringer i legemiddelbruk over tid og forske på langtids effekter, vil grunnlaget for å øke kvaliteten på legemiddelbruken være lagt.

- **Kvalitetsutvikling av legemiddelforskrivning**

Registeret skal også bidra til kvalitetsutvikling av legemiddelforskrivning ved tilbakemelding til den enkelte lege på egen forskrivningsprofil.

- **Myndighetenes overordnet styring, planlegging og kvalitetssikring av legemiddelbruk**

Registeret skal gi myndighetene et statistisk grunnlag for overordnet styring, planlegging og kvalitetssikring av legemiddelbruk. Opplysninger fra registeret skal imidlertid ikke brukes til tilsyn med navngitte pasienter eller tilsyn med den enkelte leges forskrivning. Myndighetene kan derimot benytte registeret til å evaluere regulatoriske tiltak, både med hensyn til godkjente indikasjoner og farmakoøkonomiske styringsmodeller. Registeret vil dermed bidra til et bedre beslutningsgrunnlag for helsemyndighetene.

Karakteristisk for registeret er at det er store datamengder som skal håndteres. Vi har estimert at det totalt på norske apotek ekspederes 26 mill resepter per år som inneholder rundt 35 mill ordinasjoner. Dette representerer ca. 40 GB data per år. Registeret skal ha lang levetid og være tilgjengelig for mange ulike brukere (forskere, helsepersonell, myndigheter, andre beslutningstakere).

Et viktig prinsipp er at apotekene ikke skal bli pålagt ytterligere rapporteringsoppgaver når registeret opprettes; med unntak av fullt fødselsnummer. Reseptregisteret skal kun være basert på opplysninger som fremkommer av resepten.

Registeret skal ideelt sett ha 100 % dekning. Alle rekvisisjoner vil bli registrert, uavhengig av om det er legemiddel til pasient, dyr, forskrivers egen praksis, sykehjem/sykehus eller skip/forskning. I dag benytter alle apotek et felles datasystem (FarmaPro, NAF-Data AS) til resepthåndtering, noe som forenkler arbeidet med innsamling av data.

Følgende hovedkategorier av opplysninger vil inngå i registeret:

- Personopplysninger om legemiddelbruker: pseudonym, kjønn, fødselsår, bostedskommune
- Personopplysninger om rekvirent: pseudonym, alder, kjønn, spesialitet
- Apotekkonsesjonsnummer
- Legemiddelopplysninger: varenummer, antall pakninger forskrevet, forskrevet dosering (hvis angitt), refusjonspunkt (hvis angitt), evt. substitusjon med annet preparat enn forskrevet
- Prisopplysninger: utsalgspris, evt egenandel og gebyrer.
- Utleveringskategori

Krav om diagnosekode vil påføre rekvirent og apotek et betydelig merarbeid og er av den

grunn ikke innført. Refusjonspunkt, som allerede er påført trygderesepter, skal imidlertid registreres. Refusjonspunktet vil for mange legemidler være å anse som en grov diagnosekode.

Forbruket av legemidler til det enkelte individ må kunne følges over tid for at registeret skal kunne fylle sin oppgave, og det skal gis mulighet for kobling til andre helseregistre. Det er således nødvendig å ha en personentydig kode som skiller brukerne fra hverandre. Fødselsnummer skal være et hjelpemiddel til å få etablert en slik entydig kode.

Ved å opprette reseptregisteret som et pseudonymt register ønsker myndighetene i tillegg til å oppnå personentydighet, å ivareta hensynet til konfidensialitet og informasjonssikkerhet.

Prinsippet for pseudonymisering er at ingen, heller ikke den som tildeler og forvalter pseudonymer, skal kunne ha samtidig tilgang til både pseudonym, helseopplysninger og persons identitet. Forutsetningen for at man skal kunne velge et pseudonymt register, er at tilbakemelding til kilden i hovedsak ikke er en nødvendighet. Etablering av en pseudonymiseringsløsning er en utfordring, særlig fordi dette er det første pseudonyme helseregister som etableres i Norge.

Prosjektet har fokus på at registerets suksess i stor grad avhenger av at uttrekk fra databasen gjøres tilgjengelig. Forberedelse til sammenstilling og uthenting av rapporter er derfor essensielt.

Prosjektgruppen har knyttet til seg en teknisk prosjektleder som har ansvaret for delprosjektene: serverløsning og pseudonymiseringsprosess. Delprosjektene er basert på leveranser fra eksterne aktører via offentlig anskaffelse.

Reseptregisterets adresse er:
Avdeling for legemidler, Divisjon for Epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Marcus Thranes gt 6
Pb 4404 Nydalen, NO-0403 Oslo
Tlf: +47 23 40 81 59
E-mail: reseptregisteret@fhi.no

Oslo, juni 2003
Hanne Strøm

ORIENTERING

Autoreferat af ph.d.-afhandling

Nye statistiske metoder til estimering af prævalens, incidens og mortalitet baseret på farmakoepidemiologiske og andre sundhedsrelaterede databaser.

I ph.d.-afhandlingen udvikles og evalueres nye statistiske modeller, der kan anvendes i farmakoepidemiologisk forskning til studier af incidens, prævalens og mortalitet. Modellerne kan endvidere anvendes i studiet af patienters diagnosekodede kontakter med alment praktiserende læge. Modellerne bygger på ideen om at studere tid indtil første medicinindløsning for hvert individ i et givet tidsvindue (Hallas, Gaist og Bjerrum, 1997, *Epidemiology* **8**, 666-70). Fordelingen af disse tidspunkter kan beskrives som en miksturfordeling mellem to komponenter svarende til henholdsvis de prævalente og incidente brugere. Efter en formel gennemgang af Hallas et al.'s metode opstilles der en egentlig model for disse data med behørig hensyntagen til loss-to-followup, det vil sige med informativ censurering. Modellens evne til at estimere incidens og prævalens i forskellige scenarier evalueres ved simulationsstudier. Ved inkorporering af data om migration og død udvides modellen dernæst til at give estimater af mortaliteten blandt brugere af bestemte medikamenter. Endelig gives der et eksempel på, hvordan en variant af metoden kan anvendes til at studere medicinbrug blandt immigranter, dvs. prævalensen ved indflytningstidspunkt og den efterfølgende incidens, hvilket ikke tidligere har været muligt. I anvendelser af modellen på data fra Odense Pharmacoepidemiologic Database studeres brugen af antidiabetiske og antidepressive medikamenter blandt beboere i Fyns Amt.

Henrik Støvring
cand scient, ph.d.

Seniorforsker ved Forskningsenheden for Almen Medicin i Odense

The User Perspective Project (TUPP)

Som rapporteret i Farmakoepi-Nyt nr. 6 og 8 er der etableret et projekt inden for EURO DURG-rammen omkring brugerperspektivet på "mood-modifying medicines". Under denne betegnelse ligger alle former for lægemidler, inklusiv naturlægemidler, mod emotionelle problemer.

TUPP gruppen har eksisteret siden 1997 og har ca. en gang årligt afholdt arbejds møder. Gruppen består på nuværende tidspunkt af forskere fra 9 europæiske lande og fra en bred vifte af discipliner, fra antropologi til klinisk farmakologi.

Baggrunden for dannelsen af gruppen var det faktum at brugen af "mood-modifying medicines" varierede stærk mellem lande og regioner. Kulturelle og sociale forskelle fremstod som vigtige parametre til forklaring af disse forskelle, men forskning, der afdækkede disse årsager, var sparsom. Der var således behov for inddragelse af et brugerperspektiv for at få fokus på disse parametre.

Det overordnede formål for gruppen er at gennemføre tvær-europæisk forskning om brugernes erfaringer, værdier, opfattelse og så videre i relation til psykofarmakologiske midler.

På nuværende tidspunkt har landende indsamlet data i form af dybdegående interview med brugerne, og er i gang med at lave en analyse over landegrænserne omhandlende den proces ("karriere") som brugeren gennemlever i relation til brugen af lægemidlerne. Denne analyse vil give resultater om brugen på tværs af lande samt give inspiration til en metodologisk diskussion omkring sammenligning af kvalitative data fra flere forskellige forskningsmiljøer. Andre delstudier analyserer relationen mellem bruger og lægemiddel ud fra en kontrolvinkel samt reklamer for de pågældende lægemidler.

Fra Danmark deltager professor Ebba Holme Hansen, adjunkt Pia Knudsen og adjunkt Søren Troels Christensen. Danmark Farmaceutiske Universitet.

Pia Knudsen

Institut for Samfundsfarmaci, Danmarks Farmaceutiske Universitet.

MØDER OG KURSER

*Udlandet:***19th International Conference on Pharmacoepidemiology and the 1st International Conference on Risk Management***Tid:* 21.-24. august 2003*Sted:* Philadelphia, USA*Nærmere oplysninger:* www.pharmacoepi.org**13th International Social Pharmacy Workshop.****Social pharmacy – Exploring theoretical and cultural perspectives***Tid:* 19.-23. juli 2004*Sted:* Malta*Nærmere oplysninger:* www.mcppnet.org**IQPC's Conference on Pharmaceutical Risk Management***Tid:* 17.-18. September 2003*Sted:* Thistle Kensington Palace Hotel, London*Nærmere oplysninger:* www.iqpc.co.uk**11th Annual EUPHA Conference 2003. Globalisation and Health in Europe: Harmonising Public Health Practices.***Tid:* 22.-22. november 2003*Sted:* Rom*Nærmere oplysninger:* www.eupha.org**ICIUM 2004****Second International Conference on Improving Use of Medicines***Tid:* 30. marts til 2. april 2004*Sted:* Chiang Mai, Thailand*Nærmere oplysninger:* www.icium.org
