

---

# Farmakoepi-Nyt

---

Juni

Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi's nyhedsbrev

2009

---

No. 31

---

## MEDDELELSER FRA BESTYRELSEN

---

Formandens klumme .....	2
Referat af generalforsamling .....	3
Afgående formands beretning .....	4
Regnskab for 2007.....	5
Regnskab for 2008.....	6

## MILJØ

---

Dansk Selskab for Farmakologi .....	7
Førstepræmier til farmakoepidemiologi .....	8
The Nordic Pharmaco Epidemiological Network (NorPEN) .....	10

## AUTOREFERATER

---

Ioannis Tsilopoulos' ph.d.-afhandling: <i>Pharmacoepidemiological studies of antiepileptic drugs</i> .....	11
--	----

Lars Pedersens ph.d.-afhandling: <i>Use of Danish Health Registries to Study Drug-induced Birth Defects – A Review with Special Reference to Methodological Issues and Maternal Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Loratadine</i> .....	12
---	----

Linda Aagaard Thomsens ph.d.-afhandling: <i>Quality indicators of preventable adverse drug events in patients with type 2 diabetes. Application of a new register-based model</i> .....	13
---	----

## ARTIKLER

---

Se side.....	15
--------------	----

## MØDER, KURSER og STILLINGER

---

Danmark .....	15
Udlandet .....	16



**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, farmakoøkonомiske vurderinger, og analytiske epidemiologiske studier af lægemiddelvirkninger omfattes 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 indmeldesesblanket kan rekvireres ved henvendelse til selskabets sekretariat; adresse ses på forsiden af Nyhedsbrevet. Årskontingentet er 250 kr.

Bestyrelsen består efter generalforsamlingen i februar 2009 af afdelingslæge, ph.d. *Gunnar Gislason*, Hjerteforeningen (formand); overlæge, ph.d. *Mette Nørgaard*, Region Nordjylland (kasserer); seniorforsker, ph.d. *Morten Andersen*, Forskningsenheden for Almen Praksis, Syddansk Universitet – Odense (sekretær); lektor, ph.d. (pharm.) *Birthe Søndergaard*, Institut for Farmakologi og Farmakoterapi, Det Farmaceutiske Fakultet, Københavns Universitet; og klinisk projektleder *Henny Bang Jakobsen*, Nycomed. Selskabets revisor er cand.oecon. *Kjeld Christensen*, Farum og revisorsuppleant er professor, ph.d. *Jens Søndergaard*, IST – Forskningsenheden for Almen Medicin, Syddansk Universitet – Odense.

**Redaktion: Birthe Søndergaard**

Materiale, som ønskes optaget i nyhedsbrevet bedes sendt til adressen på forsiden, eller via mail til [horneberg@health.sdu.dk](mailto:horneberg@health.sdu.dk). Til samme adresse stiles oplysninger om adresseændringer, indmeldelser og lignende.

**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 be-

slægtede interesser. Kritik og forslag modtages også gerne.



---

**MEDDELELSER FRA BESTYRELSEN**

---

**Formandens klumme**

Så er der blevet konstitueret ny bestyrelse der blev valgt ved sidste DSFE årsmøde, hvor undertegnede (Gunnar H. Gislason) er formand, Mette Nørgaard kasserer, Morten Andersen sekretær, og Birthe Søndergaard og Henny Bang Jakobsen som medlemmer af bestyrelsen. Endvidere sidder Helle Wallach Kildemoes som suppleant til bestyrelsesmøder. Det er en stærk bestyrelse, som allerede ved første bestyrelsesmøde har lagt op til spændende aktiviteter indenfor farmakoepidemiologi det næste års tid. Jeg sidder faktisk i flyet på vej hjem efter en vellykket Nordisk Baltisk Kardiologisk Kongres (NBCC) i Island og tænker tilbage på hvor gode forhold farmakoepidemiologi har det i Danmark. Her på kongressen har dansk farmakoepidemiologi været godt repræsenteret med flere indlæg og præsentationer. Jeg holdt selv nogle indlæg og blev mødt med begejstring over de data og

resultater vi har. Som farmakoepidemiologisk kardiolog har jeg også været med til at opleve store succeser til de store internationale kardiologiske kongresser med titusindvis af deltagere, hvor der har været præmier til unge forskere med danske projekter på basis af farmakoepidemilogiske data fra de nationale danske registre. Sidste efterår vandt stud.med. Emil L. Fosbøl førstepræmie i Young Investigator Awards ved den europæiske kardiologiske kongres (European Society of Cardiology - ESC) med sit studie omkring risiko ved NSAID-behandling for raske individer, og i marts vandt klinisk assistent Fredrik Folke fra Gentofte Hospital førstepræmie for sin poster om risikoen for hjertestop i forbindelse med NSAID-behandling ved den amerikanske kardiologiske kongres (American College of Cardiology – ACC). Det er en kæmpe cadeau og ære for dansk farmakoevidemiologisk forskning, og disse præmier illustrerer klart potentialet, der ligger i de danske nationale registre, hvor vi som forskere har adgang til enestående data og kan sammenkøre de forskellige nationale registre og koble på andre registre med kliniske informationer. Via kreativitet og nytænkning under anvendelse af disse data samtidigt med at man bruger moderne studiedesign og analysemetoder, er humlen, at vi kan måle os med de allerbedste. Det kunne man også se ved sidste DSFE års-møde i februar 2009, hvor de forskellige farmakoepidemologiske miljøer blev præsenteret og beviste at der sker rigtig meget indenfor dansk farmakoevidemiologi og der er utrolig kreativitet og aktivitet og mange spændende projekter i gære. Netop derfor er det utroligt sjovt og spændende at få muligheden for at være formand for dette selskab med boblende og spirende aktivitet. Jeg glæder mig som nyvalgt formand for DSFE til udfordringen og håber vi kan fortsætte med nye landvindinger inden for farmakoevidemiologisk forskning og fortsætte at være blandt de allerbedste.

Nu er sommeren tæt på, og den er en svær tid for farmakoepidemologer, da det ikke er altid lige sjovt at sidde svedende foran computeren og se ud af vinduet på det gode vejr. Vi dog må håbe, at alle får afsat

lidt tid til at nyde sommeren, min erfaring er at artikler læses meget bedre økologisk i frisk luft ud i naturen ved naturligt sollys. Jeg ønsker alle god sommer og god ferie.

Juni 2009, et sted over Atlanterhavet mellem Island og Danmark

*Gunnar Gislason  
formand*

**Referat af Generalforsamling, Dansk Selskab for Farmakoevidemiologi, 5. februar 2009**

1. Michael Due Larsen blev valgt til dirigent. Dirigenten konstaterede at generalforsamlingen var rettidigt indkaldt.
2. Formanden, Jesper Hallas aflagde beretning. Beretningen accepteret med akklamation.
3. P.t. ingen stående udvalg, der skal aflægge rapport.
4. Kasserer Birthe Søndergaard fremlagde regnskab for 2007 og for 2008. Regnskabet blev godkendt. (Se kopier af regnskaberne på side 5 og 6 i dette nyhedsbrev).
5. Valg af bestyrelse:  
Morten Andersen var ikke på valg. Jesper Hallas, Betina Østergaard Eriksen og Pia Wogelius forlod bestyrelsen. I dagsordenen var anført, at tre kandidater havde meldt sig. Gunnar Gislason, Mette Nørregaard og Henny Bang Jakobsen. Birthe Søndergaard blev genvalgt. Alle blev valgt med akklamation. Efterfølgende viste det sig, at Helle Wallach Kildemoes ligeledes havde ønsket at melde sig som kandidat, men at det desværre ikke var blevet registreret. Helle Wallach Kildemoes blev valgt som suppleant i bestyrelsen.
6. Kjeld Christensen blev genvalgt som revisor, Jens Søndergaard blev genvalgt som revisorsuppleant.
7. Debat vedrørende nyhedsbrevet. Det blev foreslægt at arbejde på at gøre nyhedsbrevet mere stilistisk indbydende. Bestyrel-

- sen arbejder videre med emnet.
8. Dansk Selskab for Farmakologi blev etableret som paraplyorganisation 28. november 2008. DSFE er medlem af Dansk Selskab for Farmakologi.
  9. Bestyrelsen ønskede forslag til temadage. Det blev vedtaget, at temadag/årsmødet fremover afholdes i marts måned med henblik på at undgå kollision med andre videnskabelige møder.

*Jens Søndergaard, referent*

### Afgående formands beretning for 2008

#### Bestyrelsens sammensætning

Efter sidste generalforsamling konstituerede vi os med undertegnede som formand, Betina Østergaard Eriksen som sekretær, dvs ansvarlig for ind- og udmeldelser og for vedligeholdelse af medlemsdatabasen og websiden og Birthe Søndergaard som kasserer. Morten Andersen har i en periode undervejs varetaget formandshvervet.

#### Bestyrelsesmøder

Vi har holdt møde i alt 7 gange, deraf de 5 gange som telefonmøder.

#### Nyhedsbreve

Der er udkommet to nyhedsbreve i det forgangne år, ét redigeret af Betina Østergaard Eriksen, og ét ud kommet i januar 2009, redigeret af Morten Andersen

Vi har valgt det gammelkendte serviceorienterede koncept med mødekalender, litteraturservice, autoreferater af væsentlige afhandlinger, beskrivelse af miljøer med farmakoepidemiologisk interesse og formandens klumme. Vi vil stadig gerne efterlyse input fra medlemmerne, også mht. valg af form. Det skal bemærkes, at alle nyhedsbreve siden 1995 kan downloades i pdf-format fra vores hjemmeside.

#### Medlemmer

Selskabet har uændret omkring 120 medlemmer.

#### Faglige aktiviteter

En stor del af vores faglige aktivitet har berørt den afholdte internationale kongres i Bella centeret i august 2008. Kongressen må

betegnes som en succes ud fra alle målbare kriterier. Der var det næsthøjeste antal tilmeldte og kun et abstract færre end den tidligere rekord. Også ud fra logistiske, finansielle og de bløde sociale værdier var kongressen en succes.

Vi valgte at holde forårssymposium som såkaldt opvarmning til ISPE, hvor de danske foredrag, som var udvalgt af programkomiteen blev forelagt medlemmerne. Det var et velbesøgt møde med meget veloplagte foredragsholdere. Vi vil igen i år invitere medlemmerne til input mht. ønsker for temamøderne.

#### Sekretariatsfunktionen

En del af sekretariatsfunktionen - væsentligst korrespondance med medlemmerne - er forestået af lægeforeningens serviceafdeling, hvilket har fungeret yderst tilfredsstillende. Henrik Horneberg forestår stadig et stort praktisk arbejde, blandt andet med arrangement af dette møde. Efter dannelsen af Dansk Selskab for Farmakologi foregår denne sekretariatsaktivitet nu i denne forenings regi.

#### Internationale relationer

Selskabet har været løst knyttet til det uformelle NorPEN-netværk, som knytter farmakoepidemiologiske initiativer i de nordiske lande. En del af baggrunden for dette er, at der nu er fuldstændig dækning af hele Norden med populationsbaserede receptregister.

#### Dansk Selskab for Farmakologi

Selskabet har nu formelt tilknyttet sig Dansk Selskab for Farmakologi, en paraplyorganisation, som også tæller Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi, Dansk Selskab for Farmakologi og Toksikologi og Medicinalkemi, Danmarks Farmaceutiske Selskab og Dansk Selskab for Klinisk Kemisk Farmakologi. Vores selskab tegner sig for to pladser i bestyrelsen for Dansk Selskab for Farmakologi. Selskabets overordnede formål er at koordinere de videnskabelige selskaber af farmakologisk interesse.

Vi vil i øvrigt takke alle, der har deltaget i vores selskabs aktiviteter, for godt samarbejde. Og for at gøre vores arbejde så spændende som det er. Specielt vil vi takke vores sekretær Henrik Horneberg for en uvurderlig indsats.

*Jesper Hallas*

## Dansk Selskab for FarmakoEpidemiologi

### Regnskab for kalenderåret 2007

#### Driftsregnskab for 2007

##### Indtægter

Kontingent (250,- kr x 111)	kr	27.750,00
Deltagergebyr, årsmøde	kr	4.580,00
Renteindtægt	kr	85,66
<b>Indtægter i alt</b>	<b>kr</b>	<b>32.415,66</b>

##### Udgifter

Årsmøde	kr	7.742,00
IT-udgifter	kr	57,50
Kontingent Euro-DURG	kr	4.300,15
Bestyrelsesmøder	kr	905,00
Medlems-administration, DadL	kr	3.513,94
Godtgørelse til administrator	kr	4.000,00
Gebryer, Bank	kr	340,00
<b>Udgifter i alt</b>	<b>kr</b>	<b>20.858,59</b>

<b>Resultat</b>	<b>kr</b>	<b>11.557,07</b>
-----------------	-----------	------------------

#### Status pr. 31.dec 2007

##### Aktiver

Bankkonto Danske Bank 0912425	kr	30.923,15
Bankkonto Danske Bank 9760468573	kr	2.362,69
<b>Aktiver i alt</b>	<b>kr</b>	<b>33.285,84</b>

##### Passiver

Egenkapital 01.01.2007	kr	21.728,77
Resultat 2007	kr	11.557,07
Egenkapital pr 31.12.2007	kr	33.285,84
Gæld	kr	-
<b>Passiver i alt</b>	<b>kr</b>	<b>33.285,84</b>

København, d. 14. januar 2009

Birthe Søndergaard

Birthe Søndergaard

Kasserer

Ovenstående regnskab er gennemgået og fundet i overensstemmelse med bilagsmaterialet. Beholdningernes tilstedevarsel er konstateret.

Albertslund, d. 16. januar 2009

Jeld Christensen

Kjeld Christensen

Revisor

## Dansk Selskab for FarmakoEpidemiologi

### Regnskab for kalenderåret 2008

#### Driftsregnskab for 2008

Indtægter	kr	2008	2007
Kontingent (250,- kr x 114)	kr	28.500,00	27.750
Deltagergebyr, årsmøde			4.580
Renteindtægt	kr	192,19	86
<b>Indtægter i alt</b>	<b>kr</b>	<b>28.692,19</b>	<b>32.416</b>
Udgifter	kr	2008	2007
Årsmøde	kr	-	7.742
Temamøde	kr	2.926,87	
IT-omkostninger	kr	57,50	58
Kontingent Euro-DURG	kr	-	4.300
Bestyrelsesmøder	kr	1.542,25	905
Medlems-administration, DadL	kr	3.964,69	3.514
Godtgørelse til administrator	kr	4.000,00	4.000
Hensat til revisor for opstilling af regnskab	kr	1.000,00	
Gebyrer, Bank	kr	300,00	340
<b>Udgifter i alt</b>	<b>kr</b>	<b>13.791,31</b>	<b>20.859</b>
<b>Resultat</b>	<b>kr</b>	<b>14.900,88</b>	<b>kr</b>
		11.557	

#### Status pr. 31.dec 2008

	Aktiver	Passiver	2007
Bankkonto Danske Bank 0912425	kr	49.186,72	30.923
Bankkonto Danske Bank 9760468573	kr	-	2.363
<b>Aktiver i alt</b>	<b>kr</b>	<b>49.186,72</b>	<b>33.286</b>
Egenkapital 01.01.2007	kr	33.285,84	21.729
Resultat 2007	kr	14.900,88	11.557
<b>Egenkapital pr 31.12.2007</b>	<b>kr</b>	<b>48.186,72</b>	<b>kr</b>
Hensat til revisor for opstilling af regnskab	kr	1.000,00	
<b>Passiver i alt</b>	<b>kr</b>	<b>49.186,72</b>	<b>kr</b>
		33.286	

København, d. .....  
**Birthe Søndergaard**  
 Kasserer

Ovenstående regnskab er gennemgået og fundet i overensstemmelse med  
 bilagsmaterialet. Beholdningernes tilstedeværelse er konstateret.

Albertslund, d. .....  
**Kjeld Christensen**  
 Revisor

**MILJØ****Dansk Selskab for Farmakologi**

Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi har meldt sig ind i paraplyorganisationen Dansk selskab for Farmakologi (Danish Pharmacological Society), hvis medlemmer er de fem selvstændige danske videnskabelige selskaber inden for farmakologien. Udo over DSFE drejer det sig om Danmarks Farmaceutiske Selskab, Dansk Selskab for Farmakologi, Toksikologi og Medicinalkemi, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi og Dansk Selskab for Klinisk Kemisk Farmakologi. Dansk Selskab for Farmakologi har indgået en samarbejdsaftale med tidsskriftet Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, som støtter selskabet økonomisk.

Formålet med paraplyselskabet er at fremme medlemsorganisationernes formål, at facilitere afholdelsen af møder og kongresser, at yde praktisk og faglig støtte til udgivelse af lærebøger, tidsskrifter og anden informationsvirksomhed og at arbejde for at styrke den præ- og

postgraduate undervisning inden for farmakologi. DSFE har som repræsentanter i bestyrelsen Jesper Hallas og Morten Andersen, og Helle Wallach Kildemoes er valgt som suppléant.

Det forventes, at samarbejdet vil medføre udveksling af informationer selskaberne imellem og dermed også øget fokus på aktiviteterne inden for DSFE. Dette vil ske gennem udvikling af en website med links til selskaberne og koordineret udsendelse af informationer om møder, kurser mv. via e-mail.

Dansk Selskab for Farmakologi står for afholdelse af årlige møder i januar måned. Emnet for det 1. årsmøde var ”Fretdagens Farmakologi”. Medlemmer fra samtlige selskaber deltog med foredrag og postere. DSFE har samtidig meldt sig ind i ”Foreningen til Gennemførelse af WorldPharma 2010”, hvor de øvrige farmakologiske selskaber også er repræsenteret. Vi håber herigenm at kunne bidrage til gennemførelsen af denne verdenskongres, der foregår i juli 2010 i København.

*Morten Andersen*



Foto fra stiftende generalforsamling i Dansk Selskab for Farmakologi 28. november 2008

## Førstepræmie til dansk farmakoepidemiologisk forskningsprojekt ved den europæiske kardiologiske kongres (ESC)

Ved sidste europæiske kardiologiske kongres i München i september 2008 vandt stud.med. Emil L. Fosbøl førstepræmie ved Young Investigator Awards Competition for sit abstract: "Risk of myocardial infarction and death associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide study". Præmien var på 1500€ og et diplom, udover selvfølgelig æren at vinde den prestigefulde konkurrence. DSFE ønsker Emil tillykke med prisen.

Abstractet følger nedenfor:

*Risk of myocardial infarction and death associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide study*

**Background:** Use of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is associated with increased cardiovascular risk in several patient groups, but whether this excess risk exists in apparently healthy individuals has not been clarified. Using a historical cohort design, we estimated the risk of death and myocardial infarction associated with the use of NSAIDs.

**Methods and results:** Participants in the study were selected from the Danish population and were defined as healthy according to a history of no hospital admissions and no concomitant selected pharmacotherapy. The source population consisted of 4,614,807 individuals, of whom 1,028,437 were included in the study after applying selection criteria. Compared to no NSAID use, hazard ratios (95% confidence limits) for death/myocardial infarction were 1.01 (0.96–1.07) for ibuprofen, 1.63 (1.52–1.76) for diclofenac, 0.97 (0.83–1.12) for naproxen, 2.13 (1.89–2.41) for rofecoxib, and 2.01 (1.78–2.27) for celecoxib.

**Conclusion:** A dose-dependent increase in cardiovascular risk was seen for selective COX-2 inhibitors and diclofenac. Caution should be exercised in NSAID use in all individuals, and particularly high doses should be avoided if possible.

## Førstepræmie til dansk farmakoepidemiologisk forskningsprojekt ved den amerikanske kardiologiske kongres (ACC)

Ved sidste amerikanske kardiologiske kongres i Orland i marts 2009 vandt klinisk assistent Fredrik Folke fra Gentofte Hospital førstepræmie for sin poster: "Treatment With Diclofenac, Rofecoxib, and Celecoxib is Associated With Increased Risk of Sudden Cardiac Arrest: A Nationwide Case-Crossover Study". Præmien var på 1000\$ og et rigtig flot diplom, udover selvfølgelig æren at vinde den præstigelige konkurrence. DSFE ønsker Fredrik tillykke med prisen.

Abstractet følger nedenfor:

*Treatment with diclofenac, rofecoxib and celecoxib is associated with increased risk of sudden cardiac arrest – a nationwide case-crossover study.*

**Background:** Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and some non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been associated with increased cardiovascular risk. We studied prior NSAID use among patients experiencing sudden cardiac death on a national level.

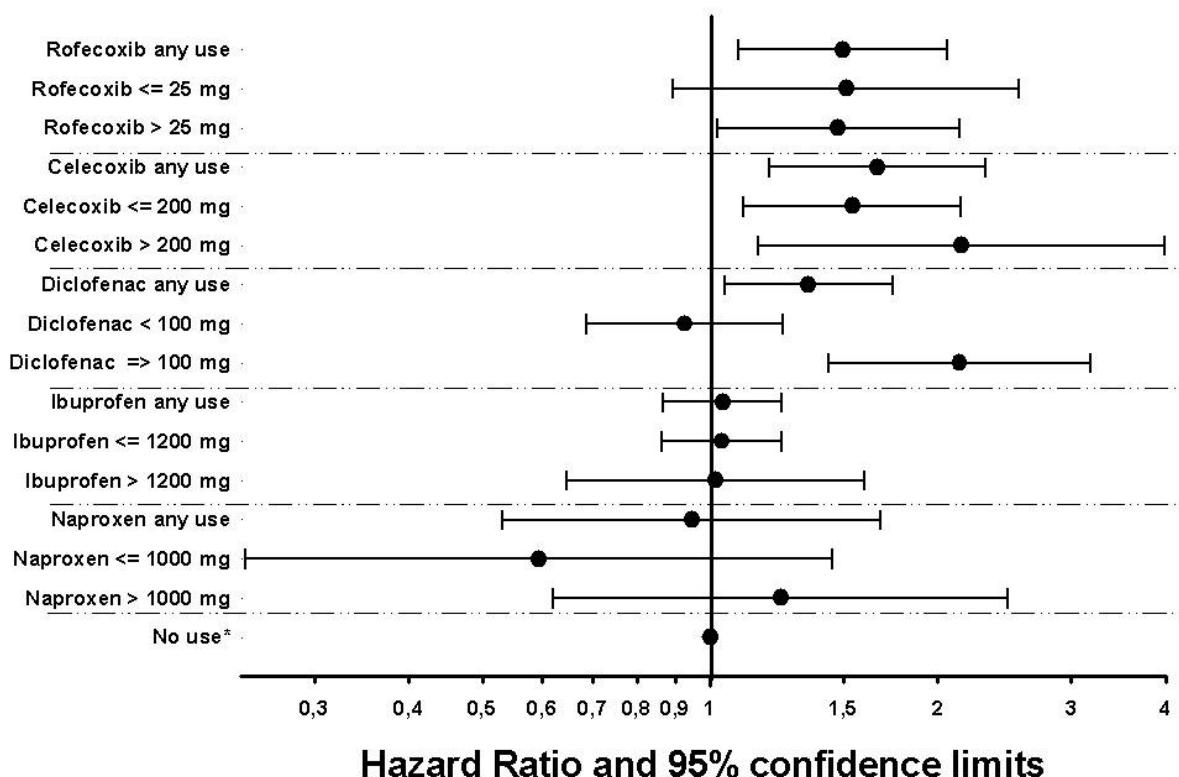
**Methods:** We included 13051 patients experiencing out-of-hospital cardiac arrests in the nationwide Danish Cardiac Arrest Register from 2001–2004. By individual-level-linkage of nationwide administrative registries of drug dispensing from pharmacies in Denmark, prior use of all NSAIDs was identified. Risk of sudden cardiac arrest according to current NSAID treatment was analyzed by conditional logistic regression in case-crossover models. Current use was defined as NSAID treatment 30 days prior to event.

**Results:** Any NSAID use 30 days prior to event was identified in 4954 patients (38.0%); 2204 ibuprofen (16.9%), 1141 diclofenac (8.7%), 690 rofecoxib (5.3%), 688 celecoxib (5.3%), and 231 naproxen (1.8%). There was significant increased risk of sudden cardiac arrest associated with current use of diclofenac, celecoxib, and rofecoxib, with a dose-dependent increase in risk, whereas use of ibuprofen and naproxen was not associated with increased risk (Figure).

**Conclusion:** Current use of diclofenac and the selective COX-2 inhibitors rofecoxib and

celecoxib is associated with increased risk of sudden cardiac arrest. Caution in use of NSAIDs is recommended and further studies of cardiovascular safety of NSAIDs are warranted.

## Sudden Cardiac Arrest



### The Nordic Pharmaco Epidemiological Network (NorPEN)

NorPEN er et netværk, der er finansieret af NordForsk, et nordisk organ under Nordisk ministerråd for uddannelse og forskning. NorPEN blev oprettet i 2008, og medlemmerne er forskningsgrupper og myndigheder fra alle fem nordiske lande, der arbejder med farmakoepidemiologi. De danske medlemmer er Klinisk Epidemiologisk afdeling, Århus Universitets-hospital, og Forskningsenheden for Almen Praksis samt Klinisk Farmakologi, Syddansk Universitet.

### Baggrunden for NorPEN

De nordiske lande har en enestående mulighed for at følge brugen af receptpligtig medicin og mulige virkninger på individniveau i befolkningen gennem de nationale og regionale receptdatabaser. Receptdatabaser, der dækker hele befolkningen i de enkelte lande, har været tilgængelig siden 1994 i Finland, 1995 i Danmark, 2002 i Island, 2004 i Norge og 2005 i Sverige. I Danmark har to regionale registre været benyttet til farmako-epidemiologisk forskning siden begyndelsen af 1990'erne. Selv om struktur og organisering af sundhedsvæsenet i de nordiske lande er lidt forskellige, har de et ensartet grundlag. Alle lande har skattefinansieret adgang til sundhedsvæsenet, herunder refunderes en del af medicinudgifterne for hele befolkningen, hvilket gør populationsbaserede undersøgelser mulige. Muligheden for at samle data fra alle de nordiske lande betyder, at der kan opnås individuelle og gyldige data på så mange som 25 millioner mennesker. Dette vil gøre det muligt at udføre nogle af de største befolkningsbaserede farmako-epidemiologiske undersøgelser i verden.

### NorPENs overordnede formål

Det overordnede formål med NorPEN er at skabe et stærkt miljø for denne på verdensplan enestående mulighed, for farmakoepidemiologiske studier, og dermed fremme sikrere og mere effektiv brug af lægemidler. Specifikke mål er:

1. At dokumentere, lette og fremme nordiske farmako-epidemiologiske forskningsinitiativer
2. At øge kvaliteten af forskningen og den metodologiske udvikling inden for farmakoepidemiologi i de nordiske lande

3. At skabe et interaktivt forum for ph.d.-studerende og vejledere inden for flere farmako-epidemiologiske forskningsområder

NorPEN fremmer således samarbejde og professionelle relationer mellem forskere i forskellige nordiske lande ved at danne et kontaktforum.

### NorPENs aktiviteter

Der afholdes i NorPEN-regi 2 møder årligt, møderne er i principippet åbne for alle – men der kan være et begrænset antal pladser. Første møde blev afholdt 4.-5. marts 2009 i Göteborg, hvor emnet var ”Research Using Prescription Medicine Registers”. Her var der præsentation af de Nordiske lægemiddelregistre, og blandt andet holdt Bert Leufkens fra Utrecht University et indlæg om ”How to measure exposure”.

Følgende møder er planlagt:

Reproductive health: Focus on medicine use in pregnancy, Oslo, 20.-21. oktober 2009

Mental health and psychotropic medicine use, 16.-18. marts 2010, Kuopio

Medicine use in children, oktober 2010, Reykjavík

Measuring quality of prescribing in chronic diseases and in the elderly, marts 2011, Odense

Monitoring drug safety, oktober 2011, Stockholm

Yderligere information kan findes på [www.nhv.se/norpen](http://www.nhv.se/norpen).

## AUTOREFERATER

---

### Ph.d.-afhandlinger

**Cand.med. Ioannis Tsiropoulo, Forskningsenheden for Klinisk Farmakologi, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, 5000 Odense C.**

E-mail: [iotsi@dadlnet.dk](mailto:iotsi@dadlnet.dk).

*"Pharmacoepidemiological studies of antiepileptic drugs"*

Bedømmere: Torbjørn Tomson, Stockholm, Sverige, Henrik Toft Sørensen og Jens Søndergaard.

Forsvaret 20. februar 2009

Formålet med afhandlingen var at beskrive brug af antiepileptiske lægemidler (AE) i en veldefineret population over en længere periode og at studere problemstillinger knyttet til AE bivirkninger.

Brug af AE er øget betydeligt de seneste år og stigning i forbruget kan muligvis primært forklares med stigende anvendelse på andre indikationer end epilepsi.

Vi anvendte data fra populationsbaserede register i Fyns Amt: receptdatabasen Odense Universitets Farmakoepidemiologiske Database (OPED), Fyns Amts Patient Administrative System (FPAS) og Fyns Amts Hoftefraktur Register.

Vi fandt, at et-års prævalensen af AE brug i Fyns Amt i perioden 1993-2002 steg fra 9,3 til 12,1/1000 personer og incidensraten af AE brug steg fra 1,4 til 1,7/1000 personår. Ved at definere en mulig indikation på baggrund af komedicinering, fandt vi at den relative brug af AE for epilepsi faldt fra 74,7 til 55% i studieperioden, hvorimod brug for henholdsvis smerter og affektive lidelser steg fra 10,9 til 22,1% og fra 14,4 til 22,8%.

Vi undersøgte med et case-kontrol design, hvorvidt AE-brug øger risiko for hoftefrakter. Vi fandt en øget risiko for hoftefrakter generelt ved AE brug (OR, 1,31; 95 % CI, 1,16-1,48). Risikoforørgelse var associeret med brug af inducerende AE, polyterapi, aktuelt brug og høj daglig, samt kumulativ, dosis, men ikke med tidligere brug eller behandlingsvarighed. Stratifikation på forekomst af en epilepsidiagnose eller ej modificerede frakturrisiko signifi-

kant, og viste ikke risikoforhøjelse ved generel brug af AE i nogen af strataerne. Behandlingsindikation bør inddrages ved vurdering af frakturrisiko hos AE brugere.

Vi anvendte sekvens symmetri analyse til at vurdere forekomst af AE bivirkninger. Metoden evaluerer asymmetri i fordeling af hændelser før og efter start af en behandling, idet asymmetriske fordelinger kan indikere en kausal sammenhæng. Analyse med prædefinerede lægemidler og diagnoser opsporedt kendte AE bivirkninger af uspecifik (obstipation, kvalme) og specifik (osteoporose, hyponatriæmi) karakter. Ved en eksplorativ analyse uden prædefinerede lægemidler og diagnoser, fandt vi en association mellem topiramat og dopaminerge lægemidler, mellem gabapentin og glaukom, samt mellem valproat og hypothyreoidisme. Sekvens symmetri analyse er en anvendelig metode ved monitorering af AE toksisitet.

Afhandlingen er baseret på følgende artikler:

I. Tsiropoulos I, Gichangi A, Andersen M, Bjerrum L, Gaist D, Hallas J. (2006). Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurol Scand.* 113; 405-411. Corrigendum. (2006) *Acta Neurol Scand.* 114; 70-70.

II. Exposure to antiepileptic drugs and the risk of hip fracture: a case-control study.  
Tsiropoulos I, Andersen M, Nymark T, Lauritsen J, Gaist D, Hallas J.  
*Epilepsia.* 2008 Dec;49(12):2092-9

III. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis.

Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J.  
*Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Mar 26;18(6):483-491.

**Biostatistiker Lars Pedersen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitets-hospital**

*"Use of Danish Health Registries to Study Drug-induced Birth Defects – A Review with Special Reference to Methodological Issues and Maternal Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Loratadine".*

Vejledere: Professor, dr.med., ph.d. Henrik Toft Sørensen og professor, dr.med. Asbjørn Mohr Drewes.

Bedømmere: Overlæge, dr.med Lisbet Ambrosius Christensen, Associate Professor, ph.d. Elisabeth Hatch og professor dr.med. Hans Gregersen (formand),

Forsvaret 27. februar 2009.

Af etiske årsager gennemføres der ikke randomiserede studier af lægemidlers sikkerhed under graviditeten på grund af risikoen for medfødte misdannelser. Derfor er observationelle studier baseret på registre et vigtigt instrument til at skabe viden og danne grundlag for kliniske retningslinjer i forbindelse med brug af lægemidler under graviditeten. Der kendes til dato omkring 30-40 lægemidler med teratogene effekter, hvor thalidomid er det mest kendte lægemiddel. NSAID-præparater, som er den hyppigste anvendte gigtmedicin i befolkningen, anvendes i stort omfang af gravide på trods af at sikkerheden ikke er fastslået. Det samme gælder hyppigt anvendte lægemiddel mod allergi, loratadin, som har været mistænkt for at fremkalde en misdannelse i urinvejene, hypospadi.

Formålet med den aktuelle ph.d.-afhandling har været at undersøge sikkerheden for ovennævnte lægemidler hos danske gravide. Afskriftningen er baseret på danske registre ligesom der er foretaget en gennemgang af metodeproblemer ved studier af lægemidlers sikkerhed under graviditeten.

Alle recepter som indløses på apoteker i Danmark registreres i dag elektronisk. Med henblik på at studere en række lægemidlers sikkerhed under graviditeten har Klinisk Epidemiologisk afdeling opbygget en forskningsdatabase ved at sammenkøre recept-oplysninger fra den offentlige sygesikring med oplysninger fra Det Medicinske Fødselsregister, hospitalernes administrative informationssystemer og Landspatientregisteret. Der er flere fordele ved at benytte disse rutine-indsamlede data i den epidemiologiske forskning. F.eks. er registreringen af lægemidler i receptdatabasen (eksponeeringen) og registreringen af fødselsudfall uafhængige, undersøgelserne kan baseres på store studiepopulationer samt udføres relativt hurtigt og billigt. Både fordele og ulemper ved brug af disse registre diskuteres indgående i afskriftningen.

Baseret på disse datakilder, undersøgte vi risikoen for lav fødselsvægt, for tidlig fødsel og misdannelser hos børn til gravide kvinder, der havde indløst en recept på NSAIDs i perioden 30 dage før befrugtning og op til udgangen af 1. trimester. Vi fandt ingen forøget risiko sammenlignet med gravide kvinder der ikke havde indløst en recept på NSAIDs i tilsvarende periode. Dog fandt vi en betydelig sammenhæng mellem indløsning af recept på NSAIDs og risikoen for spontan abort.

I den danske nationale fødselskohorte, Bedre Sundhed for Mor og Barn, undersøgte vi sammenhængen mellem brug af loratadin og andre lægemidler mod allergi og risikoen for hypospadi. I undersøgelsen, som var baseret på selvrapparterede oplysninger om lægemiddelforbrug i graviditeten, fandt vi ingen sammenhæng med hypospadi. Vi undersøgte ligeledes hypotesen i henholdsvis et regionalt og landsdækkende studie baseret på lægemiddeloplysninger fra receptdatabaser. I ingen af de to studier fandt vi en sammenhæng mellem loratadin og andre antihistaminer og risikoen for hypospadi.

Afhandlingen er baseret på 4 artikler:

Pedersen L, Skriver MV, Nørgaard M, Sørensen HT.

Maternal use of Loratadine during pregnancy and risk of hypospadias in offspring. Int J Med Sci. 2006;3:21-5.

Pedersen L, Nørgaard M, Skriver MV, Olsen J, Sørensen HT.

Prenatal exposure to loratadine in children with hypospadias: a nested case-control study within the Danish National Birth Cohort. Am J Ther. 2006;13:320-4.

Pedersen L, Nørgaard M, Rothman KJ, Sørensen HT.

Loratadine during pregnancy and hypospadias. Epidemiology. 2008;19:359-60.

Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. BMJ. 2001;322:266-70.

**Cand.pharm. Linda Aagaard Thomsen, Institut for Farmakologi og Farmakoterapi, Afdeling for Samfundsfarmaci, Det Farmaeutiske Fakultet, Københavns Universitet**

*"Quality indicators of preventable adverse drug events in patients with type 2 diabetes. Application of a new register-based model".*

Forsvaret 20. april 2009.

**Background:** Preventable adverse drug events are caused by errors in the medication use process, and are of particular interest when designing interventions to improve the quality of medication therapy. Type 2 diabetes became the case because a large proportion of patients are undertreated and not monitored as recommended; yet, the epidemiology of preventable adverse drug events in type 2 diabetes is largely unknown. The aims of the studies were to develop quality indicators for preventable adverse drug events in patients with type 2 diabetes, and apply a new register-based model with the ability to assess the epidemiology and economic impact of preventable adverse drug events in patients with type 2 diabetes, in order to give health care decision makers a clinical and health economic rationale for prioritizing interventions against medication errors.

**Methods:** A systematic literature review of the available literature on preventable adverse drug events was conducted to describe the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in the primary care setting (Article 1).

Construction of the preventable adverse drug event assessment model required four steps. The first step consisted of the development, validation, and feasibility of preventable adverse drug event indicators for type 2 diabetes (Articles 2 and 3). Preventable adverse drug event scenarios were identified through a literature review. Face, content and construct validity was assessed using a Delphi consensus study. The feasibility of a computerised search for indicator positives within Danish health care registers was determined by assessing the operationalisability of the indicators, and the availability of the required data. The second step in the model consisted of the identification of preventable adverse drug events. To identify the most frequent preventable adverse drug events, a database containing health care data for a random 10% of the Danish population receiving oral antihyperglycaemic treatment

(9,791 persons) was set up, and indicator positives identified (Articles no. 2 and 3). The third step in the model consisted of a risk assessment of preventable adverse drug events, including an assessment of clinical areas that need quality improvement. One study concerned the four indicators on inadequate preventive treatment after acute myocardial infarction (AMI) (Article 4), and another study concerned the four indicators on inadequate monitoring of HbA1c resulting in admission with hyper- or hypoglycemia (Article 5). In the AMI study, a register-based study of the total Danish population (8,275 persons) receiving oral antihyperglycaemic treatment and surviving an AMI was conducted. The study period was 1 January 2001 to 31 December 2004. Patients were followed until their first recurrent AMI. The proportion of patients in inadequate treatment, and the risk of recurrent AMI associated with inadequate treatment were determined. Statistical analysis was performed using a Cox regression model and a case-crossover design. In the HbA1c study, a register-based study of the total population in the Danish county of Århus receiving oral antihyperglycaemic treatment (18,922 persons) was conducted. The study period was 1 January 2000 to 31 December 2004. The rate of indicator positives; the status of HbA1c monitoring; stratification between treatment settings; and high risk patient groups were assessed. The risk of diabetes-related hospital admission associated with HbA1c monitoring and treatment was determined using logistic regression.

The fourth step in the model was a health economic evaluation of the cost-effectiveness of shifting patients from inadequate to adequate medical treatment. The database used for the AMI indicator study formed the database for this study. Five post AMI treatment scenarios were analysed, and incremental cost-effectiveness ratios calculated.

**Results:** The systematic literature review (Article 1) revealed that preventable adverse drug events are common in primary care, with many resulting in hospitalisation. Projected to a Danish setting, 216,000 patients will experience a preventable adverse drug event each year, and 162,000 of these patients will need hospital admission. Quality improvement interventions should target errors in prescribing and monitoring, especially for patients using cardiovascular drugs, analgesics and antihyperglycaemic agents.

The indicator development study resulted in 27 preliminary preventable adverse drug events indicators for type 2 diabetes, of which 18 (67%) achieved consensus (Article 2). All indicators were operationalisable, but incomplete information on laboratory data and over-the-counter medicine caused inaccurate incidence estimates. Therefore, the two risk assessment studies relied on indicators where laboratory data were not required, or relied on a diabetes specific database containing the necessary laboratory data.

The screening study (Article 3) revealed that most cases of preventable adverse drug events concern admissions with hyperglycemia, reduced renal function and recurrent AMI, related to inadequate treatment or monitoring.

The AMI indicator study (Article 4) revealed that 77% of type 2 diabetes patients do not receive recommended treatment after an AMI and 19% experience a recurrent AMI after a median follow-up time of only 1.75 years. Inadequate preventive treatment increases the risk of recurrent AMI up to five times. Even though underdosed or absent antiplatelet treatment doubles the risk of recurrent AMI, 29% do not receive such treatment. Also, the risk of recurrent AMI decreases as the number of recommended medications or the doses increase; yet, beta-blockers and lipid-lowering agents were underdosed.

The economic evaluation based on the AMI study (Article 6) revealed, that from a public health care systems' point of view, providing intensive cardioprotective treatment according to already accepted guidelines to type 2 diabetes patients is cost-effective.

The HbA1c study demonstrated how diabetes-related hospital admissions are frequent, and how preventable adverse drug events are particularly frequent in insulin users. Important target groups for future quality improvement initiatives are the small group of unmonitored patients (3.3 %); the 20 % of the population being hyperglycaemic, particularly those who do not receive antihyperglycaemic treatment; and patients receiving cardiovascular but no antihyperglycaemic treatment.

**Implications:** The developed model for assessment of the epidemiology of preventable adverse drug events may be used at the system level, health care practitioner level, and patient level. At the system level, the model may assist the tailoring of interventions aimed at preventing the most frequent medication errors and such which may have serious consequences,

and eventually assist in restructuring the medication use system to achieve a system less sensitive to errors and safer for patients.

At the health care practitioner level, patient databases may be screened for indicator positives to provide an assessment of the quality of provided health care. At the patient level, the indicators may be used to identify medication errors in order to prospectively avoid the manifestation of adverse outcomes.

Afhandlingen er baseret på følgende artikler:

Systematic Review of the Incidence and Characteristics of Preventable Adverse Drug Events in Ambulatory Care

*Linda Aagaard Thomsen, Almut G Winterstein, Birthe Søndergaard, Lotte Stig Haugbølle, and Arne Melander*

Indicators for preventable adverse drug events in patients with type 2 diabetes:  
development, validity and feasibility.

*Linda Aagaard Thomsen, Birthe Søndergaard, Arne Melander, and Michael Røder*

Kan danske registre anvendes ved utilsigtede hændelser ved type 2-diabetes?

*Linda Aagaard Thomsen, Jens Gundgaard, Birthe Søndergaard, Arne Melander, and Jan Sørensen*

*Ugeskrift for Læger 2007;169:2637-42.*

Evaluating the utility of preventable adverse drug event indicators for type 2 diabetes patients with previous AMI in a population-based study

*Linda Aagaard Thomsen, Lars Hougaard Nielsen, Birthe Søndergaard, and Jan Sørensen*

Association between type 2 diabetes-related hospital admissions, HbA1c, and antidiabetic treatment in a Danish county

*Linda Aagaard Thomsen, Jette Kolding Kristensen, Birthe Søndergaard*

The cost-effectiveness of adherence to guidelines when treating AMI-patients with type 2 diabetes

*Linda Aagaard Thomsen, Jan Sørensen, Birthe Søndergaard*

## ARTIKLER

---

Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, Dall M, Andries A, Andersen BS, Hansen JM, Andersen M and Hallas J. Do statins protect against upper gastrointestinal bleeding? Br J Clin Pharmacol 2009;67:460-465.

## MØDER, KURSER og STILLINGER

---

### *Danmark:*

#### **Det Farmaceutiske Fakultet, Københavns Universitet Aktuelle efter- og videreuddannelseskurser**

*Tid:* Efterår 2009.

*Nærmere oplysninger:* Kataloget for forårets efter – og videreuddannelesskurser, som udbydes af Det Farmaceutiske Fakultet, Københavns Universitet er nu tilgængeligt. Hent eller bestil kataloget på:  
[www.farma.ku.dk/kursuskatalog](http://www.farma.ku.dk/kursuskatalog)

Kontaktperson for kursustilmelding er Henriette Loft: 3533 6584

#### **Dansk Selskab for Patientsikkerhed: From medication error to medication safety.**

*Tid:* 30. september 2009.

*Sted:* København.

*Nærmere oplysninger:*  
[www.patientsikkerhed.dk](http://www.patientsikkerhed.dk)

#### **Master of Drug Management. Klinisk farmaci og farmakoterapi.**

*Sted:* Det Farmaceutiske Fakultet, Københavns Universitet.

*Tid:* 28. september – 2. oktober 2009.

*Yderligere oplysninger:*

<http://www.farma.ku.dk/index.php/Kursuskalender/2088/0/>

## **PhD Course, University of Copenhagen Qualitative and Quantitative Research Methods in Pharmacy Practice and Medicine Use**

*Course objectives:* The course objectives are to enrich and enhance participants' understanding of major principles and methods in research concerning medicine use and pharmacy practice. Upon completion of the course, participants are required to demonstrate their ability to design, conduct, and evaluate research with special reference to medicine use and pharmacy practice.

*Course directors:* Professor Ebba Holme Hansen (ehh@farma.ku.dk) and Associate Professor Janine M. Traulsen, Faculty of Pharmaceutical Sciences.

*Duration:* 19-23 October 2009.

*Application deadline:* 1 August 2009.

*Course fee:* DKK 14,000.

*Course description and application forms:*  
[www.farma.ku.dk/index.php/Qualitative-and-Quantitative-R/6428/0/?MP=1111-936](http://www.farma.ku.dk/index.php/Qualitative-and-Quantitative-R/6428/0/?MP=1111-936)

Det Farmaceutiske Fakultet, Københavns Universitet, tlf. 35 33 60 00

## **Medicademy®**

Medicademy er en uafhængig international uddeannelsesenhed under Lægemiddelindustriforeningen (Lif), som har til formål at tilbyde udannelsesforløb på universitetsniveau.

Medicademy tilbyder aktuelt kursusprogrammer inden for Pharmacovigilance og Regulatory Affairs. Kursernes primære målgruppe er ansatte i lægemiddelindustrien med erfaring inden for de pågældende områder.

Til efteråret tilbydes to moduler inden for pharmacovigilance og farmakoepidemiologi:

Pharmacovigilance Systems – A Hands-On Approach, 28.-30. september 2009, Comwell Snekkersten, Denmark  
Pharmacoepidemiology, 17.-20. november 2009, Comwell Snekkersten

For yderligere oplysninger og tilmelding, se [www.medicademy.net](http://www.medicademy.net)

***Udlandet:***

**ISPE:**

**25th Anniversary International Conference  
on Pharmacoepidemiology & Therapeutic  
Risk Management**

*Tid:* 16.-19. august 2009.

*Sted:* Rhode Island Convention Center  
Providence, Rhode Island, 2009.

*Nærmere oplysninger:* [www.pharmacoepi.org](http://www.pharmacoepi.org)

**NorPEN-møde. Reproductive health: Focus  
on medicine use in pregnancy**

*Tid:* 20.-21. oktober 2009.

*Sted:* Oslo.

*Yderligere oplysninger:*  
[www.nhv.se/norpen](http://www.nhv.se/norpen)

