
Farmakoepi-Nyt

Juli

Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi's nyhedsbrev

2012

No. 35

MEDDELELSER FRA BESTYRELSEN

Formandens klumme 3

ORIENTERING

Referat fra Generalforsamling 2012..... 3

TRANSFoRm Project..... 4

Good Pharmacovigilance Practice (GVP) 5

MILJØ

Circulations "Best Paper" pris..... 5

AUTOREFERATER

Mette Gitz Charlots ph.d.-afhandling:
"Antithrombotic drugs and interactions in ischemic heart disease - a pharmaco-epidemiological study" 6

Anne Mette Bay Bjørns ph.d.-afhandling:
"Use of corticosteroids in pregnancy - with special focus on the relation to congenital malformations in offspring and miscarriage" 7

Mette Lykke Norgaards ph.d.-afhandling:
"The Relationship between Ischemic Heart Disease and Diabetes - A population-based approach" 8

Thomas Kümlers ph.d.-afhandling:
"Long-term prognostic factors after myocardial infarction; 17-year follow-up of the TRACE registry" 9

Charlotte Anderssons ph.d.-afhandling:
"Effect of diabetes and anti-diabetic treatment on myocardial function and outcomes" 10

MØDER, KURSER og STILLINGER

Danmark 10

Udlandet..... 11



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 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.

DSFE indgår sammen med Danmarks Farmaceutiske Selskab, Dansk Selskab for Farmakologi, Toksikologi og Medicinalkemi, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi og Dansk Selskab for Klinisk Kemisk Farmakologi i paraplyorganisationen Dansk Selskab for Farmakologi. Bestyrelsen for DSFE udpeger DSFEs repræsentanter i DSFs bestyrelse.

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 marts 2012 af overlæge, seniorforsker, ph.d. *Gunnar H. Gislason*, Kardiologisk afdeling P, Gentofte Hospital (formand); post-doc, ph.d. *Helle Wallach Kildemoes*, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet (kasserer); Senior Epidemiology Scientist, PhD *Helge Gydesen*, Novo Nordisk (sekretær); post-doc *Christian Fynbo Christiansen*, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital; ph.d.-studerende *Anne-Marie Schjerning Olsen*, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital. Selskabets revisor er cand.oecon. *Kjeld Christensen*, Albertslund.

Redaktion: *Anne-Marie Schjerning Olsen*

Materiale, som ønskes optaget i nyhedsbrevet bedes sendt til adressen på forsiden, eller via mail til hhorneberg@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 beslægtede interesser. Kritik og forslag modtages også gerne.



MEDDELELSER FRA BESTYRELSEN

Formandens klumme

Så kom der endelig et nyhedsbrev fra DSFE, tænker mange. Der er gået lang tid siden sidste nyhedsbrev, så derfor har den nye bestyrelse besluttet sig for at det var et passende tidspunkt at udsende et nyhedsbrev her før sommerferien. Vi har i bestyrelsen diskuteret hvorvidt nyhedsbrevene mon bliver læst af medlemmerne og hvilken værdi de har, så derfor valgte vi sidste år at forsøge med løbende orientering omkring aktiviteter og nyheder via ad-hoc-mails. Vi har ikke modtaget megen feedback fra medlemmerne hvorvidt man savnede de løbende nyhedsbreve ca. 2 gange om året. Men nu forsøger vi os igen. Det ville være dejligt med lidt feedback fra medlemmerne hvorvidt nyhedsbrevene skal fortsætte 1-2 gange årligt eller om det var bedre med orienteringsmails løbende.

I marts 2012 afholdt DSFE et meget velbesøgt årsmøde, hvor hovedtemaet var Dansk Almen

Medicinsk Database (DAMD). Vi havde besøg af Henrik Schroll fra DAK-E (Dansk Almenmedicinsk KvalitetsEnhed) i Odense, som introducerede DAMD og mulighederne for fremtidig forskning baseret på data fra DAMD. Sessionen indeholdt også eksempler på projekter som var ved at blive implementeret og endvidere projekter baseret på GPRD, som er den britiske pendant til DAMD. Det var en spændende session som man kunne forestille sig kunne danne baggrund for mange interessante farmakoepidemiologiske forskningsprojekter. Derud over indeholdt årsmødet en session omkring nordisk samarbejde og der var besøg fra Lægemedelstyrelsen med praktiske informationer om Lægemedelstatistikdatabasen. Og selvfølgelig var de frie foredrag repræsenteret med 4 spændende præsentationer af aktuelle farmakoepidemiologiske projekter fra medlemmerne. Årsmødet blev en stor succes med rekorddeltagelse på over 50 tilmeldte; det var dejligt med så stor interesse.

DSFEs generalforsamling blev vanen tro afholdt i forbindelse med årsmødet og her blev 2 nye medlemmer valgt ind i bestyrelsen: 1. reservelæge, post.doc. Christian Fynbo Christiansen (Århus) og ph.d.-studerende Anne-Marie Schjerning Olsen (Gentofte). Post.doc. Helle Wallach Kildemoes blev genvalgt. Bestyrelsen består herefter af seniorforsker Gunnar Gislason (formand), Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital; postdoc Christian Fynbo Christiansen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital; postdoc Helle Wallach Kildemoes (kasserer), Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet; Senior Epidemiology Scientist, PhD Helge Gydesen (sekretær), Novo Nordisk A/S; ph.d.-studerende Anne-Marie Schjerning Olsen, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital.

Bestyrelsen har allerede lagt planer for et efterårsmøde den 13. november 2012, som vil blive afholdt i København. Dette møde vil bære temaet "Brobygning mellem akademi og industri" og har til formål at vække interesse for samarbejde mellem industri og akademi, hvor man vil kunne udnytte de enestående danske registre for forskning. Vi har mange og meget stærke farmakoepidemiologiske forskningsmiljøer i Danmark med en enestående viden og erfaring med at arbejde med farmakoepidemiologiske problemstillinger. Her kunne industrien drage nytte af og indlede et samarbejde, som vil kunne

komme alle til gode. Vores formål med mødet vil være at introducere sådanne muligheder for samarbejde, og vi håber, at både repræsentanter fra de akademiske miljøer og industrien vil møde talstærkt op. Der kommer nærmere oplysninger om mødet efter sommerferien.

Til sidst vil jeg på DSFE-bestyrelsens vegne ønske alle en god sommer!

Gunnar Gislason
formand

ORIENTERING

Referat af Generalforsamling i Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi den 7. marts 2012

Foreningens formand, Gunnar Gislason, bød velkommen til årets generalforsamling. Ca.30 medlemmer var til stede i lokale Bisp 214 på Bispetorvet, Københavns Universitet.

1. Valg af dirigent og referent

Til dirigent valgtes Jesper Hallas og som referent Henny Bang Jakobsen. Dirigenten konstaterede, at generalforsamlingen var lovligt og rettidigt indkaldt.

2. Formandens beretning om selskabets virksomhed

Formanden berettede bl.a. om en rigtig pæn tilgang af nye medlemmer (fra 115 til 131 medlemmer), bestyrelsens sammensætning i perioden og de afholdte bestyrelsesmøder. Formanden nævnte de faglige foredrag og diskussioner om Instrumental variables fra sidste Årsmøde. Han berettede om paraplyselskabets (Dansk Selskab for Farmakologi) årsmøde i Odense i januar, hvor bl.a. nobelprismodtager Arvid Carlsson havde holdt et interessant indlæg, og hvor et af selskabets medlemmer, Anne-Marie Schjerning Olsen var blevet hædret for bedste foredrag. Det er foreløbig skrinlagt at fusionere de 5 farmakologiske selskaber under Dansk Selskab for Farmakologi. I ste-

det vil man arbejde for mere tværfagligt samarbejde, f.eks. om fælles møder.

Beretningen blev godkendt.

3. Selskabets stående udvalg og råd aflægger rapport

Selskabet har i perioden haft et stående udvalg af 2 medlemmer, der har påtaget sig at gennemgå kommentarer fra Institut fra Rationel Farmakoterapi til publicerede artikler inden for selskabets speciale inden trykning af disse. Udvalget har dog haft det let, idet der ikke i perioden har været kommentarer til gennemgang.

4. Kassereren fremlægger det reviderede regnskab til godkendelse

Kasserer Mette Nørgaard fremlagde og gennemgik det reviderede regnskab, som blev godkendt. Der er i perioden sket en pæn formueopbygning, som bl.a. skyldes tilbagebetaling af 10.000 kr. fra WorldPharma2010-kongressen i København, medlemstilgang, og det faktum, at der ikke blev afholdt noget efterårsmøde. Udgifterne til telefonmøder er faldet, da man i den nye bestyrelse har kunnet benytte en firma-telefonordning. Økonomien tillader invitation af udenlandsk foredragsholder – forslag fra medlemmerne er velkomne.

5. Valg af bestyrelse

De opstillede kandidater, der var til stede på mødet, præsenterede sig, efterfulgt af skriftlig afstemning. Til bestyrelsen genvalgte postdoc Helle Wallach Kildemoes. Som nyt medlem valgtes 1. reservelæge og postdoc på Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Christian Fynbo Christiansen og ph.d.-studerende på Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital, Anne-Marie Schjerning Olsen. Som suppleant fortsætter regional direktør, læge Michael Busch-Sørensen, MSD. Bestyrelsen består herefter af Seniorforsker Gunnar Gislason, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital; postdoc Christian Fynbo Christiansen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital; postdoc Helle Wallach Kildemoes, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet; senior Epidemiology Scientist, PhD Helge Gydesen, Novo Nordisk A/S; ph.d.-

studerende Anne-Marie Schjerning Olsen, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital.

6. Valg af revisor

Revisor er ikke på valg i 2012.

7. Eventuelt

Selskabet blev opfordret til at forsøge at koordinere indlæggene fra de videnskabelige selskaber ved møderne i Dansk Selskab for Farmakologi. Programmet for Årsmødet var meget opsplittet. Et tema som Comparative Effectiveness var en mulighed.



* * * * *

TRANSFoRm Project

Et nyt projekt vedr. bedre udnyttelse af Health Care data på tværs af landegrænser i Europa er blevet initieret, med tilskud fra den europæiske kommission.

Formålet med TRANSFoRm er at skabe en digital infrastruktur, som gør det muligt at tilgå elektroniske patient data fra lande i EU, for at forbedre patientsikkerhed og skabe forbedrede muligheder for klinisk forskning i Europa.

I oplægget til projektet nævnes, at diagnostiske fejl indgår som et element i ca. 60% af alle søgsmål mod lægepraksis. Et af formålene med projektet er derfor at forbedre vidensdeling omkring diagnoser. Men herudover er formålet at fremme den kliniske forskning generelt, og også at skabe bedre muligheder for epidemiologiske undersøgelser, der går på tværs af landegrænser i EU.

Mere information kan hentes på projektets hjemmeside, hvor der også findes en række uddybende præsentationer for interesserede:

<http://www.transformproject.eu/>

Helge Gydesen
DSFE-bestyrelsen

Good Pharmacovigilance Practise (GVP)

“Vol. 9A” synger på sidste vers med EU’s implementering af GVP, hvilket sker i juli måned i år. I skrivende stund er den endelige version ikke offentliggjort, men af interesse for medlemmerne er Module 8 der omhandler Post Authorization Safety Studies (PASS).

PASS kan være clinical trials, men også observationelle studier. Som i Vol. 9A anbefales det at bruge GPP ved den observationelle del af disse studier. For medicinalindustrien specielt vil være at observationelle studier der ser på firmaets produkt(er) og inkludere sikkerhedsspørgsmål meget vel kan ende med at blive PASS med deraf følgende rapporteringsforpligtigelser. Et studie kan stadigvæk blive PASS i 3 forskellige situationer: 1) EMA godkender et produkt med klausul om PASS, 2) en eller flere lande myndigheder ønsker et PASS og 3) Sponsor ønsker at køre et PASS.

Databeskyttelsesregulativ

EU-kommissionen har færdiggjort en revision af det nuværende direktiv og det er nu parlamentet der skal se på det nye regulativ. Et nyt element er “retten til at blive glemt”. Med dette kan en EU borger få data om sig selv slettet. Der er selvfølgelig data som man ikke kan få slettet, ud fra samfundsinteresser, dvs. man kan f.eks. ikke få slettet sin straffeattest. Forskning er en anden grund til at man ikke kan forlange data slettet. Præcis hvordan det ender vil vise sig.

Good Pharmacoepidemiology Practice (GPP)

Mens vi i Norden mange steder har arbejdet efter ISPEs GPP, har man brugt GCP til alt i industrien. Merck Sharp & Dohme har nu taget skridtet til at implementere GPP som en komplementær praksis til GCP. Der er i de officielle direktiver, love, guidances, etc. en hel del sprogkonfusion. I EUs clinical trial directive er observationelle studier kaldt “non-

interventional clinical trials” (i starten af direktivet, hvor der beskrives hvad der IKKE falder ind under GCP). For mange GCP-trænede personer er intervention lig med at man skal benytte GCP, hvilket ikke giver mening med f.eks. mange af de populationsstudier vi har som inkluderer f.eks. blodprøver men ikke behandling som del af studiedesign.

ENCePP og ISPE har haft nogle gode tiltag, som meget væsentligt introducerer begrebet eksperimentel istedet for intervention. Så det afgørende spørgsmål om det er GCP eller GPP er om man eksperimenterer eller følger gældende klinisk praksis.

Michael Busch-Sørensen
Læge, HD(A)/MD, B.com

MILJØ

Circulations “Best Paper” pris gået til dansk farmakoepidemiologi

Læge, ph.d.-studerende Anne-Marie Schjerning Olsen, Kardiologisk Afdeling Gentofte hospital, har vundet det anerkendte tidsskrift Circulations “Best Paper Award 2011” med artiklen “*Duration of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction-A nationwide cohort study*”

Artiklen blev publiceret i Circulation d. 10. maj 2011 og skabte såvel national som international opmærksomhed. Studiet blev således omtalt i mere end 260 medier bla. Associated Press, Washington Post og the LA Times. Herhjemme i bl.a. Ritzau og Radioavisen. Circulation er American Heart Association officielle tidsskrift og er rangeret som nummer 1 i verden blandt videnskabelige tidsskrifter indenfor hjerte- og kredsløbsforskning.

Artiklen er skrevet på baggrund af en undersøgelse lavet blandt 83.000 danskere, der alle har overlevet en blodprop i hjertet. I artiklen konstateres det, at brugen af smertestillende gigtmedicin (NSAID) i tiden efter en blodprop

øger risikoen markant for endnu et hjerteanfald.

Det har ikke tidligere været opfattelsen, at det var farligt at bruge smertestillende gigtmedicin, så længe det blev brugt i en kort periode og i laveste dosis. Undersøgelsen har nu vist, at det er farligt fra begyndelsen, og at risikoen for endnu et hjertetilfælde stiger med hele 45 procent.

Artiklen førte til, at guidelines fra Institut for Rationel Farmakoterapi blev ændret, således at der også blev advaret om at selv korttidsbehandling med NSAID medfører en risiko.

Anne-Marie er blevet inviteret til American Heart Association Scientific Sessions som foregår i Los Angeles i november 2012, hvor hun vil modtage prisen ved en officiel reception.

Artiklen er tilgængelig på:

<http://circ.ahajournals.org/content/early/2011/05/09/CIRCULATIONAHA.110.004671.abstract>



AUTOREFERATER

Mette Gitz Charlots ph.d.-afhandling:

”Antithrombotic drugs and interactions in ischemic heart disease - a pharmaco-epidemiological study”

Ph.d.-forsvaret fandt sted 25. oktober 2011.

Vejledere:

Professor Christian Torp-Pedersen, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital, Københavns Universitetshospital.

Associate Professor Gunnar H. Gislason, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital, Københavns Universitetshospital.

Professor Lars Køber, Kardiologisk afdeling, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital.

Bedømmere:

Associate Professor Jørgen Jeppesen, Medicinsk afdeling Glostrup hospital.

Associate Professor Jens Flensted Lassen, Hjertemedicinsk afdeling B, Skejby sygehus.

Professor Harry Büller, Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam.

Antithrombotisk behandling er en hjørnesten i moderne kardiologi, og indgående viden om de præcise virkninger og bivirkninger af lægemidlerne er vigtig for at sikre hjertepatienter den optimale behandling.

Denne ph.d.-afhandling belyser vigtige problemstillinger omkring anvendelsen af antithrombotisk behandling. Afhandlingen er udformet på baggrund af tre store observationelle farmakoepidemiologiske studier baseret på danske landsdækkende registre med oplysninger om indlæggelser, diagnoser, indløst receptpligtig medicin, dødsfald, dødsårsager og socioøkonomiske data. Oplysningerne fra de forskellige registre blev samlet i Danmarks Statistik, og risikoen forbundet med behandling med forskellige kombinationer af lægemidler, samt risikoen relateret til ophør med behandling blev analyseret ved hjælp af avancerede statistiske modeller.

1: Der har været og er stadig en intens debat internationalt om, hvorvidt der er en kardiovaskulær risiko forbundet med kombinationsbehandling med clopidogrel og protonpumpe-

hæmmere (PPI). Første studie belyste risikoen ved kombinationsbehandling i en stor registerundersøgelse baseret på 56406 patienter med førstegangs myokardieinfarkt i perioden fra 2000-2006. Resultaterne viste en øget kardiovaskulær risiko forbundet med PPI-behandling for patienter der blev behandlet med clopidogrel, justeret hazard ratio 1.29 (1.21-1.37) men også hos patienter der ikke blev behandlet med clopidogrel, justeret hazard ratio 1.29 (1.17-1.42) og således ingen risiko forbundet med kombinationsbehandling ($p=0.72$). Den observerede risiko forbundet med med PPI-behandling kan muligvis forklares ud fra ikke registrerede forskelle i co-morbiditet mellem de to patientgrupper (unmeasured confounders).

2: Der har hovedsageligt været fokus på risikoen forbundet med kombinationsbehandling med clopidogrel og PPI, men en mulig interaktion mellem aspirin og PPI er også bragt på banen. Flere undersøgelser har vist, at kombinationsbehandling med aspirin og PPI er forbundet med en markant nedsat trombocythæmmende virkning af aspirin og dermed en potentiel klinisk øget kardiovaskulær risiko. Studie II undersøgte den kliniske betydning af interaktionen i en kohorte af 19925 patienter med førstegangs myokardieinfarkt i perioden fra 1997-2006 og fandt en øget kardiovaskulær risiko forbundet med kombinationsbehandling med aspirin og PPI, justeret hazard ratio 1.46 (1.33 to 1.61; $p<.001$). Det kan ikke udelukkes, at den øgede risiko kan forklares ud fra ikke registrerede forskelle i co-morbiditet mellem de to patientgrupper (unmeasured confounders), men det er usandsynligt.

3: Den optimale varighed af clopidogrelbehandling efter et myokardieinfarkt er endnu ikke fastlagt, og der er uenighed om, hvorvidt der er en øget kardiovaskulær risiko forbundet med seponering af clopidogrel, selv efter de guideline-anbefalede 12 måneders behandling. I en kohorte af 29268 clopidogrelbehandlede patienter med myokardieinfarkt fra 2004-2009 fandtes, for patienter der har gennemgået percutan coronar intervention (PCI), en øget kardiovaskulær risiko i de første 90 dage efter seponering af clopidogrelbehandling sammenlignet med de næste 90 dage, selv 12 måneder efter myokardieinfarkt, justeret incidence rate ratio 1.59 (1.11-2.30; $p=0.013$). For patienter der ikke fik foretaget PCI var der ingen risiko forbundet med seponering af clopidogrelbehandling 12 måneder efter myokardieinfarkt,

justeret incidence rate ratio 1.07 (0.65-1.76; $p=0.79$).

Anne Mette Bay Bjørns ph.d.-afhandling:

”Use of corticosteroids in pregnancy - with special focus on the relation to congenital malformations in offspring and miscarriage”

Ph.d.-forsvaret fandt sted 31. januar 2012.

Vejledere:

Professor Henrik Toft Sørensen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.

Adjunkt Vera Ehrenstein, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Overlæge, lektor Mette Nørgaard, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.

Lektor Ellen Aagaard Nøhr, Institut for Folkesundhed, Afdeling for Epidemiologi, Aarhus Universitet.

Bedømmere:

Overlæge Lisbet Ambrosius Christensen, Medicinsk Hepato-Gastroenterologisk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital

Seniorforsker Søren Friis, Kræftens Bekæmpelse.

Professor Emeritus Leiv Bakketeig, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Oslo, Norge.

Resume:

Brug af medicin under graviditeten kan påvirke fosteret uhensigtsmæssigt, men af etiske årsager er det ikke muligt at undersøge medicinens påvirkning under graviditeten ved hjælp af kliniske forsøg. Kroniske sygdomme som astma, inflammatoriske tarmsygdomme og visse gigtformer er hyppige hos kvinder i den fødedygtige alder. Disse sygdomme kan kræve medicinsk behandling under en eventuel graviditet og forekomsten er stigende. Binyrebarkhormon (kortikosteroid) bruges bl.a. i behandlingen af inflammatoriske lidelser. Flere internationale studier har imidlertid rejst mistanke om, at brug af binyrebarkhormon under graviditeten kan medføre øget risiko for medfødte misdannelser og ufrivillig abort, men dette er fortsat uafklaret. Via indsamlede oplysninger fra registre (det Medicinske Fødselsregister, Landspatientregisteret, Receptdatabasen ved Århus

Universitet og CPR-registeret) i Region Midt og Region Nordjylland, etablerede vi tre studier. Formålet var at undersøge forbruget af receptpligtig medicin samt forbruget af binyrebarkhormon blandt gravide kvinder (Studie 1) samt undersøge forekomsten af medfødte misdannelser (Studie 2) og ufrivillig abort (Studie 3) blandt brugerne af binyrebarkhormon sammenlignet med ikke-brugere. Studie 1 (deskriptivt studie): Mere end halvdelen af alle gravide kvinder brugte receptpligtig medicin og forbruget steg moderat (6.5% i absolutte tal) fra 1999 til 2009. Prævalensen af binyrebarkhormonforbruget blev fordoblet henover studieperioden, omend forbruget stadig var lavt blandt gravide (2.5%).

Studie 2 (prævalensstudie): Brug af binyrebarkhormon i den tidlige graviditet syntes ikke at medføre en øget risiko for udvikling af misdannelser, omend vores statistiske præcision var lav. I studiet havde vi ingen adgang til data omkring tidlig fosterdød (ufrivillig abort og provokeret abort) som kunne være forårsaget af medfødte misdannelser. Selektionsbias kunne således forklare, at vi ikke fandt en association mellem brug af binyrebarkhormon og udvikling af misdannelser. Denne potentielle fejlkilde blev undersøgt i det følgende studie. Studie 3 (case-kontrol studie): Brug af binyrebarkhormon i inhalationsform syntes at være forbundet med en lille øget risiko for ufrivillig abort. Denne tendens var især gældende for ufrivillig abort i første trimester. Omvendt fandt vi ikke samme tendens for oralt brug af binyrebarkhormon. Rygning synes ikke at påvirke udfaldet. Desværre havde vi ikke komplet adgang til rygeoplysninger på alle cases, idet omkring 30% af disse data manglede.

Sammenfattende fandt vi, at farmakoepidemiologiske studier baseret på eksisterende registre kan bidrage med væsentlig viden om konsekvenserne af medicinforbrug under graviditeten, såfremt fejlkilder i form af bias og confounding tages i betragtning.



Mette Lykke Norgaards ph.d.-afhandling:

”The Relationship between Ischemic Heart Disease and Diabetes- A population-based approach”

Ph.d.-forsvaret fandt sted 10. februar 2012.

Vejledere:

Professor Christian Torp-Pedersen, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital, Københavns Universitetshospital.

Associate Professor Gunnar H. Gislason, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital, Københavns Universitetshospital.

Bedømmere:

Professor Jan skov Jensen, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital, Københavns Universitetshospital.

Cheflæge Peter Rossing, Steno Diabetes Center.

Professor Nick Finer, University of London Hospitals, Centre for Weight loss, Metabolic and Endocrine surgery.

Diabetes er hyppigt forekommende hos patienter, der har haft akut myokardieinfarkt(AMI) med en rapporteret prævalens op mod 20 %. Patienter med behandlingskrævende diabetes har samme kardiovaskulære risiko som patienter, der tidligere har haft et AMI og samtidig forekomst af begge sygdomme er associeret med en dårlig prognose. Øget fokus omkring den dårlige prognose hos patienter med både iskæmisk hjertesygdom og diabetes har afstedkommet udarbejdelsen af guidelines, der anbefaler ensartede forbyggende tiltag hos de to patientgrupper. Endvidere er hjertesvigt hyppigt efter et AMI og mindre studier har indikeret at hjertesvigt er associeret med insulinresistens. Der mangler viden på området fra større studier. Set i lyset af den markant dårligere prognose hos patienter med både AMI og diabetes er det af stor samfundsmæssig værdi at få klarlagt korttids- og langtidsrisikoen forbundet med AMI og nydiagnosticeret diabetes samt udviklingen af diabetes efter AMI, således at man i fremtiden kan målrette den forbyggende indsats og dermed nedsætte risikoen for kardiovaskulære hændelser hos disse højrisikopatientgrupper.

Afhandlingen havde til formål at belyse følgende områder inden for forholdet mellem iskæmisk hjertesygdom og diabetes:

1. Korttids- og langtidsrisiko for død og kardiovaskulære hændelser i tiden efter indlæggelse for førstegangs AMI og i tiden efter opstart af antidiabetisk medicin (oral/insulin).
2. Ændringer over tid i opstart af antidiabetika efter udskrivelse for førstegangs AMI.
3. Betydningen af hjertesvigt for udvikling af behandlingskrævende diabetes hos patienter indlagt med førstegangs AMI.

Afhandlingen bygger på data fra nationale registre. De nationale registre er samlet hos Danmarks Statistik og krypterede CPR-numre muliggør sammenføring af de forskellige registre på individniveau. Afhandlingen bygger på data fra primært 4 registre: lægemiddeldatabasen, Landspatientregistret, CPR-registret samt Dødsårsagsregisteret. Vi identificerede patienter indlagt med et førstegangs AMI samt personer, der opstartede antidiabetisk behandling indenfor den 10-årige studieperiode (1. januar 1997 til 31. december 2006).

Afhandlingen har vist følgende:

- 1) at patienter, der udvikler behandlingskrævende diabetes, har en konstant fordobling i risiko for kardiovaskulær død, AMI samt død af alle årsager sammenlignet med den danske baggrundsbefolkning. Den øgede risiko er allerede til stede ved opstart af antidiabetika. Patienter med førstegangs AMI derimod har en høj korttidsrisiko, men denne risiko falder hurtigt inden for det første år efter indlæggelsen for et AMI. Til trods for store forbedringer i behandlingsregimerne for AMI-patienter samt i behandlingen af diabetikere i løbet af studieperioden er der intet, der tyder på en relativ risiko reduktion for kardiovaskulær død, AMI eller død af alle årsager i AMI-populationen, når perioden 1997 til medio 2001 og medio 2001 til 2006 sammenlignes.
- 2) at incidensraten af patienter, der opstarter i antidiabetika inden for et år efter udskrivelse efter et AMI er stigende fra 1997 til 2001, hvorefter raten stabiliseres. I baggrundsbefolkningen ses samme tendens med en stigning i incidensraten fra 1997 til 2004, hvorefter den stabiliseres. Der er sket et skift i valg af første initierede antidiabetiske medicin til behandling af diabetes hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. Brugen af metformin og insulin er signifikant steget, hvorimod brugen af sulfonylurinstoffer er faldet.

- 3) at der er en lineær sammenhæng mellem sværhedsgraden af HF (vurderet ud fra loop diuretika dosis) og risikoen for udvikling af behandlingskrævende diabetes. Risikoen for død øges med stigende grad af HF, ligesom at udvikle diabetes markant øger risikoen for død.

Konklusion:

1. Patienter, der udvikler behandlingskrævende diabetes udviser dobbelt så stor risiko for kardiovaskulær død i forhold til den raske danske baggrundsbefolkning. Patienter med et førstegangs AMI har en høj korttidsrisiko, der er hurtigt faldende nærmende sig en sammenlignelig risiko med diabetespatienterne.
2. Udvikling af diabetes efter et førstegangs AMI er hyppigt men formentlig underdiagnosticeret.
3. Der er stigende risiko for udvikling af diabetes ved tiltagende sværhedsgrad af hjertesvigt. Fokus på udviklingen af diabetes hos patienter med iskæmisk hjertesygdom både med og uden tilstedeværelsen af hjertesvigt har fortsat stor samfundsmæssig vigtighed, idet tidlig opsporing og behandling af diabetes hos denne patientgruppe potentielt vil reducere antallet af kardiovaskulære hændelser og dermed bedre prognosen hos disse højrisikopatienter.

Thomas Kümlers ph.d.-afhandling:

”Long-term prognostic factors after myocardial infarction; 17-year follow-up of the TRACE registry”

Ph.d.-forsvaret fandt sted 15. maj 2012.

Vejledere:

Professor Christian Torp-Pedersen, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital, Københavns Universitetshospital.

Associate Professor Gunnar H. Gislason, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital, Københavns Universitetshospital.

Professor Lars Køber, Kardiologisk afdeling, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital.

Bedømmere:

Professor Jan skov Jensen, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital, Københavns Universitetshospital.

Lars Videbæk, Kardiologisk afdeling, Odense Universitetshospital.

Professor Ulf Dählström, Division of Cardiovascular Medicin, Linköping University, Sweden.

Resumé:

Kardiovaskular sygdom er den hyppigste årsag til sygelighed og dødelighed i den industrialiserede verden. Myokardieinfarkt(MI) og hjertesvigt er blandt de hyppigste kardiovaskulære sygdomme. Randomiserede kontrollerede kliniske undersøgelser af den medicinske behandling har fulgt patienterne et begrænset antal år men gældende retningslinjer anbefaler permanent medicinsk behandling.

Registerforskning har tydet på en øget prævalens af hjertesvigt, hvilket kunne skyldes en ændret indrapportering. Tilgængeligheden af administrative registre er stigende.

Denne afhandling analyserede langtidsprognostiske faktorer efter MI i form af venstre ventrikels systoliske funktion, hjertesvigt, diabetes og nyrefunktion. Herudover analyseredes validiteten af hjertesvigtsdiagnosen i administrative registre for at fastslå om en udskrivningsdiagnose kunne anvendes til vurdere incidensen og prævalensen af hjertesvigt.

I undersøgelsen af validiteten af hjertesvigtsdiagnosen anvendtes registret fra the Copenhagen Hospital Heart Failure Study(CHHF). Dette studie inkluderede konsekutivt alle patienter over 40 år, der blev indlagt på Amager Hospital over en 12-måneders periode. Ved at sammenligne udskrivningsdiagnosen indrapporteret af klinikerne med en diagnose baseret på de gældende kriterier fra European Society of Cardiology beregnedes sensitivitet, specificitet, og prædiktive værdier.

Data fra The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) registret anvendtes til at undersøge den prognostiske værdi af kendte risikofaktorer efter MI med en lang opfølgingsperiode. TRACE registret består 6676 konsekutive patienter med MI og blev gennemført på 27 kardiologiske afdelinger i Danmark 1992-1994. Mortaliteten analyseredes med Kaplan-Meier overlevelseskurver og landmark-analyse blev brugt til at illustrere den prognostiske betydning af risikofaktorerne i 2-års intervaller. Relativ risiko blev estimeret v.h.a. cox-proportionalitetsmodeller.

En diagnose af hjertesvigt indrapporteret til patientregistret (n=126) havde specificitet på 99 % og en sensitivitet på 29 %. Den positive prædiktive værdi var på 81 %, den negative prædiktive værdi på 90 %. Alle de undersøgte risikofaktorer havde prognostisk effekt på langt sigt. Venstre ventrikel systolisk funktion målt som wall motion indeks (WMI) var en signifikant prognostisk faktor i 10 år efter MI. Den prognostiske betydning af hjertesvigt persisterede 8 år.

Diabetes havde prognostisk betydning gennem hele opfølgingsperioden mens nyrefunktion havde effekt i 10-12 år, afhængig af om nyrefunktionen evalueredes ved se-kreatinin eller beregnet GFR.

Hjertesvigt er massivt underreporteret i det nationale patientregister. Administrative registre kan bruges til identifikation af store grupper patienter med hjertesvigt til epidemiologiske studier, men kan ikke anvendes til at studere prævalens og incidens i en population.

Alle de undersøgte risikofaktorer for mortalitet efter MI viste prognostisk effekt på langt sigt. Dette understreger vigtigheden af at evaluere disse faktorer i risikostratificeringen af patienter med MI og støtte indirekte den permanente medicinske behandling der anbefales i gældende retningslinier.

Charlotte Anderssons ph.d.-afhandling:**“Effect of diabetes and anti-diabetic treatment on myocardial function and outcomes”**

Ph.d.-forsvaret fandt sted 15. juni 2012.

Vejledere:

Professor Christian Torp-Pedersen, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital, Københavns Universitetshospital.

Associate Professor Gunnar H. Gislason, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital, Københavns Universitetshospital.

Professor Lars Køber, Kardiologisk afdeling, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital.

Associate Professor Peter Søgaard, Kardiologisk afdeling, Gentofte Hospital, Københavns Universitetshospital.

Bedømmere:

Professor Jens Kastrup, Kardiologisk afdeling, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital (formand).

Professor Kristian Midthjell, Trondheim Universitet.

Overlæge Per Hildebrandt, Glostrup hospital.

Resumé:

I mange år har det været kendt, at diabetes er associeret med en dårlig prognose hos patienter med hjertesvigt. Trods øget opmærksomhed og målrettet farmakoterapi er diabetes fortsat en af de stærkeste prædiktorer for mortalitet hos patienter med hjertesvigt. Traditionelt er denne dårlige prognose søgt forklaret ved en øget forekomst af risikofaktorer såsom arteriosklerose, hypertension, neuropati og nefropati, men selvom adskillige epidemiologiske undersøgelser har korrigeret for disse faktorer, er den prognostiske betydning af diabetes fortsat ugunstig. Det er velkendt, at patienter med diabetes er tilbøjelige til at få diastolisk dysfunktion, som ofte er blevet tilskrevet mikrovaskulær arteriosklerose og forhøjet blodtryk. Imidlertid er stigende evidens for at en ændret kardiell metabolisme i forbindelse med diabetes kan bidrage til en dårlig hjertefunktion.

Et par mindre undersøgelser har indikeret, at den negative prognose forbundet med diabetes i hjertesvigtspopulationer ikke kun kan forklares ved at diabetes fører til forringet hjertefunktion, men svær hjerteinsufficiens kan muligvis også afspejles i en øget forekomst af diabetes.

Formålet med denne afhandling var at undersøge: 1) om diabetes er forbundet med en uafhængig negativ betydning på hjertets funktion ved hjælp af moderne og følsomme ekkokardiografi-parametre, 2) betydningen af forskellige antidiabetika på hjertets funktion og på den langsigtede prognose hos patienter med hjertesvigt, 3) om hjertesvigtssværhedsgraden er forbundet med risiko for diabetes.

Studierne i denne afhandling viste, at diabetes var associeret med en uafhængig negativ indflydelse på den systoliske og især diastoliske funktion hos patienter uden koronarsygdom; at metformin var associeret med forbedret diastolisk funktion hos patienter med diabetes; at brugen af metformin var associeret med en lav dødelighed hos patienter med hjertesvigt; og at svær hjertesvigt øger risikoen for at udvikle diabetes.

MØDER**Danmark:****Efterårsmøde i Dansk Selskab for Farmakoepidemiologi tirsdag den 13. november 2012 i København: "Brobygning mellem akademi og industri"**

Formålet er at vække interesse for samarbejde mellem industri og akademi, hvor man kunne udnytte de enestående danske registre for forskning.

Der udsendes nærmere oplysninger om mødet efter sommerferien.

Udlandet:**Møde i Nordic Pharmaco Epidemiological Network (NorPEN) 25.-26. oktober 2012: "Research on drug safety and effectiveness using pharmacoepidemiological databases"**

Det nordiske farmakoepidemiologiske netværk (NorPEN) er et netværk støttet af NordForsk under Nordisk ministerråd. Danmark er repræsenteret i netværket ved Forskningsenheden for Almen Praksis på Syddansk Universitet (Morten Andersen) samt Klinisk Epidemiologisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital (Mette Nørgaard).

NorPEN afholder deres sjette møde 25.-26. oktober 2012 på Karolinska Institutet i Stockholm.

Det meste af programmet er åbent for personer i akademiske institutioner, uanset medlemskab af NorPen. Programmet om eftermiddagen den 25. oktober består af indlæg om nordisk samarbejde. Den 26. oktober er der en lang række indlæg af bl.a. Til Stürmer, Jesper Hallas og Miriam Sturkenboom om brug af farmakoepidemiologiske databaser og metoder til bl.a. lægemiddelovervågning.

Deltagergebyret for ikke-medlemmer er 500 SEK inkl. et socialt arrangement om torsdagen. For program og yderligere information se: www.nhv.se/norpenmeetings.