

Farmakoepidemiologi

Professor Jesper Hallas & professor Henrik Toft Sørensen

Syddansk Universitet, Odense, Klinisk Farmakologi, IST, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Klinisk Epidemiologisk Afdeling

Resume

Farmakoepidemiologi kan defineres som studiet af lægemidlers anvendelse og effekter i store populationer. I artiklen gives en kort oversigt over disciplinens grundlæggende principper, herunder spontan indberetning af bivirkninger, analytiske epidemiologiske studiedesign og *confounding-by-indication*. Der beskrives tre store danske databaser med registrering af individers receptindløsninger med mulighed for at tilkoble data om sygehuskontakter for de enkelte brugere. Den største, Lægemiddelstyrelsens receptregister, har dækket hele Danmark siden 1994.

Farmakoepidemiologi kan defineres som studiet af lægemidlers anvendelse og effekter i store befolkningsgrupper [1]. Oftest er der tale om en brug af epidemiologiske metoder til belysning af klinisk farmakologiske problemstillinger, typisk spørgsmål om forholdet mellem virkninger og bivirkninger og om rationel lægemiddelbrug. En række lægemidler, for eksempel statiner, gives til raske med henblik på at forebygge sygdomme. Dette stiller betydelige krav til kendskab til virkningsprofilen.

Farmakoepidemiologiske resultater er godt nyhedsstof, og der opstår jævnlig ophedede diskussioner om nyopdagede virkninger af velkendte lægemidler. Blandt de verserende sager kan nævnes østrogenlignende og brystcancer [2], maveblødninger fremkaldt af paracetamol [3] og serotoningenoptagelsehæmmere (SSRI) [4, 5], nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID)s beskyttende virkning mod gastrointestinal cancer [6, 7], statinernes beskyttende virkning mod demens [8] og frakturer [9] samt kardiale virkninger af NSAID og selektive COX-2-hæmmere [10].

Det er hensigten med denne artikel at give en kortfattet oversigt over de principper, som ligger til grund for farmakoepidemiologiske studier, at beskrive de redskaber, som står til rådighed på nuværende tidspunkt, og at beskrive de farmakoepidemiologiske miljøer og muligheder i Danmark.

Lægemiddelvirksomheder

Forveksling af lægemiddelbivirkninger og spontant opståede utilsigtede hændelser

Så godt som alle symptomkomplekser eller sygdomsbilleder, der kendes som lægemiddelbivirkninger, kan også optræde spontant, uden forudgående eksposition for lægemidler. Denne mulighed for at forveksle spontane og lægemiddelfor-

årsagede sygdomstilfælde medfører to problemer: 1) forsinket erkendelse af lægemiddelbivirkninger og 2) at tilfældigt opståede utilsigtede hændelser fejlagtigt opfattes som bivirkninger. Som beskæmmende eksempler på det første kan nævnes acetylsalicylsyre (ASA), som blev markedsført i 1899. Først i 1938 blev det rapporteret, at det måske kunne forårsage maveblødninger [11], og først i 1974 var det dokumenteret, at brugere af ASA alt andet lige har en højere incidens af maveblødning end andre [12]. Som eksempel på fejlagtig opfattelse af utilsigtede hændelser som bivirkninger kan nævnes depression fremkaldt af betablokkere, som har været almindeligt anerkendt som skadevirkning i årtier. Det er imidlertid tvivlsomt, om der er nogen overhyppighed af depression blandt brugere af betablokkere i forhold til blandt ikkebrugere [13, 14].

Spontan indberetning

Det første organiserede forsøg på at omgå problemet med forsinket erkendelse af bivirkninger var at indsamle de enkelte klinikeres observationer i et netværk. Der blev oprettet bivirkningsnævnet i de fleste vestlige lande i løbet af 1960'erne, og det blev etableret i Danmark i 1968. Siden 1968 har man fra en række lande samarbejdet om at samle observationerne i en fælles database i Uppsala under organisering af WHO. Denne database har i dag ca. 3 mio. indberetninger [15].

Metoden har dog også sine åbenbare begrænsninger. For det første er der påvist en betydelig underrapportering. Under 1% af de indlæggelser, som er forårsaget af bivirkninger, bliver indberettet [16]. I almen praksis indberettes en ud af 4.000 alvorlige og en ud af 25.000 trivielle bivirkninger [17]. Derudover er den spontane indberetning fortsat afhængig af enkeltstående klinikeres spredte observationer og mistanker. På trods af disse begrænsninger er der dog bred enighed om, at den spontane indberetning stadig har sin berettigelse som en lidet resursekrævende uspecifik signalgenerator for ukendte

- Farmakoepidemiologi kan defineres som studiet af lægemidlers anvendelse og effekter i store populationer. Oftest er der tale om observationelle studier af lægemidlers skadevirkninger.
- Sådanne studier af lægemiddelbivirkninger følger de generelle principper for analytiske epidemiologiske studier. En særlig problematisk fejlkilde er *confounding-by-indication*, hvorved indikationen for lægemidlet er en væsentlig determinant for det studerede udfald.
- Et vigtigt redskab i farmakoepidemiologien er de store registre over befolkningens lægemiddelbrug med mulighed for at tilkoble data om udfald for de enkelte brugere. Der findes tre sådanne registre i Danmark.

skadevirkninger. Signalerne bør dog følges op af andre studier.

Observationelle studier

Lægemedelvirkninger kan studeres i randomiserede og non-randomiserede (observationelle) design. Ved randomiserede studier fordeles lægemiddel og placebo ved lodtrækning, og man vil i princippet kunne antage, at de personer, som har fået lægemidlet, er sammenlignelige med dem, som ikke har fået det. I modsætning hertil vil man i det observationelle studie lade personerne og deres behandlere selv afgøre, om patienten skal behandles eller ej. Forskeren vil skaffe oplysninger om deltagernes lægemiddelbrug uden at påvirke det aktivt og vil observere forekomsten af utilsigtede hændelser hos brugere vs. hos ikkebrugere af lægemidlet. De to hyppigst anvendte studiedesign er kohorte- og case-kontrol-designet. I et kohortestudie sammenlignes brugere og ikkebrugere af lægemidlet (eller brugere af forskellige lægemidler), og incidensen af en given utilsigtet hændelse, f.eks. en mavesårsblødning, opgøres i hver gruppe. I det klassiske case-kontrol-studie vil man sammenligne personer med en given sygdom, f.eks. blødende mavesår, med en kontrolgruppe uden denne sygdom. Lægemedelpositionen opgøres for de to grupper. Hvis lægemidlet er en årsag til sygdommen, vil der alt andet lige være flere brugere blandt de syge end blandt personerne i kontrolgruppen [18], og fordelingen de to grupper imellem indikerer styrken i relationen mellem lægemidlet og virkningen. I nyere teknikker som f.eks. case-base-studiet og *nested* case-kontrol-studiet udnyttes kohortedesignets fordele, men med et mindre behov for materiale. En nærmere redegørelse for argumentationen bag disse teknikker vil falde uden for denne artikel. Der kan henvises til standardværker [19].

Man kan næsten altid antage, at brugere af lægemidlet er usammenlignelige med ikkebrugere, og en væsentlig del af forskerens intellektuelle udfordring består i at tage højde for disse forskelle, enten i design eller analyse. Denne fundamentale usammenlignelighed benævnes konfounding. Et gennemgående problem, som er karakteristisk for farmakoepidemiologien, er muligheden for *confounding-by-indication*.

Confounding-by-indication

I 1974 kunne forskere fra Boston Collaborative Surveillance Program i et observationelt studie påvise, at personer, som havde indtaget ASA, havde en markant mindre risiko for at få akut myokardieinfarkt (AMI) end personer i en kontrolgruppe [20]. Denne vigtige forebyggende effekt er siden blevet bekræftet i flere store randomiserede forsøg.

Hvis man ukritisk gentog dette studie i dag, ville man finde det modsatte resultat: at brugere af ASA har en højere incidens af AMI end ikkebrugere. Det kan forklares ved, at ASA i dag gives til personer med stærkt øget risiko for AMI og reducerer incidensen heraf, men ikke nok til at kompensere fuldt for brugernes øgede risiko. Det er et konfounderproblem; en

risikofaktor (arteriosklerose) er koblet til eksposition (brug af ASA). *Confounding-by-indication* er baggrunden for en del tilsyneladende paradokse observationer; højere dødelighed blandt behandlede hypertonicere end blandt ikkebehandlede hypertonicere [21], overhyppighed af maveblødninger blandt brugere af ulcusmidler [22] og overhyppighed af venøse tromber hos brugere af perorale antikoagulantia [23].

De fleste farmakoepidemiologiske forskere er enige om, at *confounding-by-indication* kan kontrolleres i nogen grad, men ikke tilstrækkeligt til at man med sikkerhed kan opnå valide resultater [23, 24]. Man bør derfor udvise stor forsigtighed med observationelle studier af problemstillinger, som er belastet med *confounding-by-indication*. Dette element er mest udtalt i studier af intenderede, gavnlige lægemiddelvirksomheder, hvilket er baggrunden for, at de fleste farmakoepidemiologiske aktiviteter omhandler skadevirkninger af lægemidler.

Et nært beslægtet fænomen er protopatisk bias; det fænomen, at indikationen repræsenterer en tidlig manifestation af det studerede udfald. Et eksempel herpå er sammenhængen mellem brug af cimetidin og udvikling af ventrikelcancer [25].

Øvrige design ved studier af lægemiddeleffekter.

I **Tabel 1** er angivet et hierarki af design, som står til rådighed ved studiet af lægemiddelvirksomheder. De mest valide design er også de mest resursekrævende.

Ved en kasuistik eller casiserie beskrives en utilsigtet hændelse hos en eller flere brugere af et lægemiddel, hvorved der antydes en sammenhæng. Disse rapporter optræder med jævne mellemrum i de større tidsskrifter som et *drug point*.

Ved de økologiske studier analyseres data for hele befolkningen uden oplysninger om enkeltindviders lægemiddelbrug eller udfald. Som eksempel på et signal, som blev genereret ud fra økologiske studier er sammenhængen mellem fenoterol, en betaagonist, og astmadød. Fenoterol blev markedsført på New Zealand i 1977 og opnåede en relativt stor markedsandel. Kort efter observerede man en påfaldende stigning i astmadødeligheden blandt yngre personer. Der er udført talrige kontrollerede epidemiologiske studier af høj kvalitet, men der blev aldrig konsensus om, hvorvidt fenoterol forårsager astmadød [26, 27]. Traditionelt opfattes økologiske studier som havende svag evidens.

I 1990'erne udvikledes nye observationelle teknikker, som er særlig robuste over for konfoundere, som er stabile over tid, *case-crossover*- og *case-time-control*-designet [28, 29]. Begge egner sig til at studere forbigående virkninger af ekspositioner, som skifter hyppigt. Med hensyn til de specielle begrænsninger eller styrker ved disse metoder henvises der til speciallitteratur.

I en epidemiologisk forståelsesramme er det randomiserede forsøg en art kohortestudie, hvor lægemiddelpositioneringen er tilfældigt fordelt. Lodtrækningen sikrer, at såvel kendte som ukendte risikofaktorer for det studerede udfald er ligeligt fordelt mellem grupperne. Dermed er der i princippet kon-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Farmakoepidemiologiske undersøgelsesmetoder.

Design	Beskrivelse
Kasuistik	Observation af en påfaldende, utilsigtet hændelse hos en enkelt lægemiddelbruger
Caseserier	Usystematisk indsamling af utilsigtede hændelser hos flere lægemiddelbrugere, uden brug af kontrolgruppe
Økologiske studier	Observationer på hele befolkninger uden oplysninger om enkeltindividets lægemiddelbrug og udfald, fx statistik over brug af astmamedicin og astmadødsfald i forskellige lande
Spontan indberetning	Utilsigtede hændelser hos lægemiddelbrugere indberettes til et centralt nævn, der analyserer indberetningerne
Klassisk case-kontrol-studie	Personer, der har fået en sygdom, sammenlignes med personer uden denne sygdom, og deres lægemiddelbrug sammenlignes
Kohortestudier	Brugere af et lægemiddel sammenlignes med ikkebrugere med hensyn til udvikling af en sygdom, som kan være en virkning af lægemidlet
Avancerede epidemiologiske design, fx <i>case-crossover</i> - eller <i>case-time-control</i> -studier	Særlige design, som er robuste over for konfundere, som er stabile over tid
Randomiserede forsøg	Lægemiddelbrug allokeres tilfældigt til flere patientgrupper, og hyppigheden af udfaldet opgøres i hver gruppe
Metaanalyser	Statistisk syntese af flere randomiserede forsøg eller observationelle studier

trolleret for både kendte og ukendte konfundere. Denne forudsætning kan dog svigte i små randomiserede forsøg eller ved stort frafald.

Studier af lægemiddelbrug Aggregeret forbrugsstatistik

Den moderne lægemiddelforbrugsstatistik blev udviklet i Skandinavien i 1970'erne under ledelse af WHO's Drug Utilization Research Group [30, 31]. To af de vigtigste redskaber i den forbindelse var *anatomic-therapeutic-chemical* (ATC)-klassifikationssystemet og den definerede døgndosis (DDD). ATC-systemet er et hierarkisk system, hvormed lægemidler klassificeres efter deres målorgan, terapeutiske gruppe og kemiske struktur i nævnte rækkefølge. DDD fastsættes af et ekspertpanel som den typiske vedligeholdelsesdosis for lægemidlet, når det gives til en voksen på dets hovedindikation. Dermed er en DDD for to beslægtede lægemidler principielt udtryk for ækvivalente doser [32]. Brugen af en fælles måleenhed, DDD, muliggør sammenligninger over landegrænser og over tid. ATC-systemet og DDD revideres en gang årlig af WHO for at holde trit med de kliniske traditioner for lægemiddelanvendelse.

Et hyppigt anvendt mål for befolkningens brug af et lægemiddel er antallet af DDD pr. 1.000 indbyggere pr. dag, også kaldet den terapeutiske intensitet. Denne form for aggregeret forbrugsstatistik blev i sin tid muliggjort af en tæt indberetning fra lægemiddelgrossisterne til Dansk Lægemiddelstatistik. Selv om disse statistikker har været en selvfølge for skandinaverne i årtier, kæmper man i vore nabolande stadig for at opnå lignende muligheder.

Individbaseret statistik

Der er sket store fremskridt i udvikling af datagrundlag for lægemiddelstatistikker, ikke mindst fremkomsten af store databaser over de enkelte lægemiddelbrugeres profiler. Der er be-

skrevet flere skabeloner, hvormed man kan analysere individbaserede receptoplysninger for at karakterisere brugen af det enkelte lægemiddel nærmere. Et ganske informativt skridt ud over den traditionelle aggregerede lægemiddelstatistik er at skaffe sig overblik over prævalensen samt alders- og kønsfordelinger af lægemiddelbrugerne [33].

Derudover kan skævhed i forbruget af et lægemiddel beskrives ved percentilplots eller Lorenz-kurver [33]. En påfaldende skævhed i forbruget kan være udtryk for et ikkeerkendt misbrugspotentiale. Blandt de mere avancerede teknikker kan nævnes ventetidsfordelinger, hvorved man kan analysere forbruget for incidens:prævalens-forhold, behandlingsvarigheder, recidivtilbøjelighed og sæsonvariationer [34, 35].

Det er muligt at kombinere de fleste af disse elementer til en samlet matrice, der kan bruges til at screene for uhensigtsmæssige ordinationsmønstre [36].

Farmakoepidemiologiske resurser i Danmark

Der er tre større forsknings- og udviklingsmiljøer i Danmark, hvor man beskæftiger sig med farmakoepidemiologi (Tabel 2). Prescription Database of Northern Jutland, PDNJ og Odense Universitets Farmakoepidemiologiske Database, OPED, har eksisteret siden 1989 og 1990 og dækker henholdsvis Nordjyllands og Fyns Amter (population henholdsvis 496.000 og 475.000). I databaserne er der indsamlet oplysninger om samtlige indløsninger af tilskudsberettiget medicin. Hver receptpost indeholder CPR-nummer, dato for indløsning, apotek, ydernummer og en nøjagtig identifikation af den udleverede vare og mængde. Registrerne er baseret på rutinemæssigt indsamlede oplysninger om tilskudsrefusion, som anvendes i afregningen mellem amterne og de enkelte apoteksfilialer. Da oplysninger som indikation og dosering ikke har direkte betydning for tilskudsrefusionen, er disse ikke registreret, ligesom ingen af registrerne indeholder data for re-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Større farmakoepidemiologiske forskningsmiljøer i Danmark.

	Lægemiddelstyrelsen, Danmarks Statistik	Odense Universitets Farmakoepidemiologiske Database (OPED)	Prescription Database of Northern Jutland (PDNJ)
Miljø	Administrativt/ regulatorisk	Klinisk farmakologi, almen medicin	Klinisk epidemiologi
Oprindeligt datagrundlag	5,4 mio.	475.000, Fyns Amt	496.000, Nordjyllands Amt
Oprettet	1994	1990	1989
Status	Offentligt register	Offentligt forskningsregister	Privat forskningsregister
Tilknyttede amter	–	Vestsjællands Amt 1999 (n = 302.000)	Århus Amt 1996 (n = 653.000), Viborg Amt 1998 (n = 235.000)
Dækning	Al receptpligtig medicin	Al tilskudsberettiget medicin	Al tilskudsberettiget medicin
Kontakt	www.dst.dk/forskning	Jesper Hallas	Henrik Toft Sørensen

ceptpligtig medicin uden tilskud, f.eks. benzodiazepiner, orale kontraceptiva og visse antibiotika [37]. Begge registre anvendes til såkaldte *record-linkage*-studier, hvorved receptoplysningerne kobles sammen med oplysninger om udfald, for eksempel fra registre over sygehusindlæggelser. PDNJ er udsprunget af et klinisk epidemiologisk forskningsmiljø. Hovedinteressen har været lagt på studier af lægemiddeleffekter, herunder skadevirkninger af lægemiddelbrug hos gravide og diverse virkninger af NSAID. OPED er udsprunget af klinisk farmakologiske og almenmedicinske forskningsmiljøer og har i videre omfang fokuseret på udvikling af redskaber til belysning af ordinationsmønstre, kvalitetsindikatorer og interventioner. Kontaktpersonerne for forskere, der måtte ønske at gøre brug af registrene, er denne artikels to forfattere.

Lægemiddelstyrelsen oprettede et landsdækkende receptregister i 1994. Registeret omfatter samtlige recepter indløst på apoteksfilialer i Danmark siden januar 1994 sammen med aggregerede oplysninger om lægemidler udleveret på sygehuse. I modsætning til OPED og PDNJ er alle recepter registreret på individniveau, uanset om der ydet tilskud eller ej. Med sine 5,4 mio. registrerede, med sin kompletthed (over 300 mio. receptregistreringer) og sin høje datakvalitet er registeret et af de mest potente farmakoepidemiologiske forskningsredskaber i verden.

Flere bemærkelsesværdige initiativer er udsprunget af Lægemiddelstyrelsens receptregister:

1. En offentlig, individbaseret lægemiddelstatistik af en betragtelig detaljeringsgrad. Statistikken er offentlig og kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, www.dkma.dk. Indtil videre er der tilgængelige oplysninger for perioden 1997-2003.
2. ORDIPRAX, et internetbaseret feedbackværktøj til grafisk præsentation af lægemiddelordinationsmønstret i den enkelte lægepraksis. Der opgøres på henholdsvis praksis- og amtsniveau kvartalsvis. Systemet opdateres løbende og gør

det muligt for læger og offentlige myndigheder at følge lægemiddelordinationen i både mængde og økonomi.

3. Et nationalt farmakoepidemiologisk forskningsregister. En komplet kopi af Lægemiddelstyrelsens receptregister er overført til Danmarks Statistik med henblik på forskning. Derved er det muligt at sammenkoble receptoplysningerne med de øvrige databaser i Danmarks Statistik, først og fremmest Forebyggelsesregistret, hvor dele af Landspatientregisteret er et delelement.

Adgang til data sker fra et særligt edb-anlæg (forskermaskinen), der er placeret i Danmarks Statistik. Data udleveres ikke, men forskeren får adgang til de afidentificerede individdata fra sin egen arbejdsplads via en sikker opkobling. Det er ikke muligt at hjemtage data på enkeltindivider, men kun aggregerede oplysninger, tabeller og output fra statistikpakker, der udelukker identifikation af enkeltindivider. Forskere, som måtte ønske at gøre brug af denne resurse, kan søge nærmere oplysning via Forskerserviceenhedens hjemmeside, www.dst.dk/forskning.

Perspektiver og konklusion

Med en komplet registrering af flere millioner personers individuelle lægemiddel- og sygdomshistorik, kunne man forledes til at tro, at der næppe er spørgsmål om lægemiddelvirkinger, som ikke kan besvares ud fra disse datakilder. Der er dog åbenbare begrænsninger [38]. Som nævnt vil visse problemstillinger, som er svært belastet af *confounding-by-indication*, ikke kunne løses ved selv de største, mest detaljerede observationelle studier. For det andet giver de store datamængder mulighed for tilfældige statistisk signifikante resultater, som er udtryk for svage, tilfældige relationer, som savner klinisk relevans eller biologisk plausibilitet. Derudover vil ganske mange problemstillinger være belastet af konfoundere, som er dårligt dækket af databaserne, for eksempel livsstilsfaktorer. Derfor vil der, uanset disse registres fortræffelig-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

heder, fortsat være behov for studier med ad hoc-dataindsamling [39, 40].

Uagtet disse forbehold er der grund til optimisme. Med etableringen af et landsdækkende individbaseret lægemiddelregister med mulighed for tilkobling af en lang række databaser, herunder Landspatientregisteret har man i Danmark lagt sig i førerfeltet med hensyn til mulighederne for at udforske brugen og virkningerne af lægemidler hos befolkningen.

Korrespondance: *Jesper Hallas*, Klinisk Farmakologi, IST, Syddansk Universitet, Odense, DK-5000 Odense C. E-mail: jhallas@health.sdu.dk

Antaget: 7. april 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Strom BL. What is pharmacoepidemiology? I: Strom BL, red. Pharmacoepidemiology. 3rd edition. Chichester: Wiley and Sons, 2000:3.
2. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
3. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:570-6.
4. De Abajo FJ, Garcia Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *BMJ* 1999;319:1106-9.
5. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163:59-64.
6. Baron JA, Cole BF, Sandler RS et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-9.
7. Sørensen HT, Friis S, Norgard B et al. Risk of cancer in a large cohort of non-aspirin NSAID users: a population-based study. *Br J Cancer* 2003;88:1687-92.
8. Rockwood K, Darvesh S. The risk of dementia in relation to statins and other lipid lowering agents. *Neurol Res* 2003;25:601-4.
9. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205-10.
10. Graham DJ, Campen D, Hui R et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005;365:475-81.
11. Douthwaite AH, Lintott GAM. Gastroscopic observation of effect of aspirin and certain other substances on stomach. *Lancet* 1938;2:1222-5.
12. Levy M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1974;290:1158-62.
13. Bright RA, Everitt DE. β -blockers and depression. Evidence against an association. *JAMA* 1992;267:1783-7.
14. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication. *Epidemiology* 1996;7:478-85.
15. Stahl M, Lindquist M, Edwards IR et al. Introducing triage logic as a new strategy for the detection of signals in the WHO Drug Monitoring Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:355-63.
16. Hallas J, Gram LF, Grodum E et al. Drug related hospital admissions in medical wards. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:61-8.
17. Haramburu F, Moride Y, Begaud B. Temporal trends in spontaneous reporting of unlabelled adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:299-301.
18. Jick H, Vessey MP. Case-control studies in the evaluation of drug-induced illness. *Am J Epidemiol* 1978;107:1-7.
19. Rothman KJ, Greenland S, red. Modern epidemiology. 2. edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
20. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. *BMJ* 1974;1:440-4.
21. Gudmundsson LS, Johannsson M, Thorgeirsson G et al. Risk profiles and prognosis of treated and untreated hypertensive men and women in a population-based longitudinal study: the Reykjavik Study. *J Hum Hypertens* 2004;18:615-22.
22. Wolfe F, Anderson J, Burke TA et al. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX-2 therapy. *J Rheumatol* 2002;29:467-73.
23. Miettinen OS. The need for randomization in the study of intended effects. *Stat Med* 1983;2:267-71.
24. Collet J-P, Boivin J-F. Bias and confounding in pharmacoepidemiology. I: Strom BL, red. Pharmacoepidemiology. 3rd edition. Chichester: Wiley and Sons, 2000:775-7.
25. Møller H, Lindvig K, Klefter R et al. Cancer occurrence in a cohort of patients treated with cimetidine. *Gut* 1989;30:1558-62.
26. Beasley R, Pearce N, Crane J et al. Beta-agonists: what is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S18-30.
27. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-6.
28. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991;133:144-53.
29. Suissa S. The case-time-control design. *Epidemiology* 1995;6:248-53.
30. Lee D, Bergman U. Studies of drug utilization. I: Strom BL, red. Pharmacoepidemiology. 3rd edition. Chichester: Wiley and Sons, 2000:463-82.
31. Lunde PK, Baksaas I. Epidemiology of drug utilization – basic concepts and methodology. *Acta Med Scand Suppl* 1988;721:7-11.
32. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2001.
33. Hallas J, Nissen A. Individualised drug utilization statistics. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:367-72.
34. Hallas J, Gaist D, Bjerrum L. The waiting-time distribution for prescription drugs. *Epidemiology* 1997;8:666-70.
35. Støvring H. New statistical methods for estimation of prevalence, incidence and mortality based on pharmacoepidemiological and other health-related databases. Odense: Syddansk Universitet, Department of Statistics and Demography, 2002.
36. Hallas J. Drug utilization statistics for individual-level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005 (i tryk).
37. Gaist D, Sørensen HT, Hallas J. The Danish prescription registers. *Dan Med Bull* 1997;44:445-8.
38. Shapiro S. The role of automated record linkage in the postmarketing surveillance of drug safety: a critique. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:371-99.
39. Pedersen AT, Lidegaard O, Kreiner S et al. Hormone replacement therapy and risk of non-fatal stroke. *Lancet* 1997;350:1277-83.
40. Lidegaard O, Kreiner S. Cerebral thrombosis and oral contraceptives. *Contraception* 1998;57:303-14.