

Rannsóknir í lyfjafaraldsfræði á Íslandi

Magnús Jóhannsson¹ læknir, Sigríður Haraldsdóttir² landfræðingur

ÁGRIP

Lyfjafaraldsfræði er hratt vaxandi fræðigrein sem gagnast vel við rannsóknir á verkunum og aukaverkunum lyfja. Á undanföllum árum og áratugum hafa verið að byggjast upp í landinu gagnasöfn sem eru að verða öflug tæki til rannsókna af þessu tagi. Forsenda fyrir gagnsemi safnanna til rannsókna er að þau séu persónugreinanleg og þannig hægt að samkeyra þau. Önnur forsenda er að þessi persónugreinanleiki sé ekki

afmáður eftir vissan tíma vegna þess að iðulega er þörf á að rannsaka það sem hefur verið að gerast árum eða áratugum saman. Lyfjagagnagrunnur landlæknis, sem nær aftur til ársins 2002, er lyftistöng fyrir lyfjafaraldsfræðilegar rannsóknir og hefur gjörbreytt stöðu þeirra. Megintilgangur þessarar greinar er að gefa yfirlit yfir þau gagnasöfn sem til eru og hvetja til rannsókna á þessu mikilvæga sviði.

Inngangur

¹Rannsóknastofu í lyfja- og eiturefnafræði, Háskóla Íslands, ²Embætti landlæknis

Lyfjafaraldsfræði (*pharmacoepidemiology*) eru fræðin um notkun og verkanir lyfja hjá stórum hópum einstaklinga.^{1, 2} Eins og nafnið gefur til kynna tekur fræðigreinin mið af tveimur öðrum fræðigreinum, lyfjafræði og faraldsfræði. Sú lyfjafræði sem hér um ræðir er í reynd klínísk lyfjafræði (*clinical pharmacology*) sem fjallar um verkanir og aukaverkanir lyfja í mönnum. Þess vegna má segja að lyfjafaraldsfræði sé undirgrein klínískrar lyfjafræði en eitt af viðfangsefnum hennar er mat á hlutfalli ávinnings og áhættu af lyfjum. Þetta hlutfall verður að vera jákvætt til að lyf geti fengið markaðsleyfi og þarf stöðugt að vera í endurmati meðan lyfið er í notkun. Hlutfall ávinnings og áhættu er metið með ýmsum aðferðum en aðferðir lyfjafaraldsfræði vega þar þungt.

Faraldsfræði eru fræðin um dreifingu og ákvarðandi þætti fyrir sjúkdóma í samfélaginu og nær sérstaklega til sýkinga (faraldra) og langvinnra sjúkdóma.³ Segja má að lyfjafaraldsfræði noti aðferðir faraldsfræðinnar til að auka skilning á klínískri lyfjafræði og er því einnig undirgrein faraldsfræðinnar.

Upphaflega voru viðfangsefni lyfjafaraldsfræði einkum á sviði rannsókna á lyfjum eftir markaðssetningu (fasa IV rannsókna) en á síðari árum hefur sviðið stækkað verulega og skilgreiningar á hugtakinu lyfjafaraldsfræði hafa víkkað.

Hér er tekið mið af lyfjafaraldsfræði en mörg af þeim gagnasöfnum sem fjallað er um geta einnig nýst við rannsóknir sem ekki falla undir það hugtak. Einnig er bent á að upptalning á gagnasöfnum sem gætu nýst við rannsóknir í lyfjafaraldsfræði er ekki tæmandi og þetta svið er stöðugt að taka breytingum.

Meðferðarprófun (*clinical trial*) hefur lengi verið talin gullstaðall lyfjarannsókna og ný lyf eru ekki sett á markað nema gerðar hafi verið meðferðarprófanir sem sýna verkun við vel skilgreindum sjúkdómi og ásættanlegar aukaverkanir (jákvætt ávinnings/áhættuhlutfall). Flestir eru sammála um þetta og styrkleikar meðferðarprófana,

sem eru tvíblindaðar, slembiraðaðar og oft með lyfleysuarmi, eru óumdeildir. En eðli sínu samkvæmt eru meðferðarprófanir oftast tiltölulega litlar og takmarkaðar í tíma og hafa fleiri vel þekktar takmarkanir eins og rakið er lauslega í töflu I.

Alvarlegasta takmörkun meðferðarprófana er sennilega sú að inn í þær eru valdir sjúklingar eftir ströngum reglum og þeir gjarnan útilokaðir sem eru með vissa aðra sjúkdóma, taka viss önnur lyf eða eru á vissum aldri, svo einungis það helsta sé nefnt. Þetta er góðra gjalda vert og er gert til að minnka dreifingu á niðurstöðum og fá þannig markvissari útkomu. Gallinn er hins vegar sá að þetta eru ekki raunverulegar aðstæður, sjúklingarnir sem gætu haft gagn af lyfinu eru oft með aðra sjúkdóma, þeir taka önnur lyf og eru á öllum aldri. Það ríkir því iðulega nokkur óvissa um verkanir og aukaverkanir nýrra lyfja þegar um er að ræða sjúklunga sem eru á einhvern hátt öðruvísi en þeir sem valdir voru í meðferðarprófanir. Stundum er bætt úr þessu með því að takmarka viðurkenndar ábendingar við vissa sjúklingahópa og tilgreina vissar frábendingar, en þetta er ekki alltaf gert og eftir slíkum reglum er ekki alltaf farið. Eitt af því sem getur bætt úr þessum þekkingarskortri og þannig gert notkun viðkomandi lyfs ár-

Tafla I. Helstu eiginleikar sem oft skilja á milli meðferðarprófana (*clinical trials*) og rannsókna með aðferðum lyfjafaraldsfræði (*non-interventional studies*). Frá þessu eru að sjálfsögðu undatekingar.

	meðferðarprófanir	lyfjafaraldsfræði
Stærð úrtaks	lítið	stórt
Valið úrtak	já	nei
Eftirfylgni	stutt	löng
Endapunktur	oft mjúkir	harðir
Ályktanir út frá niðurstöðum	takmarkaðar	oft viðtækar

Fyrirspurnir:
Magnús Jóhannsson

magjoh@hi.is

Greinin barst:
28. júní 2011
- samþykkt til birtingar:
1. mars 2012

Engin hagsmunatengsl
gefin upp.

Tafla II. Helstu gagnasöfn sem nýttast í lyfjafaraldsfræði.

safn	ábyrgð	vinnsla	rafrænt frá	skráð m.a.
Lyfjagagnagrunnur	LL	LL	2002	lyfjaávisanir
Krabbameinsskrá Íslands	LL	Krabbameinsfélagið	1955	krabbamein
Smitsjúkdómaskrá	SVL	SVL	1997	smitsjúkdómar
Slysaskrá Íslands	LL	LL	2002	slys
Vistunarskrá heilbrigðisstofnana	LL	LL	1999	sjúkdómsgreiningar
Samskiptaskrá heilsugæslustöðva	LL	LL	2004	sjúkdómsgreiningar
Bólusetningaskrá	SVL	SVL	2002	bólusetningar
Fæðingaskrá	LL	Landspítali	1982	meðganga, fæðing, meðfæddir gallar
Dánarmeinaskrá	LL	LL	1996 (1981)	dánarmein
Gögn Hjartaverndar	Hjartavernd	Hjartavernd	1967	ýmislegt
Aukaverkanir lyfja	Lyfjastofnun	WHO	1966	aukaverkanir í um 100 löndum
	Lyfjastofnun	EMA	2003	aukaverkanir í Evrópu

LL: landlæknir; SVL: sóttvarnalæknir; WHO (World Health Organisation): Alþjóðahheilbrigðismálastofnunin; EMA (European Medicines Agency): Lyfjastofnun Evrópu

angursríkari og hættuminni eru lyfjafaraldsfræðilegar rannsóknir eftir að lyfið er komið í notkun. Lyfjafaraldsfræðilegar rannsóknir eru í örum vexti í heiminum.^{4,5}

Gagnagrunnar eða gagnasöfn

Gagnasöfnum í heilbrigðiskerfinu er oft skipt í tvo meginflokk. Annars vegar eru þau sem innihalda gögn sem verða til við vinnu með sjúklinga (klínísk gagnasöfn) og hins vegar þau sem verða til í stjórnsýslunni (stjórnsýsluleg gagnasöfn).⁶ Gott dæmi um fyrri gerðina er skrá yfir sjúkdómsgreiningar en um síðari gerðina skrá um afgreiðslu lyfjaávisana í lyfjabúðum. Skilin milli þessara tveggja megingerða gagnasafna eru ekki alltaf skýr og skipta sjaldnast máli. Þannig innihalda stjórnsýsluleg gagnasöfn stundum upplýsingar sem verða til í klínískri vinnu, vistast upphaflega í klínískum gagnasöfnum en einhver hluti upplýsinganna er sendur áfram inn í stjórnsýslulegt gagnasafn. Megintilgangur gagnasafns getur verið mismunandi eftir eðli viðkomandi safns en flest gagnasöfn eru notuð til eftirlits, gæðastjórnunar og rannsóknna.

Í töflu II er yfirlit yfir helstu gagnasöfn á þessu sviði á Íslandi. Öll gagnasöfnin nema gögn Hjartaverndar og aukaverkanaskrár heyra undir heilbrigðisskrár embættis landlæknis en í nokkrum tilvikum hefur landlæknir, sem ábyrgðaraðili, falið öðrum að sjá um vinnsluna (sbr. Lög um landlækni nr. 41/2007 og Reglugerð um heilbrigðisskrár nr. 548/2008). Gögn Hjartaverndar hafa þar að auki þá sérstöðu að heyra ekki undir opinbera stofnun heldur sjálfseignastofnun. Gagnasöfn sóttvarnalækna eru háð sérlögum um sóttvarnir. Sóttvarnalæknir hefur gert samning við vinnsluaðila um að halda berklaskrá og kynsjúkdómaskrá vegna starfa sinna.

Upplýsingar um lyfjanotkun er einkum að finna í Lyfjagagnagrunni og Bólusetningaskrá en sjúkdómsgreiningar eru í Vistunarskrá heilbrigðisstofnana, Samskiptaskrá heilsugæslustöðva, Krabbameinsskrá, Smitsjúkdómaskrá og Fæðingaskrá, en dánarmein eru í Dánarmeinaskrá. Öll gagnasöfnin, að undanskildum

þeim sem geyma aukaverkanir lyfja, eru með persónugreinanlegum upplýsingum og eru samkeyranleg. Öll gögn eru varin og varðveitt í samræmi við lög og upplýsingaöryggisstefnu ábyrgðaraðila.⁷ Almennt má segja að þau gagnasöfn sem hér um ræðir séu nýtt með margvíslegum hætti í starfsemi ábyrgðaraðila, til dæmis við að afla þekkingar, hafa eftirlit og meta árangur. Úr skránum er reglulega unnin tölfræði sem birt er á vefsíðum ábyrgðar- og/eða vinnsluaðila og einnig er unnin tölfræði fyrir alþjóðagagnagrunna.

Gæðaeftirlit með gagnagrunnum er í stöðugri þróun. Almennt gildir að við notkun koma í ljós villur og vankantar þannig að með aukinni notkun aukast gæði gagnagrunna. Þess vegna hvetja ábyrgðaraðilar gagnasafna almennt til þess að gögnin séu nýtt í viðeigandi rannsóknum þannig að smám saman megi efla gæðaeftirlit enn frekar.⁸ Hér á eftir fer stutt umfjöllun um hvert gagnasafn fyrir sig.

Lyfjagagnagrunnur

Nýlega var varðveislu persónugreinanlegra upplýsinga í þessu gagnasafni breytt úr þremur árum í 30. Segja má að við þessa mjög svo tímabæru breytingu hafi möguleikar til rannsókna á sviði lyfjafaraldsfræði gjörbreytt hér á landi og orðið sambærilegir við það sem gerist í helstu nágrannalöndum okkar. Þetta gagnasafn er einnig notað við eftirlit með lyfjaávisunum, einkum varðandi lyf sem eru misnotuð að einhverju marki. Í safnið eru skráðar allar lyfjaávisanir sem leystar eru út í lyfjabúðum á landinu öllu síðan árið 2002. Lyfjaávisanir á hjúkrunarheimilum bættust nýlega við og unnið er að því að safna einnig upplýsingum um lyfjaávisanir á sjúkrahúsum inn í grunninn. Þessari viðbót við safnið ætti að verða lokið á næstu misserum. Þegar sá áfangi næst verður í safninu nánast öll lyfjanotkun í landinu fyrir utan það sem selt er í lausasölu og auðvitað er alltaf einhver óvissa um það hvort lyf sem er aflað eru raunverulega notuð.

Þetta gagnasafn inniheldur upplýsingar um auðkenni sjúklings og læknis, dagsetningu afgreiðslu, nafn og magn lyfs og nafn

lyfjabúðar. Segja má að gagnasafnið leggi grunninn fyrir flestar rannsóknir á sviði lyfjafaraldsfræði á Íslandi þegar unnið er með persónugreinanleg gögn. Við sumar rannsóknir er nægjanlegt að nota einungis gögn úr þessu safni eða öðrum sambærilegum⁹ en algengara er að um sé að ræða samkeyrslu við önnur gögn.¹⁰ Lyfjagagnagrunnur er uppfærður rafrænt tvisvar sinnum í mánuði en stefnt er að því að uppfæra hann einu sinni á sólarhring.

Landlæknisembættið ber ábyrgð á rekstri Lyfjagagnagrunnsins og þarf að senda þangað umsókn um aðgang að gögnum vegna rannsókna; eyðublað er á vefsíðu landlæknis.¹¹

Bólusetningaskrá

Bólusetningaskrá nýttist meðal annars til að fylgjast með þekjun bólusetninga og til meta hættu á að upp blossi hér á landi einhver þeirra sjúkdóma sem bólusettt er fyrir. Í skránni eru geymdar upplýsingar um allar bólusetningar framkvæmdar á heilbrigðisstofnunum en hún nær ekki til sjálfstætt starfandi sérfræðinga. Bólusetningaskrá var sett á laggirnar árið 2005 og nær hún nokkurn veginn til allra bólusetninga síðan þá. Í skrána hafa einnig verið fluttar upplýsingar frá heilsugæslustöðvum aftur til ársins 2002. Skráðar eru upplýsingar um auðkenni sjúklings, bóluefni, dagsetningu og heilbrigðisstofnun. Gögnin eru flutt rafrænt jafnóðum úr Sögukerfinu. Sóttvarnalæknir ber ábyrgð á bólusetningaskrá.

Krabbameinsskrá Íslands

Krabbameinsskráin heyrir undir landlækni samkvæmt lögum um landlækni frá árinu 2007. Hún hefur frá upphafi verið rekin af Krabbameinsfélagi Íslands (félagasamtök) og í kjölfar lagasetningarinnar var gerður samningur um reksturinn milli félagsins og landlæknis. Skráning hófst árið 1955 og er skráin á rafrænu formi frá þeim tíma. Skráin inniheldur allar sjúkdómsgreiningar vegna krabbameina, auk góðkynja æxla í miðtaugakerfi, og er það í samræmi við leiðbeiningar Evrópusamtaka krabbameinsskráa (ENCR). Allar greiningar eru kóðaðar í ICD-7, ICD-9, ICD-10 og ICD-O3. Auk persónuauðkenna eru skráðar upplýsingar um sjúkdómsgreiningar frá rannsóknastofum sjúkrahúsanna, vefjagerð og nánari forsendur sjúkdómsgreiningar. Svo hægt sé að meta horfur sjúklinga eru einnig skráðar upplýsingar frá Hagstofu Íslands um dánardag allra krabbameinssjúklinga, auk dánarmeina þess undirhóps sem deyr úr krabbameinum. Skipuleg skráning stigunar og fleiri forspárþátta fyrir stærstu flokka krabbameina er hafin. Í skránni eru yfir 50.000 greiningar og nú bætast við um 1300 á hverju ári, en árlegur fjöldi greindra vex stöðugt. Krabbameinsskráin hefur að geyma sérfræðiþekkingu í meinafræði, faraldsfræði og tölfræði, sem er nauðsynleg til að tryggja gæði skrárinnar og sem besta úrvinnslu gagnanna. Samkeyrsla við Vistunarskrá heilbrigðisstofnana bendir til þess að þekjunin sé einstaklega góð, eða yfir 99%.

Krabbameinsskrá Íslands er með vefsíðu en þar er að finna margvíslegar upplýsingar, til dæmis tæmandi lista yfir þau atriði sem skráin inniheldur og eyðublað fyrir umsókn um aðgang að upplýsingum úr skránni.¹²

Smitsjúkdómaskrá

Í þessari skrá eru upplýsingar um smitsjúkdóma sem ber að tilkynna til sóttvarnalæknis með persónuauðkennum. Þetta eru sjúkdómar sem orsakast af HIV, klamydíu og lifrabólguveirum A, B eða C, og einnig matarsýkingar, meðal annars af völdum salmónellu og kampýlólbakter, og sjúkdómar sem bólusettt er gegn í almennum bólusetningum, svo sem barnaveiki og kíghósti. Skráin er rafræn síðan 1997 og geymir upplýsingar um sjúkling, lækni og sjúkdóm og hvenær og hvar sjúklingur var smitaður ef þær upplýsingar eru þekktar. Upplýsingarnar koma frá læknum og rannsóknastofum.

Slysaskrá Íslands

Í Slysaskrá varpast staðlaðar lágmarksupplýsingar um öll slys sem skráð eru á slysideild Landspítala, á heilugæslustöðvum, hjá lögreglu og Vinnueftirliti. Auk þess tekur eitt tryggingafélag þátt í skránni. Skráin nær þannig til allra tegunda slysa. Skráning hófst árið 2002, skráningaraðilum fjölgaði jafnt og þétt næstu árin og er hún næstum tæmandi síðan 2008. Skráin geymir upplýsingar um þann slasaða, tegund slyss, vettvang, dagsetningu, tímasetningu og stað. Upplýsingar vantar frá fáeinum litlum sjúkrahúsum og heilsugæslustöðvum og nokkrum tryggingafélögum.

Þegar slys eru skráð í Slysaskrá fá þau einkvæmt atburðarnúmer sem verður til í Slysaskrá Íslands en skráist auk þess í gagnagrunna skráningaraðila. Á grunni þessa númers er hægt að sækja ítarlegri upplýsingar um slys sem skráð eru í Slysaskrá Íslands til frumskráningaraðila ef þess gerist þörf, til dæmis við rannsóknir. Umferðaróhöpp sem skráð eru af lögreglu varpast í Slysaskrá þótt enginn hafi slasast.

Vistunarskrá heilbrigðisstofnana

Samkvæmt reglugerð um heilbrigðisskrár (nr. 548/2008) er tilgangur Vistunarskrár heilbrigðisstofnana að afla þekkingar um starfsemi stofnananna, hafa eftirlit með þjónustunni, tryggja gæði hennar og meta árangur. Heimilt er að nota upplýsingar úr skránni við gerð áætlana um gæðaþróun og til vísindarannsókna. Hér eru skráðar allar legur á legudeildum heilbrigðisstofnana. Komur á dag- og göngudeildir eru smám saman að bætast við í gagnasafnið og rafræn skráning þeirra á sjúkrahúsum verður æ betri. Þessu gagnasafni er þannig ætlað að ná bæði til legu á legudeildum og komu á dag- og göngudeildir í framtíðinni. Hin rafræna Vistunarskrá nær aftur til ársins 1999. Til eru rafræn gögn sem ná aftur til ársins 1989 og er stefnt að því að flytja þau inn í skrána á næstu misserum. Fram til þessa hefur Vistunarskrá verið uppfærð einu sinni á ári en nú er unnið að því að koma á rafrænum rauntíma-setningum í skrána frá öllum heilbrigðisstofnunum.

Í skrána er safnað þeim upplýsingum sem landlæknir gerir kröfu um að skráðar séu að lágmarki og með stöðluðum hætti í sjúkraskrá. Þær ná yfir persónuauðkenni, stofnun, dagsetningu legu eða heimsóknar, sjúkdómsgreiningar og aðgerðir.

Samskiptaskrá heilsugæslustöðva

Í þessa skrá er safnað upplýsingum um öll skráð samskipti einstaklinga við allar heilsugæslustöðvar á landinu. Þessi samskipti

geta verið viðtöl, vitjanir, símtöl eða önnur samskipti. Skráin hefur sambærilegan tilgang og Vistunarskrá: að afla þekkingar um starfsemi heilsugæslunnar, hafa eftirlit með þjónustunni og tryggja árangur og gæði. Þá er og heimilt að nota gögn úr skránni til vísindarannsókna.

Skráin nær aftur til ársins 2004 og hefur verið uppfærð einu sinni á ári. Við hana bætast um 1,5 milljónir færslna á ári. Stefnt er að rafrænum rauntímasendingum í skrána á allra næstu miss-erum.

Auk persónuauðkenna eru skráð stofnun, dagsetning heim-sóknar, tilefni, sjúkdómsgreiningar og úrlausnir.

Fæðingaskrá

Tilgangur fæðingaskrár er að afla þekkingar um fæðingar og ný-bura, hafa eftirlit með fæðingarþjónustu, tryggja gæði hennar og meta árangur. Landspítalinn er vörsluaðili þessa gagnasafns en lögum samkvæmt er landlæknir ábyrgðaraðili. Í skrána er safnað upplýsingum um allar fæðingar á landinu og nær skráning aftur til 1972 en er rafræn síðan 1982. Skráðar eru upplýsingar um for-eldra, hver tók á móti, sjúkdómsgreiningar móður og aðgerðar-númer fyrir inngríp á meðgöngu (frá 22. viku), í eða eftir fæðingu, auk sjúkdómsgreininga barns við fæðingu, þar með taldir með-fæddir gallar. Afbrigði eru skráð samkvæmt ICD-10. Skráð eru þyngd og lengd barns, APGAR-skor og sjúkdómsgreiningar barns, auk meðfæddra galla sem greinast fyrir útskrift.

Ekki eru í skránni upplýsingar um fósturlát fyrir 22. viku, notkun lyfja, tóbaks, áfengis og fæðubótarefna á meðgöngu eða fæðingargalla sem greinast eftir útskrift af fæðingardeild. Þarna er rúm fyrir úrbætur.

Í nokkur ár hafa verið gefnar út ársskýrslur fyrir fæðinga-skrána með margs kyns gagnlegum upplýsingum og er skýrslan aðgengileg á vef Landspítala.¹³

Einnig eru til skrár um framkvæmdar fóstureyðingar og ófrjó-semisaðgerðir en þær eru ópersónugreinanlegar.

Dánarmeinaskrá

Stöðluð skráning dánarmeina á sér langa sögu hér á landi sem nær allt aftur til ársins 1911 en þá bað landlæknir Hagstofuna að halda slíka skrá og sinnti hún því til 1. maí 2011. Þá var landlækni falin ábyrgð á rekstri Dánarmeinaskrár og hefur skráin þannig eign-ast framtíðarheimili með öðrum heilbrigðisskrám landsmanna. Dánarmeinaskrá inniheldur upplýsingar af dánarvottorðum en þar er helst að finna persónuauðkenni, dánardag og dánarorsakir. Skráð eru dánarmein sem teljast bein orsök dauða en einnig annað ástand sem telst samverkandi að dauða. Einnig er skráð hvort um var að ræða eðlilegan dauðdaga, slys, sjálfsvíg, manndráp eða annað.

Dánarorsakir eru skráðar samkvæmt ICD (ICD-10 síðan 1996). Skráin er rafræn að hluta til síðan 1981 og alveg rafræn síðan 1996.

Gögn Hjartaverndar

Hjartavernd er sjálfseignarstofnun sem var stofnuð sem landssam-tök árið 1964. Rannsóknarstöð Hjartaverndar hóf síðan starfsemi sína árið 1967.

Hóprannsókn Hjartaverndar (*The Reykjavik Study*) hófst 1967 og er aðalmarkmið hennar að finna og rannsaka helstu áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma hér á landi. Margar nýrri rannsóknir hafa sprottit út frá eða í tengslum við upphaflegu rannsóknina og þátt-takendur eru samtals orðnir yfir 30.000. Eftirfylgni í rannsóknnum Hjartaverndar er að meðaltali um 26 ár en mest um 40 ár. Mikil-vægur þáttur í starfi Hjartaverndar er alþjóðlegt samstarf.

Helstu viðbótarrannsóknir við þá upphaflegu eru 1) MONICA sem var framkvæmd 1983, 1988 og 1993, þátttakendur voru 1500-2000 í hverjum áfanga og voru á aldrinum 25-75 ára, 2) afkomenda-rannsókn á árunum 1997-2002 á afkomendum þátttakenda í upp-haflegu rannsókninni, 3) öldrunarrannsókn Hjartaverndar var gerð á árunum 2002-2006 og náði til 5700 eftirlifandi þátttakenda úr upphaflegri rannsókn Hjartaverndar; lyfjanotkun var vandlega skráð. Annar áfangi Öldrunarrannsóknarinnar stóð á árunum 2007-2011. 4) REFINE er ný hóprannsókn sem hófst 2005 og nær til rúmlega 6000 þátttakenda.

Frá upphafi hefur verið lögð mikil áhersla á gæði og fjöldi skráðra rannsóknarþátta er mikill. Gögnin eru vistuð dulkóðuð en hægt er að afkóða þau og samkeyra með öðrum söfnum.

Gögn Hjartaverndar eru mikil að vöxtum og gæðum og þó að mikið hafi verið unnið upp úr þeim er fjölmargt ógert enn. Til að gera rannsókn á gögnum Hjartaverndar þarf fyrst að skoða lista yfir spurningar og rannsóknir til að sjá hvort nauðsynlegar upp-lýsingar séu til staðar og síðan þarf að stofna til samvinnu við ein-hvern af samstarfslæknum stofnunarinnar. Nánari upplýsingar veitir framkvæmdastjóri rannsókna.¹⁴

Aukaverkanir lyfja

Tilkynningar um aukaverkanir lyfja og fæðubótarefna á að senda til Lyfjastofnunar¹⁵ sem sendir þær áfram þangað sem þeim er safnað saman í tvö fjölþjóðleg gagnasöfn. WHO hefur safnað slík-um gögnum síðan 1966 og löndin sem taka þátt í því starfi eru um 100 talsins. Innan Evrópusamstarfsins (EES) hefur aukaverkanatil-kynningum einnig verið safnað í nokkur ár. Hægt er að gera leit í þessum gagnasöfnum en það fá eingöngu valdir aðilar; þó er hægt að panta leit í safni WHO. Gögnin eru ekki persónugreinanleg og þess vegna ekki hægt að samkeyra þau við önnur gagnasöfn. Flest lönd geyma sín gögn í persónugreinanlegum skráum sem er hægt að samkeyra við aðrar skrár og nota við rannsóknir. Því miður er slík skrá ekki haldin hér á landi.

Mannfjöldi

Stundum er þörf á tölum um mannfjölda, til dæmis ef leggja þarf mat á nýgengi eða algengi. Á vefsíðu Hagstofu Íslands¹⁶ er öflugur vefur um mannfjölda á Íslandi sem nær allar götur aftur til mann-talsins árið 1703. Fyrir síðustu áratugi er hægt að kalla fram tölur um mannfjölda á landinu eftir sveitarfélögum, kyni og aldri. Auð-velt er að búa til töflur með þeim tölum sem þarf að nota hverju sinni og vista til dæmis sem excel-skjal.

Önnur gagnasöfn landlæknis

Samskiptaskrá sjálfstætt starfandi sérfræðinga hefur verið í burðar-liðnum í nokkur ár en í hana er safnað tilteknum lágmarksupp-

lýsingum um samskipti við sjálfstætt starfandi sérfræðinga. Skráin er hliðstæð Samskiptaskrá heilsugæslunnar sem inniheldur sambærilegar upplýsingar úr heilsugæslu. Landlæknir hefur einnig heimild í lögum frá 2007 til þess að setja á fót landsskrá um taugasjúkdóma og landsskrá um hjarta- og æðasjúkdóma. Hvorug þessara skráa hefur litið dagsins ljós en litið er á Hjartaáfallaskrá (Monicaskrá) sem fyrsta skrefið í gerð hjarta- og æðasjúkdómaskár. Hjartaáfallaskrá er á ábyrgð landlæknis en Hjartavernd hefur frá upphafi séð um vinnslu hennar samkvæmt sérstökum samningi þar um. Nýlega tóku gildi breytingar á lögum um landlækni þar sem Lýðheilsustöð er sameinuð landlæknisebættinu. Við þessa lagabreytingu bættist einnig við löginn heimild til að setja á fót landsskrá um sykursýki og jafnframt var bætt við ákvæði í lög um landlækni sem heimila honum að taka til varðveislu gagnasöfn um sjúkdóma sem stofnað var til fyrir setningu tölvulaga. Það eru til að mynda gagnasöfn sem einstakir heilbrigðisstarfsmenn hafa byggt upp á liðnum áratugum. Þessi gagnasöfn eru sum hver ekki í virkri notkun en gætu nýst til rannsókna síðar meir. Meðferð upplýsinga úr slíkum gagnasöfnum verður með heimild Persónuverndar og Vísindasiðanefndar.

Að lokum má nefna Slysaskrá Vinnueftirlitsins¹⁷ sem geymir upplýsingar um vinnuslys sem tilkynnt hafa verið á Íslandi frá árinu 1984.

Rannsóknir í lyfjafaraldsfræði

Eins og áður hefur verið nefnt eru rannsóknir á sviði lyfjafaraldsfræði nauðsynlegur þáttur í lyfjaþróun og geta iðulega aukið gæði lyfjanotkunar og gert lyf hættuminni. Þar að auki eru slíkar rannsóknir tiltölulega ódýrar og fljótlegar. Þegar eingöngu er unnið úr gagnasöfnum fást svörin strax. Fjölmörg dæmi eru um að slíkar rannsóknir hafi leitt í ljós aukaverkun¹⁸ sem ekki var vitað um, gagn af viðkomandi lyfi sem ekki var vitað um áður¹⁹ eða nýjar upplýsingar um milliverkun.²⁰ Hér ber þó að hafa í huga að gagnasöfnin innihalda hvorki upplýsingar um lyf sem eru seld án lyfseðils né fæðubótarefni.

Rannsóknarsnið í lyfjafaraldsfræði geta verið með ýmsu móti og má þar til dæmis nefna tilfella viðmiðarannsóknir, þversniðsrannsóknir, ferilrannsóknir og ýmis afbrigði af þessum rannsóknarsniðum. Þetta fer allt eftir rannsóknarspurningunni og eðli þeirra gagna sem unnið er með hverju sinni. Rannsóknir af þessu tagi eru að sjálfsögðu ekki gallalausar og orðið getur ýmis konar

þjögun eða gruggun sem erfitt getur verið að sjá við eða leiðrétt fyrir.^{2,21}

Fáein dæmi um spurningar sem lyfjafaraldsfræðirannsókn gæti svarað:

- Auka prótónpumpuþemlar (PPI) hættu á beinbrotum?
- Auka prótónpumpuþemlar (PPI) hættu á lungnabólgu?
- Fylgir bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID) hættu á nýrnaskemmdum?
- Draga bólgueyðandi verkjalyf úr hættu á heilabilun eða Parkinsonsveiki?
- Hafa bisfosfónöt eða statín áhrif á lifun?
- Eykur insúlínnotkun hættu á illkynja sjúkdómum?
- Lenda þeir sem nota svefnlyf og róandi lyf frekar í umferðaróhöppum?

Umsóknir um leyfi

Þegar gera á lyfjafaraldsfræðilega rannsókn þarf alltaf að skrifa fyrst rannsóknaráætlun og skilgreina rannsóknarspurningarnar. Eins og í öllum öðrum rannsóknum þarf að vanda til þessa verks. Að þessu loknu þarf að hafa samband við umsjónaraðila viðkomandi gagnasafns eða safna og leggja þar inn umsókn. Alltaf þarf leyfi frá umsjónaraðila viðkomandi gagnasafns og frá Vísindasiðanefnd. Eyðublað fyrir umsókn er á vefsíðu Vísindasiðanefndar²² og rétt er að kynna sér reglugerð um vísindarannsóknir á heilbrigðissviði nr. 286/2008. Oft þarf leyfi frá Persónuvernd en sumar rannsóknir er nóg að tilkynna þangað. Upplýsingar um þetta er að finna á vefsíðu Persónuverndar²³ og í lögum um persónuvernd (nr. 77/2000) en í vafatilfellum er rétt að hafa samband og spyrjast fyrir. Ef gagnasöfn eru í vörslu landlæknis þarf að sækja um aðgang með því að fylla út eyðublað á vefsíðu landlæknisebættisins¹¹ og láta umsóknir til Vísindasiðanefndar og Persónuverndar fylgja með. Ef rannsóknin felur í sér samkeyrslu við gagnasöfn embættisins sér það um að afla leyfis Persónuverndar í samvinnu við rannsakanda. Ef rannsóknin felur í sér aðgang að sjúkraskráum þarf leyfi viðkomandi lækningaforstjóra og einnig formlegt leyfi Persónuverndar. Lyfjastofnun veitir leyfi fyrir íhlutandi lyfjarannsókn. Ef nota á gögn úr lífsýnasafni þarf leyfi frá stjórn viðkomandi lífsýnasafns.

Þakkarorð

Við þökkum þeim sem hafa liðsinnt okkur við öflun upplýsinga fyrir þessa ritgerð en það eru sérstaklega þeir sem hafa umsjón með viðkomandi gagnasöfnum.

Heimildir

1. Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. Third ed. John Wiley & Sons, Chichester 2000.
2. Yang Y, West-Strum D, editors. Understanding Pharmacoepidemiology. McGraw-Hill, New York 2011.
3. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Little Brown and Company, Boston/Toronto 1987.
4. Arrebola-Pascual I, Garcia-Lopez JA. Presence of pharmacoepidemiology in three bibliographic databases: Medline, IPA and SCI. Pharmacoepidem Dr S 2002; 11: 499-502.
5. Hernan MA. With great data comes great responsibility: publishing comparative effectiveness research in epidemiology. Epidemiology 2011; 22:290-1.
6. Hennessy S. Use of health care databases in pharmacoepidemiology. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 98: 311-3.
7. Öryggisstefna landlæknis. landlaeknir.is - ágúst 2011.
8. Ábyrgðaraðilar gagnasafna. Munnlegar heimildir.
9. Smith AJ, Tett SE. How do different age groups use benzodiazepines and antidepressants? Analysis of an Australian administrative database, 2003-6. Drugs Aging 2009; 26: 113-22.
10. Guðbjörnsson B, Thorsteinsson SB, Sigvaldason H, Einarsdóttir R, Johannsson M, Zoega H, et al. Rofecoxib, but not celecoxib, increases the risk of thromboembolic cardiovascular events in young adults-a nationwide registry-based study. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66: 619-25.
11. Landlæknisembættið. landlaeknir.is/ - ágúst 2011.
12. Krabbameinsskrá Íslands. krabbameinsskra.is - ágúst 2011.
13. Fæðingaskrá. landspitali.is/gagnasafn?branch=4810.5075 ágúst 2011.
14. Hjartavernd. hjarta.is/ - ágúst 2011.
15. Lyfjastofnun. lyfjastofnun.is/ - ágúst 2011.
16. Hagstofa Íslands. hagstofa.is/ - ágúst 2011.
17. Slysaskrá Vinnueftirlitsins. slysatolfraedi.ver.is/um.aspx - ágúst 2011.
18. Corrao G, Botteri E, Bagnardi V, Zambon A, Carobbio A, Falcone C, et al. Generating signals of drug-adverse effects from prescription databases and application to the risk of arrhythmia associated with antibacterials. Pharmacoepidem Dr S 2005; 14: 31-40.
19. Brinker A, Beitz J. Use of a spontaneous adverse drug events database for identification of unanticipated drug benefits. Clin Pharmacol Ther 2002; 71: 99-102.
20. Brandt-Christensen M, Kvist K, Nilsson FM, Andersen PK, Kessing LV. Treatment with antidepressants and lithium is associated with increased risk of treatment with antiparkinson drugs: a pharmacoepidemiological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 781-3.
21. Delaney JA, Opatry L, Brophy JM, Suissa S. Confounding in database pharmacoepidemiology studies. Epidemiology 2008; 19: 360-1.
22. Visindasiðanefnd. visindasidanefnd.is/ - ágúst 2011.
23. Persónuvernd. personuvernd.is/ - ágúst 2011.

ENGLISH SUMMARY

Research in pharmacoepidemiology in Iceland

Johannsson M, Haraldsdóttir S

Pharmacoepidemiology is a rapidly growing discipline that is useful in studies on effects and adverse effects of drugs. During past years and decades databases have been built in Iceland that are becoming powerful tools for this kind of research. The databases are, however only useful for pharmacoepidemiological research if they include personal identification and can be merged. The personal identification

should be without time limits because in many cases we are interested in what happened years or decades ago. The prescriptions database was started in 2002 and has dramatically changed the possibilities for pharmacoepidemiological studies in Iceland. The main aim of this review is to give an overview of the existing databases in Iceland and to encourage research in this important field.

Key words: pharmacoepidemiology, research, databases, drugs.

Correspondence: Magnús Johannsson, magjoh@hi.is

¹Department of Pharmacology and Toxicology, University of Iceland, ²Directorate of Health

Styrkir til rannsókna vegna eyrnasuðs (tinnitus)

Liljusjóðurinn, rannsóknar- og styrktarsjóður Lilju Guðrúnar Hannesdóttur

Tilgangur sjóðsins er að styrkja rannsóknir á eyrnasuði. Tilgangur rannsókna skal vera sá að afla allrar vitneskju sem hægt er til að komast að ástæðum þess að fólk þjáist af eyrnasuði.

Umsóknarfrestur er til 23. apríl 2012.

Úthlutað verður úr sjóðnum á afmælisdegi Lilju Guðrúnar, 24. maí.
Umsóknareyðublið má nálgast á heimasíðu sjóðsins liljusjodurinn.is eða hjá undirrituðum.

Hannes Petersen, dósent – hpet@landspitali.is
Ingibjörg Hinriksdóttir – ingibjorg@hti.is