

The prescription drug history in pharmacoepidemiology

Citation for published version (APA):

Petri, J. L. (1992). *The prescription drug history in pharmacoepidemiology*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/1992

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

New drugs are registered for use in the general population after an elaborate process of development, toxicological studies, and randomized controlled trials. New knowledge about wanted and unwanted effects is also gained after the introduction of a drug for use in the general population. Pharmacoepidemiology is the study of characteristics of groups of recipients of specific drugs and of the effects of drugs in large populations.

Chapter 1 describes the structure of this thesis. Studies were done on different subjects, common for these studies is the analysis of drug histories of relatively large numbers of persons.

Chapter 2 provides an overview of the types of studies in pharmacoepidemiology. A description is given of the various approaches in relation to the type and frequency of the problems to be studied. The many interpretation problems in observational studies on drug effects are reviewed. Whereas the availability of large databases with health-related information is now changing the field of pharmacoepidemiology, it is concluded that many of the interpretational problems will remain or may even worsen.

One of the issues is the quality of the data on drug exposure in pharmacoepidemiological studies. Our work centers on methods for ascertaining drug use and on methods to interpret drug histories of large groups of patients.

Chapter 3 describes the exposition data of our studies, Dutch pharmacy data, in relation to other types of information on drug dispense and drug use (questionnaires, pill counts, external monitoring, biological monitoring). The use of these pharmacy data for research purposes is described.

On account of insurance regulations, the majority of Dutch population have to choose one pharmacy from which all reimbursed drugs are to be obtained. Moreover, pharmacies in the Netherlands tend to be large and the majority keep patient drug histories on computer file. These circumstances make it possible to gather large numbers of complete or nearly-complete outpatient prescription drug histories from the general population. Patient anonymity is maintained as the histories leave the pharmacy with information on age and gender, but without name or address.

In *chapter 4* the approach of prescription sequence analysis is presented. This method is applied for drugs with a possible side-effect that could lead to a condition for which specific drug therapy is available. If such side-effects indeed occur with any appreciable incidence, they would be revealed by a characteristic sequence of prescriptions in patients' drug histories. The technique is to be used to assess the risk of certain drugs in situations where an urgent need arises to obtain information about the plausibility of reports of an adverse drug reaction.

An analysis was made of computerized drug histories of users of the anti-migraine/anti-vertigo drug flunarizine, after the publication of case-reports suggesting that the drug might cause mental depression and parkinsonism. We selected the drug histories from patients who had received both flunarizine and an anti-depressant drug at some time in the available history. The initiation (i.e. "start") of antidepressant therapy was considered as to be a marker of the occurrence of mental depression. The occurrence of these starts were compared in the periods before, during and long after the dispensing of flunarizine. In the largest of our two studies (*chapter 4b*) the incidence of antidepressant starts was slightly higher during flunarizine use than before or long after. Consequently, the possibility that flunarizine induces drug-treated mental depression cannot be excluded, although the association found could be explained by alternative mechanisms.

An additional finding was that a remarkably large proportion of the recipients of flunarizine had received an antidepressant drug at some time during the available drug history. Therefore, it appears that flunarizine is prescribed to a group of patients for whom antidepressant drugs are frequently prescribed, presumably indicative of an

unusual prevalence of depression or depression-like symptoms in these patients. This kind of knowledge on the background of drug-treated persons should be relevant for other types of studies which try to distinguish a drug effect from a condition already present in the persons studied.

Chapter 5 describes an analysis of patients' drug histories that include inhaled steroids and topical oral anticandida medication. The use of inhaled steroids (A) can induce oral candidiasis, and we considered the dispensing of topical oral anticandida medication (B) to be a marker of oral candidiasis. Thus, A can cause oral candidiasis, while B is a therapy for this condition. The approach of prescription sequence analysis of chapter 4 was used here, with modifications. In this analysis a positive association, though not a strong one, was found between exposure to inhaled steroids and start of anticandida drugs.

In *chapter 6* the concept of channeling is presented. This phenomenon occurs when drugs with similar therapeutic indications are prescribed to groups of patients with a different health status or prognostic characteristics. Time of introduction or specific marketing claims may result in channeling of a new drug to a group of patients different from the users of pharmacologically related drugs. A late-entry drug is more likely to be given to patients who have not responded satisfactorily to therapy with an established, early-entry drug. The claim that a drug causes few side-effects may lead to selective prescribing to patients with pre-existing morbidity. Consequently, more problems may be observed in a group of patients that is treated with a drug that should cause few problems. If channeling is not recognized, confounding by indication may be introduced in observational studies on drug effects.

Chapter 7 describes how three asthma drugs in one pharmacologic class, the beta-2 agonist class, are channeled to patients with a different severity of asthma, as expressed by concomitant medication. The drug histories of recipients of the inhalational beta-2 agonists salbutamol, fenoterol and terbutaline were compared for markers of severe or difficult-to-treat asthma, diabetes and cardiovascular conditions. We considered the use of systemic corticosteroids by asthmatics to be such a marker of severe or difficult-to-treat asthma. In a database covering the medication of 121,000 persons the drug histories of recipients of one of the three inhalational beta-2 agonists were retrieved and analyzed. We found 2-2.5 times more co-medication with systemic steroid drugs in the group of recipients of fenoterol than in the recipients of salbutamol. Terbutaline recipients were intermediate. Also, the proportion with one or more other asthma drugs was highest among fenoterol recipients and lowest among salbutamol recipients; terbutaline was again intermediate in this respect. Therefore, it appears that Dutch physicians prescribe terbutaline and fenoterol to patients with more severe forms of asthma than salbutamol.

In *Chapter 8* a study on the channeling of antidepressant drugs is presented. The labelling of most of these drugs set various restrictions with respect to prescribing to patients with cardiovascular co-morbidity; for some of the antidepressants no such restrictions are given. Our question was whether these differences in labelling were reflected in selective prescription of certain antidepressants to persons with cardiovascular conditions.

The primary data were extracted from a drug database covering a population of approximately 130,000 persons, of whom 1173 had received an antidepressant within a six month time frame. As a marker of cardiovascular disease we considered medication with one or more cardiovascular drugs. The recipients of the various antidepressant drugs differed considerably with respect to the dispensed medication for cardiovascular conditions. Relatively high in this respect were recipients of mianserin (36%) and

doxepin (35%); at the low end were fluoxetine (13%) and clomipramine (18%). However, the groups of recipients of the antidepressants varied considerably as to age and sex and after stratification for these two variables no significant residual differences remained with respect to cardiovascular co-medication. Apparently, channeling occurs with some drugs, but partly via the indirect way of age/sex differences of the recipients of antidepressants.

The results of the analysis show that the antidepressants that are specifically suited for persons with pre-existing cardiovascular conditions are not all used to the same extent by these patients. It is discussed how time of introduction and marketing activities may have had a role in these differences.

The work presented in *chapter 9* was inspired by literature reports on a problem of unintended cessation of medication in patients who are admitted to hospital. In view of this, we studied the continuity of medication of a group of patients admitted to a Dutch hospital. Outpatient drug histories from the only pharmacy in one of the towns in the hospital's catchment area were matched to records of drugs dispensed to patients during their stay in the near-by hospital. The hospital and community pharmacy records of 205 patients were reviewed with the help of an expert panel. The discrepancies were classified by this panel as to their potential seriousness. When we found what appeared to be serious discrepancies, we consulted the patient's medical record to ascertain, from the subsequent course of events, whether the stopping of medication had been inadvertent or purposeful. The panel judged 68 'stops', involving 41 patients, as potentially hazardous if done accidentally. Examination of the medical records led to the conclusion that 15 inadvertent drug discontinuations of a more serious nature occurred, involving 12 patients.

The results are not necessarily representative of the overall Dutch situation, but they indicate that there are errors that can be reduced. Improvement is suggested by transmission of computerized data from the community pharmacy to the hospital whenever a patient is admitted.

Chapter 10 describes a study on the validity of information from a patient questionnaire on chronic use of drugs. This questionnaire was used in a large-scale prospective cohort study on diet, other lifestyle factors (such as long-term drug use) and the incidence of cancer. The validity of the information on drug use was investigated by comparing the questionnaire data with pharmacy records on dispensed drugs. The validation study was conducted in a municipality served by one pharmacy for the persons who had returned the questionnaire.

All drugs mentioned in the questionnaire to be used at the moment of the baseline measurement were traceable in the pharmacy record. Since there were no errors of commission, i.e. drugs mentioned but not dispensed in the pharmacy, the analyses were focussed on errors of omission, drugs dispensed but not mentioned in the questionnaire. Of the 207 cohort members 69 chronically received drugs at the time of the baseline measurement. On average, these participants received 1.9 drugs for at least 6 months. Overall, 68.8% of current long-term use was correctly reported. Drugs chronically dispensed but whose use ceased before the baseline measurement were reported less adequately.

In conclusion, the open-ended question on drug use had a high specificity but a rather low sensitivity, i.e. the absence of false positive answers is accompanied by defaults in the reporting of drugs that were dispensed to the cohort members. Relevant for other studies in pharmacoepidemiology is the high reliability of pharmacy data when a history of the drugs received by individuals is required.

The *epilogue* gives an overview of the work presented in this thesis and some of its implications. The opportunities for future studies are discussed, especially for the field of record linkage. It is concluded that the prescription drug history has a value in research both as a separate source of information and in combination with other health-related data. The value of longer drug histories, as could be built up in pharmacies or by insurers, is emphasized for surveys of changes of pharmacotherapeutic practices and for studies on long-term effects of drugs.

Reliable prescription drug histories are a cornerstone of pharmacoepidemiology. Practices in Dutch health care and regulations of insurers have stimulated the adherence of patients to one pharmacy, analogous to the adoption by patients of a general practitioner and a dentist. This linkage of individual patients to individual professionals in health care has advantages both for patient care and for research purposes; for these reasons its continued existence is advocated.

SAMENVATTING

De toelating van nieuwe geneesmiddelen gebeurt na een uitgebreid proces van ontwikkeling, toxicologische studies en een zg. klinische trial. Nieuwe kennis over gewenste en ongewenste werkingen wordt vaak ook nog verkregen na introductie van een middel voor gebruik in de algemene bevolking. Farmaco-epidemiologie is de studie van kenmerken van gebruikers van geneesmiddelen en van de effecten van deze middelen in de bevolking.

Hoofdstuk 1 beschrijft de opzet van het proefschrift. Studies over verschillende onderwerpen worden gepresenteerd in dit proefschrift, gemeenschappelijk is de analyse van medicatiegeschiedenissen van een relatief groot aantal mensen.

Hoofdstuk 2 is een algemene inleiding over onderzoek op het terrein van de farmaco-epidemiologie. Verschillende benaderingen worden beschreven, in relatie met het type en de frequentie van het te onderzoeken probleem. De vele interpretatieproblemen bij observationeel onderzoek naar effecten van geneesmiddelen komen aan de orde. De toenemende beschikbaarheid van grote geautomatiseerde databestanden heeft de mogelijkheden voor populatiegericht onderzoek naar effecten van geneesmiddelen vergroot; wel is het zo dat veel interpretatieproblemen zullen blijven of zelfs kunnen toenemen.

Het is belangrijk in farmaco-epidemiologisch onderzoek dat gegevens met betrekking tot het gebruik van geneesmiddelen volledig zijn. Centraal in ons werk staat de methodiek van het verzamelen en interpreteren van medicatiegeschiedenissen van grote groepen patiënten.

Hoofdstuk 3 beschrijft het voor ons onderzoek gebruikte materiaal, gegevens zoals bewaard in apotheken met een geautomatiseerd databeheer, in vergelijking met andere types informatie over gebruik van geneesmiddelen: patiënt-vragenlijsten, tellingen van niet gebruikte medicatie, externe monitoring en biologische monitoring. De toepassing van de apotheekgegevens voor onderzoek wordt beschreven.

Als gevolg van regels van de ziekenfondsen moet een meerderheid van de bevolking in Nederland een vaste apotheek uitkiezen. Verder is het zo dat de apotheken in Nederland relatief groot zijn en meestal de medicatiegeschiedenis van patiënten in een computerbestand bewaren. Door deze omstandigheden is het mogelijk grote aantallen bijna volledige of volledige medicatiegeschiedenissen te verzamelen. De anonimiteit van patiënten wordt beschermd doordat de medicatiegeschiedenissen de apotheek verlaten met informatie over leeftijd en sekse, maar zonder naam of adres van de patiënt.

Hoofdstuk 4 geeft een beschrijving van de benadering van prescriptie-sequentie analyse. Deze methode is toe te passen voor bijwerkingen van geneesmiddelen die leiden tot een toestand waarvoor specifieke medicamenteuze therapie beschikbaar is. Als een dergelijke bijwerking optreedt moet dit zijn weerslag hebben in de medicatiegeschiedenis van patiënten. De benadering is bedoeld om, als casuïstische meldingen daartoe aanleiding geven, op korte termijn het mogelijke risico van een middel te onderzoeken. Naar aanleiding van meldingen over depressie en parkinsonisme na gebruik van flunarizine, een middel voorgeschreven bij migraine en duizeligheid, analyseerden we medicatiegeschiedenissen van ontvangers van dit middel. Uit geautomatiseerde apotheekbestanden selecteerden we de medicatiegeschiedenissen van personen die zowel flunarizine als een antidepressivum hadden ontvangen. De eerste aflevering (d.i. de "start") van een periode van therapie met een antidepressivum is beschouwd als indicatie van het optreden van medicamenteus behandelde depressie. Het optreden van deze starts is vergeleken in de periodes voor, tijdens, en lang na het afleveren van flunarizine. In de analyse die de meeste gegevens omvatte (hoofdstuk 4b) was de incidentie van starts van therapie met antidepressiva tijdens gebruik van flunarizine enigszins hoger dan in de periodes voor of lang na gebruik van flunarizine.

Op grond van dit resultaat kan niet worden uitgesloten dat gebruik van flunarizine medicamenteus behandelde depressie induceert, al is de associatie met andere mechanismen te verklaren.

Een ander resultaat van dit onderzoek was dat een opmerkelijk groot deel van de ontvangers van flunarizine in de periode die bestreken werd door de medicatie-geschiedenissen ook ooit een antidepressivum had ontvangen. Kennelijk wordt flunarizine voorgeschreven aan een groep patiënten met een grote consumptie van antidepressiva, wat suggereert dat depressie of depressie-achtige verschijnselen in deze groep patiënten op ruime schaal voorkomt. Dit soort kennis over de achtergrond van personen lijkt relevant voor vele soorten onderzoek waarbij een effect van een geneesmiddel onderscheiden moet worden van een al bestaande toestand bij patiënten.

Hoofdstuk 5 beschrijft een analyse van patiënt-medicatiegeschiedenissen die afleveringen omvatten van inhalatiesteroiden en medicatie tegen candida-infecties in de mond. Het gebruik van inhalatiesteroiden (A) kan orale candida-infecties (B) induceren. We beschouwden een aflevering van lokale orale candidamedicatie als indicatie van het optreden van een candida-infectie in de mond. Met andere woorden, A kan de lokale candida-infectie veroorzaken, B is de therapie ertegen.

De in hoofdstuk 4 voorgestelde methode van prescriptie-sequentie analyse is met enkele modificaties hier toegepast. In deze analyse is een positief, hoewel niet sterk, verband gevonden tussen het gebruik van inhalatiesteroiden en de start van medicatie met een anti-candidamiddel.

In *hoofdstuk 6* wordt het concept "channeling" (leiden, sturen) geïntroduceerd. Dit verschijnsel treedt op als geneesmiddelen met eenzelfde therapeutische indicatie worden voorgeschreven aan groepen patiënten die verschillen wat betreft gezondheid of prognostische eigenschappen. Het tijdstip van introductie of specifieke promotionele activiteiten van de fabrikant kunnen resulteren in channeling van een nieuw middel naar een groep patiënten die verschilt van de gebruikers van farmacologisch verwante middelen. Een later geïntroduceerd middel zal met name ook worden voorgeschreven aan mensen waarbij therapie met een ouder, gevestigd middel geen succes was. Een bewering dat een middel weinig bijwerkingen heeft kan leiden tot het selectief voorschrijven ervan aan patiënten met veel morbiditeit in de voorgeschiedenis. Als gevolg hiervan kunnen meer problemen worden gezien in de groep patiënten die wordt behandeld met een middel dat juist weinig problemen zou moeten veroorzaken. Als channeling niet wordt onderkend kan vertekening van de resultaten optreden in observationeel onderzoek naar effecten van geneesmiddelen.

Hoofdstuk 7 laat zien dat drie farmacologisch verwante astmamiddelen worden voorgeschreven aan groepen patiënten met een verschillende graad van ernst van astma, zoals deze tot uiting komt in comedicatie. De medicatiegeschiedenissen van ontvangers van te inhaleren vormen van salbutamol, fenoterol en terbutaline zijn vergeleken wat betreft indicaties voor de aanwezigheid van ernstige of moeilijk te behandelen astma, diabetes en cardiovasculaire aandoeningen. We beschouwden het gebruik van systemische glucocorticosteroiden als zo'n indicatie voor de aanwezigheid van ernstige of moeilijk te behandelen astma. In een databestand dat de medicatie van 121.000 personen omvatte, zijn de medicatiegeschiedenissen van de ontvangers van salbutamol, fenoterol en terbutaline geselecteerd en geanalyseerd. Bij de groep ontvangers van fenoterol vonden we, in vergelijking met de ontvangers van salbutamol, 2-2,5 maal vaker comedicatie met systemische steroïden. Ontvangers van terbutaline hadden wat dit betreft een tussenpositie. Ook het aantal patiënten met één of meer andere astmamiddelen was het hoogst voor fenoterol en het laagst voor salbutamol. Terbutaline had hier weer een tussenpositie. Concluderend lijkt het erop dat artsen in

Nederland fenoterol en terbutaline, in vergelijking met salbutamol, aan patiënten met meer ernstige vormen van astma voorschrijven.

In *hoofdstuk 8* wordt een onderzoek naar channeling van antidepressiva gepresenteerd. De bijsluiter van de meeste middelen in deze groep stelt beperkingen ten aanzien van de toepassing bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening; bij enkele antidepressiva was er geen sprake van een contra-indicatie op dit terrein. Onze vraag was of deze verschillen in de bijsluiter samenhangen met de mate waarin de verschillende antidepressiva worden voorgeschreven aan patiënten met een cardiovasculaire aandoening.

De gegevens waren afkomstig uit een medicatie-databestand dat een bevolking van 130.000 mensen bestrijkt; 1173 personen hadden in een tijdspanne van zes maanden een antidepressivum ontvangen. Afgifte van één of meer cardiovasculaire middelen is beschouwd als indicatie voor de aanwezigheid van een cardiovasculaire aandoening. De groepen ontvangers van diverse antidepressiva verschilden sterk wat betreft de mate van comediatie in verband met cardiovasculaire aandoeningen. Deze medicatie was afgeleverd aan een relatief groot deel van de groep ontvangers van mianserine (36%) en doxepine (35%); relatief klein was dit aandeel bij de ontvangers van fluoxetine (13%) en clomipramine (18%). Er moet worden opgemerkt dat de groepen ontvangers van de diverse antidepressiva sterk verschilden wat betreft de verdeling van leeftijd en sekse, en na stratificering voor deze variabelen waren er geen residuele significante verschillen wat betreft cardiovasculaire comediatie. Er was bij enkele middelen sprake van channeling, maar kennelijk gedeeltelijk indirect, via verschillen in leeftijd en sekse van de ontvangers van de antidepressiva.

De analyse laat zien dat antidepressiva die geschikt zijn voor patiënten met een aanwezige cardiovasculaire aandoening toch niet relatief vaak worden voorgeschreven aan deze groep patiënten. Besproken wordt hoe het tijdstip van introductie en promotionele activiteiten van de fabrikant een rol kunnen hebben bij het ontstaan van de gevonden verschillen.

Hoofdstuk 9 beschrijft een onderzoek dat gedaan is naar aanleiding van publicaties over onbedoeld stoppen van het gebruik van geneesmiddelen bij opname in het ziekenhuis. In dit kader onderzochten we de continuïteit van medicatie bij een groep in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Medicatiegeschiedenissen afkomstig van de enige apotheek in een dorp in het verzorgingsgebied van het ziekenhuis werden vergeleken met gegevens over tijdens het ziekenhuisverblijf afgeleverde medicatie. De gegevens van de openbare en de ziekenhuisapotheek werden voor 205 patiënten vergeleken door een panel van deskundigen op het terrein van farmacotherapie. Discrepanties werden door het panel ingedeeld op grond van de potentiële mate van ernst. Als de discrepanties ernstig leken gingen we in medisch dossier na of de medicatie bij de opname bewust was afgebroken. Het panel beoordeelde 68 "stops", die 41 patiënten betroffen, als potentieel riskant als deze stops het gevolg zouden zijn van een vergissing. Bestudering van de medische dossiers leidde tot de conclusie dat 15 afbrekingen niet bedoeld waren; hierbij waren 12 patiënten betrokken.

Deze bevindingen zijn niet noodzakelijkerwijs representatief voor de gang van zaken bij opname in het ziekenhuis in het algemeen, wel is er de suggestie dat er vermijdbare fouten worden gemaakt. Overdracht van gegevens van de openbare apotheek naar het ziekenhuis langs elektronische weg wordt gesuggereerd om de anamnese bij opname van patiënten te ondersteunen.

Hoofdstuk 10 beschrijft een onderzoek naar de kwaliteit van informatie verkregen met een schriftelijke vraag over chronisch gebruik van geneesmiddelen. De vraag was onderdeel van een vragenlijst die gebruikt is in het kader van een groot prospectief

onderzoek naar de invloed van voedingsgewoonten en andere met leefstijl samenhangende factoren (zoals chronisch gebruik van geneesmiddelen) op het optreden van kanker. De betrouwbaarheid van de informatie over geneesmiddelgebruik uit de vragenlijst werd onderzocht door de gegevens van de vragenlijst te vergelijken met in de apotheek bewaarde informatie over afgeleverde medicatie. De vergelijking werd uitgevoerd in een gemeente met één apotheek voor personen die de vragenlijst ingevuld hadden teruggestuurd.

Alle geneesmiddelen waarvan in de vragenlijst was opgevoerd dat ze werden gebruikt op het moment van de enquête waren ook geregistreerd in het historisch bestand van de apotheek. Omdat er in de vragenlijsten geen middelen waren opgevoerd die niet waren afgeleverd in de apotheek, hebben we het apotheekbestand als referentie beschouwd en geanalyseerd hoe volledig er was geantwoord op de vraag naar chronisch gebruikte geneesmiddelen. Van de 207 leden van het cohort ontvingen er 69 chronisch medicatie toen de enquête werd uitgevoerd. Gemiddeld ontvingen deze 69 personen 1,9 middelen op chronische basis, d.i. gedurende een periode van minstens zes maanden. Van deze afgeleverde middelen is 68,8 % (88 van 128) in de antwoorden van de vragenlijst terug te vinden. De middelen die wel op chronische basis waren afgeleverd, maar waarbij dit was opgehouden ruim voor de enquête, werden relatief minder frequent opgevoerd in de vragenlijst.

De conclusie was dat de open vraag over gebruik van geneesmiddelen een hoge specificiteit maar een lage sensitiviteit had, d.w.z. de afwezigheid van fout-positieve antwoorden ging samen met lacunes in het opgeven van de middelen die waren afgeleverd aan de leden van het cohort. Belangrijk in verband met onderzoek op het terrein van de farmaco-epidemiologie is hier de hoge betrouwbaarheid van de individuele medicatiegeschiedenis zoals deze in de apotheek wordt bewaard.

In de *epiloog* komen de methoden en enkele implicaties van de resultaten van het werk voor dit proefschrift aan de orde. Benaderingen voor nieuw onderzoek worden besproken, met name het koppelen van verschillende informatiebestanden in de gezondheidszorg, de zg. record linkage. De conclusie is dat patiënt-medicatiegeschiedenissen informatieve waarde hebben in geïsoleerde vorm en in combinatie met andere gezondheidsgebonden gegevens. In apotheken en bij verzekeraars zijn in principe langere medicatiegeschiedenissen op te bouwen, deze hebben waarde in het kader van de bestudering van veranderend therapiebeleid en voor onderzoek naar lange-termijn effecten van geneesmiddelen.

Betrouwbare medicatiegeschiedenissen zijn een hoeksteen van de farmaco-epidemiologie. De ziekenfondsen, en de gezondheidszorg in het algemeen in Nederland, hebben bevorderd dat patiënten één apotheek bezoeken, analoog aan de inschrijving bij een huisarts en een tandarts. Deze verbinding tussen individuele patiënten en individuele hulpverleners in de gezondheidszorg heeft voordelen in het kader van de zorg en ook voor onderzoek; het blijven bestaan van deze verbinding wordt bepleit.