

Und soodustavate ravimite kliiniline farmakoloogia ja kasutamise suundumused Eestis

Katrin Sonn^{1,2}, Ott Laius^{3,4}, Alar Irs^{3,5,6}

Enamik und soodustavaid ravimeid võimendab aju une-ärkvelolekustüsteemi und soodustavate keskuste funktsiooni. Eestis kasutatakse uinutina valdavalt bensodiasepiine ning nn Z-ravimeid (zopiklooni ja zolpideemi), mis toimivad GABA-A (gamma-aminovõihape A) retseptori kaudu. Soodsama kõrvaltoimete profiiliga uinutite hulka kuuluvad melatoniin ja selle sünteetilised analoogid. Uudse toimemehhanismiga uinutite näiteks on oreksiiniretseptori antagonistid, mis ei ole Eestis praegu kättesaadavad.

Unehäirega patsiendi esmasel käsitluses on oluline selgitada välja unehäire iseloom, nõustada unehügieeni suhtes ning teha kindlaks võimalikud kaasuvad terviseprobleemid. Uinuti vajadust peab iga patsiendi puhul põhjalikult kaaluma, arvestades uinutite märkimisväärseid koos- ja kõrvaltoimeid, patsiendi vanust ja kaasuvaid haigusi. Artiklis on toodud uinutite ja anksiolüütikumide kasutamise ning väljakirjutamise praktika suundumused Eestis viimastel aastatel.

Uinutid ehk hüpnootikumid kuuluvad tänapäeval enim kasutatavate ravimite hulka. Ühest küljest on see insomniat ja teiste unehäirete parema diagnoosimise tulemus, teisalt on unehäiretest saanud moehaigus. Küllaldase une tähtsust, unehäirete ohtlikkust ja nende ravivõimalusi kajastatakse meedias laialdaselt ning sageli vastutustundetult, tekitades nii arstis kui ka patsiendis mulje, et mis tahes uneprobleem vajab medikamentoose ravi. Tegelikult peaks uinuti vajadust iga patsiendi puhul hindama väga kriitiliselt ning unehäire käsitluses võiks esikohal olla mittefarmakoloogilised meetmed (unehügieen, kognitiiv-käitumisteraapia, mis aitab seada ravile realistlikud eesmärgid,

piirata voodis veedetud aega, tegeleda patsiendi unetusega seotud uskumustega jm) (1).

Uinutite liig- ja väärarvitamine ei ole pelgalt praeguse stressirohke ajastu häda. Sedatiiv-hüpnootilisi aineid on eri kujul kasutatud aastatuhandeid. Ülemöödunud sajandi Euroopa populaarsemate hüpnootiliste ainete hulka kuulusid näiteks oopium, *laudanum* (vee või veiniga segatud oopiumitinktuur), kloraalhüdraat ja bromiidid. XX sajandil tulid nende asemel uinutitena kasutusele esmalt antihistamiinsed ravimid, seejärel barbituraadid ja bensodiasepiinid (2).

Juhuslikustatud kliinilisi uurimusi, kus oleks võrreldud erinevate uinutite hüpnootilist toimet, on väga vähe. Raviotsuste tegemisel lähtub enamik arste patsiendi peamisest kaebusest, s.o unekaebusest. Primaarne insomniat, mille diagnoosikriteeriumiks RHK-10 järgi on unehäire esinemine vähemalt kolmel ööl nädalas vähemalt ühe kuu jooksul, on kõige levinum unehäire. Unehäire on subjektiivne kaebus uinumisraskuse, une säilitamise

probleemi, liigvarase ärkamise või ebarahuldava unekvaliteedi suhtes. Paljudel juhtudel on insomniat isemööduv ja vajab minimaalselt, kui üldse, medikamentooseid sekkumisi.

Oluliseks unehäirete predispooneerivaks teguriks on vanem iga. Vanemas eas toimub unetsükli suhteline fragmenteerumine ning väheneb nii sügava (IV faasi une) kui ka REM-une (unenägudega seotud unetsükli osa, mille osakaal une kestel korreleerub unekvaliteediga) osakaal. See on osaliselt seostatav vananemisega kaasneva melatoniini sekretsiooni füsioloogilise vähenemisega (3). Unehäiret, mis esineb mingi teise haiguse (nt Parkinsoni tõbi, depressioon) kontekstis, on korrektne nimetada komorbiidseks (mitte sekundaarseks) insomniaks.

Eestis on unehäirete ravimisel tekkinud olukord, kus erinevate uinutite kättesaadavus on parem kui kunagi varem, samas puudub unehäirete üldaktsepteeritud ravijuhend. Ravi kvaliteedi seisukohalt ei ole optimaalne, kui piirdutakse uinutiretsepti väljastamisega, süvenemata patsiendi kaasuvatesse haigustesse ja informeerimata patsiendi ravi optimaalsest kestusest ning ravimi kõrval- ja koostoimetest. Unehäirete medikamentoose ravi põhitõeks peaks olema „vähem on parem“ ning tõdemus, et mida enam on patsiendil kaasuvaid haigusi, seda ettevaatlikum peab uinutite määramisel olema. Samuti tuleks uinuti vajadust aja jooksul korduvalt hinnata.

UND SOODUSTAVATE AINETE KLIINILINE FARMAKOLOOGIA

Idealse uinuti (mida kahjuks ei eksisteeri) tähtsamateks farma-

¹ TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituut,

² Tartu Ülikooli Kliinikumi närvikliinik,

³ Ravimiamet,

⁴ TÜ traumatoloogia ja ortopeedia kliinik,

⁵ TÜ kardioloogia kliinik,

⁶ TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool

Kirjavahetajaautor:

Katrin Sonn

katrin.sonn@ut.ee

Võtmesõnad:

uinutid, unehäired, farmakoteraapia, farmakoepidemioloogia

kokineetilisteks parameetriteks oleks esiteks toime kiire algus, mis lühendab une latentsiaega; teiseks toime optimaalne kestus, et tagada küllaldaselt pikk uni ning vältida päevaseid residuaal- ehk järelnähte (4). Ideaalsel uinutil ei tohiks olla koostoimeid kesknärvisüsteemi (KNS) teiste depressantidega. Farmakodünaamilisest aspektist ei tohiks uinuti põhjustada sõltuvust, amneesiat, parasomniaid (kompleksset uneaegset käitumist järgneva amneesiaga).

Inimese une-ärkveloleku tsüklit juhtivateks ajustruktuurideks on peamiselt hüpotalamuse lateraalosa, retikulaarformatsioon ja käbikaha. Enamik uinuteid võimendab und soodustavate aju närvivõrgustike ja mediaatorsüsteemide toimet. Selle parimaks näiteks on bensodiasepiinid ja nn Z-ravimid (mittebensodiasepiinsed bensodiasepiinireseptori agonistid), mis on gamma-aminovõihappe (GABA) A retseptori allosteerilisteks modulaatoriteks, võimendades GABA toimet ja pidurdades närvirakkude aktiivsust. GABA-A retseptor on väga paljude KNSi depressantide, sh barbituraatide, anesteetikumide, alkoholi põhiline sihtmärk. Selle retseptori alaühikuline koostis on ajuregiooniti erinev. Bensodiasepiinide ja Z-ravimite toime erinevus seisnebki erinevas spetsiifilisuses seondumisel GABA-A retseptori alfa-alaühikute isovormidega (4).

Kõigi bensodiasepiinide toimed on kvalitatiivselt samad – sedatiiv-hüpnootiline ja trankviliseeriv toime, anterograadne amnesia, skeletilihaseid lõõgastav ja antikonvulsivne toime. Farmakokineetilised omadused (ravimi poolväärtusaeg ($T_{1/2}$), maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg (T_{max}) ning aktiivsete metaboliitide teke) määravad konkreetse bensodiasepiini toimespektri, kõrvaltoimete profiili ning sõltuvust tekitava potentsiaali (2). Kui üldse kasutada bensodiasepiine uinutina, siis on mõistlik valida võimalikult lühikese poolväärtusajaga ravimeid,

millel aktiivseid metaboliite ei teki. Enamik bensodiasepiine, olgugi et võrreldes barbituraatidega on nad oluliselt ohutumad, ei sobi unehäirete raviks, kuna tekitavad tõsiseid järelnähte nagu päevane unisus, tasakaaluhäired ja kognitiivse funktsiooni halvenemine. Kõrvaltoimete suhtes on enam tundlikud eakad patsiendid, kellel eliminatsiooni aegluse tõttu võivad bensodiasepiinide residuaalnähud olla eriti väljendunud. Seepärast ei saa bensodiasepiinide määramist üle 65aastastele patsientidele pidada heaks praktikaks (5).

Bensodiasepiinid põhjustavad ka väga tugeva füüsilise ja psüühilise sõltuvuse. Kui neid tarvitada koos alkoholi või mõne muu pärssiva ravimiga, siis võivad nad põhjustada higamiskeskuse eluohtriku supressiooni. Bensodiasepiinravi järsul katkestamisel ohustavad patsienti ärajäämanähud (tagasilöögiunetus, õudusunenäod, ärevus, krambid). Mida pikem on kasutatava bensodiasepiini poolväärtusaeg ja mida rohkem aktiivseid metaboliite, seda hiljem ärajäämanähud tekivad (nt nädala möödudes) ja seda vähem oskab patsient neid seostada ravi ärajätmisega. Patsient peab nähte unehäire või ärevuse taastekkeks ja peab vajalikuks alustada jälle ravi ning suletud ring jätkub.

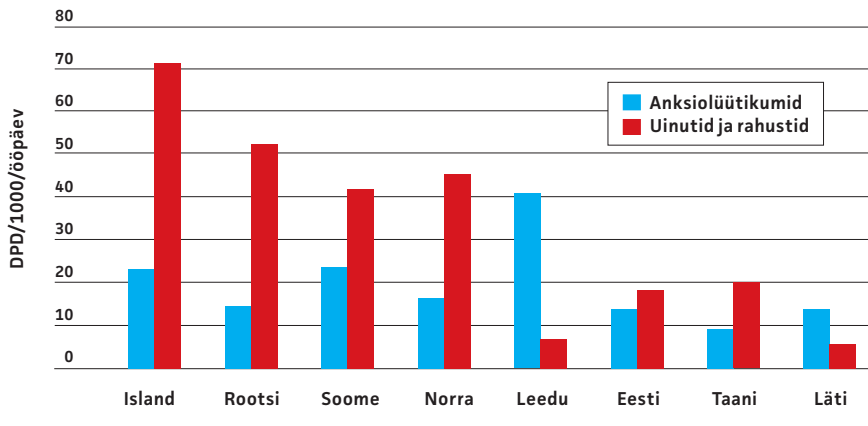
Z-ravimitel (zopikloon, zolpideem, zaleploon ja eszopikloon) ei ole muid toimeid peale hüpnootilise. Tegemist on suhteliselt lühikese poolväärtusajaga ravimitega, mis on leidnud kindla koha unehäirete ravis ja seda peamiselt bensodiasepiinidega võrreldes soodsama kõrvaltoimete profiili pärast. Samuti nagu bensodiasepiinid, tekitavad aga Z-ravimid kroonilisel kasutamisel sõltuvust ning ärajätmisel tagasilöögiunetust (6). Pikemaajaline unehäirete ravi (kuni 6 kuud) on näidustusena ainult eszopikloonil, mida Eestis registreeritud ei ole. Zolpideemi on seostatud enim uneaegse kompleksse käitumisega koos amneesiaga (parasomnia), mis on üksikutel juhtudel lõppenud isegi suitsiidiga.

Uinutina leiavad kasutust ka melatoniin ja selle sünteetilised analoogid. Melatoniin on nn pimedusehormoon, mis annab inimesele teada peatselt saabuvast uneaegast. Melatoniin lühendab une latentsiaega, langetab kehatemperatuuri ja pikendab une kestust. Melatoniini on peetud suhteliselt ohutuks uinutiks ning toimeainet prolungeeritult vabastava ravimivormina (melatoniini poolväärtusaeg on muidu alla 30 minuti) on see näidustatud unehäirete raviks eeskätt eakatel patsientidel. Hüpnootilise toimega melatoniini MT1 ja MT2 retseptorite sünteetiliste agonistide hulka kuuluvad ramelteon (ei ole Eestis registreeritud) ja agomelatiin, mille näidustuseks on depressioon (3). Melatoniini agonistide puhul ei ole täheldatud bensodiasepiinidele omast sõltuvust tekitavat potentsiaali. Agomelatiin on potentsiaalselt hepatotoksiline ühend, mistõttu tuleb agomelatiinravi korral regulaarselt jälgida maksanesüümide aktiivsust.

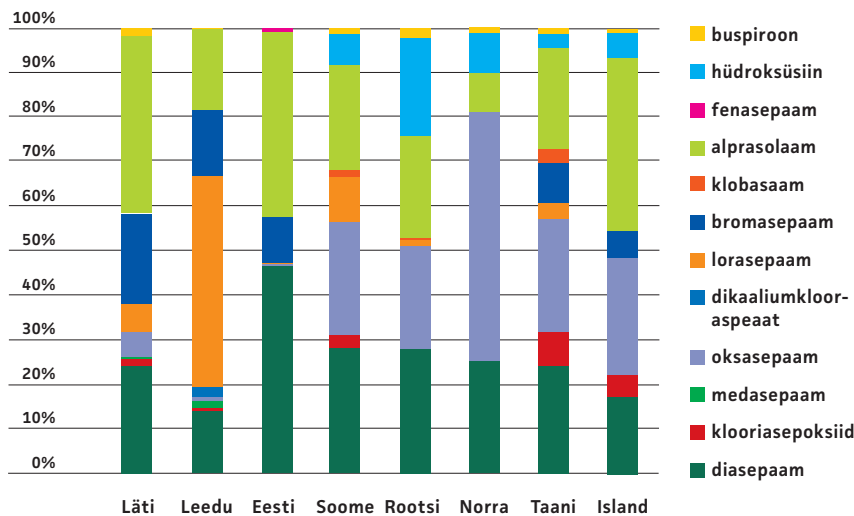
Uinutina kasutatakse praktikas veel hulka ravimeid, millel ametlik unehäirete ravi näidustus puudub. Nende hulka kuuluvad sedatiivse toimega antidepressandid, uuema põlvkonna antipsühhootikumid, antihistamiinikumid ja GABA analoogid. Nende suurimaks puuduseks on tõenduse vähesus kasu-riski soodsa suhte kohta unehäirete puhul.

Üheks uueks suunaks unehäirete ravis on oreksiini ja hüpokretiini retseptorite antagonistid (DORA, *dual orexin receptor antagonists*), mille esindaja suvoreksant registreeriti hiljuti USAs unehäire näidustusega. Oreksinergilised neuronid on spetsiifiline neuronite rühm hüpotalamuses, mille funktsiooniks inimesel on ärkveloleku ja ainevahetuse ning kehatemperatuuri regulatsioon. Oreksinergiliste neuronite häving infektsiooni, kasvaja vm tagajärjel põhjustab inimesel narkolepsiat. Seda sündroomi iseloomustab päevane unisus, hallutsinatsioonid, öise une häirimine

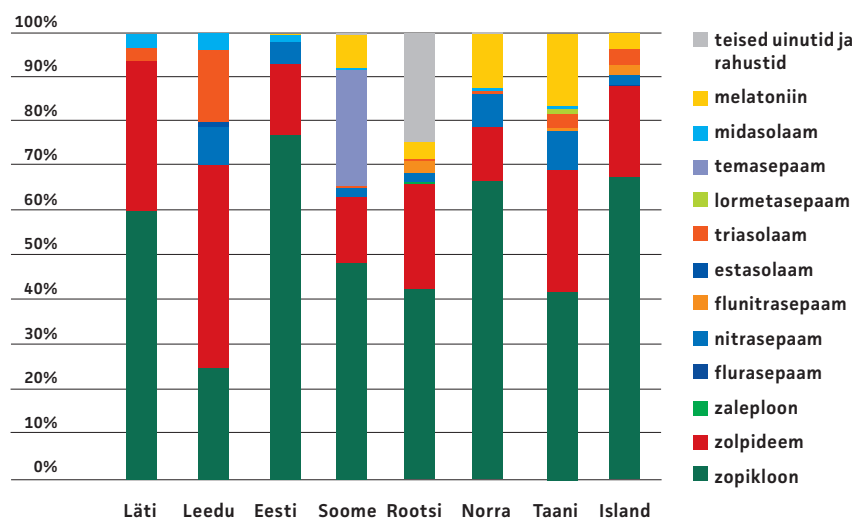
RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT



Joonis 1. Anksiolüütikumide ning uinutite ja rahustite summaarne kasutamine Eestis ja lähiriikides 2013. aastal.



Joonis 2. Erinevate toimeainete osakaal anksiolüütikumide kogukasutusest Eestis ja lähiriikides (2013).



Joonis 3. Erinevate toimeainete osakaal uinutite ja rahustite rühma ravimite kogukasutusest Eestis ja lähiriikides (2013).

ja perioodiline lihastoonuse kadu (katapleksia). Oreksiinireseptorite antagonistid on seega ärkvelolekut pärssivad ained, mille seni raske- maks kirjeldatud kõrvaltoimeks on narkolepsiataolise seisundi esilekutsumine (7).

UND SOODUSTAVATE AINETE KASUTAMINE EESTIS

Eesti Haigekassa andmetel väljastati 2014. aastal bensodiasepiini või nn Z-ravimi retsepte ligikaudu 139 000 inimesele, mis moodustab üle 10% kogu rahvastikust. Neid ravimeid saavate inimeste hulk suureneb: 2013. aastal oli see 135 000 ning veel aasta varem 131 000.

Üle 70% neist retseptidest kirjutati naistele ning üle 50% isikutest oli vanuses 55–79 aastat, sealjuures jaotus selles vanuserühmas retseptide hulk ühtlaselt. 74% retseptidest väljastasid perearstid ja 17% psühhiaatrid, teiste erialade arstid väljastasid neid retsepte oluliselt vähem – iga eriala puhul alla 2%. Kirjeldatud muster ei ole viimase kolme aasta jooksul oluliselt muutunud: veidi on kasvanud 85aastastele ja vanematele patsientidele kirjutatud retseptide osakaal (6,8% aastal 2012 ning 7,9% aastal 2014) ning mõnevõrra on suurenenud perearstide kirjutatud retseptide hulk (71,0% aastal 2012 ning 73,5% aastal 2014).

Üks patsient ostis 2014. aastal apteegist välja keskmiselt 3,7 retseptiga 5,5 pakendit bensodiasepiini või nendesarnaseid ravimeid. Veidi üle 30 000 retsepti puhul jäi ravim välja ostmata.

Toimeainetest kasutas kõige rohkem inimesi zopiklooni (üle 55 000 patsiendi), diasepaami kasutas 49 000 inimest ning alprasolaami 46 000. Kasutajate üldarvu silmas pidades tuleb arvestada, et üks inimene võis aasta jooksul kasutada ka mitut erineva toimeainega ravimit. Kui meestele kirjutatud retseptide koguhulgast moodustasid zopiklooni retseptid 39%, siis naistel 32%, selle võrra suurem oli naistele kirjutatud bensodiasepiini-

nide retseptide osakaal, mis oli 60% (meestel 53%).

Bensodiasepiini ning nendesarnaseid aineid kirjutati 2014. aastal välja 2717 erineva diagnoosikoodiga. Kõige enam retsepte (41%) kirjutati välja unehäirete koodidega G47 (unehäired) ja F51 (mitteorgaanilised unehäired). Teised sagedasemad diagnoosid olid depressioon ning ärevushäired. Küllaltki palju kasutati ka hüpertooniatõve diagnoosi, kokku ligi 20 000 retseptil.

Seega on bensodiasepiinide ning nendesarnaste ravimite kasutamine Eestis küllaltki laialdane ning vähemalt viimase kolme aasta jooksul ei ole selles olulist muutust märgata.

Pikemaajaliste suundumuste kirjeldamiseks ning rahvusvahelise võrdluse tarvis saab kasutada Ravimiameti andmeid, mis põhinevad ravimimüügi statistikal. Statistika aluseks on Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) nn anatoomilist-terapeutilis-keemiline (*Anatomical Therapeutic Chemical, ATC*) ravimite klassifikatsioon ning ravimikasutamise mahu kirjeldamiseks kasutatakse ühikut „defineeritud päevadoosi tuhande inimese kohta ööpäevas“, s.t ligikaudset isikute arvu tuhande inimese kohta, kes kirjeldatud ajaperioodil ravimit iga päev kasutada võisid.

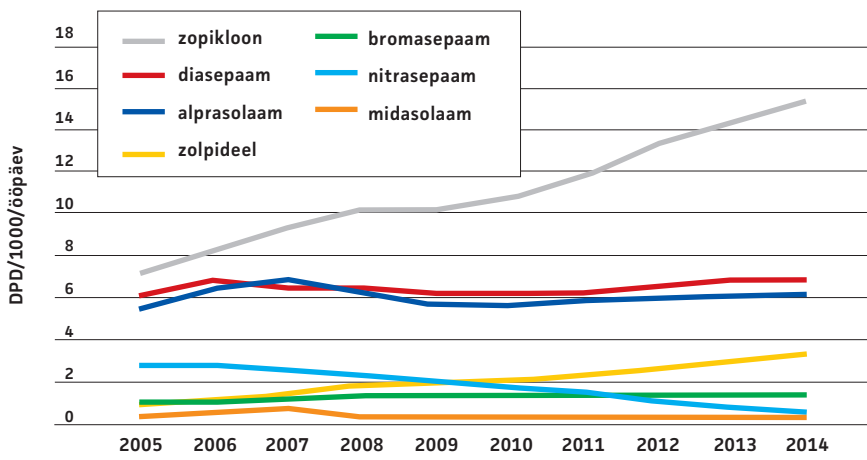
Võrdluses lähiriikidega (8–15) ei ole kõnealuste ravimite tarbimine Eestis silmatorkavalt sage (vt joonis 1), ravimite valikul esinevad sama regiooni riikide vahel olulised ja raskesti selgitatavad erinevused (vt joonis 2 ja 3).

ATC anksiolüütikumide rühma (vt tabel 1) klassifitseeritud ravimite kasutamine on Eestis olnud aastatel 2005 kuni 2014 peaaegu muutumatu: vastavalt 12,9 DPD/1000/ööpäev perioodi algul ning 14,7 selle lõpul, kõige sagedasem oli kasutamine 2007. aastal (14,8 DPD/1000/ööpäev).

Uinutite ja rahustite rühma ravimite tarbimine (vt tabel 1) on seevastu pea kahekordistunud, olles 11,7 DPD/1000/ööpäev aastal 2005 ning 19,7 aastal 2014. Siia rühma kuuluvate bensodiasepiiniderivaatide

Tabel 1. WHO rahvusvahelisi võrdlusi hõlbustav (mittekliiniline) anksiolüütikumide, uinutite ja rahustite klassifikatsioon

Anksiolüütikumid (N05B)	Uinutid ja rahustid (N05C)
Bensodiasepiini derivaadid	Bensodiasepiini derivaadid
diasepaam	nitrasepaam
kloordiasepoksiid	triasolaam
oksasepaam	temasepaam
dikaaliumkloorasepaat	midasolaam
lorasepaam	Bensodiasepiinisarnased ained
bromasepaam	zopikloon
klobasaam	zolpideem
alprasolaam	Melatoniinireseptori agonistid
fenasepaam	melatoniin
Difenüülmetaani derivaadid	Teised uinutid ja rahustid
hüdroksüsiin	palderjanijuur
Asaspirodekanediooni derivaadid	deksmedetomidin
buspiroon	



Joonis 4. Eestis enam levinud bensodiasepiiniderivaatide ja nendesarnaste ainete kasutamise suundumused 2005–2014.

- Primaarne mitteorgaaniline insomnia on kõige sagedamini esinev unehäire, mis enamikul juhtudel ei vaja medikamentooset ravi. Medikamentoosse ravi ideaalne kestus ei ületa 14 päeva. Selle aja möödudes tuleb uinuti vajadust ning kasu-kahju suhet uuesti hinnata. Uinutina tuleks bensodiasepiinidele eelistada Z-ravimeid (zolpideem, zopikloon) minimaalses toimivas annuses.
- Barbituraadid ei ole tänapäeval uinutina näidustatud.
- Bensodiasepiinid on vastunäidustatud rasedatel, obstruktiivse uneapnoe, tsentraalse hüpoventilatsiooni sündroomi ning hiljutise peatrauma korral ja juhul, kui patsient tarvitab juba KNSi depressante (nt barbituraate epilepsia näidustusel).
- Üle 65aastastel patsientidel on bensodiasepiinid suhteliselt vastu näidustatud kõrval- ja koostoimete suurenenud riski tõttu.
- Komorbiidse insomnia kahtluse korral tuleks unehäire käsitlusse kaasata spetsialist (lähtudes probleemist psühhiaater, pulmonoloog, kõrva-nina-kurguarst, neuroloog jt).
- Unekeskusesse või uneõe vastuvõtule võiks suunata unehäire kognitiiv-käitumisteraapiat vajavad patsiendid.

tide (nitrasepaam, midasolaam) summaarne kasutamine on üle kolme korra kahanenud, zopiklooni ja zolpideemi oma aga 2,4 korda kasvanud. Teiste selle rühma ravimitega võrreldes on samuti siia kuuluva melatoniini kasutamine väga harv (0,06 DPD/1000/ööpäev). Levinumate toimeainete tarbimise trendid on toodud joonisel 4.

SUMMARY

Hypnotics – clinical pharmacology and utilisation trends in Estonia

Katrin Sonn^{1,2}, Ott Laius^{3,4}, Alar Irs^{3,5,6}

Insomnia is a frequent complaint in medical practice and the management of insomnia disorder currently

¹ Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia, ² Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

³ Estonian Agency of Medicines, Tartu, Estonia,

⁴ Department of Traumatology and Orthopedics, University of Tartu, Tartu, Estonia,

⁵ Department of Cardiology, University of Tartu, Tartu, Estonia,

⁶ Chair of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Katrin Sonn
katrin.sonn@ut.ee

Keywords:
hypnotics, insomnia disorders,
pharmacotherapy, pharmacoepidemiology

lacks an accepted national clinical guideline. The management in practice often tends to focus on pharmacotherapy. Nevertheless, sleep hygiene and cognitive behavioural therapy, including setting achievable goals for sleep, limiting the time in bed, and addressing patient beliefs about the disorder, should be the first-line therapy for insomnia.

The most prevalent pharmaceutical classes used in insomnia are the benzodiazepines and the so-called Z-drugs (e.g. zolpidem, zopiclone), with drugs affecting the melatonin system also showing a favourable benefit/risk profile. Differences within the benzodiazepine class lie mainly in the PK characteristics of individual drugs, while the Z-drugs seem to possess a somewhat better safety profile. Several other drug classes (e.g. atypical antipsychotics) are used off-label to treat insomnia with variable but universally limited data on their benefit/risk. Special caution is warranted when treating the elderly; also, benzodiazepines should generally be avoided in patients over 65.

At least one prescription for a benzodiazepine or a Z-drug was issued to about 10% of the general population of Estonia in 2014. Most of these (74%) were issued by GPs followed by psychiatrists (17%). The majority of the prescriptions were for an insomnia-related diagnosis. The utilisation of anxiolytics has

been stable over the last 10 years in Estonia, while the use of Z-drugs has more than doubled. In spite of this, in regional comparison, Lithuania, Latvia, Denmark and Estonia are the lowest consumers of these drug classes. There exist significant differences in drug choice between the neighbouring Baltic and Nordic countries.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Winkelman JW. Clinical practice. Insomnia Disorder. *N Engl J Med* 2015;373:1437–44.
2. Mehdi T. Benzodiazepines revisited. *BJMP* 2012;5:a501.
3. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res* 2012;52:365–75.
4. Nutt DJ, Stahl S. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. *J Psychopharmacol* 2010;24:1601–12.
5. Bogunovic OJ, Greenfield SF. Use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv* 2004;55:233–5.
6. Becker PM, Somiah M. Non-benzodiazepine receptor agonists for insomnia. *Sleep Med Clin* 2015;10:57–76.
7. Equihua AC, De La Herrán-Arita AK, Drucker-Colin R. Orexin receptor antagonists as therapeutic agents for insomnia. *Front Pharmacol* 2013;4:163. doi:10.3389/fphar.2013.00163
8. Eesti ravimiamet. Ravimiameti statistika aasta- raamat 2015. www.ravimiamet.ee
9. Islandi ravimiamet. Lyfjanotkun á Íslandi 2009–2013. <http://www.ima.is/publications/statistics/>
10. Leedu ravimiamet. Ataskaita apie 2014 metais suvartotą vaistinių preparatų pakuočių kieki. <http://www.vvkt.gov.lt/lit/English>
11. Läti ravimiamet. Statistics on medicines consumption 2014. <http://www.zva.gov.lv/?id=305&sa=305&top=298>
12. Norra tervishoiu instituut. Drug consumption in Norway 2010–2014. <http://www.legemiddelforb-ruk.no/english/>
13. Rootsi tervise- ja sotsiaaliamet. Statistidatabas för läkemedel. <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel>
14. Soome ravimiamet. Lääkekulutus vuosina 2010 – 2013. <http://www.fime.fi/laaketieto/kulutustiedot>
15. Taani terviseandmete ja haiguste kontrolli instituut. Medstat.dk. <http://www.medstat.dk/en>