

Effecten van statines op huidmelanomen

E.R. Koomen, A. Joosse, R.M.C. Herings, M.K. Casparie, W. Bergman, T. Nijsten en H.J. Guchelaar

Kernpunten

- De literatuur is niet eenduidig over de associatie tussen statinegebruik en huidkanker.
- Statinegebruik is in de Nederlandse populatie niet geassocieerd met een risicoreductie op de incidentie van huidmelanomen.
- In onze studie is statinegebruik geassocieerd met dunnere huidmelanomen, maar bij stratificatie naar geslacht wordt dit alleen voor mannen bevestigd.
- Onze studie suggereert een protectief effect op de progressie, maar niet de incidentie, van huidmelanomen.

Mevalonaat is een precursor van farnesyl- en geranylgeranylgroepen die essentieel zijn voor prennylering van eiwitten die betrokken zijn bij celdifferentiatie, proliferatie en metastasering. Statines remmen het enzym HMG-CoA-reductase, wat resulteert in depletie van mevalonaat [1]. In muizen voorkomt atorvastatine invasie en metastasering van A375M-melanocyten [2]. Daarom lijken statines goede kandidaten voor chemopreventie van huidmelanomen [3]. Een *Cochrane review* toonde geen significant verband aan tussen statinegebruik en de incidentie van huidmelanomen [odds ratio (OR) 0,90; 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 0,56-1,44]. De meeste studies waren echter te klein om specifieke kankervormen te bestuderen [4]. De auteurs concludeerden dat verder onderzoek is aangewezen [5-6].

Doelstelling van dit onderzoek is het bestuderen van het effect van statines op incidentie en Breslow-diepte van huidmelanomen. Daarnaast wordt in een pilot het effect van statines op de tijd tot metastasering onderzocht.

Methoden

PHARMO, een database van geneesmiddelverstrekkingen van meer dan 2 miljoen Nederlanders [7] is via een probabilistisch algoritme [8] gekoppeld aan PALGA, een database met de pathologiegegevens van alle Nederlanders. Geïnccludeerd zijn cases met een huidmelanoom tussen 1 januari 1991 en 14 december 2004 in PALGA en volledige follow-up in PHARMO in de drie jaar voor diagnose. Aan iedere case zijn gemiddeld vijf controles gekoppeld op basis van geslacht, leeftijd en geografische regio. AJ en ERK registreerden de Breslow-diepte bij diagnose, histologisch subtype, melanoomlocatie en pathologisch bevestigde metastasering (datum en lymfe-, huid- of orgaanmetastase).

Voor de associatie tussen statinegebruik en incidentie van huidmelanomen werden via logistische regressie odds ratio's berekend gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaar van diagnose, NSAID- en oestrogeengebruik en het totale aantal verschillende medische

Abstract

Effect of statins on melanoma of the skin

Objective

To investigate the effect of statins on the incidence and tumour thickness of cutaneous melanoma (CM).

Design

In a case control study we examined the association between statins, development of CM and Breslow thickness. Data from PHARMO, containing drug dispensing records of over 2 million Dutch residents, were linked to PALGA, containing abstracts of pathological examinations of over 9 million Dutch patients. Cases were eligible if they had a primary CM diagnosis between 1 January 1991 and 14 December 2004, were 18 years or older and had 3 years of PHARMO follow-up before diagnosis. For every included case, controls were sampled matched for gender, age and geographic region.

Methods

A multivariate logistic regression model was used to investigate CM incidence. To study Breslow thickness, a multiple linear regression model was used. We adjusted for age, gender, year of diagnosis, number of medical diagnoses and the use of NSAIDs and estrogens.

Results

1318 eligible cases and 6786 eligible controls were identified. Statin use (≥ 0.5 year) was not associated with reduced risk of CM (adjusted OR 0.983, CI95 0.778-1.242). However, statin use was associated with reduced Breslow thickness (-19.2% , CI95 -33.2 – -2.3 , $p = 0.028$). These findings were confirmed in men but not in women. In men, every increase of 0.66 DDD (Daily Defined Dose) in average day dose significantly reduced Breslow thickness (-11.0 , CI95 -19.7 – -1.2 , $p = 0.029$).

Conclusion

Our study suggests a protective effect of statins on the progression of melanoma. A validation of our findings, preferably in a prospective randomized study, is warranted.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(6):133-137

diagnoses. Met multi-pele lineaire regressie is de associatie tussen statinegebruik en Breslow-diepte (log-getransformeerd vanwege de niet-normale verdeling) onderzocht. In de pilot (cases met pathologisch bevestigde metastasen) is met een Kaplan-Meier-curve en een *Cox-proportional hazard model* de associatie tussen statinegebruik en tijd tot metastasering bestudeerd.

Alle analyses zijn uitgevoerd met behulp van SPSS 14.0(.2).

Tabel 1**Karakteristieken van cases en controles**

Variabele		Totaal			Mannen		
		cases	controles	p	cases	controles	p
Aantal		1318	6786		540 (41,0 %)	2714 (40,0 %)	
Leeftijd bij diagnose [□]	jaren	55,3 (± 15,9)	55,9 (± 15,5)	0,182	57,7 (± 14,6)	58,0 (± 14,2)	0,718
Totaal aantal unieke medische diagnoses [□]	aantal	0,71 (± 1,52)	0,61 (± 1,55)	0,035 [▽]	0,84 (± 1,76)	0,66 (± 1,61)	0,022 [▽]
NSAID's [△]	ja	627 (47,6 %)	2942 (43,4 %)	0,005 [▽]	239 (44,3 %)	1125 (41,5 %)	0,227
	nee	691 (52,4 %)	3844 (56,6 %)		301 (55,7 %)	1589 (58,5 %)	
Oestrogenen [△]	ja	246 (18,7 %)	1009 (14,9 %)	< 0,001 [▽]	-	-	-
	nee	1072 (81,3 %)	5777 (85,1 %)		-	-	
Statinegebruik [△]	ja	1222 (92,7 %)	6283 (92,6 %)	0,870	477 (88,3 %)	2446 (90,1 %)	0,209
	nee	96 (7,3 %)	503 (7,4 %)		63 (11,7 %)	268 (9,9 %)	

[□] Gemiddelde is weergegeven, statistische significantie getest met Student-t-test.

[◇] Aandeel van beide geslachten in cases en controles op statistische significantie getest met chi-kwadraat-test.

[△] Aantal cases en controles weergegeven, statistische significantie getest met chi-kwadraat-test.

[▽] statistisch significant, $p < 0,05$

Resultaten

Er zijn 1318 cases en 6786 controles geïnccludeerd. De overeenstemming tussen de door AJ en ERK beoordeelde cases was hoog (Kappa-waarden $> 0,85$, $n = 300$).

Incidentie huidmelanoom en statinegebruik

Cases en controles waren gemiddeld 55,3 en 55,9 jaar ($p > 0,05$; tabel 1). 59 % van de cases en 60 % van de controles was vrouw ($p > 0,05$). Mannelijke cases hadden significant meer medische diagnoses (0,84 versus 0,66; $p = 0,022$). Onder vrouwen was hierin geen verschil. Cases gebruikten significant vaker NSAID's en oestrogenen. Het statinegebruik ($> 0,5$ jaar) verschilde niet significant tussen cases (7,3 %) en controles (7,4 %; $p > 0,05$). Het meest gebruikt werden simvastatine (62 %), atorvastatine (17 %) en pravastatine (14 %). Gemiddeld werd 1,38 DDD/dag [standaarddeviatie (SD) 0,82 DDD/dag] voorgeschreven.

Tussen alle cases en controles was geen van de statinevariabelen significant verschillend (mannen én vrouwen). Na stratificatie op geslacht bleken vrouwelijke cases minder vaak ≥ 3 jaar statines gebruikt te hebben (1,2 % versus 2,4 %; $p = 0,038$) of een cumulatieve dosis van 1001-1500 DDD (0,6 % versus 1,8 %; $p = 0,023$) vergeleken met vrouwelijke controles. Mannelijke cases hadden vaker een lag time van 0,5 jaar of langer (statine gestopt voor diagnose) dan mannelijke controles ($p = 0,03$).

In multivariate analyse bleek na correctie voor confounders geen van de statinegerelateerde variabelen significant geassocieerd te zijn met de incidentie van huidmelanoom in de totale studiepopulatie (tabel 2). Hoewel niet statistisch significant, was onder vrouwen een hogere gemiddelde dagdosis geassocieerd met een lager risico op huidmelanoom.

De gevonden statistisch significante verschillen in univariate analyse bleven na correctie voor confounders significant (tabel 2).

Vrouwen die ≥ 3 jaar statines gebruikten hadden een half zo grote kans een huidmelanoom ontwikkeld te hebben als vrouwen die geen statine gebruikten (gecorrigeerde OR 0,492; BI95 0,246-0,985). Vrouwen met huidmelanoom hadden ook minder kans een cumulatieve statinedosis van 1001-1500 DDD te gebruiken dan controles (gecorrigeerde OR 0,352; BI95 0,141-0,879). Mannen met huidmelanoom hadden twee keer zo vaak < 1 jaar statines gebruikt of een lag time van $\geq 0,5$ jaar.

Breslow-diepte en statinegebruik

Er werden respectievelijk 93 en 51 cases geëxcludeerd vanwege onbekende Breslow-diepte of onbekende lokalisatie. Van de resterende 1174 cases had 51 % een Breslow-diepte $< 1,0$ mm, was 67 % superficieel spreidend, 93 % vertoonde geen regressietekenen en 86 % was gelokaliseerd op romp of extremiteiten. Mannen hadden gemiddeld significant diepere huidmelanomen (2,06 versus 1,5 mm, $p < 0,001$) en een andere verdeling over histologische subtypen en lokalisaties ($p = 0,021$, vaker nodulair type; $p < 0,001$, vaker op romp of hoofd/hals).

Alle associaties tussen Breslow-diepte en statinevariabelen waren negatief met $p < 0,10$ (tabel 3). Statinegebruik was geassocieerd met dunnere melanomen (-19,2 %; BI95 -33,2- -2,3 %; $p = 0,028$). Na aanpassing voor geslacht werden deze bevindingen bevestigd voor mannen, maar niet voor vrouwen. Een toename van vier verstrekkings- of 0,66 DDD/dag was gecorreleerd met lagere Breslow-diepte onder mannen (-10,7 %; BI95 -18,5- -2,2 %; $p = 0,015$; respectievelijk -11,0 %; BI95= -19,7- -1,2 %; $p = 0,029$).

Tijd tot metastasering en statinegebruik, pilotstudie

Er zijn 234 melanoompatiënten geïnccludeerd met pathologisch bevestigde metastasen (gemiddeld 54,7 jaar; 46,2 % vrouw). De gemiddelde tijd tot metastasering in maanden was significant

Vrouwen cases	controles	p
778 (59,0 %)	4072 (60,0 %)	0,508 \diamond
53,6 (\pm 16,5)	54,6 (\pm 16,1)	0,135
0,62 (\pm 1,33)	0,59 (\pm 1,50)	0,552
388 (50,1 %)	1817 (44,6 %)	
390 (49,9 %)	2255 (55,4 %)	0,007 ∇
246 (31,6 %)	1009 (24,8 %)	
532 (68,4 %)	3063 (75,2 %)	< 0,001 ∇
745 (95,8 %)	3837 (94,2 %)	
33 (4,2 %)	235 (5,8 %)	0,723

langer onder statinegebruikers [28,4 (SD 26,9) versus 16,5 (SD 22), $p = 0,028$] (figuur 1).

Na correctie voor geslacht, leeftijd, diagnosejaar, lokalisatie, Breslow-diepte, histologisch subtype, aanwezigheid van regressietekenen en NSAID- en oestrogeengebruik, was het effect van statinegebruik (wel/geen statine in het jaar voor diagnose tot aan de metastasedatum) niet langer significant (*hazard ratio* 0,68; BI95 0,42-1,10).

Beschouwing

Incidentie huidmelanoom

Geen van de statinevariabelen ondersteunt consistent een risico-reductie op de incidentie van huidmelanomen (tabel 2). Wellicht zijn de mediane gebruikte dagdoses (1,33-1,99 DDD) te laag voor chemopreventie. De follow-up kan te kort zijn of de therapietrouw te laag, een bekend probleem bij statines [9]. Onze resultaten komen echter overeen met de *Cochrane review* [5-6].

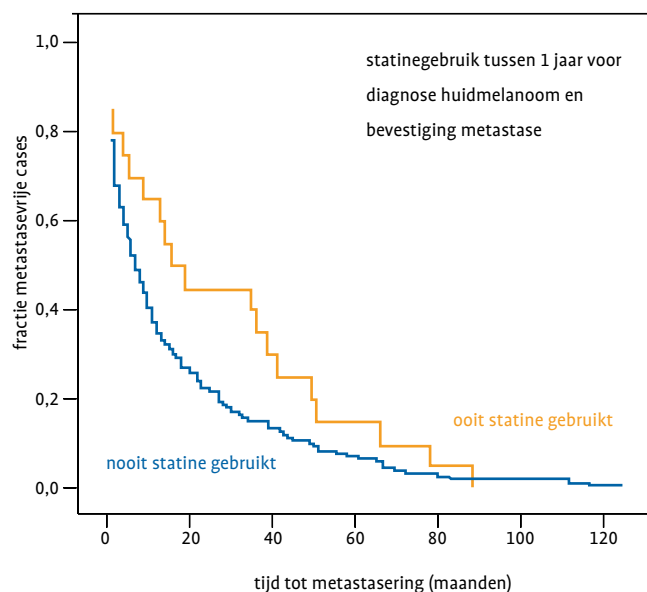
Breslow-diepte bij diagnose

Voor zover ons bekend, is dit de eerste studie naar een potentiële associatie tussen statinegebruik en Breslow-diepte. Onze gegevens suggereren dat statinegebruik geassocieerd is met dunner huidmelanomen (-19,2 %; BI95 -33,2- -2,3, $p = 0,028$). Dit is een belangrijke bevinding omdat de Breslow-diepte een van de belangrijkste prognostische voorspellers is [10].

Onder mannen was de reductie groter (-27,8 %; BI95 -43,7- -7,4 %). Omdat mannelijke cases een significant hoger aantal verschillende medische diagnoses hadden (0,84 versus 0,66; $p = 0,022$), zou men kunnen beargumenteren dat statinegebruik bij mannen simpelweg geassocieerd is met vroege diagnose en niet met langzamere progressie.

Figuur 1

Kaplan-Meier-curve van de tijd tot metastasering



Tijd tot metastasering

Univariate analyse suggereert dat statinegebruik metastasering vertraagt. Na correctie voor Breslow-diepte en eerder genoemde factoren is deze associatie niet langer significant. Omdat statinegebruik ook effect op Breslow-diepte lijkt te hebben, is tevens een analyse uitgevoerd zonder correctie hiervoor. Dit model toont een significant effect (*hazard ratio* 0,59; BI95 0,37-0,96), suggererend dat vertraging van metastasering deels via effect op Breslow-diepte verloopt.

Een vooraf geplande gevoeligheidsanalyse die alle cases met een positieve schildwachtklier ($n = 52$) zou uitsluiten, bleek niet uitvoerbaar omdat hiervan slechts één case een statinegebruiker was. Bias door vroege detectie van metastasen bij schildwachtklierprocedure is daarom niet uit te sluiten.

Sterkte-zwakteanalyse

De gegevens van PALGA en PHARMO vormen een goede reflectie van de Nederlandse populatie. Bovendien worden apotheekgegevens prospectief verzameld waardoor *recall bias* is uitgesloten. Verder konden we dosis-effectrelaties bestuderen. Risicofactoren voor het ontstaan van huidmelanomen beïnvloeden het voorschrijven van statines niet, zodat *confounding by indication* onwaarschijnlijk is. Toch hebben statinegebruikers meer zorgcontacten en wellicht meer kans op vroege diagnose. Om hiervoor te corrigeren hebben we het totale aantal verschillende medische diagnoses meegenomen als confounder. Niet alle zorgconsumptie wordt hierin gereflecteerd en *ascertainment bias* is dus mogelijk.

Omdat statine-effecten mogelijk niet gelijk zijn [11] en de simvastatinefrequentie 62 % was, zijn onze studieresultaten niet generaliseerbaar naar alle statines. Effecten van statinegebruik gedurende langer dan 3 jaar voor diagnose konden we niet onderzoeken, maar alle geïnccludeerde patiënten hadden wel volledige follow-up in de

Tabel 3

Lineaire regressieanalyse voor het verband tussen Breslow-diepte en statinegebruik

Variabelen	Coëfficiënt [□]	BI95	p	Verandering in onafhankelijke variabele	Geschat % verandering in gemiddelde Breslow	BI95
Totaal (n = 1174)						
Statinegebruik (> 0,5 jaar) [△]	-0,213	-0,403- -0,023	0,028	ja/nee	-19,2	-33,2- -2,3
Aantal verstrekkingen	-0,066	-0,135-0,004	0,064	4 afleveringen	-6,4	-12,6-0,4
Cumulatieve duur van gebruik	-0,052	-0,114-0,009	0,097	1 jaar	-5,1	-10,8-0,9
Cumulatieve dosis	-0,058	-0,122-0,006	0,075	500 DDD	-5,6	-11,5-0,6
Gemiddelde dagdosis	-0,072	-0,149-0,006	0,070	0,66 DDD per dag	-7,0	-13,8-0,6
Mannen (n = 487)						
Statinegebruik (> 0,5 jaar) [△]	-0,326	-0,574- -0,077	0,010	ja/nee	-27,8	-43,7- -7,4
Aantal verstrekkingen [△]	-0,113	-0,204- -0,022	0,015	4 afleveringen	-10,7	-18,5- -2,2
Cumulatieve duur van gebruik	-0,073	-0,151-0,006	0,070	1 jaar	-7,0	-14,0-0,6
Cumulatieve dosis	-0,077	-0,162-0,009	0,078	500 DDD	-7,4	-15,0-0,9
Gemiddelde dagdosis [△]	-0,116	-0,219- -0,012	0,029	0,66 DDD per dag	-11,0	-19,7- -1,2
Vrouwen (n = 687)						
Statine gebruik (> 0,5 jaar)	-0,049	-0,351-0,253	0,750	ja/nee	-4,8	-29,6-28,8
Aantal verstrekkingen	-0,006	-0,117-0,104	0,911	4 afleveringen	-0,6	-11,0-11,0
Cumulatieve duur van gebruik	-0,024	-0,126-0,079	0,652	1 jaar	-2,4	-11,8-8,2
Cumulatieve dosis	-0,044	-0,144-0,056	0,388	500 DDD	-4,3	-13,4-5,8
Gemiddelde dagdosis	-0,010	-0,130-0,110	0,868	0,66 DDD per dag	-1,0	-12,2-11,6

[□] Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht (alleen totale groep), jaar van diagnose, totaal aantal medische diagnoses en NSAID- en oestrogeengebruik (niet in subanalyse mannen).

[◇] Vijf categorieën: niet-statinegebruikers, 0,01-0,99 DDD/dag, 1,00-1,32 DDD/dag, 1,33-1,99 DDD/dag, en meer dan 2,00 DDD/dag.

[△] statistisch significant

DDD: defined daily dose

BI95: 95 %-betrouwbaarheidsinterval

3 jaar voor diagnose. Voor subanalyses is onze onderzoekspopulatie mogelijk te klein.

PHARMO bevat geen informatie omtrent zonexpositie, een risicofactor voor huidmelanomen. Het is echter onwaarschijnlijk dat statinegebruik hiermee geassocieerd is. Toch kunnen we residuele confounding niet uitsluiten. Mogelijke causaliteit moet in een prospectieve gerandomiseerde studie bevestigd worden.

Conclusie

Onze observationele studie laat een protectief effect zien van statines op de progressie van huidmelanomen. Een validatie van onze resultaten is noodzakelijk, bij voorkeur in een prospectieve gerandomiseerde studie. Koppeling van datasets zoals de onze aan overlijdensregisters kan belangrijk zijn in de verdere exploratie van het effect van statines op (de progressie van) huidmelanomen.

E.R. Koomen: ziekenhuisapotheker; A. Joosse: co-assistent geneeskunde; dr. W. Bergman: dermatoloog; prof. dr. H.J. Guchelaar: hoogleraar-ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog; Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Dr. R.M.C. Herings: wetenschappelijk directeur; PHARMO instituut, Utrecht.

M.K. Casparie: internist; Stichting PALGA, Utrecht.

Dr. T. Nijsten: dermatoloog-epidemioloog; Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie: mevr. drs. E.R. Koomen, e.r.koomen@lumc.nl.

Gebaseerd op de registratielezing van E.R. Koomen.

De auteurs bedanken prof. J. Vandenbroucke voor kritische discussie van het design van de studie en dr. M. Tinga voor de gegevensselectie in PHARMO.

LITERATUUR

- 1 Graaf MR, Richel DJ, van Noorden CJF, et al. Effect of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat Rev.* 2004;30:609-61.
- 2 Collisson EA, Kleer C, Wu M, et al. Atorvastatin prevents RhoC isoprenylation, invasion, and metastasis in human melanoma cells. *Mol Cancer Ther.* 2003;2:941-8.
- 3 Demierre MF. What about chemoprevention for melanoma? *Curr Opin Oncol.* 2006;18:180-4.

Tabel 2

Multivariate analyse van risicofactoren voor huidmelanoom in de drie jaar voor diagnose

Variabele	Totaal		Mannen		Vrouwen	
	Gecorrigeerde OR \square	BI95	Gecorrigeerde OR \diamond	BI95	Gecorrigeerde OR \triangle	BI95
Statinegebruik \diamond						
Niet-gebruikers	1,00	referentie	1,00	referentie	1,00	referentie
> 0,5 jaar	0,983	0,778-1,242	1,190	0,881-1,608	0,747	0,514-1,094
Aantal afleveringen \diamond						
0	1,00	referentie	1,00	referentie	1,00	referentie
1-8	1,070	0,701-1,632	1,256	0,728-2,166	0,859	0,437-1,690
9-11	0,733	0,438-1,229	0,838	0,437-1,607	0,617	0,263-1,449
12	1,110	0,707-1,741	1,285	0,719-2,297	0,924	0,450-1,899
> 12	1,014	0,670-1,534	1,370	0,822-2,284	0,611	0,291-1,283
Cumulatieve duur (jaar) \diamond						
0	1,00	referentie	1,00	referentie	1,00	referentie
0,5-1,0	1,687	0,970-2,935	2,127 \clubsuit	1,068-4,239 \clubsuit	1,134	0,431-2,982
1,0-2,0	0,802	0,485-1,326	0,908	0,473-1,745	0,685	0,309-1,517
2,0-3,0	0,910	0,589-1,326	0,818	0,448-1,491	1,064	0,565-2,005
>3,0	0,956	0,663-1,378	1,405	0,901-2,191	0,492 \clubsuit	0,246-0,985 \clubsuit
Cumulatieve dosis (DDD) \diamond						
0	1,00	referentie	1,00	referentie	1,00	referentie
1-600	1,330	0,895-1,977	1,598	0,964-2,648	1,012	0,527-1,944
601-1000	1,129	0,720-1,771	1,190	0,656-2,157	1,067	0,535-2,127
1001-1500	0,743	0,466-1,184	1,162	0,666-2,027	0,352 \clubsuit	0,141-0,879 \clubsuit
≥ 1501	0,782	0,478-1,280	0,833	0,444-1,561	0,710	0,319-1,577
Gemiddelde dagdosis (DDD) \diamond						
0	1,00	referentie	1,00	referentie	1,00	referentie
0,01-0,99	1,190	0,789-1,797	1,401	0,810-2,425	0,993	0,530-1,860
1,00-1,32	1,264	0,794-2,013	1,481	0,846-2,529	0,881	0,369-2,100
1,33-1,99	0,907	0,597-1,377	1,252	0,727-2,158	0,634	0,325-1,235
$\geq 2,00$	0,668	0,399-1,117	0,754	0,404-1,407	0,524	0,208-1,324
Lag time (jaar) $\diamond \nabla$						
Niet-gebruikers	1,00	referentie	1,00	referentie	1,00	referentie
< 0,5	0,934	0,733-1,192	1,124	0,789-1,492	0,717	0,482-1,066
$\geq 0,5$	2,039	0,932-4,461	2,898 \clubsuit	1,039-8,08 \clubsuit	1,311	0,366-4,688

 \square Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaar van diagnose, totaal aantal medische diagnoses en NSAID- en oestrogeengebruik. \diamond Gecorrigeerd voor leeftijd, jaar van diagnose, totaal aantal medische diagnoses en NSAID-gebruik. \triangle Gecorrigeerd voor leeftijd, jaar van diagnose, totaal aantal medische diagnoses en NSAID- en oestrogeengebruik. ∇ Tijdsinterval tussen en geschatte laatste dag van gebruik gebaseerd op datum laatste aflevering, dosering en afgeleverde hoeveelheid en diagnosedatum huidmelanoom. \clubsuit Statistisch significant, $p < 0,05$

- 4 Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, et al. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4808-17.
- 5 Dellavalle RP, Drake A, Graber M, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;19(4):CD003697.
- 6 Freeman SR, Drake AL, Heilig LF, et al. Statins fibrates and melanoma risk: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(21):1538-46.
- 7 PHARMO databases. <http://www.pharmo.nl>. Geraadpleegd 8 jan 2007.
- 8 Herings R. *Pharmo, a record linkage system for postmarketing surveillance of prescription drugs in the Netherlands [proefschrift]*. Utrecht: Universiteit Utrecht; 1993. p. 17-32.
- 9 Johnson ES. Pharmacy databases can identify waste. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:207-9.
- 10 Gimotty PA, Botbyl J, Soong S, et al. A population based validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol.* 2005;23:8065-75.
- 11 Negre-Aminou P, van Vliet AK, van Erck M, et al. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors: comparison with other human cell types. *Biochim Biochim Biophys Acta.* 1997;1345:259-68.