

WETENSCHAPPELIJK **JAARVERSLAG** 2019


PHARMO



BEGIN




Inhoud

1	Voorwoord	6	Statistieken onderzoeksrapporten en publicaties	11	Dataprivacy en Compliance Commissie
2	Inleiding	7	Samenwerkingspartners en financiering	12	Het PHARMO Datanetwerk
3	Het jaar 2019 en historie in vogelvlucht	8	Internationale samenwerkingen en onderzoek in Europa	13	Publicaties 2019
4	Expertise en werkzaamheden PHARMO onderzoeksgroep	9	Afgeronde promotietrajecten in 2019		
5	Onderzoek uitgevoerd en ondersteund door het PHARMO Instituut	10	Organisatorische structuur		

1 Voorwoord

Het PHARMO Instituut bestaat dit jaar 20 jaar. Al twintig jaar gebruiken we data om te onderzoeken of geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk hun klinische verwachting waarmaken. Het is daarvoor nodig om patiënten als anoniem individu in de tijd te volgen op het gebruik van geneesmiddelen en daarmee geassocieerde goede of slechte uitkomsten. Men zou verwachten dat met de huidige ICT structuren dit nu beter gaat dan vroeger, maar niets is minder waar. Medicatiegegevens van patiënten zijn versplinterd geraakt over apotheken, politieken, ziekenhuisapotheken, internetapotheken, drogisterijen en particuliere ‘thuisbezorgers’. Een bijwerking van de marktwerking die het zeer lastig maakt om complete medicatiehistories te verzamelen voor onderzoek. Met de uitkomsten van zorg, bijvoorbeeld ziekenhuisopnames, is het al niet anders gesteld. Deze zijn verdeeld over algemene-, categorale- en academische ziekenhuizen, en specialistische- en zelfstandige behandelcentra. Niet alleen voor de zorgverleners, maar ook voor onderzoekers wordt het steeds lastiger de aard en uitkomsten van behandelingen routinematig te bestuderen. Gelukkig is ons datamodel door de jaren heen robuust gebleken en nog steeds in staat data uit verschillende bronnen te combineren om hoogwaardig onderzoek te kunnen doen.

In 2019 zijn er diverse onderzoeken gedaan naar de relatie tussen het gebruik van geneesmiddelen en het ontstaan van kanker. We zijn er trots op dat één van onze medewerkers dit jaar is gepromoveerd op onderzoek naar de relatie tussen diabetes, diabetesmiddelen en kanker.

Kanker wordt vaker waargenomen bij patiënten die diabetes hebben. Dr. Overbeek toonde aan dat de conclusie die door velen is getrokken, dat diabetespatiënten vaker kanker krijgen door het gebruik van oude dan wel nieuwe antidiabetica, onjuist is. Het duiden van de waargenomen verbanden in grote gegevensbestanden blijkt uitermate complex te zijn door allerlei versturende factoren, maar ook door informatie die we niet weten zoals bijvoorbeeld de tijd die het duurt om kanker te ontwikkelen. De carcinogenese kan al vele jaren vóór start van het geneesmiddelengebruik zijn geïnitieerd en de gediagnosticeerde kanker tijdens gebruik onterecht toegewezen aan het geneesmiddel.

Ander onderzoek betrof de macrovasculaire complicaties bij diabetes, die ondanks alle inspanningen voor de behandeling van diabetes nog steeds vaker voorkomen bij diabetespatiënten vergeleken met niet-diabeten. Deze en andere onderzoeksresultaten hebben we uitgelicht in dit jaarverslag. Het is slechts een greep uit alle onderzoeken die mogelijk zijn gemaakt door zorgverleners wiens data we hebben mogen gebruiken. We hopen nog jaren onderzoek met hen samen te doen met als streven deze onderzoeksresultaten weer terug te brengen naar de praktijk van alle dag.

Utrecht, maart 2020

Namens de directie van het PHARMO Instituut

Prof. dr. R.M.C. Herings

Drs. E.J. de Graag

2 Inleiding

Het PHARMO Instituut is een onafhankelijk onderzoeksbureau en voert, in nauwe samenwerking met universiteiten en onderzoeksinstituten farmaco-epidemiologisch onderzoek uit. Eind 2019 bestond het PHARMO Instituut 20 jaar. Het onderzoek richt zich onder meer op het gebruik van geneesmiddelen, de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen en het ziektebeloop (waaronder zorggebruik) van patiënten met een bepaalde aandoening of bepaalde behandeling. Dit onderzoek is, naast klinische trials, essentieel om de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen in kaart te brengen. Daarnaast vergroot het onderzoek het inzicht in de behandeling van patiënten, wat de zorg voor patiënten ten goede komt.

Voor dit onderzoek maakt het PHARMO Instituut gebruik van het PHARMO Datanetwerk (voorheen PHARMO Record Linkage System geheten) welke in 1989 is ontstaan uit de koppeling van medicatiegegevens aan gegevens van ziekenhuisopnames. Het huidige PHARMO Datanetwerk bevat geanonimiseerde patiëntgegevens afkomstig van diverse zorgprofessionals, waaronder huisartsenpraktijken, openbare apotheken, poliklinische apotheken, ziekenhuisapotheken, klinische laboratoria en ziekenhuizen. Daarnaast worden gegevens van bestaande databronnen en registraties zoals de kankerregistratie, pathologie databank en perinatale registratie gebruikt. De afgelopen jaren zijn meer dan duizend studies uitgevoerd, waarvan een zeer groot deel is gepubliceerd in internationale medische tijdschriften, wetenschappelijke vakbladen en proefschriften.

De belangrijkste publicaties zijn te vinden op de PHARMO website (www.pharmo.nl). De publicaties die in 2019 zijn verschenen staan gemeld in [Hoofdstuk 13](#) van dit wetenschappelijk jaarverslag en drie daarvan worden uitgelicht in [Hoofdstuk 5](#).



Het jaar 2019 en historie in vogelvlucht

In onderstaand plaatje laten we zien wat er tot op heden gespeeld heeft in het kader van de dataverzameling en organisatorische structuur.

De continue uitbreiding van het PHARMO Datanetwerk is weergegeven onder de tijdas. Diverse samenwerkingen en de groei van de eigen dataverzamelingen (Openbare Apotheek Databank, Huisartsen Databank, Ziekenhuisapotheek Databank en Klinische Laboratoria Databank) hebben ervoor gezorgd dat er steeds meer mogelijkheden zijn voor het doen van onderzoek met het PHARMO Datanetwerk.

Nieuwe data die eind 2019 beschikbaar is gekomen, is data over de ambulante contacten, waaronder informatie over de verrichtingen in

de ambulante zorg. Ook is data beschikbaar gekomen over de add-on medicatie. Er is een begin gemaakt met de beoordeling van deze datasets teneinde deze in de loop van 2020 te kunnen gaan gebruiken. Deze nieuwe data geeft meer inzicht in de behandeling van patiënten binnen de muren van het ziekenhuis, als aanvulling op informatie over de behandeling in de eerste lijn.

Met de flexibiliteit van het datanetwerk kan er ingespeeld worden op de steeds veranderende vraag naar gegevens voor wetenschappelijk onderzoek. Voor een gedetailleerdere beschrijving van het PHARMO Datanetwerk zie [Hoofdstuk 12](#).



De veranderde organisatorische structuur is weergegeven boven de tijdas. Tot 2012 werden de data verzameld binnen het PHARMO Instituut. In juni 2012 is het PHARMO Instituut gesplitst in Stichting Informatievoorziening voor Zorg en Onderzoek (STIZON) als verzamelaar van de data van en voor zorgprofessionals en voor het PHARMO Instituut voor onderzoek naar de effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid van behandeling van patiënten. Het PHARMO Instituut werkt met anonieme data verkregen van STIZON. Met de komst van Meetpunt Kwaliteit (in 2019 verdergaand onder de naam Instituut voor Zorgoptimalisatie: INSZO) op 1 juli 2015 is de PD Groep opgericht. De PD Groep is gericht op ontwikkelingen rond het patiëntendossier die de behandeling van patiënten kunnen verbeteren (zie [Hoofdstuk 10](#) voor een gedetailleerde beschrijving van de organisatorische structuur).

Naast alle studies die zijn uitgevoerd in 2019 heeft PHARMO ook een groot aantal onderzoeken vanuit verschillende universiteiten mogelijk gemaakt. Al deze onderzoeken vinden bij het PHARMO Instituut plaats binnen de beveiligde omgeving van STIZON. Voor de toekomst willen we hier een remote server access dienst voor inrichten. In 2019 zijn voor deze academische onderzoeken gesprekken gevoerd met een aantal academische instellingen voor het opzetten van een Dutch Academic PHarmacoepidemiology NETwork (DAPHNE). Via een licentieovereenkomst kunnen academische instellingen toegang krijgen tot het PHARMO Datanetwerk.



Vanuit onze academische samenwerking waren er de volgende hoogtepunten in 2019:

- > Op 17 oktober 2019 is Jetty Overbeek, senior onderzoeker bij het PHARMO Instituut, gepromoveerd bij het Amsterdam UMC, locatie VUmc. Jetty heeft onderzoek gedaan naar de relatie tussen type 2 diabetes en kanker, gebruik makende van het PHARMO DIAMANT cohort.
- > Vanaf 1 december 2019 is Ron Herings, wetenschappelijk directeur PHARMO Instituut, benoemd tot hoogleraar Farmaco-epidemiologie en zorgoptimalisatie aan het Amsterdam UMC, locatie VUmc.

Expertise en werkzaamheden PHARMO onderzoeksgroep

Het onderzoek van het PHARMO Instituut wordt door academici uitgevoerd volgens bestaande, gangbare wetenschappelijke kwaliteitsnormen. De academici zijn data analisten; junior onderzoekers; onderzoekers die naast hun werk bij het PHARMO Instituut ook bezig zijn met een promotietraject (bij Amsterdam UMC en Erasmus MC); senior onderzoekers die werkzaam zijn op verschillende themagebieden, zoals methodologie, uitvoer van Europese studies en kwaliteitsbeheersing; en onderzoekers met als specialiteit het binnenhalen van nieuwe onderzoeksprojecten. De onderzoeksafdeling, in 2019 bestaande uit een groep van 11 medewerkers, bestaat voornamelijk uit epidemiologen en gezondheidswetenschappers. Voor het uitvoeren van de onderzoeksprojecten is er ondersteuning door interne medewerkers (databankspecialisten) en externe vakspecialisten en zorgprofessionals.

Gezien de grote variëteit aan farmaco-epidemiologische studies die mogelijk zijn met behulp van het PHARMO Datanetwerk kent de onderzoeksgroep van het PHARMO Instituut verschillende expertisegebieden: cardiovasculaire ziekten, diabetes, oncologie, respiratoire aandoeningen en 'vrouw en kind'.

De data van het PHARMO Datanetwerk kan, onder andere door de samenwerking met INSZO, worden verrijkt met aanvullende gegevensverzamelingen bij de patiënt en/of de zorgverlener. Naast verrijking van de data door middel van aanvullende gegevensverzamelingen, kunnen ook bestaande registraties of onderzoekscohorten door STIZON worden gekoppeld aan het PHARMO Datanetwerk. Zo zijn er structurele koppelingen met de PALGA Databank, de Kankerregistratie en de Perinatale Registratie.



Het onderzoek uitgevoerd door PHARMO richt zich op de farmaceutische sector (overheidsinstellingen, registratieautoriteiten en fabrikanten) en wetenschappelijke onderzoeksinstituten, zowel nationaal als internationaal. Er wordt gestreefd naar een goede balans tussen de verschillende onderzoeksvraagstellingen die met het PHARMO Datanetwerk beantwoord kunnen worden. Meer hierover is te vinden in [Hoofdstuk 6](#) en [Hoofdstuk 7](#).



Onderzoek uitgevoerd en ondersteund door het PHARMO Instituut

In dit hoofdstuk worden enkele publicaties uit 2019 uitgelicht. Deze publicaties laten zien welke onderzoeksmogelijkheden er zijn met het PHARMO Datanetwerk en zijn zowel informatief als inspirerend wanneer u onderzoek wenst te doen met data uit het PHARMO Datanetwerk

RUIMTE VOOR VERBETERING VAN DIABETESZORG

Heintjes EM, Houben E, Beekman-Hendriks WL, Lighaam E, Cremers SM, Penning-van Beest FJA, Stehouwer CDA, Herings RMC. Trends in mortality, cardiovascular complications, and risk factors in type 2 diabetes. Neth J Med. 2019;77:317-329.

Met behulp van data uit diverse databanken van het PHARMO Datanetwerk zijn trends in mortaliteit en cardiovasculaire complicaties bij type 2 diabetes (T2D) patiënten onderzocht in de periode 2008-2016. De resultaten zijn recentelijk gepubliceerd in de 'Netherlands Journal of Medicine' en laten zien dat er ruimte is voor verbetering van de diabeteszorg in Nederland, met name onder jongere patiënten.

Wat betreft de kwaliteit van diabeteszorg staat Nederland op de tweede plaats in de Euro Diabetes Index 2014. Gegevens over de uitkomsten van diabeteszorg ontbreken echter.

Op basis van data van 53.602 T2D-patiënten is aangetoond dat de incidentie van hartinfarcten, beroertes en hartfalen en de mortaliteit is toegenomen in de periode 2008-2016. Eenzelfde trend werd echter waargenomen bij een gematchte diabetesvrije populatie. Gemiddeld verhoogde T2D het risico op overlijden met 86%, en het risico op een ziekenhuisopname voor een hartinfarct, beroerte of hartfalen



met respectievelijk 69%, 57% en 185%. Op 55-jarige leeftijd was de levensverwachting ten gevolge van T2D gemiddeld 3,5 jaar korter vergeleken met niet-diabeten. Indien er ook sprake was van een cardiovasculaire aandoening daalde de levensverwachting nog verder met 1,8 jaar. In de periode 2008-2016 steeg het aandeel T2D-patiënten dat de HbA1c streefwaarde bereikte van 58% naar 65%. Voor LDL-cholesterol steeg het aandeel patiënten dat de streefwaarde bereikte van 56% naar 65% en voor systolische bloeddruk van 57% tot 72%. Patiënten boven de 70 bereikten beduidend vaker de streefwaarden voor HbA1c en LDL-cholesterol dan jongere patiënten. Het aandeel patiënten dat alle streefwaarden behaalde steeg van 21% naar 33%.

Bovenstaande resultaten laten zien dat ondanks de zeer georganiseerde diabeteszorg in Nederland het optreden van cardiovasculaire complicaties en de mortaliteit onder T2D-patiënten in de periode 2008-2016 niet is afgenomen. De levensverwachting van T2D-patiënten is aanzienlijk verminderd ten opzichte van niet-diabeten en risicofactorbeheersing is suboptimaal. Dit suggereert dat er ruimte is voor verbetering van de diabeteszorg in Nederland.

AANZIENLIJK DEEL VAN PATIËNTEN DIE LITHIUM GEBRUIKEN WORDT NIET VOLGENS DE RICHTLIJNEN GECONTROLEERD

Nederlof M, Egberts TCG, van Londen L, de Rotte M, Souverein PC, Herings RCM, Heerdink ER. Compliance with the guidelines for laboratory monitoring of patients treated with lithium: a retrospective follow-up study among ambulatory patients in the Netherlands. Bipolar Disord. 2019;21:419-427.

Een aanzienlijk deel van de patiënten die lithium gebruiken, wordt niet volgens de richtlijnen gecontroleerd. Dit blijkt uit onderzoek met behulp van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk dat in 2019 is gepubliceerd in 'Bipolar Disorders'.

Bij patiënten die lithium gebruiken zijn regelmatige laboratoriumcontroles belangrijk om schade te voorkomen en de effectiviteit te vergroten. Uit de Openbare Apotheek Databank van het PHARMO Datanetwerk werden 1583 patiënten geïdentificeerd die lithium gebruikten tussen januari 2010 en december 2015. Op basis van informatie in de Klinische Laboratoria Databank werd onderzocht in hoeverre laboratoriumcontroles werden uitgevoerd conform de multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen. Monitoring werd gedefinieerd als zijnde in overeenstemming met de richtlijn wanneer lithiumspiegels, creatinine en schildklierstimulerend hormoon (TSH) ten minste om de zes maanden werden gemeten. De resultaten gaven



aan dat patiënten gedurende 65% van de gebruikstijd regelmatig waren gecontroleerd op lithiumspiegels, voor creatinine was dat 73% en voor TSH 54%. Bij slechts ongeveer 16% van de patiënten werden alle drie de parameters gecontroleerd conform de richtlijn. Vooral mannen, patiënten jonger dan 65 jaar, patiënten die alleen lithium recepten ontvingen van de huisarts, prevalentie gebruikers van lithium en patiënten zonder comedicaatie werden minder vaak gecontroleerd in overeenstemming met de richtlijn.

Verder onderzoek is nodig naar de redenen voor het niet naleven van de richtlijn teneinde strategieën te kunnen implementeren om de veiligheid en effectiviteit van het gebruik van lithium te verbeteren.

ASSOCIATIE TUSSEN GEBRUIK VAN ANTIDEPRESSIVA EN BENZODIAZEPINEN EN MORTALITEIT NA OSTEOPOROTISCHE FRACTUUR

de Bruin IJA, Klop C, Wyers CE, Overbeek JA, Geusens P, van den Bergh JPW, Driessen JHM, de Vries F. All-cause mortality with current and past use of antidepressants or benzodiazepines after major osteoporotic and hip fracture. Osteoporos Int. 2019;30:573-581.

Gebruik van antidepressiva en/of benzodiazepinen in de periode na een osteoporotische fractuur is geassocieerd met een hogere mortaliteit, maar dit verband is niet gevonden voor huidig gebruik. Dit wordt mogelijk verklaard door 'healthy survivor bias' en vergt nader onderzoek. Dit is de conclusie van een onderzoek dat in 2019 werd gepubliceerd in 'Osteoporosis International'.

Op basis van informatie in de Huisartsen Databank en Ziekenhuis Databank van het PHARMO Datat netwerk zijn 4854 patiënten van 65 jaar of ouder geselecteerd met een eerste vermelding van een osteoporotische fractuur (heup-, humerus-, onderarm- of klinische wervelfractuur). Het gebruik van antidepressiva en benzodiazepinen in de periode na de fractuur is in kaart gebracht aan de hand van data uit de Openbare Apotheek Databank en de associatie met mortaliteit onderzocht.



Eén jaar na de fractuur gebruikte 15% van de patiënten een antidepressivum, 31% een benzodiazepine en 8% beide middelen. Er is geen verband gevonden tussen huidig gebruik van deze middelen (dwz medicatieafgifte in de afgelopen 31 dagen) en mortaliteit. Eerder gebruik was daarentegen geassocieerd met een hogere mortaliteit. De gecorrigeerde hazard ratio (HR) voor recent gebruik (medicatieafgifte in de afgelopen 31-92 dagen) was 1.38 (95%CI 1.01-1.90) voor antidepressiva, 1.47 (95% CI 1.14-1.89) voor benzodiazepinen en 2.37 (95% CI 1.39-4.06) voor gecombineerd gebruik. Voor gebruik langer dan 92 dagen geleden waren de HRs respectievelijk 1.39 (95% CI 1.15-1.66), 1.20 (95% CI 1.02-1.42) en 1.58 (95% CI 1.25-2.00).

De afwezigheid van een associatie voor huidig gebruik wordt mogelijk verklaard door 'healthy survivor bias' en vergt nader onderzoek. Het is belangrijk dat er aandacht is voor het medicatiegebruik van kwetsbare ouderen met een osteoporotische fractuur en richtlijnen ten aanzien van het gebruik van antidepressiva en benzodiazepinen worden opgevolgd.

6 Statistieken onderzoeksrapporten en publicaties

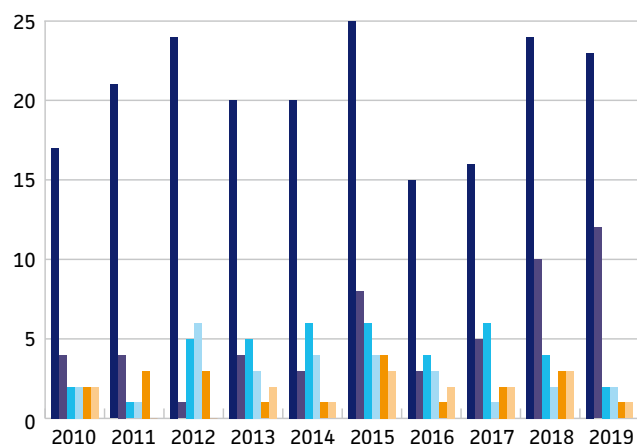
In de periode 2010-2019 zijn 206 onderzoeksrapporten geschreven door het PHARMO Instituut, gemiddeld 21 per jaar. In 2019 zijn 23 onderzoeksrapporten geschreven, waarvan de meeste op het gebied van cardiovasculaire ziekten. Daarnaast waren er in de periode 2010-2019 209 publicaties in vooral internationale medische tijdschriften, eveneens gemiddeld 21 per jaar, van studies die zijn uitgevoerd met data van het PHARMO Datanetwerk. Dit betreft publicaties voortkomend uit onderzoeksrapporten van het PHARMO Instituut zelf en ook uit aanvragen van onderzoekers van universiteiten en andere wetenschappelijke

instellingen voor gebruik van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk. In 2019 zijn er 15 publicaties verschenen. Ook deze betroffen meestal cardiovasculaire ziekten, gevolgd door oncologie en diabetes. In [Hoofdstuk 13](#) staat een lijst met alle publicaties in 2019.

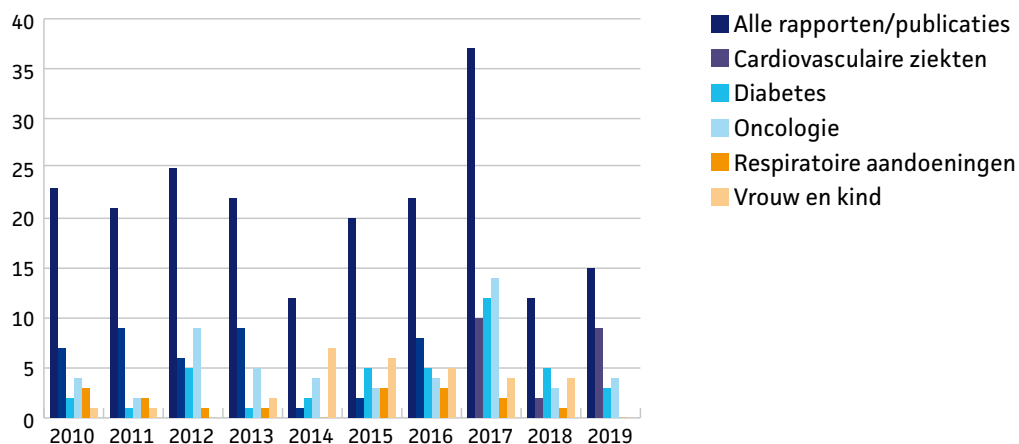
Getypeerd naar soort studie beschrijven de meeste onderzoeksrapporten van het PHARMO Instituut het gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk. In 2019 gingen de meeste publicaties over de veiligheid van geneesmiddelen.

Aantal rapporten en publicaties: totaal en naar ziektegebied

Rapporten



Publicaties



Congressen

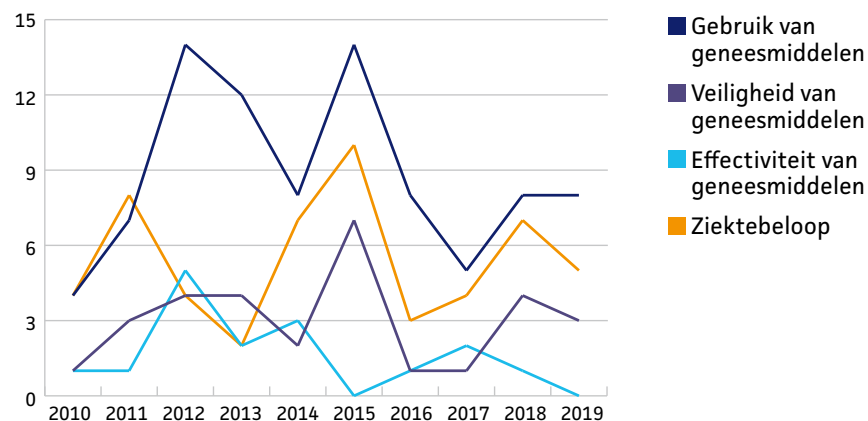
In 2019 bezocht de onderzoeksgroep van het PHARMO Instituut, net als voorgaande jaren, de ICPE (International Conference on Pharmacoeconomics and Therapeutic Risk Management). Op dit congres was PHARMO aanwezig met een informatiestand en presenteerden de onderzoekers studies via posters en mondelinge presentaties. Elke jaar is dit congres een goede gelegenheid om de veelal internationale partners en opdrachtgevers te ontmoeten. In 2019 is ook de ISPE Mid-Year Meeting bezocht.

Andere internationale congressen waar in 2019 lopende projecten zijn gepresenteerd waren: 55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 87th Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS), 5th Congress of the European Academy of Neurology (EAN), 37th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) en de European NTM and Bronchiectasis Workshop. Daarnaast hebben onderzoekers van het PHARMO Instituut diverse posters gepresenteerd op het jaarlijkse congres van de Vereniging voor Epidemiologie (WEON) en een presentatie gegeven op de jaarlijkse bijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor Diabetes Onderzoek.

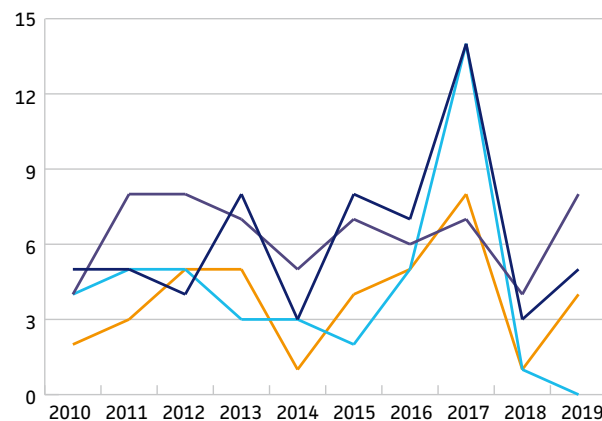
In totaal zijn in 2019 op 8 congressen 32 presentaties gegeven over farmaco-epidemiologisch onderzoek, uitgevoerd door PHARMO.

Aantal rapporten en publicaties: naar type studie

Rapporten



Publicaties



Samenwerkingspartners en financiering

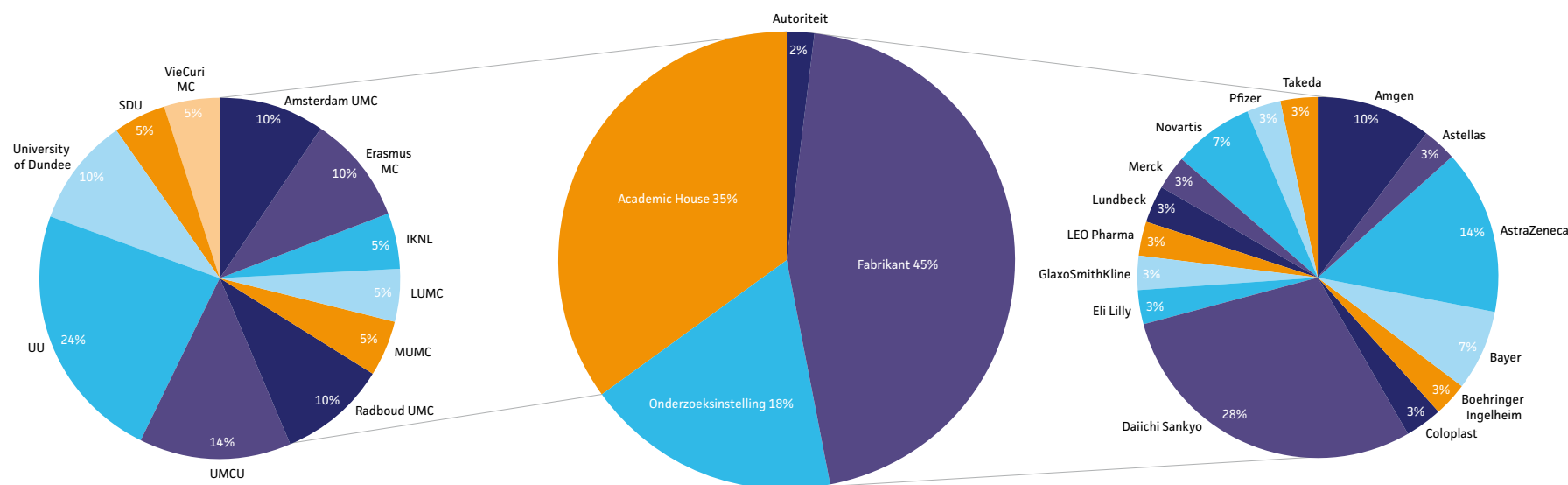
De onderzoeksgroep van het PHARMO Instituut doet enerzijds zelf onderzoek om vragen uit onder meer de farmaceutische sector te beantwoorden. Anderzijds helpt zij wetenschappelijke onderzoeksinstituten bij het opzetten en uitvoeren van farmaco-epidemiologisch onderzoek met data afkomstig van het PHARMO Datanetwerk. Onderzoekers werkzaam bij deze instellingen kunnen gegevens afkomstig uit het PHARMO Datanetwerk gebruiken voor het doen van wetenschappelijk onderzoek: het zogeheten 'Academic House'.

De PHARMO onderzoekers ondersteunen deze onderzoekers door:

- het meedenken met de opzet en uitvoering van een onderzoek of subsidieaanvraag
- het leveren van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk
- het begeleiden van studenten en promovendi met hun onderzoek

In onderstaand figuur staat weergegeven voor en met welke opdrachtgevers onderzoek werd uitgevoerd in 2019; 45% van de projecten werd uitgevoerd in opdracht van fabrikanten en 35% betrof een 'Academic House' (zie middenpaneel). Het linker paneel geeft aan welke partijen betrokken waren bij deze 'Academic Houses'.

Partijen betrokken bij onderzoek uitgevoerd met gegevens uit het PHARMO Datanetwerk



Het rechter paneel geeft aan voor welke opdrachtgevers uit de farmaceutische industrie PHARMO het afgelopen jaar onderzoek deed. Veel onderzoek dat wordt uitgevoerd in opdracht van fabrikanten wordt opgelegd vanuit het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA). De EMA vraagt de fabrikanten om onderzoek te doen naar de veiligheid en effectiviteit van medicijnen nadat deze op de markt zijn toegelaten. Daarnaast vraagt de EMA ook regelmatig om het effect van maatregelen gericht op risicoverlaging te meten.



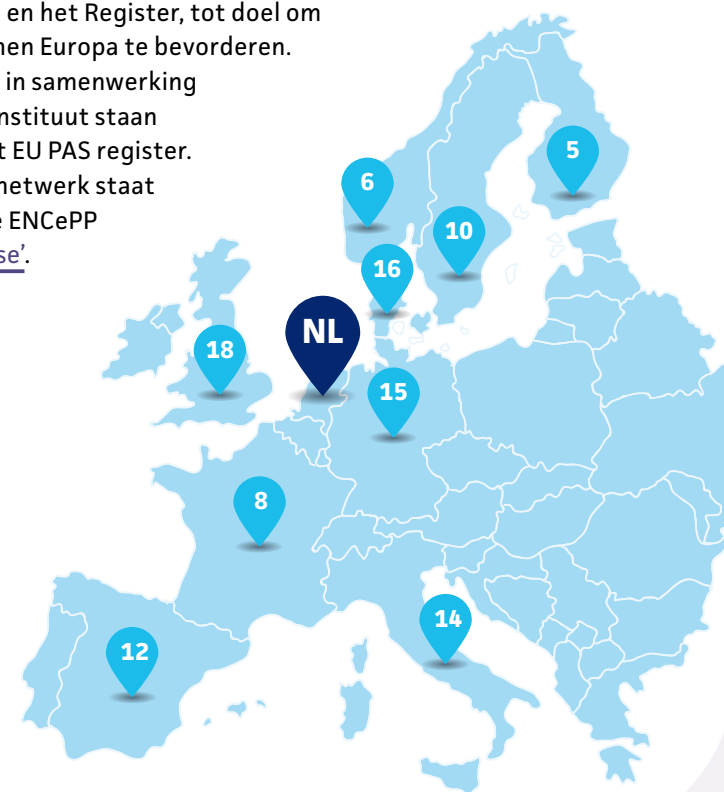
Internationale samenwerkingen en onderzoek in Europa

Voor de uitvoer van post-approval safety studies (PASS) en post-approval efficacy studies (PAES) wordt in Europa veel samengewerkt tussen partijen met (toegang tot) gegevens uit de gezondheidszorg. Voor deze studies moeten er voldoende gebruikers van een medicijn in de databank zitten om het risico op een, doorgaans zeldzame, bijwerking goed in te kunnen schatten. Voor een medicijn dat net op de markt komt duurt het even totdat deze aantallen zich hebben opgebouwd. Het gebruik van meerdere databanken vergroot het aantal patiënten en verkort daarmee de tijd die nodig is om een rapport uit te kunnen brengen.

Het PHARMO Instituut is regelmatig coördinator of één van de partners in een dergelijke 'multi-country' studie. Door de brede ervaring met de verschillende databanken van het PHARMO Datanetwerk vindt het PHARMO team aansluiting bij de verschillende typen databanken in Europa, en als mede-databewerker heeft het team een voordeel bij de communicatie met de partners. In 2019 coördineerde PHARMO 11 internationale studies en werkte mee aan 17 andere internationale studies.

Huidige samenwerkingspartners in Europa zijn onder anderen Scandinavische universiteiten en organisaties en de universiteit van Dundee die toegang hebben tot nationale databanken, Duitse en Franse partners die werken met verzekeringsdata, en partners in Groot-Brittannië, Spanje en Italië met data uit de eerste lijn, waar mogelijk gekoppeld met informatie van ziekenhuisopnames en andere ziekteregistraties (zie Figuur). Om haar netwerk te vergroten is PHARMO continu op zoek naar nieuwe partners. Centraal in PHARMO's benadering staan de input van de lokale onderzoekers, met de beste kennis van zowel de databank als de lokale gezondheidszorg, en het delen van protocollen en programmatuur om een project zo gestandaardiseerd en efficiënt mogelijk uit te voeren.

Voor onderzoek op het gebied van farmaco-epidemiologie is transparantie van groot belang. Zoals er voor klinisch onderzoek al langer een openbaar register bestaat, is het tegenwoordig ook mogelijk om observationele studies te registreren in het [EU PAS Register](#). Dit register wordt beheerd door The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), een initiatief van de EMA. Naast het verhogen van transparantie heeft het netwerk, en het Register, tot doel om samenwerking binnen Europa te bevorderen. Studies uitgevoerd in samenwerking met het PHARMO Instituut staan geregistreerd in dit EU PAS register. Het PHARMO Datanetwerk staat geregistreerd in de ENCePP ['Resources Database'](#).



Cijfers geven aantal gezamenlijke studies in 2019 weer

Afgeronde promotietrajecten in 2019

In 2019 verschenen de volgende proefschriften, waarin gebruik werd gemaakt van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk.

Jetty A. Overbeek

Type 2 diabetes, its pharmacological treatment and associations with cancer - (Pharmaco)epidemiological studies based on data from the PHARMO DIAMANT cohort

Promotor:

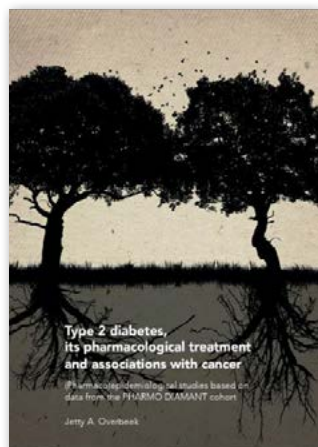
Prof.dr. M.G.A.A.M. Nijpels

Copromotoren:

Dr. A.A.W.A. van der Heijden

Dr. R.M.C. Herings

Vrije Universiteit Amsterdam, 17-10-2019



Willemien Kruik-Kollöffel

Guidelines: friend of foe? - Opportunities for improvement of cardiovascular pharmacotherapy based on evidence from real-world observational data

Promotor:

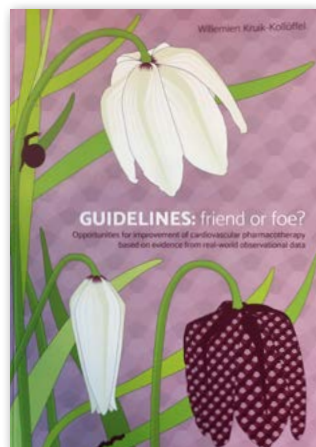
Prof.dr. J.A.M. van der Palen

Copromotoren:

Dr. G.C.M. Linssen

Dr. K.L.L. Movig

Universiteit Twente, 29-5-2019



Roy de Jong

Type 2 diabetes mellitus and gastrointestinal cancer: Disease, drugs or distortion?

Promotoren:

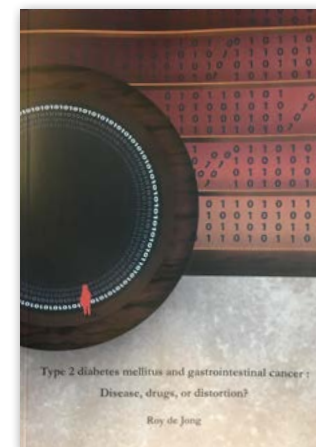
Prof.dr. A.A.M. Masclee

Prof.dr. M.L.G. Janssen-Heijnen

Copromotor:

Dr. F. de Vries

Universiteit Maastricht, 5-6-2019



Bram J. Mertens

Multidose drug dispensing for older patients in primary care

Promotoren:

Prof.dr. M.L. Bouvy

Prof.dr. R.J. van Marum

Copromotor:

Dr. H.F. Kwint

Universiteit Utrecht, 3-7-2019



Arlene Gallagher

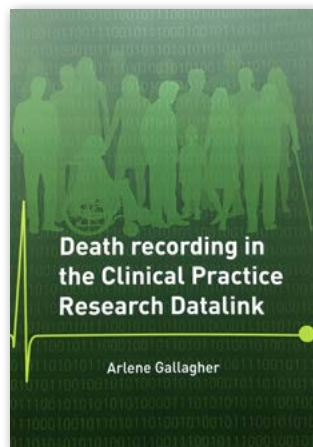
Death recording in the Clinical Practice Research Datalink

Promotoren:

Prof.dr. H.G.M. Leufkens

Prof.dr. F. de Vries

Universiteit Utrecht, 21-10-2019



Mohammad Bakhriansyah

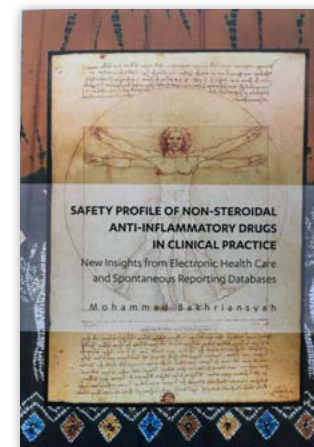
Safety profile of non-steroidal anti-inflammatory drugs in clinical practice – New insights from electronic health care and spontaneous reporting databases

Promotoren:

Prof.dr. A. de Boer

Prof.dr. O.H. Klungel

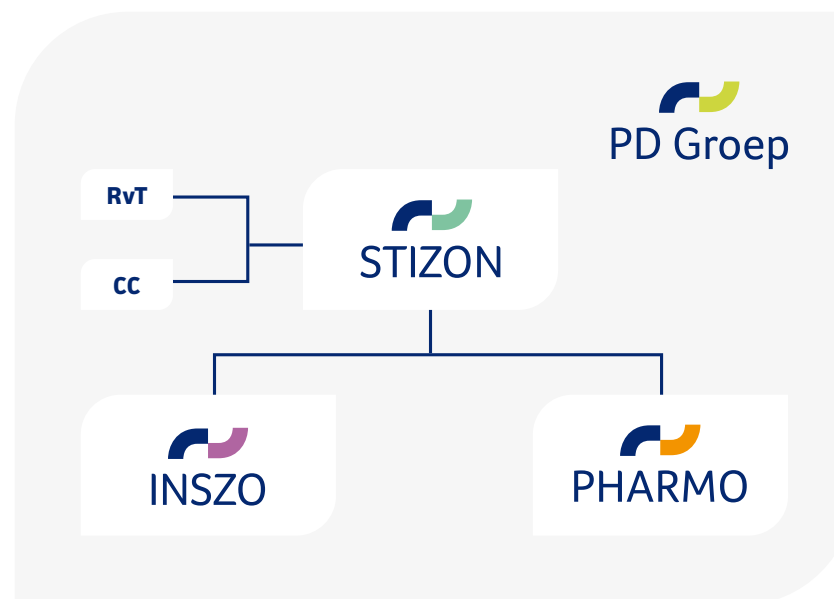
Universiteit Utrecht, 6-11-2019



10 Organisatorische structuur

Het PHARMO Instituut is een onafhankelijk onderzoeksbureau en voert vanaf de start in 1999 onderzoek uit dat zich richt op het gebruik van geneesmiddelen, de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen en het ziektebeloop (waaronder zorggebruik) van patiënten met een bepaalde aandoening of bepaalde behandeling. Tot 2012 werd de data verzameld binnen het PHARMO Instituut. In juni 2012 is het PHARMO Instituut gesplitst in de Stichting Informatievoorziening voor Zorg en Onderzoek (STIZON) als verzamelaar van de data van en voor zorgprofessionals en het PHARMO Instituut voor farmaco-epidemiologisch onderzoek. Hierdoor werd de organisatie beter uitgerust om de deelnemende zorgprofessionals te ondersteunen bij hun informatiebehoeften. Een deel van de deelnemende zorgprofessionals werd al bediend door Meetpunt Kwaliteit. In juli 2015 is Meetpunt Kwaliteit (tegenwoordig INSZO genoemd) binnen de organisatie gekomen en is de PD Groep opgericht. De PD Groep is gericht op ontwikkelingen rond het patiëntendossier die de behandeling van patiënten kunnen verbeteren. Hierin draagt het PHARMO Instituut bij aan terugkoppeling naar de praktijk door wetenschappelijk onderzoek en ondersteunt INSZO de zorgprofessionals door directe terugkoppeling van informatie.

STIZON is een ISO/IEC 27001:2013 en NEN 7510-1:2017 gecertificeerde organisatie die data verzamelt en beheert van en voor huisartsenpraktijken, apotheken, klinische laboratoria en ziekenhuisapotheken. STIZON stelt zich ten doel om zonder winstoogmerk ten behoeve van zorgprofessionals diensten te verrichten. Deze diensten bestaan uit het verwerken van door de zorgprofessional aangeleverde data. STIZON treedt op als 'verwerker' van de aangeleverde data (in de zin



van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG), voorheen de Wet bescherming persoonsgegevens (Wbp)), die in deze fase herleidbaar zijn naar de individuele patiënt. De verstrekking van de data en de bewerking geschiedt op basis van een verwerkersovereenkomst tussen de zorgprofessional en STIZON, waarin is bepaald dat het gebruik van de data slechts plaats kan vinden met toestemming van de zorgprofessional. STIZON levert onder strikte voorwaarden data aan INSZO en het PHARMO Instituut.

Het PHARMO Instituut stelt zich ten doel om meer inzicht/transparantie te bieden in de behandeling van patiënten en is vooral uniek vanwege haar toegang tot een zeer breed datanetwerk en haar expertise op het gebied van farmaco-epidemiologisch onderzoek. Het PHARMO Instituut heeft zich vanaf haar start in 1999 ontwikkeld tot een gerenommeerd internationaal onderzoeksinstituut en is ISO 9001:2015 gecertificeerd. PHARMO werkt nauw samen met verschillende organisaties en onderzoeksinstituten en maakt tevens onderzoek mogelijk voor onderzoekers verbonden aan verschillende universiteiten en andere wetenschappelijke instellingen. Inmiddels zijn meer dan duizend studies uitgevoerd, waarvan een zeer groot deel is gepubliceerd in internationale medische tijdschriften, wetenschappelijke vakbladen en proefschriften.

INSZO is een ISO/IEC 27001:2013 en NEN 7510-1:2017 gecertificeerde serviceorganisatie die gegevens analyseert en terugkoppelt naar de deelnemende zorgprofessionals. INSZO ondersteunt de zorgprofessionals bij de interpretatie van informatie met betrekking tot de verschillende zorgprogramma's, maar ook op diverse andere gebieden.



Dataprivacy en Compliance Commissie

Het toezicht op de bedrijfsvoering is statutair geregeld via een Raad van Toezicht. Voor toezicht op het correct gebruik van de data en naleving van wet- en regelgeving met betrekking tot het waarborgen van de persoonlijke levenssfeer van geregistreerden en het in acht nemen van de vertrouwelijkheid van gegevens (zoals de overeenkomsten inzake de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG), de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en de toepasselijke Nederlandse Normen (NEN-normen)) is een Compliance Commissie ingesteld. De Compliance Commissie bestaat uit een representatieve vertegenwoordiging van de deelnemende zorgprofessionals aan de gegevensverzamelingen van STIZON. Momenteel zijn de huisartsen vertegenwoordigd door drie deelnemers, de apothekers en ziekenhuisapothekers elk door twee deelnemers en de klinisch chemici door één vertegenwoordiger. Daarnaast is een op privacygebied gespecialiseerd jurist als extern lid deelnemer. Hij treedt op als voorzitter van de Compliance Commissie.

De meeste aanvragen voor data worden door de commissie via de mail behandeld. Daarnaast komt de Compliance Commissie gemiddeld twee keer per jaar bijeen. De volgende zaken zijn in 2019 aan de orde geweest:

- Register van gegevensgebruik
- Diverse data-aanvragen
- Reglement Compliance Commissie
- Gebruik medisch dossier overledene
- STIZON data naar Azure cloud
- Remote Access Services op anonieme data voor wetenschappelijk onderzoek door universiteiten

Voor een nog betere beveiliging van de data en het gebruik daarvan is eind 2014 besloten tot de invoering van ISO binnen de organisatie. Er is een kwaliteitsmanagementsysteem opgezet en sinds begin 2017 is PHARMO ISO 9001:2015 gecertificeerd. STIZON en INSZO zijn ISO/IEC 27001:2013 en NEN 7510-1:2017 gecertificeerd.



Het PHARMO Datanetwerk

Het PHARMO Datanetwerk is een netwerk van databanken met geanonimiseerde gegevens afkomstig van diverse zorgprofessionals, waaronder huisartsenpraktijken, openbare apotheken, ziekenhuis-apotheken, klinische laboratoria en ziekenhuizen. Daarnaast worden gegevens van bestaande databronnen en registraties zoals de kankerregistratie, pathologie databank en perinatale registratie gebruikt. Deze verschillende databronnen worden op patiëntniveau aan elkaar gekoppeld (Figuur). Op deze manier wordt een breed beeld van een patiënt verkregen en kan bijvoorbeeld geneesmiddelgebruik worden gerelateerd aan labwaarden en ziekenhuisopnames. Om de privacy van de gegevens in het PHARMO Datanetwerk te waarborgen, wordt het verzamelen, verwerken, koppelen en anonimiseren van de gegevens uitgevoerd door STIZON (zoals ook beschreven in [Hoofdstuk 10](#)).

Het PHARMO Datanetwerk maakt het mogelijk om meer dan 9 miljoen personen voor gemiddeld 12 jaar te volgen. Momenteel omvat het PHARMO Datanetwerk meer dan 6 miljoen actieve personen uit 17 miljoen inwoners van Nederland. De periode waarover gegevens beschikbaar zijn, het dekkingsgebied en de overlap tussen de diverse databronnen verschilt.

In de **Openbare Apotheek Databank** zitten alle, sinds 1989, door de openbare apotheek verstrekte geneesmiddelen en andere producten, zoals verbandmiddelen en diabeteshulpmiddelen. Het betreft voorschriften van zowel huisartsen als specialisten, en ongeacht vergoedingsstatus. Met de informatie over afgiftedatum, hoeveelheid en dosering kan iemands geneesmiddelgebruik in kaart worden gebracht. In 2019 leverden 439 apotheken, 30 politheken/dienstapotheken en 169 apotheekhoudende huisartsen data aan voor PHARMO's Openbare Apotheek Databank.

Het PHARMO Datanetwerk



De **Huisartsen Databank** bevat gegevens vanaf 2008 over diagnoses, symptomen, labwaarden, verwijzingen en uitgeschreven recepten zoals door huisartsen genoteerd in de elektronische patiëntendossiers. In 2019 leverden 1425 huisartsen, van 813 huisartsenpraktijken, data aan voor PHARMO's Huisartsen Databank.

Daarnaast leverden in 2019 14 ziekenhuisapotheken, die in totaal aan 19 ziekenhuizen geneesmiddelen leverden, data aan voor de **Ziekenhuisapothek Databank**. Deze databank bevat, vanaf 1998, de geneesmiddelen die zijn voorgeschreven tijdens een ziekenhuisopname. Voor de **Klinische Laboratoria Databank** leverden 11 klinische laboratoria data aan. Dit betreft resultaten, sinds 1998, van laboratoriumonderzoek van bloed en andere lichaamsvloeistoffen.

Gegevens van ziekenhuisopnames zijn afkomstig uit de Landelijke Basisadministratie Ziekenhuizen (LBZ) (voorheen de Landelijke Medische Registratie (LMR)) en werden achtereenvolgens aan het PHARMO Instituut verstrekt door de SIG, Prismant en de laatste jaren door de [Stichting Dutch Hospital Data](#) (DHD). Sinds 2016 betreft dit naast klinische opnames en dagbehandelingen ook ambulante contacten en sinds 2017 ook de add-on medicatie. Van de opnames en contacten in de **Ziekenhuis Databank** zijn (opname- en ontslag)datum, eventuele ingrepen en (ontslag)diagnose bekend.

Voor studies op het gebied van oncologie werkt PHARMO samen met het [Integraal Kankercentrum Nederland](#). In de Kankerregistratie zitten alle nieuw gediagnosticeerde kankerpatiënten. Van deze patiënten staat bijvoorbeeld het stadium van de kanker genoteerd en of gestart is met bestraling, iets wat niet bekend is in bovengenoemde databanken.



Daarnaast werkt PHARMO samen met PALGA, het [Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief](#). In de **PALGA Databank** zit gedetailleerde informatie van alle pathologie-uitslagen van (bevolkings) cytologie, histologie en obducties/autopsies.

Bij studies waarvoor informatie nodig is over de zwangerschap en geboorte werkt PHARMO samen met [Perined](#). De **Perinatale Registratie** bevat de data van de vier beroepsgroepen die zich bezighouden met geboortezorg: verloskundigen, huisartsen, gynaecologen en kinderartsen/neonatologen. Het combineren van de data van de Perinatale Registratie en de PHARMO databanken maakt het mogelijk om onderzoek te doen naar bijvoorbeeld het gebruik van geneesmiddelen in de verschillende trimesters van de zwangerschap en gezondheidsproblemen op de korte en lange termijn bij te vroeg geboren kinderen.

13 Publicaties 2019

De onderzoeksrapporten van het PHARMO Instituut en de aanvragen van onderzoekers voor gebruik van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk, het zogeheten 'Academic House', leiden tot publicaties waarin het gebruik van de verschillende databanken uit het PHARMO Datanetwerk en het combineren van deze databanken tot uiting komt. In 2019 verschenen de volgende wetenschappelijke publicaties:

1. Wollersheim BM, Boekhout AH, van der Poel HG, van de Poll-Franse LV, Schoormans D. **The risk of developing cardiovascular disease is increased for prostate cancer patients who are pharmaceutically treated for depression.** BJU Int. 2019; Epub.
2. Eroglu TE, Mohr GH, Blom MT, Verkerk AO, Souverein PC, Torp-Pedersen C, Folke F, Wissenberg M, van den Brink L, Davis RP, de Boer A, Gislason GH, Tan HL. **Differential effects on out-of-hospital cardiac arrest of dihydropyridines: real-world data from population-based cohorts across two European countries.** Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019; Epub.
3. Weersink RA, Taxis K, Drenth JPH, Houben E, Metselaar HJ, Borgsteede SD. **Prevalence of Drug Prescriptions and Potential Safety in Patients with Cirrhosis: A Retrospective Real-World Study.** Drug Saf. 2019;42:539-546.
4. Stoker LJ, Heerdink ER, Janssen R, Egberts TCG. **Effect of reimbursement restriction policy on the use of benzodiazepines in the Netherlands: an interrupted time series analysis.** BMJ open. 2019;9:e029148.
5. Overbeek JA, van Herk-Sukel MPP, Vissers PAJ, van der Heijden A, Bronsveld HK, Herings RMC, Schmidt MK, Nijpels G. **Type 2 Diabetes, but Not Insulin (Analog) Treatment, Is Associated With More Advanced Stages of Breast Cancer: A National Linkage of Cancer and Pharmacy Registries.** Diabetes Care. 2019;42:434-442.
6. Overbeek JA, Kuiper JG, van der Heijden A, Labots M, Haug U, Herings RMC, Nijpels G. **Sex- and site-specific differences in colorectal cancer risk among people with type 2 diabetes.** Int J Colorectal Dis. 2019;34:269-276.
7. Nederlof M, Egberts TCG, van Londen L, de Rotte M, Souverein PC, Herings RCM, Heerdink ER. **Compliance with the guidelines for laboratory monitoring of patients treated with lithium: a retrospective follow-up study among ambulatory patients in the Netherlands.** Bipolar Disord. 2019;21:419-427.

8. Kruik-Kolloffel WJ, Linssen GCM, Kruik HJ, Movig KLL, Heintjes EM, van der Palen J. **Effects of European Society of Cardiology guidelines on medication profiles after hospitalization for heart failure in 22,476 Dutch patients: from 2001 until 2015.** Heart Fail Rev. 2019;24:499-510.
9. Houben E, Smits E, Overbeek JA, Penning-van Beest FJA, Herings RMC, van Herk-Sukel MPP, Teichert M, de Smet P. **Nierfunctie en ernstige bloedingen bij patiënten behandeld met cumarines.** Pharm Weekbl. 2019;154:19-28.
10. Hempenius M, Groenwold RHH, de Boer A, Klungel OH, Gardarsdottir H. **Amiodarone use and the risk of acute pancreatitis: Influence of different exposure definitions.** Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2019;28:1563-1571.
11. Heintjes EM, Houben E, Beekman-Hendriks WL, Lighaam E, Cremers SM, Penning-van Beest FJA, Stehouwer CDA, Herings RMC. **Trends in mortality, cardiovascular complications, and risk factors in type 2 diabetes.** Neth J Med. 2019;77:317-329.
12. George G, Scailteux LM, Garmo H, Balusson F, Cardwell C, De Coster G, De Schutter H, Kuiper JG, McMenamin U, Verbeeck J, Van Hemelrijck M. **Real-world insights into risk of developing cardiovascular disease following GnRH agonists versus antagonists for prostate cancer: a methodological protocol to a study using five European databases.** Fundam Clin Pharmacol. 2019;33:479-499.
13. de Bruin IJA, Klop C, Wyers CE, Overbeek JA, Geusens P, van den Bergh JPW, Driessen JHM, de Vries F. **All-cause mortality with current and past use of antidepressants or benzodiazepines after major osteoporotic and hip fracture.** Osteoporos Int. 2019;30:573-581.
14. Bakhriansyah M, Souverein PC, Klungel OH, de Boer A, Blom MT, Tan HL. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of out-of-hospital cardiac arrest: a case-control study.** Europace. 2019;21:99-105.
15. Bakhriansyah M, Souverein PC, de Boer A, Klungel OH. **Risk of myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Impact of additional confounding control for variables collected from self-reported data.** J Clin Pharm Ther. 2019;44:623-631.



Het PHARMO Instituut is een onafhankelijk onderzoeksbureau en voert, in nauwe samenwerking met universiteiten en onderzoeksinstituten, al 20 jaar farmaco-epidemiologisch onderzoek uit. Het onderzoek richt zich onder meer op het gebruik van geneesmiddelen, de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen en het ziektebeloop (waaronder zorggebruik) van patiënten met een bepaalde aandoening of bepaalde behandeling. Dit onderzoek is, naast klinische trials, essentieel om de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen in kaart te brengen. Daarnaast vergroot het onderzoek het inzicht in de behandeling van patiënten, wat de zorg voor patiënten ten goede komt.

PHARMO Instituut
Van Deventerlaan 30-40
3528 AE Utrecht
www.pharmo.com

Voor dit onderzoek maakt het PHARMO Instituut gebruik van het PHARMO Datanetwerk (voorheen PHARMO Record Linkage System geheten) welke in 1989 is ontstaan uit de koppeling van medicatiegegevens aan gegevens van ziekenhuisopnamen. Het huidige PHARMO Datanetwerk bevat geanonimiseerde patiëntgegevens afkomstig van diverse zorgprofessionals, waaronder huisartsenpraktijken, openbare apotheken, ziekenhuisapotheken, klinische laboratoria en ziekenhuizen. Daarnaast worden gegevens van bestaande databronnen en registraties zoals de kankerregistratie, pathologie databank en perinatale registratie gebruikt.