

WETENSCHAPPELIJK JAARVERSLAG

2015



03

Expertise

05

Statistieken

11

PHARMO
Datenetwerk

Inhoud

1	Voorwoord	3
2	Inleiding	4
3	Expertise PHARMO onderzoeksgroep	6
4	Onderzoek uitgevoerd en ondersteund door het PHARMO Instituut	8
5	Statistieken onderzoeksrapporten en publicaties	14
6	Samenwerkingspartners en financiering	16
7	Internationale samenwerkingen en onderzoek in Europa	18
8	Afgeronde promotietrajecten in 2015	20
9	Organisatorische structuur	22
10	Dataprivacy en Compliance Commissie	23
11	Het PHARMO Datanetwerk	24
12	Publicaties 2015	26

1 Voorwoord

In ons eerste wetenschappelijk jaarverslag willen wij u graag informeren over het werk dat wij uitvoeren met uw gegevens. Het is een aftrap om u de komende jaren regelmatig op de hoogte te stellen van dit uniek wetenschappelijk onderzoek dat alleen maar mogelijk is met uw hulp. Daarvoor zijn wij u grote dank verschuldigd.

Bijna alle mensen worden in de loop van hun leven gedurende een korte of langere periode ziek. Ze zijn voor even of voor het leven patiënt. Het is de uitdaging van patiënten zelf, hun zorgprofessionals en de samenleving om het optreden van de ziekte voor te zijn. Wanneer de ziekte eenmaal is ontstaan, is het de uitdaging deze zo snel mogelijk te duiden om vervolgens de ziekte te genezen of erger te voorkomen. Geneesmiddelen spelen daarbij een belangrijke rol en zijn een veel toegepaste vorm van zorgverlening aan de patiënt. In de praktijk blijken geneesmiddelen echter niet altijd te werken. Sommige patiënten worden geconfronteerd met onbedoelde bijwerkingen. Het beantwoorden van de vraag waarom dat zo is, en op welke wijze werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van geneesmiddelen bij individuele patiënten geoptimaliseerd kan worden, was aanleiding om meer dan 15 jaar geleden het PHARMO Instituut op te richten met als doel het gebruik van geneesmiddelen te relateren aan klinische uitkomsten (ziekte). Daarom hanteren we ook de naam PHARMO, een afkorting van PHARmaco-MORbiditeitskoppeling.

Hoe fantastisch zou het zijn om van te voren te weten bij welke patiënten een geneesmiddel wel of niet gaat werken, wie bijwerkingen kan verwachten en wie niet? Om een eenvoudig voorbeeld te geven: het optreden van gastro-intestinale bloedingen bij patiënten die chronisch NSAIDs gebruiken wordt geschat op 1 per 250 patiënten. Om deze bijwerking te voorkomen worden alle 250 patiënten met protonpompremmers behandeld. Bij 249 patiënten zou dat niet nodig zijn, mits we zouden weten wie die ene patiënt is met een bloeding. Een ander voorbeeld: miljoenen patiënten worden preventief behandeld voor hart- en vaatziekten. Bij slechts een fractie van de patiënten wordt daadwerkelijk een complicatie voorkomen. Wie zijn dat en hoe kunnen we deze patiënten identificeren teneinde alleen die patiënten te behandelen waar succes verzekerd is?

Dit soort farmaco-epidemiologisch onderzoek kunnen we alleen maar doen met de hulp van een groot aantal zorgprofessionals, die een schat aan informatie hebben van miljoenen patiënten, verstopt in hun gezamenlijke administraties. Deze schat aan data analyseren wij om inzichten te verwerven die ons in staat stellen om u als zorgprofessionals te ondersteunen bij het optimaal behandelen van uw eigen patiënten. Het gaat daarbij om state-of-the art wetenschappelijk onderzoek dat in samenwerking met diverse landelijke registraties en academische instellingen, in zowel Nederland als Europa, tot stand komt.

In ons eerste wetenschappelijk jaarverslag willen wij u graag informeren over het werk dat wij uitvoeren met uw gegevens. Het is een aftrap om u de komende jaren regelmatig op de hoogte te stellen van dit uniek wetenschappelijk onderzoek dat alleen maar mogelijk is met uw hulp. Daarvoor zijn wij u grote dank verschuldigd.

Namens de directie van het PHARMO Instituut

*Dr. R.M.C. Herings
Drs. E.J. de Graag*

Utrecht, maart 2016

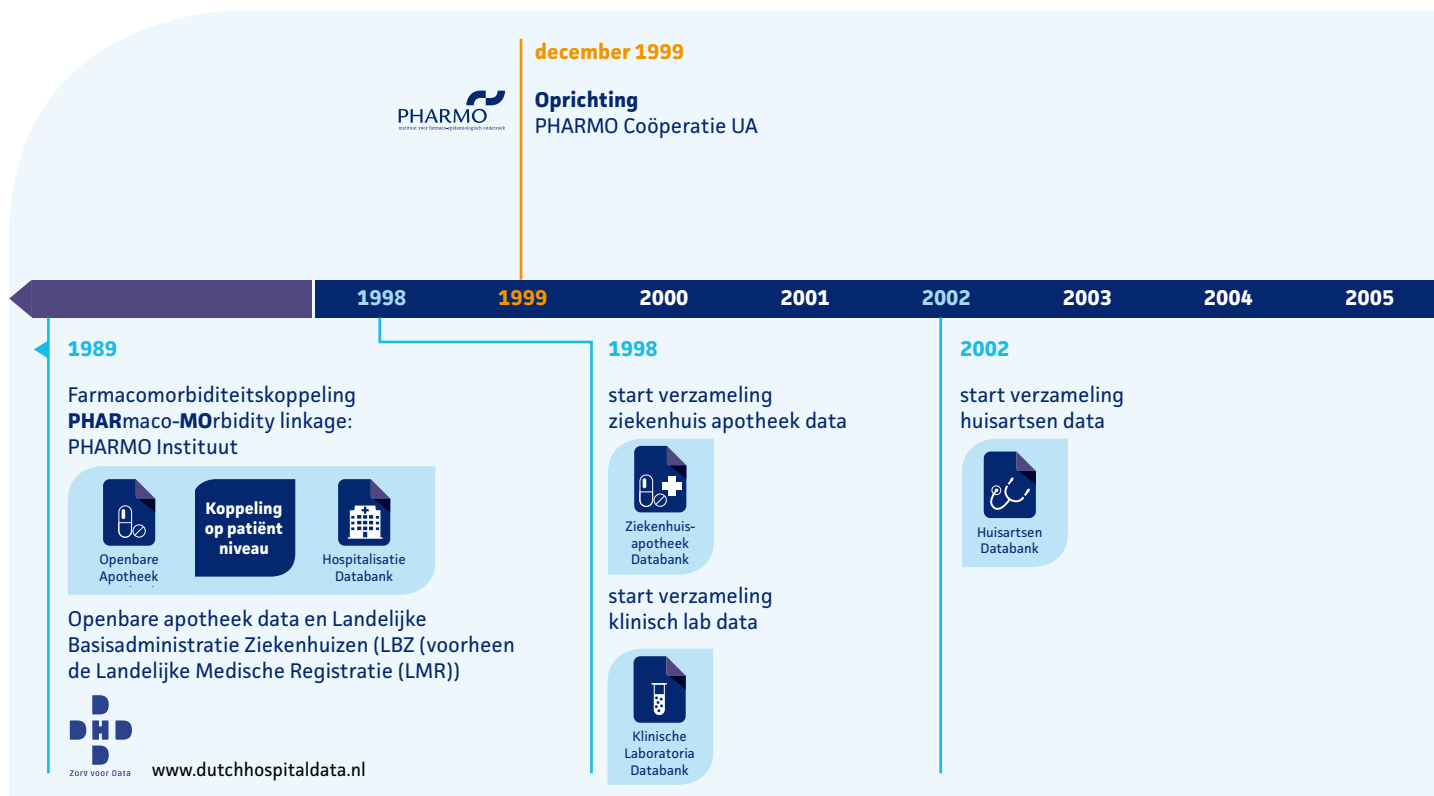
2 Inleiding

Dit wetenschappelijk jaarverslag van het PHARMO Instituut gaat over het jaar 2015. Omdat dit ons eerste wetenschappelijk jaarverslag is willen we in onderstaand plaatje graag ook in vogelvucht laten zien wat er voorafgaand aan het jaar 2015 speelde in het kader van de dataverzameling en organisatorische structuur.

De continue uitbreiding van het PHARMO Datanetwerk (weergegeven onder de tijdas) zorgt er voor dat er steeds meer mogelijkheden zijn voor het doen van onderzoek met het PHARMO Datanetwerk en dat er ingespeeld kan worden op de steeds veranderende vraag naar gegevens voor wetenschappelijk onderzoek. In de beginjaren was er vooral vraag naar het gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk. Welke behandelingen krijgt de patiënt, hoe lang duurt die behandeling en in welke volgorde en/of in welke combinaties wordt een geneesmiddel gebruikt? Deze vragen werden beantwoord met de geanonimiseerde data in de Openbare Apotheek Databank van het PHARMO Datanetwerk. Vanaf het begin van het PHARMO Datanetwerk zijn de medicatiegegevens uit de Openbare Apotheek

Databank gekoppeld aan gegevens van ziekenhuisopnamen (afkomstig uit de Landelijke Basisadministratie Ziekenhuizen (LBZ), voorheen de Landelijke Medische Registratie (LMR)). Deze PHARmaco-MORbiditeitskoppeling heeft geleid tot de naam PHARMO. Met behulp van de gekoppelde ziekenhuisopnamen konden vragen over de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen beantwoord worden.

De behoefte aan onderzoeksgegevens uit de dagelijkse praktijk is de afgelopen jaren sterk veranderd. Met 'evidence based medicine' als het criterium voor het opstellen van richtlijnen voor de toediening van geneesmiddelen en vergoeding van bepaalde geneesmiddelen is het van belang dat de gegevens uit de dagelijkse praktijk zorgvuldig worden gebruikt in wetenschappelijk onderzoek, zodat de uitkomsten van het onderzoek uiteindelijk de behandeling en zorg van patiënten kunnen verbeteren. Door de komst van personalised medicine, op de individuele patiënt toegespitste behandeling, is er grote behoefte aan gedetailleerde gegevens over de behandeling en uitkomsten van de patiënt in de dagelijkse praktijk.

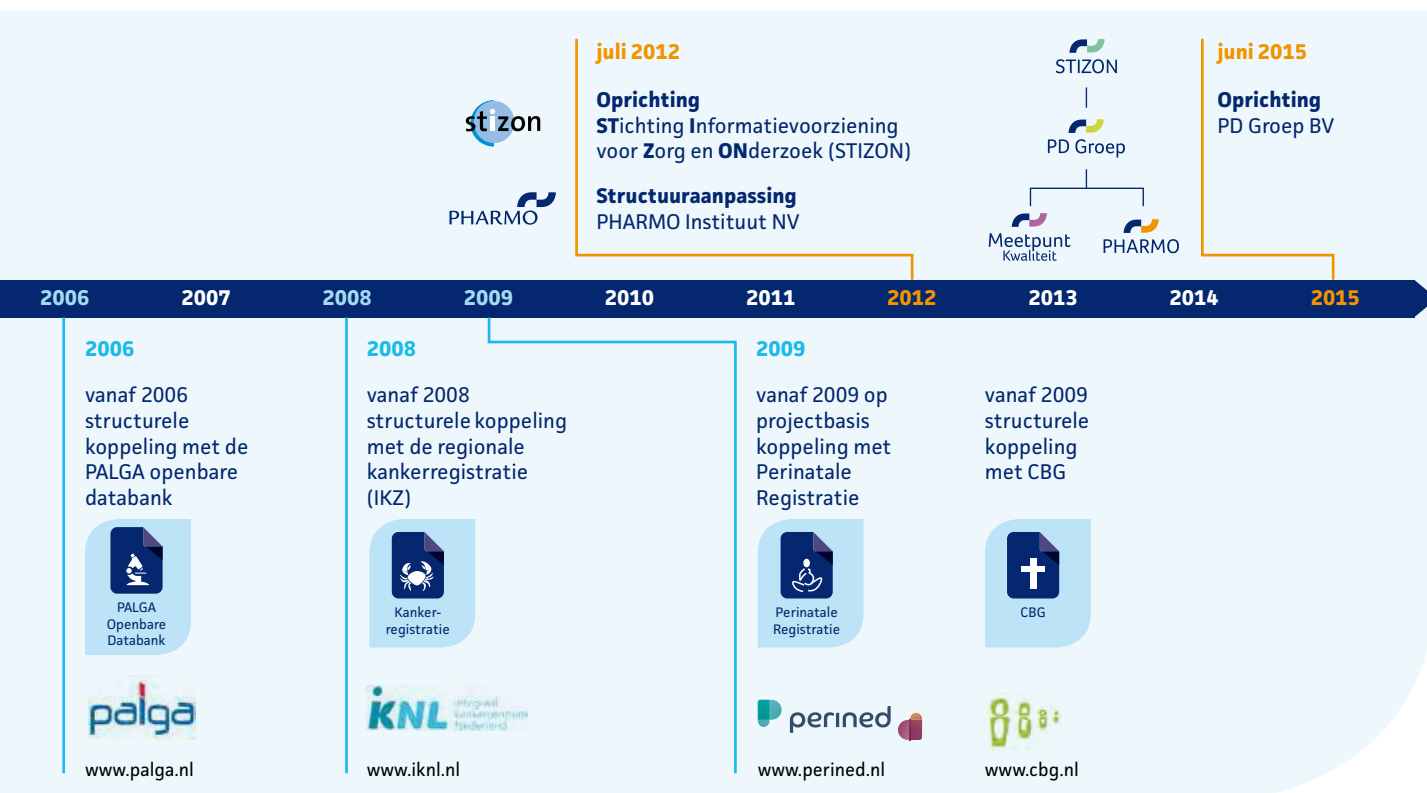


Sinds de eerste PHARmaco-MORbiditeitskoppeling zijn er verschillende databanken toegevoegd aan het PHARMO Datanetwerk. De behoefte aan gegevens over de indicatie waarvoor geneesmiddelen verstrekt werden en over het zorggebruik in de eerste lijn leidde tot het opzetten van een Huisartsen Databank. Om het gebruik van geneesmiddelen nog vollediger in kaart te brengen is de Ziekenhuisapothek Databank opgezet met informatie over geneesmiddelen die in het ziekenhuis verstrekt zijn. De opzet van de Klinische Laboratoria Databank gaf de mogelijkheid om onderzoek te doen naar het effect van geneesmiddelen op labwaarden gemeten in de dagelijkse praktijk.

Voor aanvullende gegevens uit de dagelijkse praktijk worden de door PHARMO opgezette databanken gekoppeld aan de gegevens van bestaande databronnen en registraties zoals de Kankerregistratie, de PALGA Openbare Databank, de registratie van het Centraal Bureau voor Genealogie (CBG) en de Perinatale Registratie. Het resultaat is het PHARMO Datanetwerk (zie Hoofdstuk 11 voor een beschrijving) dat

onontbeerlijk is voor het onderzoek dat door het PHARMO Instituut wordt uitgevoerd.

Daarnaast is er de veranderde organisatorische structuur (weergegeven boven de tijdsas). 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 het PHARMO Instituut voor onderzoek naar de effecten van behandeling van patiënten. Hierdoor werd de organisatie beter uitgerust om de deelnemende zorgprofessionals te ondersteunen bij hun informatiebehoeften. Met de komst van Meetpunt Kwaliteit op 1 juli 2015 is de PD (Patiënt Dossier) Groep opgericht. De PD Groep is gericht op ontwikkelingen rond het patiëntendossier die de behandeling van patiënten kunnen verbeteren (zie Hoofdstuk 9 en 11 voor een gedetailleerde beschrijving van respectievelijk de organisatorische structuur en het PHARMO Datanetwerk).



3 Expertise PHARMO onderzoeksgroep



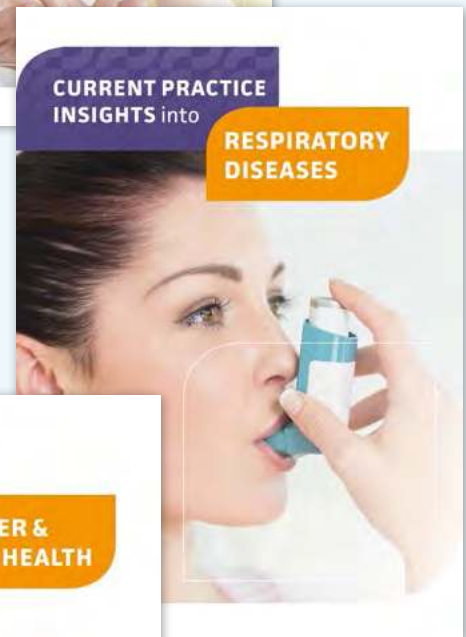
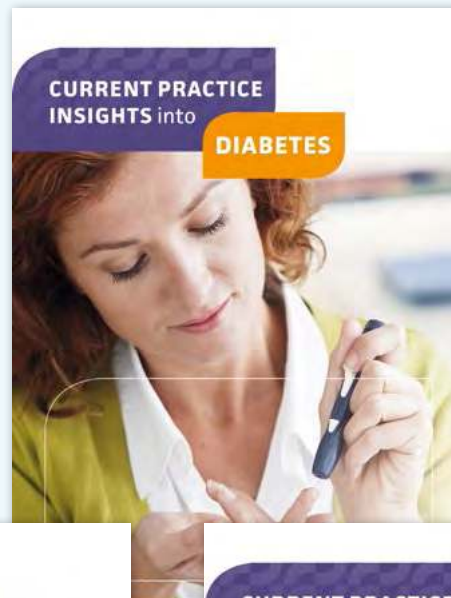
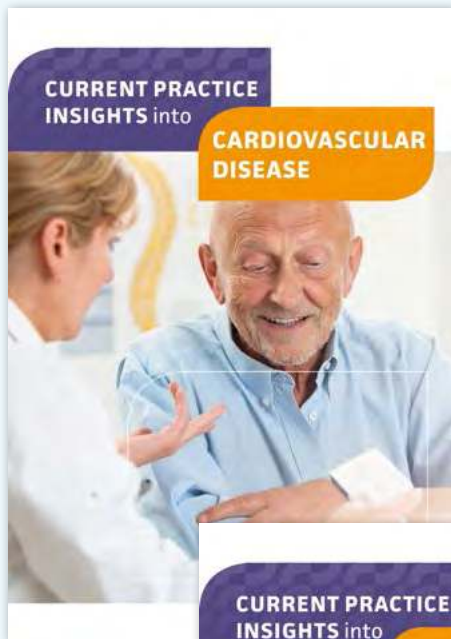
Het PHARMO Instituut is een onafhankelijk onderzoeksbureau en voert, in nauwe samenwerking met universiteiten en onderzoeksinstituten, al meer dan 15 jaar farmaco-epidemiologisch onderzoek uit. Het onderzoek richt zich onder meer op het gebruik van geneesmiddelen, de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen 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 moet komen.

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.

De afgelopen jaren zijn er ruim 600 studies uitgevoerd op basis van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk, welke geleid hebben tot meer dan 300 publicaties. Deze publicaties zijn te vinden op de PHARMO website (www.pharmo.nl). De publicaties die in 2015 zijn verschenen staan gemeld in Hoofdstuk 12 van dit wetenschappelijk jaarverslag.

Het onderzoek van het PHARMO Instituut wordt door twaalf academici uitgevoerd volgens bestaande, gangbare wetenschappelijke kwaliteitsnormen. De academici zijn junior onderzoekers; onderzoekers die naast hun werk bij PHARMO ook bezig zijn met een promotietraject (bij VUmc 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 bestaat voornamelijk uit epidemiologen, gezondheidswetenschappers en apothekers. Voor het uitvoeren van de onderzoeksprojecten is er ondersteuning door interne medewerkers (statistici en databank specialisten) en externe vakspecialisten en zorgprofessionals.

Het onderzoek uitgevoerd door PHARMO richt zich op de farmaceutische industrie en wetenschappelijke onderzoeksinstituten (universiteiten), zowel nationaal en 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 5 en 6.



Gezien de grote variëteit aan farmaco-epidemiologische studies die mogelijk zijn met behulp van het PHARMO Datanetwerk kent de onderzoeksgroep van het PHARMO Instituut **5 expertise gebieden:**

Cardiovasculaire ziekten
Diabetes
Oncologie
Respiratoire aandoeningen
‘Vrouw en kind’

4 Onderzoek uitgevoerd en ondersteund door het PHARMO Instituut

In dit hoofdstuk worden enkele publicaties uit 2015 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.

UITGIFTE VAN GENEESMIDDELEN MET EEN MOGELIJK TERATOGEEN EFFECT VOORAF EN TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Zomerdijk IM, Ruiter R, Houweling LM, Herings RM, Straus SM, Stricker BH. Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: a population-based study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2015;122(8):1119-29.

Een aanzienlijk deel van de zwangere vrouwen in Nederland haalt een geneesmiddel op met mogelijk teratogene eigenschappen. In 7 per 1000 zwangerschappen betreft dit een geneesmiddel dat niet gebruikt dient te worden tijdens de zwangerschap. Dit blijkt uit onderzoek dat in 2015 werd gepubliceerd in *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*.

Dit onderzoek is uitgevoerd met data van de Perinatale Registratie gekoppeld aan de Openbare Apotheek Databank van het PHARMO Datanetwerk. In totaal werd van ruim 200,000 zwangerschappen tussen 1999 en 2007 de uitgifte van geneesmiddelen in het jaar vooraf en tijdens de zwangerschap bepaald. De resultaten laten zien dat 67% van de zwangere vrouwen een voorgeschreven geneesmiddel ophaalt in de apotheek. Geneesmiddelen met een mogelijk teratogeen effect werden door 16% van de vrouwen in het jaar voorafgaand aan de zwangerschap opgehaald en door 5% van de vrouwen tijdens de zwangerschap. Dit is weliswaar een flinke daling, maar nog steeds wordt 5% van de zwangerschappen blootgesteld aan een geneesmiddel met mogelijk teratogene effecten, waarvan de meerderheid tijdens het eerste trimester van de zwangerschap - de meest gevoelige periode van de foetus in ontwikkeling. In 0.7% van de zwangerschappen is een geneesmiddel opgehaald dat niet gebruikt dient te worden tijdens de zwangerschap. Voor 53% van de vrouwen die een geneesmiddel met mogelijk teratogeen effect heeft ontvangen betrof dit een eerste uitgifte en dus de start van een nieuwe behandeling. Van alle geneesmiddelen met mogelijk teratogene effecten hebben zwangere vrouwen het vaakst doxycycline, paroxetine en fluconazol ontvangen.

Geneesmiddelen met potentiële teratogene eigenschappen dienen alleen tijdens de zwangerschap gebruikt te worden na een weloverwogen besluit waarin de mogelijke nadelige en voordelige effecten afgewogen zijn. In de toekomst kan het percentage zwangere vrouwen dat een geneesmiddel met potentiële teratogene effecten ontvangt wellicht verlaagd worden als oorzaken en redenen van gebruik van deze geneesmiddelen in kaart worden gebracht.



IMPACT DIAGNOSE KANKER OP THERAPIETROUW AAN GLUCOSEVERLAGENDE MEDICIJNEN

Zanders MM, Haak HR, van Herk-Sukel MP, van de Poll-Franse LV, Johnson JA. *Impact of cancer on adherence to glucose-lowering drug treatment in individuals with diabetes. Diabetologia. 2015;58(5):951-60.*

Patiënten die glucoseverlagende medicijnen gebruiken voor de behandeling van diabetes hebben de neiging om die medicijnen minder trouw in te nemen zodra de diagnose 'kanker' bij hen is gesteld. Dit blijkt uit onderzoek dat in 2015 werd gepubliceerd in *Diabetologia*.

Voor de studie werden alle nieuwe gebruikers van glucoseverlagende medicijnen tussen 1998 en 2011 in het PHARMO Datanetwerk geselecteerd die woonachtig waren in de regio van de Kankerregistratie van het voormalige IKZ (thans IKNL). Personen met een primaire diagnose 'kanker' tijdens de follow-up werden gekoppeld aan vergelijkbare personen bij wie geen kanker werd gevonden tijdens de follow-up. Veranderingen in therapietrouw na de diagnose kanker, met therapietrouw gemeten als het percentage dagen in een maand waarvoor glucoseverlagende medicatie was verstrekt, werd afgezet tegen de therapietrouw over de tijd bij diabetespatiënten zonder kanker.

Van de 52.228 geselecteerde gebruikers van glucoseverlagende medicijnen, werden 3.281 personen mét kanker en 12.891 personen zonder kanker tijdens de follow-up geïnccludeerd. Ten tijde van de kankerdiagnose daalde de therapietrouw met 6,3% (95% BI 6,0 – 6,5). De daling in therapietrouw duurde voort ná de kankerdiagnose, weliswaar op een lager niveau, met een maandelijks daling van 0,20% (95% BI 0,20 – 0,21). De grootste daling (11-15%) in therapietrouw werd waargenomen bij de diagnose maagdarm- of longkanker of bij de diagnose uitgezaaide kanker.

De achterliggende oorzaak en reden voor de daling van de therapietrouw van diabetespatiënten zal nog nader onderzocht moeten worden. Het kan betekenen dat deze patiënten het gevecht tegen de ziekte 'kanker' belangrijker vinden dan het adequaat slikken van glucoseverlagende middelen.





EXACERBATIES EN ZORGGEBRUIK BIJ PATIËNTEN MET MATIG ERNSTIG TOT ZEER ERNSTIG COPD

Overbeek JA, Penning-van Beest FJ, Balp MM, Dekhuijzen PN, Herings RM. Burden of Exacerbations in Patients with Moderate to Very Severe COPD in the Netherlands: A Real-life Study. COPD. 2015;12(2):132-43.

Patiënten met ernstig (GOLD III) en zeer ernstig (GOLD IV) chronische obstructieve longziekte (COPD) hebben meer exacerbaties en een hoger zorggebruik dan patiënten met matig ernstig COPD (GOLD II). Dit blijkt uit onderzoek dat in 2015 werd gepubliceerd in *Journal of COPD*.

De studie is uitgevoerd met de Huisartsen, Openbare Apotheek en Hospitalisatie Databank van het PHARMO Datanetwerk. Patiënten met matig ernstig, ernstig en zeer ernstig COPD, en een milde of ernstige exacerbatie in de periode 2000-2010, werden in de studie geïncludeerd (respectievelijk 461, 303 en 122 patiënten). Er is gekeken naar het optreden van nieuwe exacerbaties en het zorggebruik tijdens een mediane follow-up periode van 16 tot 22 maanden.

Patiënten met matig ernstig COPD hadden ongeveer 1 exacerbatie per 19 maanden, patiënten met ernstig COPD 1 exacerbatie per 11 maanden en patiënten met zeer ernstig COPD 1 exacerbatie per 9 maanden. Alle patiënten hadden ongeveer 1 keer per maand contact met de huisarts. Patiënten met ernstiger COPD hadden vaker een huisbezoek van de huisarts dan patiënten met minder ernstig COPD. Ongeveer 5 keer per maand werd een recept opgehaald bij de apotheek. Patiënten met zeer ernstig COPD gebruikten meer orale corticosteroïden en respiratoire medicatie. In het aantal hospitalisaties werden geen grote verschillen gevonden; gemiddeld werden alle patiënten 1 keer per jaar opgenomen in het ziekenhuis. Patiënten met ernstiger COPD verbleven echter wel langer in het ziekenhuis dan patiënten met minder ernstig COPD.

GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA IN EUROPA

Mor A, Froslev T, Thomsen RW, Oteri A, Rijnbeek P, Schink T, et al. Antibiotic use varies substantially among adults: a cross-national study from five European Countries in the ARITMO project. *Infection*. 2015;43(4):453-72.

Het gebruik van antibiotica in Europa varieert. Dit blijkt een studie onder bijna 30 miljoen volwassenen in 5 Europese landen die in 2015 werd gepubliceerd in *Infection*.

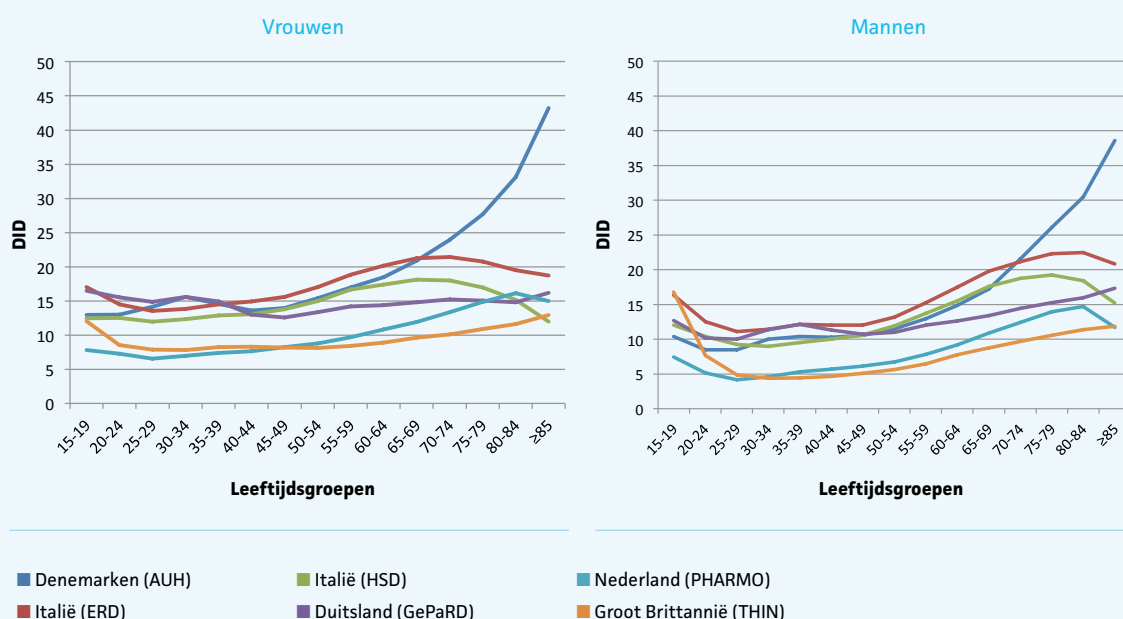
De studie was onderdeel van het ARITMO project, een project gesubsidieerd door de Europese Commissie waarin het risico op hartritmestoornissen van een aantal medicatiegroepen, waaronder antibiotica, wordt onderzocht.

Personen van 15 jaar en ouder werden geselecteerd uit databanken in Denemarken, Nederland, Italië, Groot-Brittannië en Duitsland. Op basis van voorgeschreven of afgehaalde recepten werd het antibioticagebruik tussen 1996 en 2010 bepaald. De dosering werd gestandaardiseerd als "defined daily doses" (DDD: gemiddelde dosis per dag bij gebruik door volwassenen voor de belangrijkste indicatie) per 1000 personen per dag (ppd).

Het meeste antibiotica werd gebruikt in Denemarken (18.1 DDD/1000 ppd) en het minst in Groot-Brittannië (8.7 DDD/1000 ppd). In Nederland werd 9.4 DDD/1000 ppd gebruikt. In alle landen gebruikten vrouwen meer antibiotica dan mannen en nam het gebruik gestaag toe boven de 50 jaar. De prevalentie, gestandaardiseerd naar leeftijd en geslacht, liep uiteen van 162 personen per 1000 persoonsjaren in Groot-Brittannië tot 442 personen per 1000 persoonsjaren in Italië (233 per 1000 persoonsjaren in Nederland). Voor penicilline, cephalosporine en macrolide varieerde de verhouding van breed- tot smal-spectrum van 0.6 in Denemarken (relatief weinig breed-spectrum) tot 102 in Italië (relatief veel breed-spectrum) (4 in Nederland). De gemiddelde duur van antibioticagebruik varieerde met een factor 1.3 tot 21 voor de verschillende klassen.

Deze studie laat een grote variatie zien in het antibioticagebruik in Europa. Begrip van de drijvers van het gebruik in de verschillende landen kan bijdragen aan een gericht beleid om antibioticagebruik terug te dringen, wat nodig is om de toenemende resistentie te stoppen.

Antibioticagebruik in DDDs per 1000 inwoners per dag (DID)



TRENDS IN HET GEBRUIK VAN ORALE ANTIDIABETICA BIJ KINDEREN

Fazeli Farsani S, Souverein PC, Overbeek JA, van der Vorst MM, Knibbe CA, Herings RM, et al. Long term trends in oral antidiabetic drug use among children and adolescents in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):294-303.

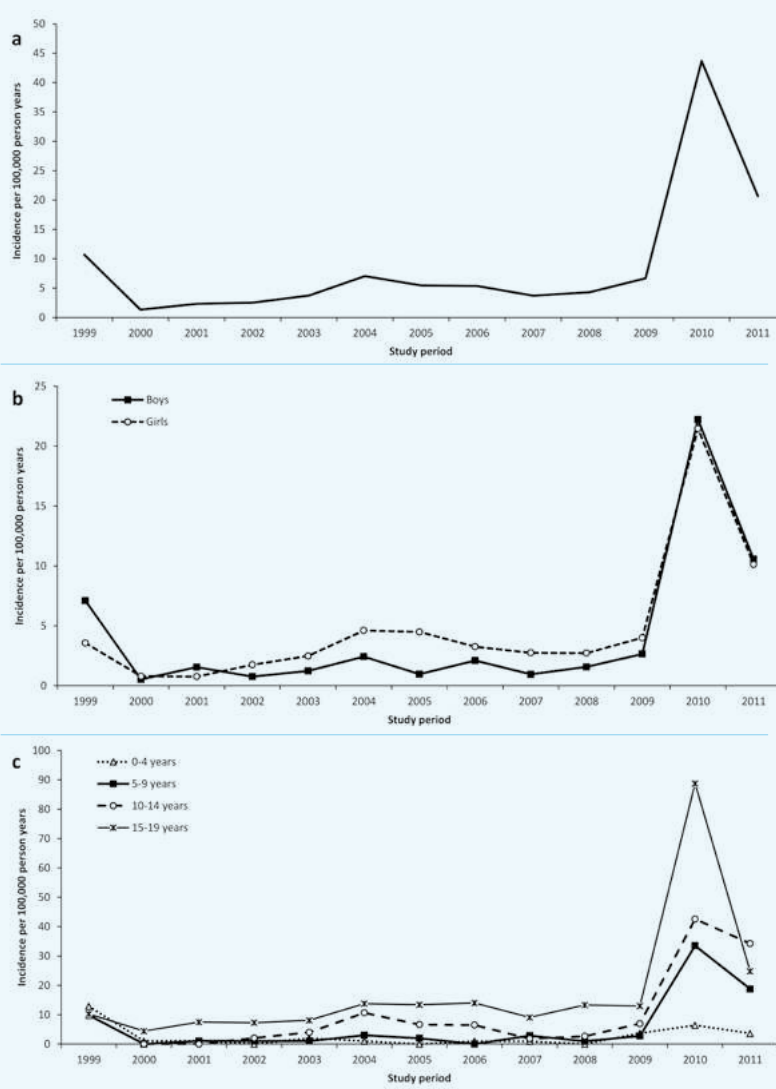
De incidentie van het gebruik van orale antidiabetica (OAD) bij kinderen en adolescenten steeg van 1999 tot 2011 met gemiddeld 19% per jaar. OADs werden niet alleen voor diabetes mellitus type 2 gebruikt maar ook voor diabetes mellitus type 1 en bij overgewicht/obesitas. Dit blijkt uit onderzoek dat in 2015 werd gepubliceerd in de *British Journal of Clinical Pharmacology*.

Op basis van de Openbare Apotheek Databank van het PHARMO Datanetwerk werd voor ieder jaar in de periode 1999-2011 de incidentie en prevalentie van OAD-gebruik onder kinderen en adolescenten bepaald. Door gebruik te maken van de gekoppelde huisartsendata is ook gekeken naar de indicaties van OAD-gebruik.

In 2011 was de incidentie van OAD-gebruik 21 per 100.000 persoonsjaren; een gemiddelde jaarlijkse stijging sinds 1999 van 19%. De prevalentie in 2011 was 54 per 100.000 personen. Zowel de incidentie als prevalentie was hoger bij meisjes en 15- tot 19-jarigen. De stijging in OAD-gebruik wordt voornamelijk toegeschreven aan het toenemende gebruik van metformine. Ongeveer 20% van de kinderen en adolescenten had ook huisartsendata beschikbaar. Voor de helft hiervan was informatie beschikbaar met betrekking tot de indicatie van het OAD-gebruik. De meerderheid kreeg OADs voorgeschreven vanwege diabetes mellitus type 1 (41%), gevolgd door diabetes mellitus type 2 (33%) en overgewicht/obesitas (20%).

Verder onderzoek naar de indicatie van OAD-gebruik bij kinderen en adolescenten is nodig om de behandeling van obesitas/overgewicht en diabetes bij deze groep patiënten te optimaliseren.

Incidentie van OAD-gebruik onder kinderen en adolescenten



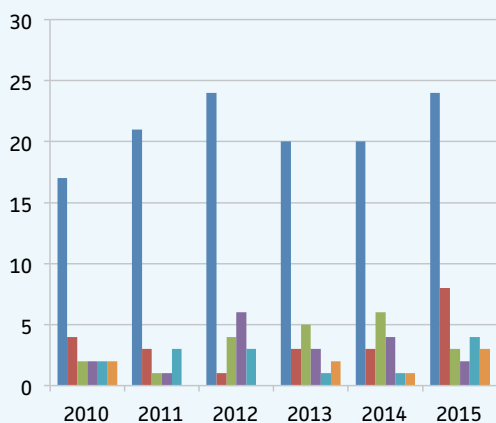
5 Statistieken onderzoeksrapporten en publicaties

In de periode 2010-2015 zijn er 126 onderzoeksrapporten geschreven door het PHARMO Instituut, gemiddeld ongeveer 20 per jaar. Wat betreft de verschillende expertisegerieden van PHARMO was het aantal rapporten tussen 2010 en 2015: 22 op het gebied van cardiovasculaire ziekten, 21 over diabetes, 18 over oncologie, 14 met betrekking tot respiratoire aandoeningen en 8 op het terrein 'vrouw en kind'.

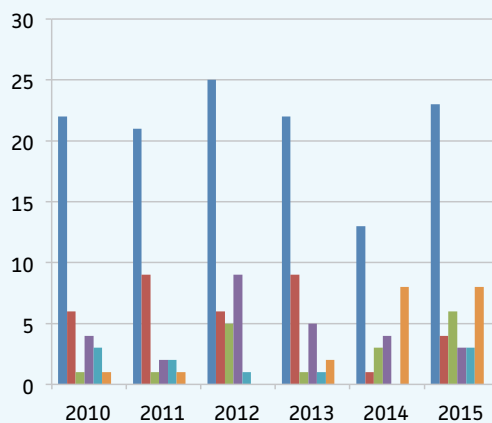
Daarnaast waren er in die periode 126 publicaties van studies die zijn uitgevoerd met geanonimiseerde data van het PHARMO Datanetwerk. Dit betreft publicaties voortkomend uit bovengenoemde onderzoeksrapporten, alsook publicaties voortkomend uit aanvragen van academici van universiteiten en andere wetenschappelijke instellingen voor gebruik van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk. De meeste publicaties in de periode 2010-2015 betroffen cardiovasculaire ziekten (35), gevolgd door oncologie (27), 'vrouw en kind' (20), diabetes (17) en respiratoire aandoeningen (10). In Hoofdstuk 12 staat een lijst met alle publicaties in 2015.

Aantal rapporten en publicaties: totaal en naar ziektegebied

Rapporten



Publicaties



Alle rapporten/publicaties

Cardiovasculaire ziekten

Diabetes

Oncologie

Respiratoire aandoeningen

Vrouw en kind

Getypeerd naar soort studie betreffen de meeste onderzoeksrapporten het gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk. Deze rapporten beschrijven bijvoorbeeld therapietrouw en veranderingen in behandeling over de tijd (75 in de periode 2010-2015). Daarnaast gaan veel onderzoeksrapporten (24) over de veiligheid van geneesmiddelen en wordt de frequentie waarin bijwerkingen optreden beschreven en eventueel vergeleken tussen geneesmiddelen. Voor publicaties is dit andersom: 40 publicaties in de periode 2010-2015 gingen over de veiligheid van geneesmiddelen en 34 over het gebruik van geneesmiddelen.

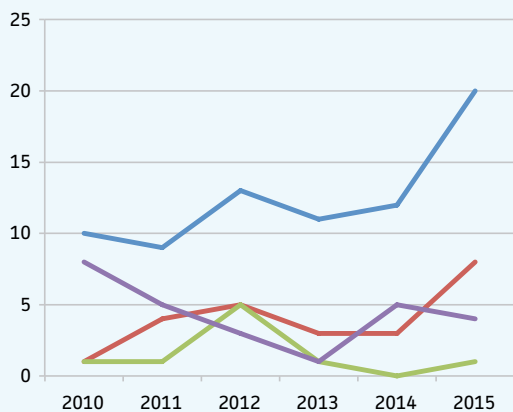
Congressen

De onderzoeksgroep van het PHARMO Instituut bezoekt jaarlijks de ICPE (International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management) en het Europese congres van ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research). Op deze congressen is PHARMO aanwezig met een informatiestand en worden de PHARMO studies gepresenteerd. Ook zijn deze congressen een goede gelegenheid om de veelal internationale partners en opdrachtgevers te ontmoeten. Afhankelijk van de lopende projecten worden naast de ICPE en ISPOR nog andere congressen bezocht.

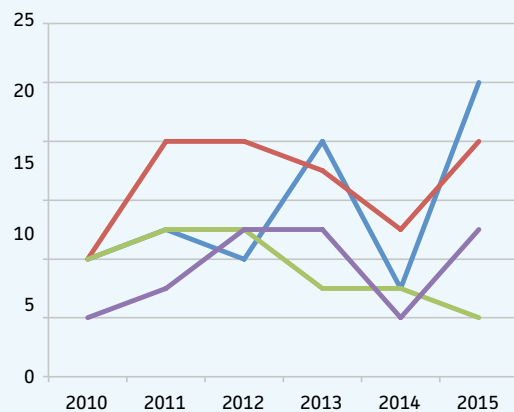
In 2015 was PHARMO aanwezig op 8 congressen en heeft daar in totaal 4 mondelinge presentaties en 29 poster presentaties gegeven.

Aantal rapporten en publicaties: naar type studie

Rapporten



Publicaties



■ Gebruik van geneesmiddelen ■ Effectiviteit van geneesmiddelen
 ■ Veiligheid van geneesmiddelen ■ Ziektebeloop

6 Samenwerkingspartners en financiering

De onderzoeksgroep van het PHARMO Instituut doet enerzijds zelf onderzoek om vragen van onder meer de farmaceutische industrie te beantwoorden. Anderzijds helpt zij onderzoekers, klinici en andere geïnteresseerden van universiteiten/onderzoeksinstituten bij het opzetten en uitvoeren van farmaco-epidemiologisch onderzoek met geanonimiseerde data afkomstig van het PHARMO Datanetwerk.

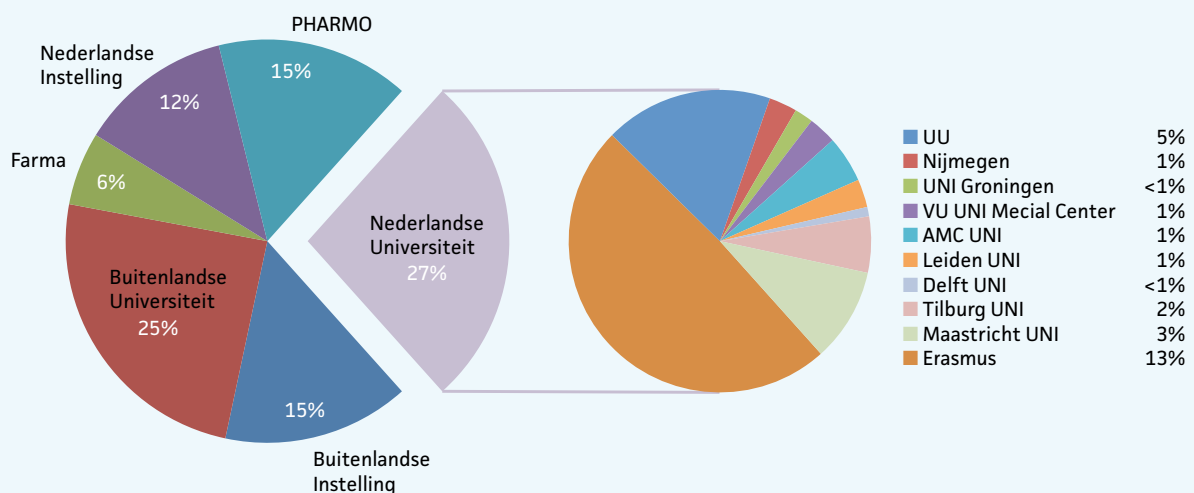
Academici werkzaam bij universiteiten en andere wetenschappelijke instellingen kunnen gegevens afkomstig uit het PHARMO Datanetwerk gebruiken voor het doen van wetenschappelijk onderzoek: het zogeheten 'Academic House'.

De PHARMO onderzoekers ondersteunen deze academici door:

- het meedenken met de 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 welke partijen betrokken waren bij het onderzoek gepubliceerd in de periode 2010-2015. Dit is bepaald op basis van de affiliaties van de auteurs en betreft zowel publicaties voortkomend uit de onderzoeksrapporten van het PHARMO Instituut als publicaties voortkomend uit data aanvragen van academici.

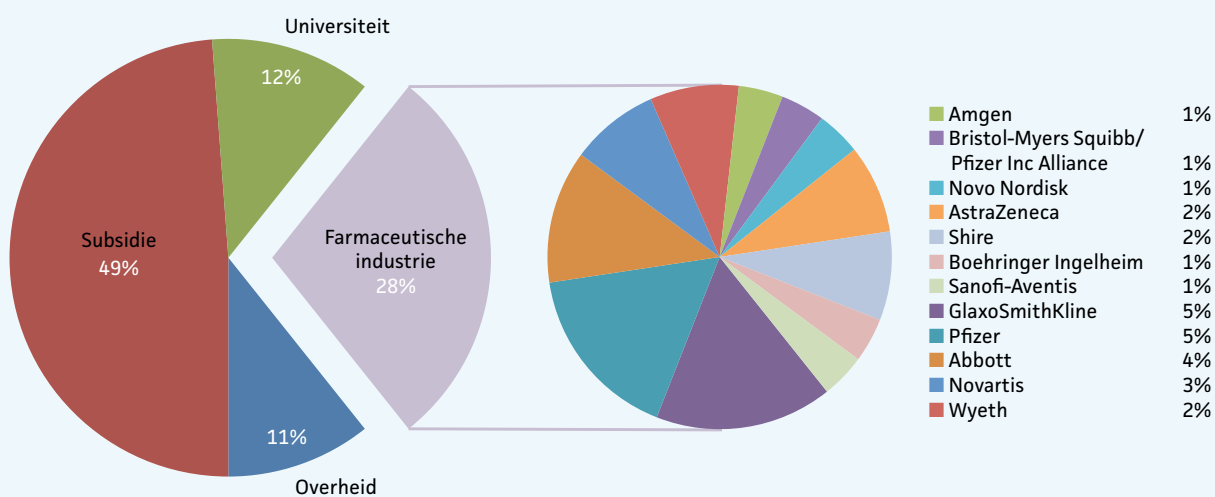
Partijen betrokken bij gepubliceerd onderzoek uitgevoerd met gegevens uit het PHARMO Datanetwerk



Van deze publicaties is ook bepaald dankzij welke financieringsbron het onderzoek kon worden uitgevoerd. De subsidieverstrekkingen betroffen vooral Europese instanties (Europese Commissie en het European Medicines Agency (EMA)). De Nederlandse subsidies werden vooral verstrekt door NWO (ZonMw), VWS en ziektespecifieke stichtingen zoals de Hartstichting.



Financiering van gepubliceerd onderzoek uitgevoerd met gegevens uit het PHARMO Datanetwerk



7 Internationale samenwerkingen en onderzoek in Europa

Voor de uitvoering van post-approval safety studies (PASS) wordt in Europa veel samengewerkt tussen partijen met (toegang tot) gegevens van de gezondheidszorg. Voor de PASS 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 verkort de tijd die nodig is om een rapport uit te kunnen brengen.

Het PHARMO Instituut is regelmatig één van de partners in zo'n 'multi-country' studie en biedt zich ook aan als coördinator van een dergelijk project. 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.

Huidige samenwerkingspartners in Europa zijn onder anderen de Scandinavische universiteiten die toegang hebben tot de 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 ziekenhuisopnamen en andere ziekteregistraties (zie Figuur). Om haar netwerk te vergroten is PHARMO continu op zoek

naar nieuwe partners. Centraal in PHARMO's benadering staat de input van de lokale onderzoekers, die het beste weten hoe zowel de databank als de lokale gezondheidszorg in elkaar steken. Ook worden studies zoveel mogelijk gestandaardiseerd. Naast een gezamenlijk studieprotocol probeert PHARMO ook waar mogelijk de programmatuur voor de analyses te delen. Zo worden de verschillen tussen de resultaten van de diverse databanken zo veel mogelijk beperkt tot verschillen die bestaan tussen de situaties in de landen zelf, of verschillen in de inhoud van de databanken.

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 nu 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'.

Land	Aantal gezamenlijke projecten
Groot Brittannië	13
Italië	10
Duitsland	7
Denemarken	7
Zweden	7
Frankrijk	4
Spanje	4
Finland	2
Noorwegen	2



8 Afgeronde promotietrajecten in 2015

In 2015 verschenen de volgende zeven proefschriften, waarin gebruik werd gemaakt van gegevens uit het PHARMO Datat netwerk.



Maarten Leusink

Challenges and opportunities in pharmacogenomics: studies in cardiovascular disease and asthma

Promotoren:

Prof.dr. A. de Boer

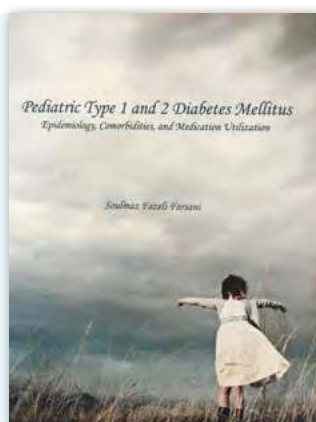
Prof.dr. P.I.W. de Bakker

Copromotoren:

Dr. A.H. Maitland-van der Zee

Dr. N.C. Onland-Moret

Universiteit Utrecht, 07-01-2015



Soulmaz Fazeli Farsani

**Pediatric type 1 and 2 Diabetes Mellitus
Epidemiology, Comorbidities, and Medication Utilization**

Promotoren:

Prof.dr. A. de Boer

Prof.dr. C.A.J. Knibbe

Copromotoren:

Dr. M.M.J. van der Vorst

Dr. A.K. Mantel-Teeuwisse

Universiteit Utrecht, 19-01-2015



Marjolein M.J. Zanders

**Diabetes and cancer - a dangerous liaison?
The reciprocal impact of diabetes and cancer on outcomes
with a special focus on drug effects**

Promotoren:

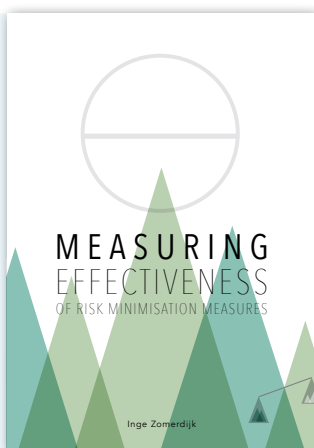
Prof.dr. L.V. van de Poll-Franse

Prof.dr. H.R. Haak

Copromotor:

Dr. M.P.P. van Herk-Sukel

Tilburg University, 06-02-2015



Inge M. Zomerdijs

Measuring effectiveness of risk minimisation measures

Promotor:

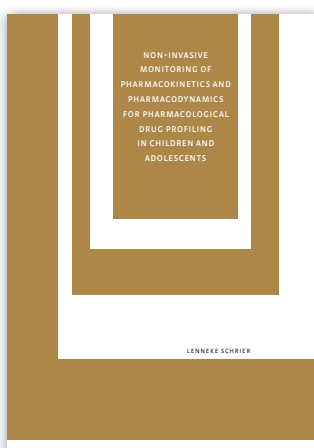
Prof.dr. M.C.J.M. Sturkenboom

Copromotoren:

Dr. S.M.J.M. Straus

Dr. G. Trifirò

Erasmus Universiteit Rotterdam, 04-03-2015



Lenneke Schrier

Non-invasive monitoring of pharmacokinetics and pharmacodynamics for pharmacological drug profiling in children and adolescents

Promotor:

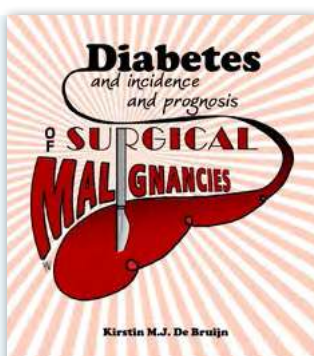
Prof.dr. A.F. Cohen

Prof.dr. J.M.A. van Gerven

Copromotoren:

Dr. R.N. Sukhai

Universiteit Leiden, 15-04-2015



Kirstin M.J. de Bruijn

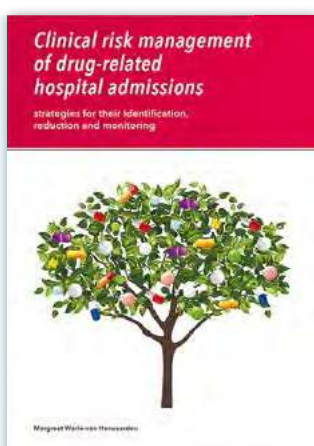
Diabetes and incidence and prognosis of surgical malignancies

Promotoren:

Prof.dr. C.H.J. van Eijck

Prof.dr. B.H.C. Stricker

Erasmus Universiteit Rotterdam, 24-06-2015



Margreet Warlé-van Herwaarden

Clinical risk management of drug-related hospital admissions: strategies for their identification, reduction and monitoring

Promotoren:

Prof. dr. P.A.G.M. de Smet

Prof.dr. M.C.J.M. Sturkenboom

Copromotoren:

Dr. C. Kramers

Dr. R.M.C. Herings

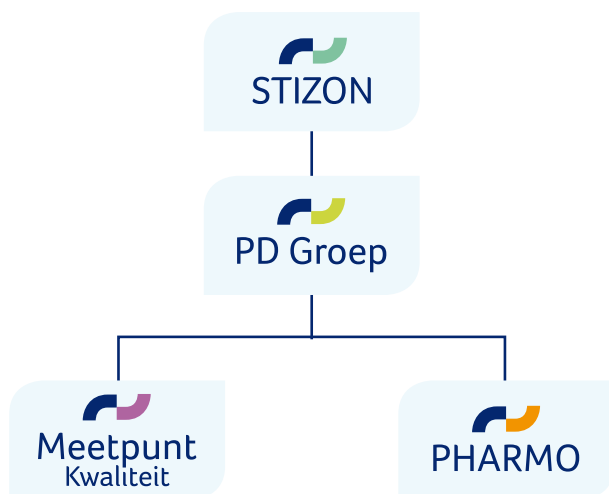
Radboud Universiteit Nijmegen, 18-12-2015

9 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 binnen de organisatie gekomen en is de PD (Patiënt Dossier) 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 Meetpunt Kwaliteit de zorgprofessionals door directe terugkoppeling van informatie.



STIZON is een 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 bewerken van door de zorgprofessional aangeleverde data. STIZON treedt op als 'bewerker' van de aangeleverde data (in de zin van 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 samenwerkingsovereenkomst 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 en met toestemming van de zorgprofessional geanonimiseerde data aan Meetpunt Kwaliteit en het PHARMO Instituut.

Het PHARMO Instituut stelt zich ten doel om meer inzicht/ transparantie te bieden in de behandeling van patiënten. Het PHARMO Instituut heeft zich vanaf haar start in 1999 ontwikkeld tot een gerenommeerd internationaal onderzoeksinstituut dat vooral uniek is vanwege haar toegang tot een zeer breed datanetwerk en haar expertise op het gebied van farmaco-epidemiologisch onderzoek. Inmiddels zijn meer dan 300 wetenschappelijke publicaties verschenen. Daarnaast zijn de gegevens gebruikt voor meer dan 100 proefschriften. PHARMO werkt nauw samen met verschillende organisaties en onderzoeksinstituten en maakt tevens onderzoek mogelijk voor academici verbonden aan verschillende universiteiten en andere wetenschappelijke instellingen.

Meetpunt Kwaliteit is een serviceorganisatie die gegevens analyseert en terugkoppelt naar de deelnemende zorgprofessionals. Meetpunt Kwaliteit ondersteunt de zorgprofessionals bij de interpretatie van informatie met betrekking tot de verschillende zorgprogramma's, maar ook op diverse andere gebieden.

10 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 overeenkomst inzake de geneeskundige behandeling (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 en apothekers vertegenwoordigd door elk drie deelnemers en de ziekenhuisapothekers en klinisch chemici elk door één vertegenwoordiger. Daarnaast is een op privacy gebied 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 onderwerpen zijn de afgelopen periode aan de orde geweest:

- Register van gegevensgebruik
- Standaardstappen privacy toetsing
- Toestemmingsprocedure gegevensaanvragen
- Rapport van de gezamenlijke EU Privacy toezichthouders
- Rapportage op patiëntniveau aan zorgprofessionals
- Diverse data aanvragen

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 kwaliteitsmanagement systeem (QMS) opgezet en de inrichting van het PHARMO Instituut voor ISO9001 is gereed, alsook de inrichting van STIZON voor ISO27001 (NEN7510). In 2016 zullen audits worden aangevraagd voor certificering van beide ISO standaarden, waardoor de organisatie nog beter is ingericht voor een veilig gebruik van de data.



Er is een kwaliteitsmanagement systeem (QMS) opgezet en de inrichting van het PHARMO Instituut voor ISO9001 is gereed, alsook de inrichting van STIZON voor ISO27001 (NEN7510).

11 Het PHARMO Dat netwerk

Het PHARMO Dat netwerk is een netwerk van databanken met geanonimiseerde gegevens 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. 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 ziekenhuisopnamen.

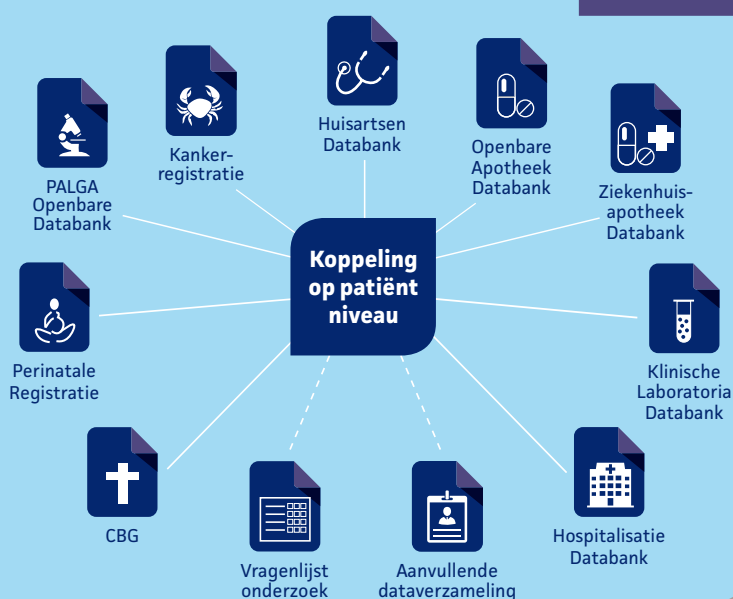
In het PHARMO Dat netwerk zitten meer dan 4 miljoen inwoners van Nederland die gemiddeld 10 jaar kunnen worden gevolgd. De periode waarover gegevens beschikbaar zijn, het dekkinggebied en de overlap tussen de diverse databronnen verschilt.

In de **Openbare Apotheek Databank** zitten alle, sinds 1989, door de openbare apotheek verstrekte geneesmiddelen en andere producten, zoals verbandmiddelen en diabetes hulpmiddelen. 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 2015 leverden 441 apotheken, 21 politieken/ dienstapotheken en 50 apotheekhoudende huisartsen data aan voor PHARMO's Openbare Apotheek Databank. Dit omvat een dekkinggebied van 3.8 miljoen inwoners.

De **Huisartsen Databank** bevat gegevens vanaf 2002 over diagnoses, symptomen, labwaarden, verwijzingen en uitgeschreven recepten zoals door huisartsen genoteerd in de elektronische patiëntendossiers. In 2015 leverden 1517 huisartsen, van 754 huisartsenpraktijken, data aan voor PHARMO's Huisartsen Databank; een dekkinggebied van 2.5 miljoen inwoners.

Het PHARMO Dat netwerk

Toegang tot data uit eerste- en tweedelijnszorg



Van ongeveer 16% van de patiënten in de Openbare Apotheek Databank zijn ook huisartsendata beschikbaar. Omgekeerd zijn van 32% van de patiënten in de Huisartsen Databank gegevens beschikbaar over verstrekte geneesmiddelen in de Openbare Apotheek Databank.

Daarnaast leverden in 2015 12 ziekenhuisapotheken, die in totaal aan 17 ziekenhuizen geneesmiddelen leverden, data aan voor de **Ziekenhuisapotheek Databank**. Deze databank bevat, vanaf 1998, de geneesmiddelen die zijn voorgeschreven tijdens een ziekenhuisopname. Voor de **Klinische Laboratoria Databank** leverden 9 klinische laboratoria data aan. Dit betreft resultaten, sinds 1998, van laboratoriumonderzoek van bloed en andere lichaamsvloeistoffen.

Gegevens van ziekenhuisopnamen 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 (thans Kiwa Carity geheten) en de laatste jaren door de Stichting Dutch Hospital Data (DHD, www.dutchhospitaldata.nl). Tot 2015 betrof dit alleen klinische opnames en dagbehandelingen, in de toekomst ook poliklinische behandelingen. Van de ziekenhuisopnamen in de **Hospitalisatie Databank** zijn opname- en ontslagdatum, eventuele ingrepen en ontslagdiagnose bekend.

Voor studies op het gebied van oncologie werkt PHARMO samen met het Integraal Kankercentrum Nederland (www.iknl.nl). 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 (www.palga.nl). In de **PALGA Openbare 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 (www.perined.nl). 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.



12 Publicaties 2015

De onderzoeksrapporten van het PHARMO Instituut en de aanvragen van academici 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 2015 verschenen de volgende wetenschappelijke publicaties:

1. Zomerdijk IM, Ruiter R, Houweling LM, Herings RM, Straus SM, Stricker BH. Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: a population-based study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2015;122(8):1119-29.
2. Zanders MM, van Herk-Sukel MP, Vissers PA, Herings RM, Haak HR, van de Poll-Franse LV. Are metformin, statin and aspirin use still associated with overall mortality among colorectal cancer patients with diabetes if adjusted for one another? *Br J Cancer*. 2015;113(3):403-10.
3. Zanders MM, Haak HR, van Herk-Sukel MP, van de Poll-Franse LV, Johnson JA. Impact of cancer on adherence to glucose-lowering drug treatment in individuals with diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(5):951-60.
4. Warle-van Herwaarden MF, Valkhoff VE, Herings RM, Engelkes M, van Blijderveen JC, Rodenburg EM, et al. Quick assessment of drug-related admissions over time (QUADRAT study). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(5):495-503.
5. van de Garde EM, Natsch S, Prins JM, van der Linden PD. Antibiotic prescribing on admission to patients with pneumonia and prior outpatient antibiotic treatment: a cohort study on clinical outcome. *BMJ open*. 2015;5(2):e006892.
6. Stoekenbroek RM, Rensing KL, Bernelot Moens SJ, Nieuwdorp M, DeVries JH, Zwinderman AH, et al. High daily insulin exposure in patients with type 2 diabetes is associated with increased risk of cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2015;240(2):318-23.
7. Patadia VK, Schuemie MJ, Coloma P, Herings R, van der Lei J, Straus S, et al. Evaluating performance of electronic healthcare records and spontaneous reporting data in drug safety signal detection. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37(1):94-104.
8. Patadia VK, Coloma P, Schuemie MJ, Herings R, Gini R, Mazzaglia G, et al. Using real-world healthcare data for pharmacovigilance signal detection - the experience of the EU-ADR project. *Expert review of clinical pharmacology*. 2015;8(1):95-102.
9. Pacurariu AC, Straus SM, Trifiro G, Schuemie MJ, Gini R, Herings R, et al. Useful Interplay Between Spontaneous ADR Reports and Electronic Healthcare Records in Signal Detection. *Drug Saf*. 2015;38(12):1201-10.
10. Overbeek JA, Penning-van Beest FJ, Balp MM, Dekhuijzen PN, Herings RM. Burden of Exacerbations in Patients with Moderate to Very Severe COPD in the Netherlands: A Real-life Study. *COPD*. 2015;12(2):132-43.
11. Mor A, Froslev T, Thomsen RW, Oteri A, Rijnbeek P, Schink T, et al. Antibiotic use varies substantially among adults: a cross-national study from five European Countries in the ARITMO project. *Infection*. 2015;43(4):453-72.
12. Kroger E, Van Marum R, Souverein P, Carmichael PH, Egberts T. Treatment with rivastigmine or galantamine and risk of urinary incontinence: results from a Dutch database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(3):276-85.
13. Kool-Houweling LM, Penning-van Beest FJ, Bezemer ID, van Lingen RA, Herings RM. Infants born before 32 weeks of gestation or with respiratory disease are most likely to receive palivizumab in the Netherlands. *Acta paediatrica*. 2015;104(9):927-32.





14. Klop C, Welsing PM, Leufkens HG, Elders PJ, Overbeek JA, van den Bergh JP, et al. The Epidemiology of Hip and Major Osteoporotic Fractures in a Dutch Population of Community-Dwelling Elderly: Implications for the Dutch FRAX(R) Algorithm. *PloS one*. 2015;10(12):e0143800.
15. Klop C, Welsing PM, Elders PJ, Overbeek JA, Souverein PC, Burden AM, et al. Long-term persistence with anti-osteoporosis drugs after fracture. *Osteoporos Int*. 2015;26(6):1831-40.
16. Issa DE, Gelderblom H, Lugtenburg PJ, van Herk-Sukel MP, Houweling LM, De La Orden M, et al. Healthcare utilisation in patiënts with breast cancer or non-Hodgkin lymphoma who experienced febrile neutropenia in the Netherlands: a retrospective matched control study using the PHARMO database. *European journal of cancer care*. 2015;24(2):232-41.
17. Holstiege J, Enders D, Schink T, Innocenti F, Oteri A, Bezemer I, et al. Trends in paediatric macrolide use in five European countries-a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):991-9.
18. Fazeli Farsani S, Souverein PC, van der Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A, Mantel-Teeuwisse AK. Chronic comorbidities in children with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Archives of disease in childhood*. 2015;100(8):763-8.
19. Fazeli Farsani S, Souverein PC, Overbeek JA, van der Vorst MM, Knibbe CA, Herings RM, et al. Long term trends in oral antidiabetic drug use among children and adolescents in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):294-303.
20. de Bie S, Coloma PM, Ferrajolo C, Verhamme KM, Trifiro G, Schuemie MJ, et al. The role of electronic healthcare record databases in paediatric drug safety surveillance: a retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):304-14.
21. Coloma PM, de Ridder M, Bezemer I, Herings RM, Gini R, Pecchioli S, et al. Risk of cardiac valvulopathy with use of bisphosphonates: a population-based, multi-country case-control study. *Osteoporos Int*. 2015.
22. Bezemer ID, Verhamme KM, Gini R, Mosseveld M, Rijnbeek PR, Trifiro G, et al. Use of oral contraceptives in three European countries: a population-based multi-database study. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*. 2015:1-7.
23. Ahmadizar F, Fazeli Farsani S, Souverein PC, van der Vorst MM, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Cardiovascular medication use and cardiovascular disease in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Pediatric diabetes*. 2015.

Het PHARMO Instituut is een onafhankelijk onderzoeksbureau en voert, in nauwe samenwerking met universiteiten en onderzoeksinstituten, al meer dan 15 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 moet komen.

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.

PHARMO Instituut
Van Deventerlaan 30-40
3528 AE Utrecht

www.pharmo.com

