

Oktober 2012



IADB.nl is een samenwerkingsverband van de basiseenheid FarmacoEpidemiologie en FarmacoEconomie (FE²) van de Rijksuniversiteit Groningen met een aantal apotheken in Nederland. De apotheken leveren hun aflevergegevens aan FE² ten behoeve van onderzoek en onderwijs op de vakgebieden FarmacoEpidemiologie en FarmacoEconomie. Apothekers uit de deelnemende apotheken worden actief betrokken bij dat onderzoek en onderwijs. De databank bevat momenteel gegevens van 55 apotheken (totale populatie circa 500.000 mensen) over de jaren 1994 t/m december 2011, in totaal circa 83 miljoen receptregels.

Einde van een tijdperk: afscheid Lolkje de Jong-van den Berg

Ik klop voorzichtig op de deur van haar kamer. Bij binnenkomst tref ik Lolkje druk in de weer met het inpakken van haar spullen. Vandaag is de laatste dag op haar afdeling FE²; het voelt een beetje als het einde van een tijdperk. Te midden van de dozen staat nog het beeld van de zwangere vrouw en de foto van een Softenonkind. Een foto die eigenlijk als een voortdurende herinnering aan mogelijk verstrekkende gevolgen van het toedienen van geneesmiddelen al die jaren aan de muur heeft gehangen. Op het bord staan nog vaag wat schetsen waarin de uitleg van een "time at risk" berekening is te herkennen. We beginnen natuurlijk met koffie, altijd een goed begin. Maar hoe is Lolkje eigenlijk begonnen in Groningen, waarom koos ze voor farmacie?



Heb je hier nooit spijt van gehad?

Nee, want mijn opvatting is dat je overal wat van kan maken. Ik heb aan het einde van mijn studie nog geprobeerd om een vrije studierichting farmacie te doen. Die richting was er toen niet; als je farmacie deed werd je apotheker. Ik heb een programma opgesteld met organische chemie en biochemie en farmacologie. Het werd helaas niet goedgekeurd, ik heb toen de hele studie farmacie afgemaakt.

Waarom ben je farmacie gaan studeren in Groningen?

Eigenlijk wilde ik Wiskunde of Natuurkunde gaan studeren, ik was goed in wiskunde, maar een leraar chemie, meneer Schweichman, gaf aan dat er bij wiskunde en natuurkunde bijna geen meisjes waren. Als ik een exacte studie wilde gaan doen, kon ik het beste voor farmacie kiezen, daar waren wel meisjes.

IADB onderzoek in deze nieuwsbrief:

Foliumzuur in hoge doses tijdens de zwangerschap en een verhoogde kans op astmamedicatie bij de kinderen. (Priscilla Zetstra-van der Woude en Salome Scholtens)

Waarom koos je voor de sociale kant van farmacie? Komt dat ook door de foto van het Softenonkind, waar je het in je oratie over had?

Die foto heeft wel veel indruk gemaakt. Ik heb mijn afstuderen bij farmacologie gedaan. Als ik toen niet de liefde van mijn leven was tegen gekomen en met hem naar de tropen was gegaan, was ik waarschijnlijk wel wat meer de exactere hoek van farmacologie in gegaan. Toen ik terug kwam was er een plek bij Prof. Huizinga, bij de afdeling 'farmacotherapie' en daar heb ik een jaar of twee farmacotherapie onderwijs gegeven. Daarna ben ik weer een jaar naar de tropen gegaan en nadat ik daar weer terug van kwam ben ik begonnen met de wetenschapswinkel Geneesmiddelen. Dat vond ik heel belangrijk; contact met de samenleving. De wetenschapswinkels waren nieuw in die tijd en Groningen had de eerste wetenschapswinkels van Nederland. In 1985 ben ik bij 'farmacie en samenleving' gekomen, waar de wetenschapswinkel natuurlijk heel dicht tegen aan zat.



Foto van Softenonkind zoals bij Lolkje aan de muur hing

Wat is de reden geweest voor het opzetten van de IADB?

Op het moment dat ik bij 'farmacie en samenleving' kwam, waren daar veel ontwikkelingen. Ik heb daar toen het communicatie-onderwijs opgezet. Daarnaast deed ik mijn promotieonderzoek; 'geneesmiddelengebruik en zwangerschap'. Voor dit onderzoek moest ik één keer in de maand in het weekend alle apotheken die mee deden af. Ook Corrine de Vries en Mirjam Sturkenboom deden hun promotieonderzoek met data van apotheken. Toen ik hoogleraar werd bedacht ik dat we voor de afdeling, die toen nog sociale farmacie heette, bezig gingen met farmacoepidemiologie en voor epidemiologisch onderzoek heb je een database nodig. In die tijd was het zo dat iedereen die hoogleraar werd bij farmacie geld kreeg om een lab in te richten. We deden sociale farmacie en hadden geen echt lab nodig. Ik heb toen gezegd dat we wel een lab nodig hadden; een computerlab wel te verstaan en dat lab is de IADB geworden. We hadden via het onderzoek van Corrine al contact met apothekers, ze deed in die tijd onderzoek naar het effect van feedbackgegevens op het voorschrijven van geneesmiddelen (AFTO). Bij dat onderzoek waren al een aantal apothekers waaronder Prof. Dick Tromp, Arnold Reiger en Jos Timmer betrokken. Deze apothekers zijn heel belangrijk geweest bij het opzetten van de database.

Is er in de interactie tussen de universiteit en de apothekers veel veranderd?

De betrokkenheid van apothekers is belangrijk voor het onderzoek. Het gaat niet alleen om de apotheekdata, maar ook om de ideeën waar ze mee komen. Zij zien dingen in de praktijk. Toen het groter werd, werd deze interactie lastiger. Maar in het begin was het echt een win-win situatie. De database is groter geworden, de tijd is veranderd en het idee van de warme database, met de interactie is wel minder geworden. Maar als we vragen hebben aan apothekers zijn ze altijd bereid mee te werken.

Wanneer we bij een IADB apotheek komen kent de apotheker altijd de naam "Lolkje"; je moet in de afgelopen jaren bijna alle apothekers van Noord-Nederland hebben opgeleid. Er is in de loop van de tijd veel veranderd, wat zou je je oud-studenten nu nog mee willen geven?

Poeh, ... ik had niet al het werk kunnen doen zonder alle data van de apotheken. Ze hebben ons altijd vertrouwd en met die data hebben we een hele lijn van onderzoek kunnen opzetten. Ik wens ze toe dat ze door de samenleving wat meer gewaardeerd worden als gezondheidswerkers, die goed voor de patiënt zorgen. Dat is altijd mijn insteek geweest en daar waar mogelijk hoop ik dat apothekers zich echt blijven inzetten en zelf farmaceutische patiëntenzorg projecten doen. We moeten wetenschappelijk hard maken dat het functioneren van apothekers gewoon zin heeft en wat oplevert.

Wat is volgens jou het mooiste onderzoek geweest dat tot nu toe met de IADB is gedaan?

Tja het mooiste onderzoek? Moeilijk vraag!! We hebben met de IADB het model moeder-kind uitgewerkt. Geneesmiddelgebruik door moeder in de zwangerschap en de gevolgen daarvan later voor het kind. Door de IADB hebben we een mooie dataset waar we de kinderen na de geboorte volgen en daardoor ook naar de lange termijneffecten kunnen kijken. De twee publicaties van Cynthia Nijhuis over de effecten van SSRI's tijdens de zwangerschap en het hogere gebruik van laxantia later door het kind, zijn daar het eerste resultaat van. En die data groeit alleen maar; we zullen dus steeds verder kunnen kijken.

Heb je een voorbeeld waarbij uitkomsten van onderzoek in de IADB heeft gezorgd voor veranderingen in de praktijk?

Op een gegeven moment hebben we binnen de IADB onderzoek gedaan naar pilgebruik. En het verbaasde ons dat nog veel vrouwen van boven de 50 nog een pil kregen. En als je het hebt over de pil, dan praat je ook over de risico's op vasculaire aandoeningen en borstkanker. In samenwerking met de apothekers en de huisartsen is toen een interventie gedaan. De apotheker heeft toen een uitdraai gemaakt van alle vrouwen

boven de 50 die een pil kregen. Dat bleek een substantieel aantal te zijn. Samen met de huisartsen is toen besloten welke vrouwen een brief zouden krijgen. Dat heeft toen opgeleverd dat die vrouwen een alternatief is aangedragen en daardoor is het gebruik in die leeftijdsgroep met 75% gedaald. Het zijn die eenvoudige kleine dingen waar mee je een grote impact kunt hebben.

Hoe zie je de toekomst van de IADB in een tijd van steeds maar grotere datastructuren en koppelingen via Mondriaan.

Belangrijk is het koppelen van healthcare data. Dat is in de toekomst ook mogelijk binnen Mondriaan. Dan zal je meer en meer zien dat ook de IADB in Europese netwerken zoals ENCEPP mee gaat werken, waar ze het geneesmiddelgebruik in kaart willen brengen. Want de IADB is een hele goede longitudinale database; we volgen de mensen door de tijd. En we hebben natuurlijk hele goede mensen (datamanagers) op de data zitten om deze ook heel goed te houden. Alles blijft mensenwerk!

Is er nog plaats voor "klein maar fijn"?

Tja klein maar fijn. Kijk je kunt heel megalomaan gaan worden, maar wat wij altijd hebben gezegd, is dat we met een half

miljoen mensen in de database de meeste vragen die we willen beantwoorden ook kunnen beantwoorden. En daarom zeg ik vaak "klein maar fijn". Wanneer je een kleine database hebt, waarvan je weet dat je het goed gelinkt hebt en de data betrouwbaar zijn, dan is dat meer van waarde dan dat je een hele grote database hebt waarin onnauwkeurige informatie staat.

Wat wil je nog meegeven aan de onderzoekers die op de IADB werken

Ik vind het altijd heel belangrijk dat de onderzoekers weten hoe de database tot stand is gekomen. Dat geldt voor alle databases en natuurlijk ook voor de IADB. Dat ze weten wat de tekortkomingen zijn van de database en daar rekening mee houden bij het opzetten van hun onderzoek. Ideale databases bestaan niet!

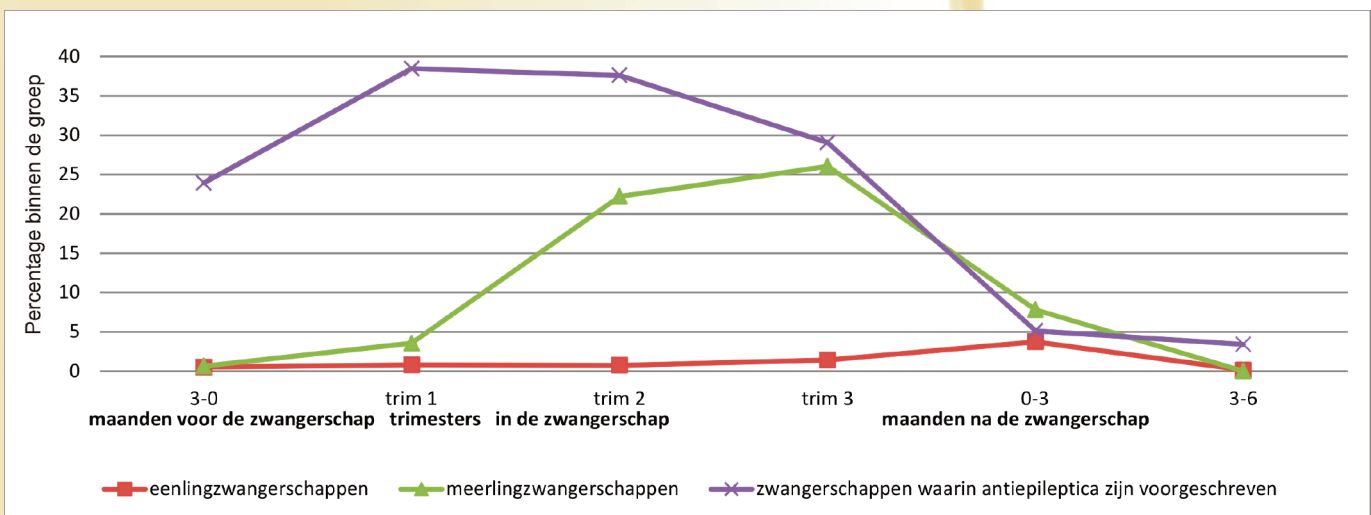
Wat ga je doen nu je met pensioen gaat?

Alle mensen van de afdeling zal ik gaan missen, met hen heb ik een geweldige tijd gehad. Maar nu ga ik mijn fotografie weer oppikken door cursussen op de fotoacademie te volgen en ik ben gestart met een groentetuintje. Kleinkinderen, reizen, en zoveel meer dingen. Ik zie wel wat er op mijn pad komt.

Foliumzuur in hoge doses tijdens de zwangerschap en een verhoogde kans op astmamedicatie bij de kinderen. (Priscilla Zetstra-van der Woude en Salome Scholtens)

Om een neuraalbuis defect en andere aangeboren afwijkingen te voorkomen, wordt vrouwen die zwanger willen worden geadviseerd om vanaf 4 week voor de conceptie tot 8 week daarna extra foliumzuur te slikken. Toch is het gebruik van foliumzuur niet geheel onomstreden. Foliumzuurgebruik tijdens de zwangerschap is onder andere geassocieerd met een

In dit onderzoek hebben we gekeken naar de prevalentie en determinanten van de prescriptie van foliumzuur 5 mg aan zwangere vrouwen. Ook hebben we de prescriptie van astmamedicatie bij kinderen van moeders die foliumzuur 5mg tijdens de zwangerschap kregen voorgeschreven vergeleken met kinderen van moeders die dit niet kregen voorgeschreven.



Figuur 1: Percentage zwangerschappen van 1998 t/m 2009 waarbij foliumzuur 5 mg is voorgeschreven, per trimester en per gebruikers groep.

verhoogd risico op astma bij het kind, al werd dit niet door alle studies bevestigd. Tot nu toe is er bij mensen alleen gekeken naar het effect van de normale dosis foliumzuur (0,4/0,5 mg) op de ontwikkeling van astma. Bepaalde groepen zwangere vrouwen krijgen een tien keer zo hoge dosis foliumzuur van 5 mg voorgeschreven. Hoewel kinderen van moeders die een hoge dosis foliumzuur krijgen voorgeschreven in het bijzonder risico lopen op nadelige bijeffecten is het effect van deze hoge dosis op het ontwikkelen van astma tot nu toe nog niet eerder onderzocht.

Recente publicaties

Bijlsma MJ, Bos HJ, de Jong-van den Berg LTW, Janssen F. Periodepatronen, leeftijdpatronen en cohortpatronen in de prevalentie van benzodiazepinegebruik en statinegebruik: de invloed van veranderde richtlijnen. *Pharmaceutisch Weekblad Wetenschappelijk Platform* 2011;5:a1140.

Bijlsma MJ, Hak E, Bos HJ, de Jong-van den Berg LTW, Janssen F. Inclusion of the birth cohort dimension improved description and explanation of trends in statin use. *J Clin Epidemiol* 2012;65:1052-1060.

Crijns HJ, van Rein N, Gispens-de Wied CC, Straus SM, de Jong-van den Berg LTW. Prescriptive contraceptive use among isotretinoin users in the Netherlands in comparison with non-users: a drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012.

Crijns I, Bos HJ, Knol M, Straus S, de Jong-van den Berg LTW. Paternal drug use: before and during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:513-518.

de Bock GH, Musters RF, Bos HJ, Schroder CP, Mourits MJ, de Jong-van den Berg LTW. Psychotropic medication during endocrine treatment for breast cancer. *Support Care Cancer* 2011.

de Jong J, Bos HJ, de Vries TW, de Jong-van den Berg LTW. Antibiotic use in children and the use of medicines by parents. *Arch Dis Child* 2012;97:578-581.

Koopmans PC, Bos HJ, de Jong-van den Berg LTW. Are antibiotics related to oral combination contraceptive failures in the Netherlands? A case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:865-871.

Ter Horst PG, Bos HJ, de Jong-van den Berg LTW, Wilffert B. In utero exposure to antidepressants and the use of drugs for pulmonary diseases in children. *Eur J Clin Pharmacol* 2012.

Vegter S, Nguyen NH, Visser ST, de Jong-van den Berg LTW, Postma MJ, Boersma C. Compliance, persistence, and switching patterns for ACE inhibitors and ARBs. *Am J Manag Care* 2011;17:609-616.

Wang H, Bos HJ, de Jong-van den Berg LTW. Co-prescription of antiepileptic drugs and contraceptives. *Contraception* 2012;85:28-31.

Wang H, Bos HJ, de Jong-van den Berg LTW. Reply to the Letter to the Editor on "Co-prescription of Antiepileptic Drugs and Contraceptives". *Contraception* 2012.

Colofon

eindredactie

Ing Bert Bijker
Jens Bos BSc
Prof dr Eelko Hak
Prof dr Lolkje de Jong - van den Berg
Prof dr Maarten Postma
Jannie Schoonveld
Drs Sipke Visser

contact

Tel: +31 50 363 3331/7576
Fax: +31 50 363 2772
email: info@iadb.nl
Website: <http://iadb.nl>

Methode

Voor dit onderzoek hebben we gebruik gemaakt van de IADB zwangerschapsdata. Foliumzuur 5 mg is alleen op recept verkrijgbaar en met behulp van de IADB data zal de prescriptie dan ook goed in kaart gebracht kunnen worden. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van de data van 1998 t/m 2009, omdat voor deze jaren de dataset het meest compleet is. Voor de associatie met astmamedicatie bij de kinderen zijn alle data uit de zwangerschapsdatabank t/m 2011 meegenomen. Blootstelling aan foliumzuur 5 mg is gedefinieerd als minimaal één recept voor foliumzuur 5 mg (ATCcode: B03BB01 met bijbehorende ZI-nummers) tijdens de onderzochte periode. Er is gekeken naar vier uitkomstparameters: Minimaal één recept voor astmamedicatie (ATCcode: R03), minimaal twee recepten voor astmamedicatie, minimaal één recept voor inhalatiecorticosteroiden (ATCcode: R03BA) en minimaal twee recepten voor inhalatiecorticosteroiden. De incidentieratio's (IR) zijn berekend voor deze vier parameters, samen met incidentie rate ratio's (IRR), en bijbehorende 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI), ongecorrigeerd en gecorrigeerd voor mogelijke confounders.

Resultaten

Onze studiepopulatie bestond uit 39.602 zwangerschappen met 40.628 bijbehorende kinderen. Voor de prevalentieberekeningen zijn alle 32.016 zwangerschappen met een geboortedatum van 1998 t/m 2009 meegenomen. Tijdens 2.9 % van deze zwangerschappen is foliumzuur 5 mg voorgeschreven. Figuur 1 laat de prevalentie zien per trimester, waarbij apart is gekeken naar de prevalentie van foliumzuur 5 mg prescriptie tijdens 'normale' zwangerschappen, meerlingzwangerschappen en bij het gebruik van antiepileptica. Wordt foliumzuur 5 mg bij

'normale' zwangerschappen het meest voorgeschreven vlak na de bevalling, bij meerlingzwangerschappen is de prevalentie het hoogst tijdens het tweede en derde trimester en bij het gebruik van antiepileptica ligt de piek in het eerste trimester van de zwangerschap.

In tabel 1 staan de berekende IRRs met bijbehorende 95% BIs voor de verschillende uitkomstparameters. Het risico op minimaal twee recepten voor inhalatiecorticosteroiden was met 24% verhoogd na het voorschrijven van foliumzuur 5 mg tijdens de zwangerschap (IRR gecorrigeerd: 1,24 (1,07-1,44)).

Discussie

Volgens de richtlijnen worden alleen vrouwen die zelf geboren zijn met een neuraalbuusdefect of eerder een kindje hebben gekregen met deze aandoening, en vrouwen met een lage folaatpiegel bij het gebruik van antiepileptica de hoge dosis foliumzuur van 5 mg aangeraden. Ons onderzoek toont echter aan dat deze hoge dosis aan veel meer vrouwen wordt voorgeschreven. Vrouwen met anemie of dreigende anemie (bij meerlingzwangerschappen) krijgen naast ijzer regelmatig ook foliumzuur 5 mg voorgeschreven. Kinderen van moeders die deze hoge dosis foliumzuur kregen voorgeschreven tijdens de zwangerschap hadden een 24% verhoogd risico op herhaalde prescriptie voor inhalatiecorticosteroiden, wat een indicatie is voor ernstige ademhalingsklachten en meestal duidt op de behandeling van astma. Op dit moment is nog niet veel bekend over de lange termijn effecten van hoge doses foliumzuur tijdens de zwangerschap op de gezondheid van het kind. Daarom zou foliumzuur in hoge dosis met de nodige voorzichtigheid moeten worden voorgeschreven.

Tabel 1: Associatie tussen het voorschrijven van foliumzuur 5 mg en astmamedicatie bij het kind.

Uitkomstparameters	ongecorrigeerd		gecorrigeerd*	
	IRR	95% BI	IRR	95% BI
minimaal één recept voor astmamedicatie	1.06	0.96-1.17	1.13	1.01-1.25
meerdere recepten voor astmamedicatie	1.15	1.03-1.29	1.17	1.04-1.33
minimaal één recept inhalatiecorticosteroiden	1.22	1.08-1.37	1.20	1.05-1.36
meerdere recepten inhalatiecorticosteroiden	1.26	1.10-1.45	1.24	1.07-1.44

*Gecorrigeerd voor: leeftijd moeder, een- of meerlingzwangerschap, astma moeder en co-medicatie (ijzer, antiepileptica, benzodiazepines, antidiabetica, antidepressiva, antihypertensiva).