



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Safety and performance of high-risk medical devices: the role of real-world data

Hoogervorst, L.A.

Citation

Hoogervorst, L. A. (2025, November 18). *Safety and performance of high-risk medical devices: the role of real-world data*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4283146>

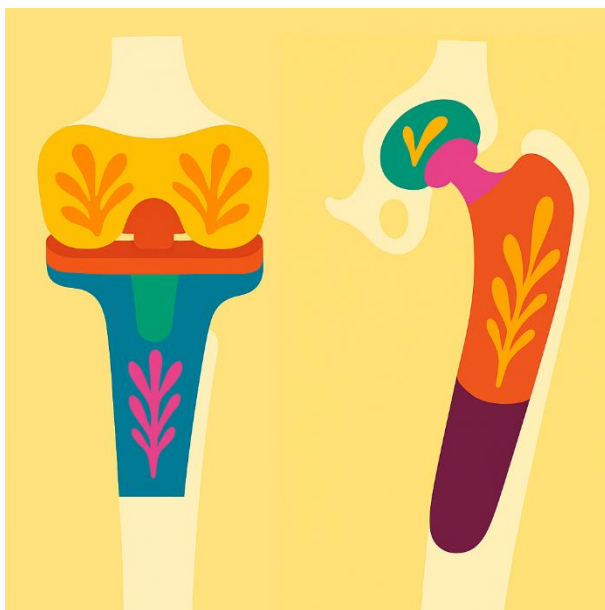
Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4283146>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 10 –Summary in Dutch, bibliography, Curriculum Vitae, and acknowledgements



Summary in Dutch (Nederlandse samenvatting)

Het doel van dit proefschrift was om te onderzoeken hoe “real world data” afkomstig van registers en veiligheidsmeldingen van hoogrisico medische implantaten gebruikt kunnen worden om: i) hoog kwaliteit bewijs aan te leveren met betrekking tot de veiligheid en prestaties van hoogrisico implantaten, en ii) methoden te ontwikkelen voor het evalueren van de veiligheid en prestaties van hoogrisico implantaten.

Risicovolle implantaten, zoals heup- en knieprothesen, zijn van cruciaal belang voor de klinische zorg. Internationaal is het gebruik van “real world data” om de veiligheid en prestaties van hoogrisico implantaten te beoordelen de afgelopen jaren toegenomen, met als doel het versterken van het kwaliteitsbewijs voor deze implantaten. Real-world data hebben als voordeel dat ze doorgaans alle patiënten includeren (“ongeselecteerde populatie”) die een implantaat ontvangen, in tegenstelling tot een selectie van patiënten die geïncludeerd worden in klinische onderzoeken. Ondanks de toename van ondersteunend bewijs over de veiligheid en prestaties van implantaten die beschikbaar zijn op de markt, blijven veiligheidsincidenten nog steeds gebeuren. Dit roept onzekerheid op over de kwaliteitsnormen met betrekking tot de markttoelating van deze implantaten.

Kwaliteit van “real world data” voor het beoordelen van de veiligheid en prestaties van hoogrisico medische implantaten
De resultaten uit de studies in dit proefschrift benadrukken twee belangrijke punten met betrekking tot de kwaliteit van “real world data” en het aanleveren van bewijs over de veiligheid en prestaties van hoogrisico implantaten:

- Er bestaat grote heterogeniteit in data verzameling en methodologische kenmerken van orthopedische en cardiovasculaire registers die de kwaliteit van de data beïnvloeden. Het rapporteren van deze kenmerken is

cruciaal voor de interpretatie van data en benadrukt de noodzaak tot consensus over een minimale dataset die door registers (publiekelijk) gerapporteerd moet worden.

- Een veelzijdige aanpak van het detecteren van veiligheidssignalen is noodzakelijk. Register data registreert niet alle heup- en knieprothesen met veiligheidsproblemen, noch veiligheidsmeldingen gerapporteerd door overheidsinstanties, wat benadrukt dat het samenvoegen van verschillende databronnen van cruciaal belang is.

Grote heterogeniteit in register kenmerken die de kwaliteit van data en analyses beïnvloeden

Gebrek aan uniformiteit in definities belemmert het samenvoegen van data en het maken van vergelijkingen tussen registers.

Hoofdstuk 2 toonde grote heterogeniteit aan onder 26 Europese orthopedische registers en 20 Europese cardiovasculaire registers met betrekking tot register karakteristieken, methodologie in data verzameling, definities van variabelen en analysemethoden.

Naast de heterogeniteit toonde **Hoofdstuk 2** aan dat procedure compleetheid werd gerapporteerd in slechts een lichte meerderheid (65%) van de orthopedische registers – waarvan 11 van de 13 registers de 95% compleetheidsdrempel haalde die internationaal wordt aanbevolen – en geen één cardiovasculair register rapporteerde procedure compleetheid. Deze resultaten zijn belangrijk omdat het niet vastleggen van alle patiënten die een implantaat ontvangen selectie-bias kan introduceren. Naast procedure compleetheid is het ook van belang om alle relevante uitkomsten te rapporteren. In de orthopedie bijvoorbeeld, wanneer niet alle revisieprocedures worden vastgelegd, kan leiden tot een onderschatting van het werkelijke revisierisico. Een dergelijke onderschatting biedt daardoor valse geruststelling over de veiligheid van specifieke prothesen. Dit kan ertoe leiden dat klinici deze prothesen voor hun patiënten te selecteren, in de veronderstelling

dat ze veilig zijn en goed presteren. Daarnaast kunnen inspecteurs op het gebied van hoogrisico medische implantaten moeite hebben om veiligheidsincidenten te detecteren als de gegevens zijn gebaseerd op een gunstige selectie van patiënten of onvolledig gerapporteerde uitkomsten.

De behoefte aan een minimale dataset om de kwaliteit van registerdata beter te kunnen beoordelen

Ondanks de kracht van registerdata, kan de kwaliteit van deze data nog steeds worden verbeterd: i) consensus is nodig over een minimale set van variabelen die alle registers publiekelijk moeten rapporteren, om zo de kwaliteit van de gerapporteerde data beter te kunnen beoordelen, en ii) consistentie in definities van variabelen en uitkomstmaten tussen registers is van belang, om betrouwbare vergelijkingen tussen registers en het samenvoegen van data tussen mogelijk te kunnen maken. In **Hoofdstuk 3** werd aan de hand van een Delphi-onderzoek een minimale dataset ontwikkeld om de kwaliteit van registerdata en de benodigde analyses te beoordelen wanneer data wordt gebruikt voor het beoordelen van de veiligheid en prestaties van hoogrisico medische implantaten. De dataset bevat 15 datakwaliteit items en 8 data-analyse items. De experts deelnemende in de Delphi studie beschouwden "volledigheid van de data" als het belangrijkste datakwaliteit item en "de definitie van de uitkomst" als het belangrijkste data-analyse item. Deze minimale dataset biedt meer specifieke richtlijnen voor registers om deze items publiekelijk te rapporteren. Tevens kan deze minimale dataset gebruikt worden door inspecteurs van medische implantaten en fabrikanten om zo de kwaliteit van implantaten die gebruikt worden op de markt te waarborgen.

De noodzaak tot een veelzijdige aanpak in het detecteren van veiligheidsincidenten

Orthopedische registers signaleren veiligheidsincidenten bij prothesen op basis van revisierisico's. **Hoofdstuk 4** toonde aan dat het opnemen van een aanvullende databron – veiligheidsberichten

gepubliceerd op websites van overheidsinstanties – knieprothesen met veiligheidsincidenten identificeerde die niet zouden zijn opgespoord wanneer er enkel gebruikt wordt gemaakt van registerdata: een aanzienlijk deel (circa 25%) van de knieprothesen met een veiligheidsincident werd uitsluitend via deze veiligheidsberichten geïdentificeerd. Deze bevinding benadrukt een belangrijk tekortkoming van het uitsluitend berusten op registers voor het detecteren van veiligheidsincidenten bij prothesen, aangezien hiermee alleen veiligheidsincidenten worden opgespoord die leiden tot een revisie-operatie. Anderzijds, **Hoofdstuk 4** toonde ook aan dat veiligheidsincidenten worden gemist wanneer men uitsluitend op veiligheidsberichten zou berusten: circa 20% van de knieprothesen met een veiligheidsincident werd enkel door registers geïdentificeerd. Dit toont aan dat: i) beide informatiebronnen elkaar aanvullen, en ii) voor een volledig en betrouwbaar toezicht op de veiligheid van medische implantaten het daarom van essentieel belang is om meerdere databronnen samen te voegen.

Hoofdstuk 5 beantwoordde echter niet de vraag “welk percentage van alle heup- en knieprothesen op de markt hebben een veiligheidsincident?” aangezien het veiligheidsincidenten als uitgangspunt voor analyse neemt. Om dit te onderzoeken beoordeelde **Hoofdstuk 5** 30 willekeurig geselecteerde heup- en knieprothesen op de aanwezigheid van veiligheidsincidenten. Dit werd onderzocht in vier verschillende databronnen: i) websites van overheidsinstanties; ii) websites van fabrikanten; iii) wetenschappelijke artikelen, en iv) register data. Bij 10 prothesen werd in geen één van de vier verschillende databronnen een veiligheidsincident vastgelegd. Op de websites van fabrikanten werden voor geen enkel veiligheidsincident gerapporteerd, dit kan mogelijk verklaard worden door commerciële belangen of door afspraken die gemaakt zijn met overheidsinstanties om dergelijke veiligheidsincidenten te publiceren. Vergelijkbaar als **Hoofdstuk 4**, liet **Hoofdstuk 5** zien dat het analyseren van één databron ertoe leidt

dat sommige prothesen met veiligheidsincidenten niet worden geïdentificeerd. Dit benadrukt opnieuw het belang van een veelzijdige aanpak waarin meerdere databronnen worden samengevoegd, om zo tot een volledige(re) en meer betrouwbare veiligheidsanalyse te komen.

Methoden om de veiligheid en prestaties van hoogrisico medische implantaten te evalueren

De prestaties van medische implantaten zijn het resultaat van een dynamische interactie tussen de chirurg (bijvoorbeeld chirurgische vaardigheden en samenwerking van het chirurgisch team), het medische implantaat zelf (zoals materialen) en de patiënt (bijvoorbeeld comorbiditeiten) die het implantaat ontvangt. Deze factoren samen bepalen de uiteindelijke uitkomst voor de patiënt. Als een van deze factoren suboptimaal is, kan dit leiden tot slechtere prestaties of zelfs tot het falen van het implantaat. In Europa hebben toezichthouders de verantwoordelijkheid om ervoor te zorgen dat implantaten met veiligheidsincidenten van de markt worden gehaald, om zo te voorkomen dat patiënten deze implantaten in het vervolg kunnen ontvangen. Om actie te ondernemen, moet een slechte prestatie van een implantaat daarom direct gerelateerd zijn aan het implantaat zelf en niet aan andere beïnvloedende factor zoals chirurgische vaardigheden of patiëntkenmerken.

Er bestaan verschillende statistische methoden om de veiligheid en prestaties van een orthopedisch implantaat te beoordelen met behulp van registerdata: i) het implantaat vergelijken met best presterende implantaat; ii) het implantaat vergelijken met de gemiddelde prestaties van vergelijkbare implantaten, en iii) met gebruikt van voorafgestelde prestatie criteria (bijvoorbeeld "Orthopaedic Data Evaluation Panel (ODEP)"). In **Hoofdstuk 6** werd de ODEP-rating gevalideerd, op basis van data uit negen nationale en regionale orthopedische registers. Heupprothesen met een ODEP-rating hadden gemiddeld een lager revisierisico dan prothesen zonder een ODEP-rating, wat suggereert

dat ODEP nuttig kan zijn voor het selecteren van prothesen. Voor knieprothesen kon dit niet worden geanalyseerd, omdat slechts 13% van alle knieprothesen gerapporteerd door registers aan een ODEP-rating gekoppeld kon worden. Verder bleek dat een hogere ODEP-rating niet consistent samenhang met een lager revisierisico, en dat ODEP-ratings sterk verschilden tussen verschillende registers. Dit betekent dat een ODEP-rating niet altijd betrouwbaar de prestaties van een prothese in verschillende landen weerspiegelt. Deze verschillen kunnen verklaard worden door variatie in patiëntkenmerken, indicatiestelling en definities van revisie. Daarom is transparantie over de onderliggende databron die gebruikt wordt voor het geven van een ODEP-rating essentieel, iets dat momenteel niet wordt gedaan door ODEP. Daarnaast zouden toezichthouders alleen prothesen van de markt moeten halen wanneer de prothese consequent lage ODEP-ratings heeft in meerdere registers.

Een probleem bij het evalueren van prestaties van prothesen is camouflage ("de prestaties van een specifieke variant prothese worden verhuuld wanneer de evaluatie plaatsvindt op enkel de merknaam"). Om camouflage te voorkomen, beoordeelt ODEP orthopedische implantaten op het niveau van de productcode aangezien verschillende varianten onder dezelfde merknaam elk een eigen code hebben en zo de prestaties nauwkeurig kunnen worden beoordeeld. Echter, aangezien registers geen revisierisico's rapporteren op het niveau van de implantaatvariant maar alleen merknaam, kon het overgrote deel (87%) van de totale knieprothesen in **Hoofdstuk 6** niet worden gekoppeld aan een ODEP-rating. Om dit camouflage probleem op te lossen zouden registers revisierisico's moeten publiceren op variant naam, of productcode, in plaats van enkel de merknaam te benoemen. Echter, het publiceren van dergelijke gedetailleerde gegevens in jaarlijkse rapporten is realistisch gezien vrijwel onmogelijk vanwege de enorme omvang. Digitale programma's, zoals gedaan wordt bij het Centraal Bureau voor de Statistiek, kunnen hiervoor een oplossing

bieden door gebruikers in staat te stellen zelf tabellen en grafieken te genereren. Een andere mogelijke oplossing is dat onderzoekers toegang krijgen tot registerdata op productcodeniveau, in plaats van op merknaam.

Zoals eerder aangegeven, hangt de prestatie van een implantaat ook af van patiëntkenmerken. Daarom analyseerde **Hoofdstuk 7** de overeenkomsten en verschillen tussen patiënten die dezelfde variant van totale knieprothesen ontvangen in vier nationale orthopedische registers. Dit, om zo eventuele verschillen in prestaties van dezelfde prothese tussen registers beter te kunnen begrijpen. **Hoofdstuk 7** liet zien dat slechts een klein deel (7%) van de totale knieprothesen in één register werd gebruikt, wat betekent dat het samenvoegen van data over meerdere registers voor de meerderheid (93%) van de knieprothesen mogelijk is. Het samenvoegen van gegevens uit meerdere registers maakt het mogelijk om veiligheidsproblemen eerder te detecteren en vergroot de statistische power, wat vooral van belang is voor prothesen die minder vaak worden gebruikt (bijvoorbeeld tumorprothesen). Voor de prothesen die meer dan 100 keer in minimaal 2 registers gebruikt werden, werden de verschillen in patiëntkenmerken (leeftijd, BMI, geslacht en diagnose arthrose) tussen registers geanalyseerd. Er werden aanzienlijke verschillen in patiëntkenmerken gevonden, hoewel slechts een klein deel daarvan als klinisch relevant werd beschouwd. Vooral de verschillen in diagnose ("het percentage patiënten met arthrose") bleken voor de meeste knieprothesen zowel statistisch als klinisch relevant. Dit wijst erop dat landen verschillen in de indicatie waarvoor een bepaald type knieprothese wordt geplaatst.

Registerdata worden niet alleen gebruikt om afwijkende prestaties (revisies) van specifieke prothesen te signaleren, maar ook om vergelijkingen in prestaties te kunnen maken tussen ziekenhuizen (resultaat uit **Hoofdstuk 2**). Echter, deze vergelijking wordt vrijwel altijd gebaseerd op het totale revisierisico ("alle indicaties die leiden

tot een revisie samengevoegd”), zonder dat er gekeken wordt naar specifieke redenen voor revisie, bijvoorbeeld een prothese infectie of een loslating van de prothese. Deze totale revisierisico’s geven daarom weinig inzicht over hoe de zorg daadwerkelijk verbeterd kan worden, aangezien revisiechirurgie beïnvloed wordt door verschillende factoren.

In **Hoofdstuk 8** werd, op basis van het Nederlandse orthopedische register (LROI), de variatie in revisierisico’s tussen ziekenhuizen na primaire schouderprothesiologie geanalyseerd. Er werd aanzienlijke variatie tussen ziekenhuizen gevonden, maar de statistische betrouwbaarheid van deze variatie bleek erg laag te zijn. Dit wijst erop dat het grootste deel van de geobserveerde variatie berust op toeval, en dus geen echte verschillen in ziekenhuisprestaties weerspiegelt. Hoewel het (totale) revisierisico een belangrijke en internationaal erkende uitkomstmaat is voor het falen van prothesiologie, liet **Hoofdstuk 8** zien dat het geen geschikte maatstaf is voor het vergelijken van (landelijke) ziekenhuisprestaties na plaatsing van primaire schouderprothesen, vanwege het relatief laag aantal revisies. Dit benadrukt de noodzaak om andere, vaker voorkomende, uitkomsten te gebruiken bij ziekenhuisvergelijkingen na primaire schouderprothesiologie, zoals patiëntgerapporteerde uitkomsten en ziekenhuis-heropnames.