

# De belasting van bijwerkingen van biologicals: Verschillen tussen de perspectieven van patiënt en reumatoloog

J. Westerink, L. Kosse, N. Jessurun, H. Vonkeman, M. Nurmohamed, B. van den Bemt, A. van Tubergen, E. van Spil

Waarom is een bijwerking belastend? En verschillen de perspectieven van reumatologen en hun patiënten als het gaat om de belasting van bijwerkingen? Deze vragen stonden centraal tijdens een onderzoek naar bijwerkingen door biologicals van Bijwerkingencentrum Lareb.

## INLEIDING

Een bijwerking kan van grote invloed zijn op de kwaliteit van leven van een patiënt en kan leiden tot therapieontrouw of het staken van medicatie. [1] Daarom is het belangrijk dat zorgverleners weten in welke mate en waarom een bijwerking als belastend wordt ervaren. Beter inzicht in de belasting van een bijwerking vanuit patiëntenperspectief kan helpen bij de gesprekken over de juiste keuze voor een behandeling. Toch zijn er verschillen tussen de perspectieven van de arts en patiënt als het gaat om de belasting van bijwerkingen. Meerdere onderzoeken hebben aangetoond dat artsen de belasting van bijwerkingen vaak onderschatten. [2-4] Het doel van dit onderzoek was om meer inzicht te krijgen in de belasting van bijwerkingen van biologicals voor patiënten met inflammatoire reumatische aandoeningen. Daarnaast werden de perspectieven van patiënt en reumatoloog op de belasting van bijwerkingen met elkaar vergeleken.



## METHODEN

De studie bestond uit drie onderdelen:

1. Het in kaart brengen van het perspectief van patiënten op de belasting van bijwerkingen. Voor het patiëntenperspectief werd gebruikgemaakt van gegevens uit de Monitor biologische geneesmiddelen (in publicaties: Dutch Biologic Monitor). Voor deze studie naar de ervaren belasting van bijwerkingen zijn deelnemers met reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylartritis geïnccludeerd. Deelnemers ontvingen tussen 2017 en 2020 elke twee maanden een vragenlijst over de bijwerkingen die zij ervaren door het gebruik van een biological. Per gemelde bijwerking werd ook gevraagd de belasting ervan te graderen op een schaal van 1 (niet belastend) tot 5 (heel erg belastend). Vervolgens hadden deelnemers de optie om de belasting toe te lichten in een vrij tekstveld. Deze kwalitatieve data zijn voor deze studie geanalyseerd middels een thematische analyse. In totaal werden 2840 vrije tekstvelden geanalyseerd. De thema's zijn in een conceptueel

J. Westerink Msc, promovendus patiëntparticipatie, afdeling VBHC, Antonius ziekenhuis, Nieuwegein

L. Kosse Msc, wetenschappelijk medewerker, Bijwerkingencentrum Lareb

N. Jessurun, PharmD, projectleider 'Monitor biologische geneesmiddelen', Bijwerkingencentrum Lareb

dr. H. Vonkeman, afdeling Reumatologie en klinische immunologie, Medisch Spectrum Twente

prof. dr. M. Nurmohamed, reumatoloog, Reade, en professor in de reumatologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc

prof. dr. B. van den Bemt, apotheker en medisch manager St. Maartenskliniek, en professor in gepersonaliseerde farmacie, Radboudumc, Nijmegen

prof. dr. A. van Tubergen, reumatoloog en professor, Maastricht UMC+

dr. E. van Spil MD, PhD, reumatoloog en medisch manager, afdeling Reumatologie, Dijklander Ziekenhuis, locatie Hoorn

framework geplaatst, ofwel een schematische weergave van de thema's en onderliggende subthema's.

- Om het perspectief van reumatologen in kaart te brengen, zijn semigestructureerde interviews afgenomen. Tijdens deze interviews werd gevraagd waarom bepaalde bijwerkingen belastend zouden kunnen zijn voor een patiënt. Hiervoor werd een aantal verschillende

bijwerkingen als voorbeeld genomen die door patiënten werden gerapporteerd. De antwoorden van de reumatologen werden wederom geanalyseerd middels een thematische analyse en in een nieuw conceptueel framework geplaatst. Daarnaast werd aan de reumatologen gevraagd of ze dachten dat ze een ander perspectief hadden op bijwerkingen vergeleken met de patiënt, en waarom dit zou kunnen zijn.

- Als laatste werden de twee frameworks met elkaar vergeleken, om potentiële verschillen tussen de perspectieven van de reumatologen en patiënten aan het licht te brengen.

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken.

Karakteristieken	
Patiënten (n=)	440
Ingevulde vragenlijsten (n=)	2840
Vrouwen (n, %)	312 (70,9%)
Gemiddelde leeftijd ± sd (jaren)	55,9 ± 13,0
Aandoening (n, % van totaal aantal patiënten)	
Reumatoïde artritis	271 (61,6%)
Artritis psoriatica	100 (22,7%)
Spondylartritis	90 (20,5%)
Biological (n, % van totaal aantal patiënten)	
Etanercept	180 (40,9%)
Adalimumab	164 (37,3%)
Tocilizumab	29 (6,6%)
Certolizumab pegol	24 (5,5%)
Secukinumab	24 (5,5%)
Golimumab	19 (4,3%)
Rituximab	18 (4,1%)
Abatacept	16 (3,6%)
Infliximab	13 (3,0%)
Ustekinumab	9 (2,0%)
Sarilumab	5 (1,1%)
Guselkumab	1 (0,2%)
Vedolizumab	1 (0,2%)
Comedicatie (n, % van totaal aantal patiënten)	
Methotrexaat	141 (32,0%)
Glucocorticoïden <sup>1</sup>	78 (16,4%)
Leflunomide	39 (8,9%)
Aminosalicylaten <sup>3</sup>	31 (7,0%)
Hydroxychloroquine	30 (6,8%)
Thiopurines <sup>2</sup>	6 (1,4%)
Geen medicatie	145 (33,0%)
Onbekend	21 (4,8%)
Comorbiditeit (n, % van totaal aantal patiënten)	
Hart- en vaatziekten	125 (28,4%)
Verhoogd cholesterol	74 (16,8%)
Longziekten	62 (14,1%)
Mentale aandoeningen	31 (7,0%)
Hersenaandoening	15 (3,4%)
Kwaadaardige tumor	12 (2,7%)
Anders	149 (33,9%)
Geen comorbiditeit	125 (28,4%)
Onbekend	49 (11,1%)

1: Predniso(lo)n (n=69) en hydrocortison (n=9)

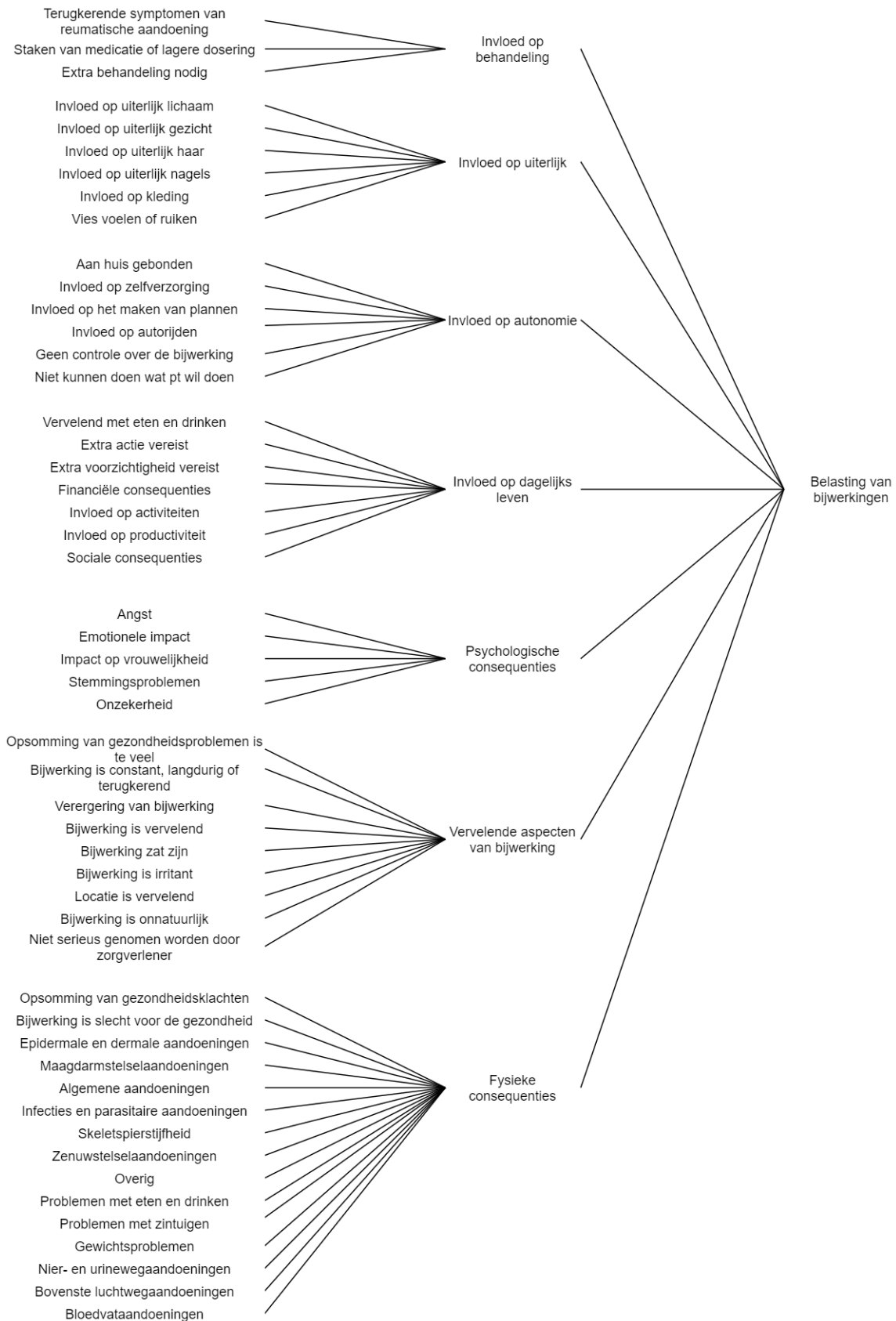
2: Azathioprine (n=5) en mercaptopurine (n=1)

3: Sulfasalazine (n=29) en mesalazine (n=2)

## RESULTATEN

In totaal zijn 2840 vrije tekstvelden geanalyseerd, die door 440 verschillende patiënten zijn ingevuld. In Tabel 1 is een overzicht opgenomen van patiëntkarakteristieken. Het conceptuele framework vanuit het patiëntenperspectief bevatte zeven hoofdthema's (Figuur 1):

- Invloed op behandeling:* door de bijwerking werd de dosering of toedieningsfrequentie van het biological aangepast, of was aanvullende behandeling nodig. Een patiënt noemde bijvoorbeeld: "Ik moet al een heleboel medicatie innemen; door mijn bijwerking (huiduitslag) moet ik nu ook elke avond zalven. Dit is erg belastend".
- Invloed op uiterlijk:* de bijwerking kon een negatieve invloed hebben op de uiterlijke verschijningsvorm van patiënten. Patiënten noemden bijvoorbeeld dat ze het lelijk vonden als ze blauwe plekken kregen op hun injectieplaats.
- Invloed op autonomie:* patiënten gaven aan dat ze niet meer alles konden doen wat ze wilden of dat ze onvoldoende invloed hadden op hun planning door onvoorspelbaarheid van de bijwerking.
- Invloed op dagelijks leven:* de bijwerkingen kon ook invloed hebben op verschillende aspecten in het dagelijks leven. Denk hierbij aan sociale consequenties, zoals minder afspreken met vrienden, of beperkingen in het werk.
- Psychologische consequenties:* patiënten gaven aan dat ze zich zorgen maakten over de ernst van de bijwerking en of ze wel door konden gaan met de medicatie.
- Vervelende aspecten van bijwerking:* dit thema omvat een verzameling van verschillende nadelige aspecten van de bijwerking die leiden tot belasting. Voorbeelden hiervan zijn dat de bijwerking aanhoudt of blijft terugkomen.

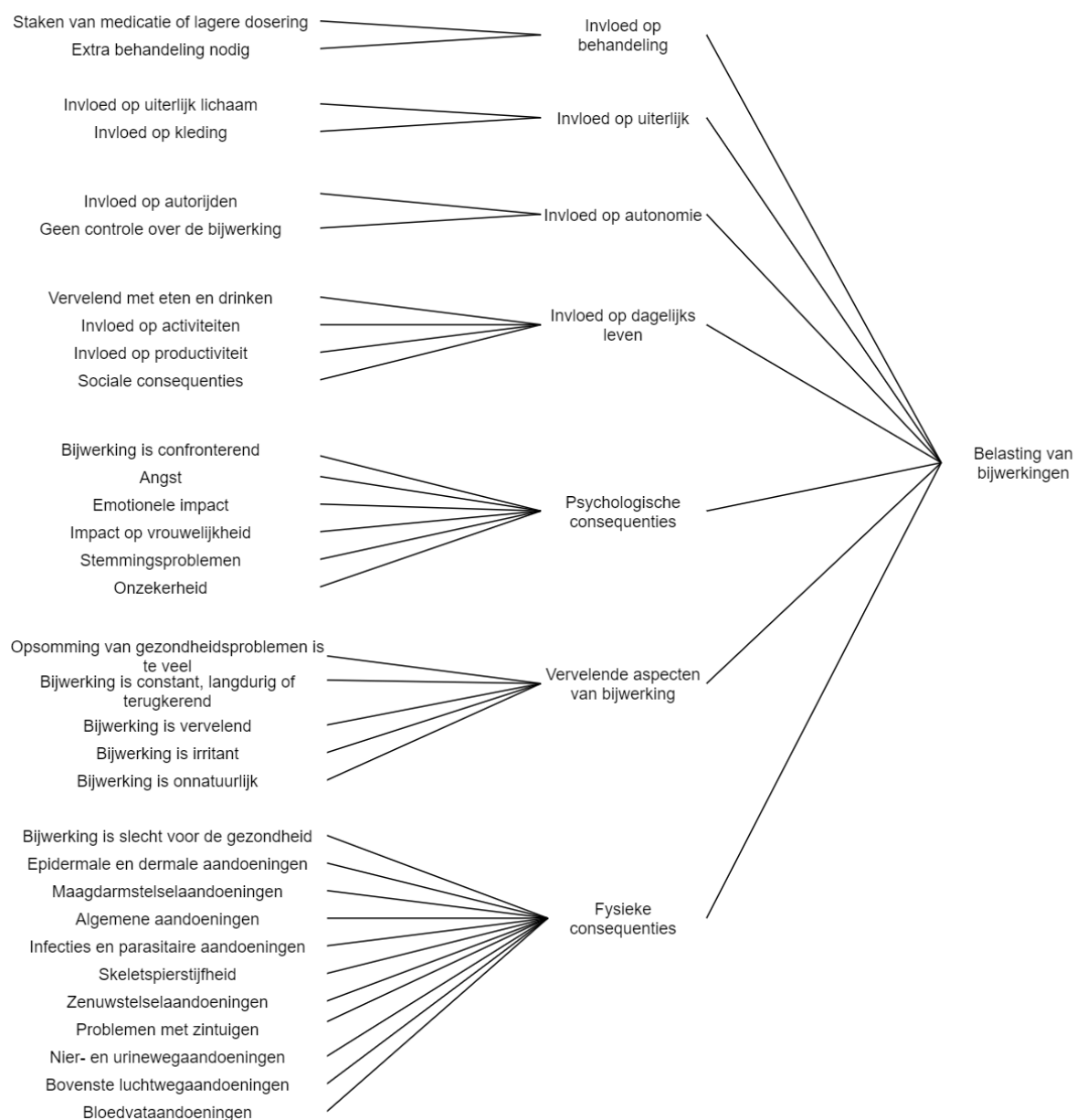


**Figuur 1. Conceptueel framework voor de impact van bijwerkingen van biologicals vanuit patiëntenperspectief.** *Patiënten waren deelnemers van de Monitor biologische geneesmiddelen met een inflammatoire reumatische aandoening (n=440). De Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®, versie 24.0) is gebruikt voor de subthema's binnen de physical consequences.*

7. *Fysieke consequenties*: dit thema is een bundel van fysieke gevolgen van de bijwerking, zoals pijn of vermoeidheid.

Dertien reumatologen zijn geïnterviewd, waarvan twee in opleiding. Het gemiddeld aantal jaren werkervaring als reumatoloog was 11,4 (circa 8,7) jaar, en 53,8% was vrouw. In het framework dat werd gemaakt op basis van de interviews met reumatologen (Figuur 2) kwamen in grote lijnen dezelfde hoofdthema's naar voren. Toch zijn er

ook enkele verschillen te vinden. Allereerst werd er door verschillende reumatologen een subthema genoemd dat niet door patiënten werd genoemd, namelijk 'de bijwerking is confronterend'. Hierbij gaven reumatologen aan dat een bijwerking belastend kan zijn, omdat het de patiënt confronteert met ziek zijn of met afhankelijkheid van medicatie. Daarnaast noemden de reumatologen minder subthema's binnen de hoofdthema's 'invloed op autonomie' en 'invloed op dagelijks leven'. Reumatologen hebben dus mogelijk meer aandacht



**Figuur 2.** Conceptual framework voor de impact van bijwerkingen van biologicals vanuit het perspectief van reumatologen. Thema's komen voort uit interviews met reumatologen (n=11) en reumatologen in opleiding (n=2). De Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®, versie 24.0) is gebruikt voor de subthema's binnen de physical consequences.

voor de psychologische consequenties van een bijwerking en juist minder voor de praktische belasting die een bijwerking kan geven.

Het merendeel van de reumatologen gaf aan dat ze verwachtten een ander perspectief dan patiënten te hebben op de belasting van bijwerkingen, en dat ze te weinig naar dit onderwerp vragen in de spreekkamer. Ze gaven hiervoor meerdere redenen. Allereerst kan het voorkomen dat de reumatoloog met name aandacht heeft voor het behandelen van de aandoening en daardoor vooral gefocust is op positieve effecten van de biological. Patiënten kunnen daarentegen vooral aandacht hebben voor de bijwerking, omdat die meer op de voorgrond kan treden wanneer reumatische klachten afnemen. Daarnaast is de reumatoloog bekend met alternatieven voor biologicals, inclusief de mogelijke bijwerkingen daarvan. De reumatoloog kan daardoor sneller een bijwerking relativeren en ‘voor lief nemen’. Als derde argument werd genoemd dat reumatologen niet goed kunnen inschatten hoe belastend een bijwerking is als je die zelf niet ervaart. Verder werd aangegeven dat de reumatoloog minder gevoelig kan worden voor bijwerkingen als deze meerdere patiënten per dag op consult krijgt. Tot slot gaven de reumatologen aan dat ze zich soms vooral richten op behandelbare bijwerkingen, omdat ze daar ook daadwerkelijk wat aan kunnen doen. Lastig te behandelen of meer subjectieve bijwerkingen kunnen daardoor op de achtergrond komen.

## CONCLUSIE

Samenvattend geeft deze studie inzicht in de ervaren belasting van bijwerkingen van biologicals, vanuit de perspectieven van patiënt en reumatoloog. Of reumatologen de belasting van bijwerkingen onderschatten, zoals voorgaand onderzoek suggereert, is met dit onderzoek niet gemeten. Wel geeft het inzicht in de redenen waarom bijwerkingen belastend kunnen zijn voor een patiënt. Opvallend was dat de perspectieven van reumatoloog en patiënt grotendeels overeen bleken te komen, maar dat er vanuit reumatologen voornamelijk aandacht is voor de psychologische consequenties van bijwerkingen en minder voor de gevolgen voor het dagelijks leven of de autonomie van de patiënt.

Voor zover bekend is dit het eerste onderzoek naar de achtergrond van de belasting van bijwerkingen van biologicals. Reumatologen in dit onderzoek gaven aan dat dit hen kan helpen bij het samen beslissen met de patiënt. De resultaten van dit onderzoek zullen daarnaast worden gebruikt om een patient-reported outcome measure (PROM) te ontwikkelen voor de belasting van bijwerkingen. Deze PROM kan worden ingezet voor onderzoek, farmacovigilantie of in de dagelijkse klinische praktijk.

Een belangrijke les is dat de belasting van bijwerkingen meer besproken zou kunnen of moeten worden in de spreekkamer, omdat deze van grote invloed kan zijn op het leven van de patiënt. De perspectieven van reumatoloog en patiënt komen niet altijd overeen.

## SPONSORS EN FINANCIËLE STEUN

Voor dit onderzoek bestond geen financiële steun. Jet Westerink heeft dit onderzoek uitgevoerd als afstudeerproject binnen de master Medical biology met specialisatie Science, management, and innovation aan de Radboud Universiteit.

## LITERATUUR

1. Leporini C, De Sarro G, Russo E. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014;13(sup1):41-55.
2. Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(23):1624-32.
3. Innocenti F. Bringing a genomic perspective to the safety of drug treatment in oncology. *F1000Res*. 2017;6:F1000 Faculty Rev-385.
4. Lindström E, Lewander T, Malm U, Malt UF, Lublin H, Ahlfors UG. Patient-rated versus clinician-rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Clinical validation of a self-rating version of the UKU Side Effect Rating Scale (UKU-SERS-Pat). *Nord J Psychiatry*. 2001;55 Suppl 44:5-69.

## CORRESPONDENTIE

J. Westerink Msc, promovendus patiëntparticipatie, afdeling VBHC, Antonius ziekenhuis, Nieuwegein