

IBD-patiënten ervaren vaak infecties en huidreacties

Biologische geneesmiddelen hebben de behandeling van inflammatoire darmziekten fundamenteel veranderd. Patiënten hebben een hogere kans op klinische respons, behoud van remissie en behoeven minder corticosteroiden. Bekend is welke bijwerkingen kunnen optreden, maar we weten nog niet hoe patiënten deze ervaren.

Auteurs **Naomi Jessurun, Michiel de Jong** en **Frank Hoentjen**

Het patiëntenregister IBDREAM is opgericht om transparantie te verschaffen over de kwaliteit van de Nederlandse zorg rondom inflammatoire darmziekten (IBD, ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) en volgt prospectief de effectiviteit, veiligheid en kosten van (nieuwe) therapieën [1]. IBDREAM is momenteel geïmplementeerd in vijf ziekenhuizen.

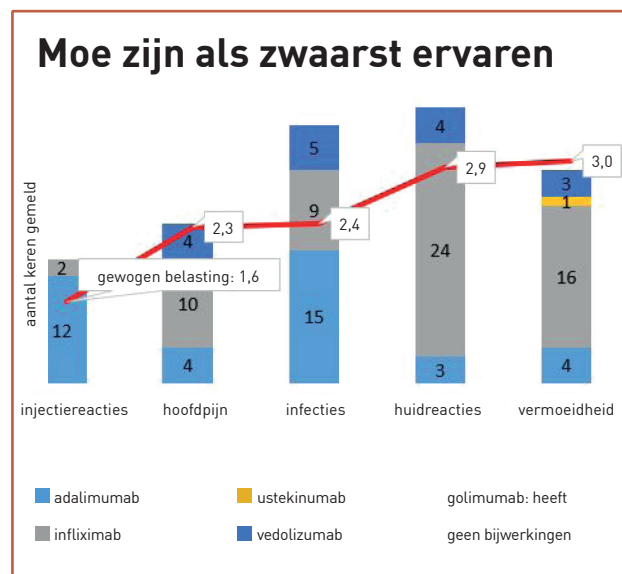
In de Monitor biologische geneesmiddelen, uitgevoerd door Bijwerkingencentrum Lareb, wordt met vragenlijsten informatie verzameld over beloop, belasting en beleving van ervaren bijwerkingen [2]. IBDREAM en Lareb werken samen in deze monitor zodat de informatie kan worden gecombineerd. Deze verrijking van informatie kan de waarde van de uitkomsten vergroten. Momenteel hebben meer dan 1200 patiënten één of meerdere vragenlijsten van de monitor ingevuld, van wie circa tweehonderd een inflammatoire darmaandoening hebben (zie tabel).

Vaak gemelde klachten

Het bijwerkingenspectrum van biologische geneesmiddelen is anders dan van chemische geneesmiddelen en kan ingedeeld worden naar reacties ten gevolge van immuunstimulatie (cytokine release, zoals een infusiereactie), immuunonderdrukking (zoals infecties) en disbalans van de immuunhomeostase (overgevoelighedsreacties en auto-immunreacties zoals psoriasis, uveïtis en interstitiële longziekten) [3,4]. Welke bijwerkingen optreden is mede afhankelijk van het werkingsmechanisme van het toegediende biologische geneesmiddel.

VAN 194 DEELNEMERS RAPPOORTEERT 47% EEN BIJWERKING VAN EEN BIOLOGISCH GENEESMIDDEL

De hieronder beschreven bijwerkingen zijn gerapporteerd door de 194 patiënten die zowel aan IBDREAM als de Monitor biologische geneesmiddelen deelnemen. Van deze patiënten hebben 91 (47%) een bijwerking gerapporteerd. In de monitor wordt het beloop van bijwerkingen uitgevraagd. Bijwerkingen die vaak worden gerapporteerd en aan het moment van toediening worden gerelateerd zijn injectiereacties, hoofdpijn en vermoeidheid. Alle patiënten die hoofdpijn en injectiereacties melden, en de helft van de patiënten die vermoeidheid rapporteren, geven aan dat deze klachten tijdens of kort na toediening optreden en een paar uur tot enkele dagen aanhouden, waarna ze verdwijnen en bij de volgende toediening opnieuw optreden.



AANTAL GERAPPORTEERDE BIJWERKINGEN PER BIOLOGISCH MIDDEL. GEWOGEN ERVAREN BELASTING PER BESCHREVEN BIJWERKING (30 JUNI 2018).

Meer dan 10% van de gebruikers meldt huidreacties als bijwerking, waaronder hyperpigmentatie en woekering van eelt. De intensiteit van deze reacties varieert gedurende de periode van gebruik, maar ze blijven meestal (95%) in meer of mindere mate aanwezig gedurende de behandeling. Naast het beloop van de bijwerking kunnen patiënten de belasting via een vijfpuntschaal aangeven: niet belastend (1), een beetje belastend (2), redelijk wat belastend (3), erg belastend (4) en heel erg belastend (5), waarmee een gewogen belasting per bijwerking kan worden berekend. Met name vermoedelijkheid en huidreacties zijn redelijk belastend (zie figuur).

In de monitor wordt ook uitgevraagd of een zorgverlener is geraadpleegd voor de bijwerking en hoe de bijwerking is behandeld. Vooral voor infecties kan dit belangrijk zijn. Twintig deelnemers ($\pm 10\%$) rapporteerden samen 29 infecties of een verhoogde gevoeligheid voor infecties. Deze zijn van zeer uiteenlopende aard. Naast vaker verkouden zijn, worden infecties in de mond, van de luchtwegen, oogleden, oor en achter de oorschelp gerelateerd aan het gebruik van het biologisch geneesmiddel.

Vijf patiënten namen hiervoor geen contact op met een zorgverlener. Acht infecties werden wel behandeld door een zorgverlener. Voor tien infecties hebben patiënten zelfzorg toegepast. Eén IBD-patiënt heeft een manifestatie van herpes ondergaan, is hiervoor behandeld en kon na twee weken weer herstarten met adalimumab. Daarnaast meldden zeven patiënten een verminderde werking of klachten die duiden op een verminderde werking van het biologische middel. Twee patiënten hebben hierover geen contact opgenomen met een zorgverlener. De andere vijf hebben dat wel gedaan, waarna het geneesmiddel is gestopt op basis van de aanwezigheid van antilichamen of de dosis/toedieningsinterval is aangepast.

Onbekende bijwerkingen

De rapportage van bijwerkingen in publicaties is vaak mager, ondanks bestaande richtlijnen hoe bijwerkingen te registeren en te rapporteren [5,6]. Dit zou een reden kunnen zijn dat in de monitor, met een relatief kleine onderzoekspopulatie, enkele bijwerkingen zijn gerapporteerd die momenteel niet gelabeld zijn aan het toegediende biologische geneesmiddel. Deze bijwerkingen hebben met elkaar gemeen dat ze veelal subjectief zijn, niet door het screenen van klinische parameters gevangen kunnen worden en niet levensbedreigend zijn.

Evengoed kunnen deze bijwerkingen veel hinder veroorzaken in het dagelijks leven van patiënten. Het is echter nog te vroeg om van nieuwe bijwerkingen te spreken; hiervoor is verder onderzoek nodig. Allereerst voor bijwerkingen die door meerdere patiënten zijn gerapporteerd en een hoge belasting geven. Bij het analyseren van de gerapporteerde klachten moet met verschillende factoren rekening worden gehouden. Voorbeelden zijn de duur van de therapie met het

monitor biologische geneesmiddelen		ziekte van Crohn	colitis ulcerosa
n	1251	173	45
leeftijd, gemiddelde (range)	55 (3-84)	43 (16-82)	44 (19-81)
vrouwen, n (%)	733 (58,6%)	89 (51,4%)	23 (51,1%)
aantal ingevulde vragenlijsten	3474	466	125
gerapporteerde bijwerkingen	1051	128	38
patiënten met biologisch geneesmiddel			
adalimumab	459	70	9
golimumab	34	2	0
infliximab	136	86	28
ustekinumab	38	4	0
vedolizumab	19	11	8

IBD-PATIËNTEN IN DE MONITOR BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN (30 JUNI 2018).

biologisch geneesmiddel en bijwerkingen door vaak toegevoegde comedicatie, zoals corticosteroïden en thiopurines. Daarnaast kunnen extraintestinale manifestaties van de onderliggende IBD optreden zoals reactieve inflammatoire aandoeningen (inflammatoire huidreacties, artropathie en oogontstekingen) en aandoeningen die vaker bij IBD voorkomen maar hier niet aan gerelateerd zijn, zoals ankyloserende spondylitis. Voor verdere analyses kan indien nodig en indien de patiënt toestemming heeft verleend, klinische informatie en informatie uit de apotheek worden opgevraagd. ■

Naomi T. Jessurun is ziekenhuisapotheker np, klinisch farmacoloog en projectleider bij Bijwerkingencentrum Lareb. Michiel E. de Jong is arts-onderzoeker, Radboudumc. Frank Hoentjen is maag- darm-leverarts, Radboudumc.

Mede dank aan de deelnemende patiënten en de initiatiefnemers (mdl-artsen) van de ibdream-centra van het Radboud Universitair Medisch Centrum (dr. Frank Hoentjen), het Jeroen Bosch Ziekenhuis (drs. Tessa Römkens), het Franciscus Gasthuis & Vlietland (dr. Rachel West), het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (drs. Jeroen Jansen) en Medisch Spectrum Twente (dr. Maurice Russel).

Vragenlijst invullen makkelijker

Tot voor kort moesten de bijna tweehonderd patiënten van IBDREAM nog inloggen op mijnbiologischmedicijn.nl om vragenlijsten te kunnen beantwoorden. Binnenkort kunnen de deelnemers van de DREAM-registers (IBDREAM, DREAM-RA en SpA-Net) de vragenlijsten binnen hun platform invullen. Dit is de eerste stap naar het beschikbaar maken van de vragenlijsten voor registers en zorgsystemen. Tot 31 december 2018 kunnen patiënten vragenlijsten invullen voor het project waarna in de eerste helft van volgend jaar de evaluatie plaatsvindt, met de intentie het project te continueren.