

University of Groningen

Patient perspectives in the benefit-risk evaluation of drugs

de Vries, Sietske

DOI:
[10.1016/j.jpsychores.2013.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.11.003)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
de Vries, S. (2015). *Patient perspectives in the benefit-risk evaluation of drugs*. University of Groningen. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.11.003>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Summary and general discussion

The focus of this thesis is on the patient perspective in the benefit-risk evaluation of drugs, particularly for patients with type 2 diabetes. Different aspects are highlighted, focusing on adverse drug event (ADE) assessment and on decisions to prescribe or take drug treatment. The first part of the thesis describes the development and validation of a patient-reported ADE questionnaire. The second part focuses on the role of patient characteristics and preferences on treatment decisions in clinical practice. Below, the main findings of the included studies are presented and implications of the findings for research and practice are discussed per part.

Part I. Development and validation of a patient-reported ADE questionnaire

In the past, the evaluation of the benefit-risk profile of a drug was mainly based on reports of healthcare professionals. Over time, direct patient-reporting of the benefits and risks of a drug has increased, since the added value of incorporating the patient perspective has generally been acknowledged ^[1-5]. In patient-reported outcome instruments, the patient is the direct source of information without an interpretation of their responses by a healthcare professional ^[6-8]. Many patient-reported outcome instruments have been developed to assess the effects of drug treatment ^[9], but a standard patient-reported outcome instrument to assess ADEs is lacking ^[3].

Therefore, the aims of the first part of the thesis were to:

- develop a patient-reported ADE questionnaire;
- assess the reliability and validity of this questionnaire.

Main findings

The patient-reported ADE questionnaire is developed for research purposes and contains 1) questions about general patient characteristics, 2) drug use and diseases, 3) experienced ADEs using structured checklists based on body categories, and 4) additional questions about the nature and causality of the ADE (**chapter 1**).

The first step in the validation process was to assess the content validity of this new instrument (**chapter 1**). During the content validation, the understanding and interpretation of the items and answer options was assessed using cognitive debriefing interviews in 28 patients who used drugs for type 2 diabetes, asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Items were adapted and answer options were added to improve the feasibility, understanding, and completeness of the questionnaire. After 14 revisions of the questionnaire, the content validity was confirmed. The final version contained 252 ADEs categorized in 16 body categories and 14 questions per

ADE regarding its nature and causality. All ADEs were linked to a Lowest Level Term of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®).

For the content validation, a paper-based version of the questionnaire was used. Due to advantages of web-based questionnaires, such as direct storage of the data in a database and response checks ^[10-12], a web-based version of the questionnaire was made. In **supplement I**, a pilot study among 10 patients is presented showing sufficient user acceptance of this web-based version to allow its use in further studies assessing the reliability and validity of the instrument.

The web-based version was used to assess the test-retest reliability and feasibility of the questionnaire. In addition, the impact of the body category structure on the test-retest reliability and feasibility was assessed (**chapter 1**). A total of 135 patients receiving at least an oral glucose-lowering drug completed the questionnaire twice, with a one-week period in between. The test-retest reliability was sufficient for reporting any ADE, and similar ADEs at the primary System Organ Class level of the MedDRA®. However, the test-retest reliability of reporting the same ADE was insufficient. This finding implies that the questionnaire in its current form should not be used to quantify ADE rates at this specific level. The questionnaire was feasible for research purposes since around 75% of the patients found the questionnaire easy to use, and most of the patients who reported at least one ADE needed less than 60 minutes to complete the questionnaire. Finally, the use of the body category structure did not significantly influence the number of reported ADEs, the test-retest reliability, and the feasibility.

In addition, the construct and concurrent validity of the patient-reported ADE questionnaire were assessed (**chapter 2**). For this, the 135 patients completed two additional questionnaires. It was shown that patients who reported one or more ADEs in the patient-reported ADE questionnaire had a statistically significant and clinically relevant lower self-reported general quality of life and physical health than patients who did not report an ADE. This finding supports the construct validity of reporting any ADE versus no ADE in the questionnaire. The concurrent validity was demonstrated by the finding that the ADEs reported in the patient-reported ADE questionnaire as being associated with specific drugs were in 73% of the cases in agreement with the ADE information in the Summary of Product Characteristics of the drugs. This agreement increased to 76% when only cases with a patient-reported causality assessment score higher than or equal to the median were included. The agreement increased to 100% when only cases with a causality score higher than or equal to the third quartile were included. Additional concurrent validity assessment showed that ADEs which patients associated with metformin had sufficient positive predictive value (79%) when compared with metformin-related ADEs reported in an existing treatment satisfaction questionnaire. However, the sensitivity was insufficient (38%). This finding indicates that the patient-reported ADE questionnaire does not detect all experienced ADEs.

During the cognitive debriefing interviews (**chapter 1**), it became clear that several patients found a recall period of 4 weeks relatively short for a patient-reported ADE questionnaire. Therefore, the concurrent validity was assessed in another study using a questionnaire with a recall period of 4 weeks and 3 months. Reported ADEs in the questionnaire were compared with ADEs reported in a 3-month daily diary (**chapter 3**). The study was completed by 78 patients on at least an oral glucose-lowering drug. The sensitivity (33% for both recall periods) and positive predictive value (10% and 51% for the 4-week and 3-month recall period respectively) in reporting ADEs at primary System Organ Class level of the MedDRA®, were low. In addition, the sensitivity was low when taking also secondary and tertiary System Organ Classes into account (33% for the 4-week recall period and 38% for the 3-month recall period), and when assessing the reports of specific ADEs (43% for the 4-week recall period and 41% for the 3-month period). Additional analyses showed that there may be differences in sensitivity among primary System Organ Classes since the sensitivity ranged from 50% for gastrointestinal disorders to 0% for metabolism and nutrition disorders, psychiatric disorders, and respiratory, thoracic and mediastinal disorders. Patients with more agreement in ADE reporting between the diary and the questionnaire seemed to be older and more often male.

Although the use of direct patient reporting is needed to increase the knowledge about the benefits and risks of a treatment ^[1,13], several types of biases may occur ^[14]. **Supplement II** presents some of the known biases of patient-reporting and less obvious problems that were encountered during the validation studies. It was shown that patients are not always consistent in their responses, may answer to questions which are not applicable, and may interpret items of previously validated questionnaires differently than intended. To reduce biases and problems, several solutions are proposed. Important is that patient-reported instruments are critically evaluated. This critical evaluation is an ongoing process that needs to be continued after the validity of the instrument has been demonstrated.

Implications for research and practice

Implications of these findings regarding questionnaire design and patients' uncertainty of symptoms being an ADE will be subsequently discussed. Thereafter, the generalizability of the findings will be discussed and future perspectives will be given.

Questionnaire design

Body category structure

To increase the feasibility of questionnaire completion, the 252 ADEs were divided in 16 body categories. Patients were asked to first check the relevant body categories and

then the ADE(s) within the selected body categories. A comparison of the questionnaire with the body category structure and without this structure showed that the number of reported ADEs and the test-retest reliability were similar for both versions (**chapter 1**). However, the feasibility was not improved by the structure, and almost half of the patients did not use this categorization or had difficulties in deciding in which body category their symptom was classified (**chapter 1**). On the other hand, some patients found the structure helpful and easy to use. Therefore, the body category structure was kept as supporting option in the paper-based version of the questionnaire. In the web-based version, however, the body category structure could not be used as supporting option, and patients were directly guided to the symptom checklists of selected body categories. For future use, it is proposed not to include such a structure in the web-based version of the questionnaire.

Assessment of ADEs in checklists

It was our aim to develop a checklist-based questionnaire since checklists are more sensitive in detecting potential ADEs compared to an open-ended question ^[15,16]. In the questionnaire, patients were additionally asked to describe the ADEs. Answers to this additional question revealed that patients often checked multiple symptoms related to one ADE. To improve the questionnaire, it is therefore advised to start with an open-ended question in which patients can cluster multiple, related symptoms and can indicate whether the symptoms are just symptoms or potential ADEs. Such a question should be accompanied by symptom lists to increase the sensitivity of detecting potential ADEs.

A linkage of symptoms in a checklist to MedDRA[®]-terms is important to compare ADE data across studies ^[17]. The current linkage, where each ADE in the checklist was linked to a Lowest Level Term of the MedDRA[®], was not optimal. Based on the ADE descriptions given by the patient, the ADE may be linked to different MedDRA[®] System Organ Classes (**chapter 3**). In an adapted version of the questionnaire, it would be advised to use advanced, interactive technology that can identify several overarching symptom descriptions based on the reported symptoms of the patient.

Our studies confirm the previously noted importance of involving patients in the construction of questionnaires ^[6,18,19]. The cognitive debriefing interviews with patients (**chapter 1**) revealed necessary insights in the lay-out and wording of the questionnaire. An important finding from these interviews is that ADE questionnaires should include the option for patients to distinguish ADEs from symptoms. When directly asking for ADEs, it turned out that patients also report symptoms which they do not see as real ADEs. Also adding the option 'do not know' is necessary since some patients are not sure about an association between the symptom and the drug.

Taken together, an advanced, interactive questionnaire may be the way forward. It is proposed that such a questionnaire includes 1) an open-ended question in which patients can describe the symptoms and can indicate whether the symptoms are symptoms or potential ADEs, 2) symptom lists to complement the open-ended question, and 3) an interactive system which presents some possible overarching terms for the symptom descriptions given by the patients. The patient should select the relevant term. These terms should be directly linked to a MedDRA® System Organ Class. Such adaptations are likely to increase the validity of the questionnaire.

Patient's uncertainty of symptoms being an ADE

Although it has been shown that patients are able to distinguish ADEs from symptoms [20,21], several findings from the studies in this thesis indicate that patients are not always certain about a symptom being an ADE:

- in the patient-reported ADE questionnaire, patients sometimes checked a symptom as a symptom at one point in time but as a possible ADE at another time (**chapter 1**);
- in around half of the cases, patients did not mention a potential drug that they believed was causing the ADE or they were not very sure about the causal relationship (**chapter 1 – 3**);
- reported symptoms in the diary (**chapter 3**) were sometimes indicated as an ADE and sometimes as 'do not know' whether the symptom was a symptom or an ADE.

This uncertainty has also been reported by others [22,23]. In the questionnaire, patients were asked to report the drug that they relate to the ADE. In **chapter 2** it was shown that the agreement between such reported ADE-drug associations and the information in the Summary of Product Characteristics of the drug, increased when higher patient-reported causality scores were taken into account. This finding suggests that a patient-reported causality assessment score may be necessary in assessing patient-reported ADEs in observational studies. Opponents of direct patient-reporting may interpret the uncertainty of patients as indicating that such methods reveal inadequate information. However, ADE uncertainty has also been demonstrated in healthcare professional reports [24,25]. Therefore, the uncertainty can be understood as a problem subjected to ADE assessment and management in general (**intermezzo**).

Generalizability

The generalizability of our findings may be limited in several ways. Firstly, the response rates in the studies was relatively low (around 20% in **chapter 1** and **chapter 2**; and only 113 completed consent forms were returned after sending more than 1.150 letters in **chapter 3**). The responders were slightly younger than the non-responders when assessing the test-retest reliability and feasibility (**chapter 1**) and construct and

concurrent validity (**chapter 2**). This difference is likely to be due to the use of the web-based version of the questionnaire ^[26,27].

Furthermore, patients included in the studies had been prescribed at least an oral drug for type 2 diabetes (**chapter 1 – 3**) or asthma/COPD (**chapter 1**). This selection influences the type of ADEs that are reported and implies that the content validation cannot be guaranteed for all the ADEs in the questionnaire. However, patients with type 2 diabetes often use multiple drugs and have multiple diseases ^[28]. The questionnaire was not restricted to specific drugs or diseases. Polypharmacy and comorbidity are likely to increase the number and type of ADEs reported by patients but also the difficulty in relating them to a (specific) drug ^[22]. This difficulty may have negatively influenced the construct and concurrent validity of the questionnaire. The validity of an ADE questionnaire is expected to be better for serious ADEs and for ADEs that patients can distinguish more clearly from the symptoms related to the disease or occurring also as part of normal life or aging.

The validity of the questionnaire may further be influenced by the mode of questionnaire administration. Although the administration is not expected to affect the interpretation of the questions ^[29], other validity aspects (e.g. test-retest reliability) may differ between a web-based and a paper-based version of the questionnaire due to, for instance, differences in visual aspects and respondent required actions ^[11,30,31]. However, a meta-analysis showed a high agreement between both methods which indicates that they provide similar results for patient-reported outcomes ^[32].

It should be noted that the validation studies were conducted in observational settings. The questionnaire was developed to be used in observational studies and clinical trials, but the validity assessment in an observational setting cannot be generalized to the clinical trial setting. In clinical trials, patients are often new users and blinded to drug treatment which differs from observational studies in which patients know that they are using the drug and are familiar with it.

Future perspectives

Based on the findings of this part of the thesis, it is clear that the patient-reported ADE questionnaire needs further adaptations. Suggestions for adaptations have been presented. It should be noted that the validity and reliability of reporting ADEs in such an adapted version should be demonstrated in future studies.

In addition, it is advised to assess the instrument's sensitivity to change. The ability of the instrument to detect within-individual change over time is an important validity aspect of an instrument ^[6,18,33]. This importance especially applies to a generic instrument such as the patient-reported ADE questionnaire since concerns have been documented that a generic instrument may negatively influence an instrument's sensitivity to change ^[34,35].

The use of a Dutch version of the questionnaire restricts the use of the questionnaire to Dutch-speaking countries. For a broader use of a patient-reported ADE questionnaire it is advised to translate the questionnaire in other languages. However, it should be noted that the use of the questionnaire in other languages requires pilot testing using cognitive debriefing methods ^[36].

The validity assessment of the questionnaire in a clinical trial setting is also advised. As discussed previously, the validity may differ between observational studies and clinical trials and is therefore needed to assess.

Finally, future studies are advised to assess whether there are differences in the validity among classes of ADEs and specific ADEs, whether or not patient characteristics influence the validity of the questionnaire, and whether or not the additional questions per ADE are valid. This information reveals whether or not all ADEs can be assessed by direct patient reporting and whether or not all patients can be involved in direct patient reporting.

In the end, a valid questionnaire which can be applied in observational studies and clinical trials is important to reveal information about ADEs experienced by patients. Such information can be used by regulatory authorities in the benefit-risk evaluation of drugs and by healthcare professionals and patients to make better informed decisions about preferred treatments ^[4,37].

Intermezzo

The intermezzo can be seen as a bridge between the two parts in this thesis. It describes a case-report on the assessment and management of ADEs in clinical practice from a patient's perspective. ADE assessment can be complex and there are different ways to deal with the perspective of the patient. The assessment and management of ADEs in clinical practice may be improved by incorporating the perspective of both the patient and the healthcare professional.

Part II. The role of patient characteristics and preferences on treatment decisions in clinical practice

In clinical practice, the patient perspective is important to apply patient-centred care. In patient-centred care, treatment decisions and goals are individualised for which patient preferences and medication taking behaviour, and clinical aspects should be taken into account ^[38,39]. Patient-centred care has been recommended in guidelines of, for instance, the prevention and treatment of diabetes ^[40-42]. One related aspect is to take a patient's age or life-expectancy into account when setting treatment goals ^[42,43]. Evidence of long-

term effects in aged patients is lacking ^[43-45] and patient preferences regarding drugs may differ among age groups ^[46,47]. Currently, little is known about the influence of age on actual prescribing behaviour. Furthermore, although non-adherence is common ^[48], there is uncertainty about the best approach to improve drug adherence in specific populations, such as patients with comorbidity ^[49]. More insight in the underlying processes of different types of non-adherence, especially in patients who need to take multiple drugs for different indications, may contribute to better tailored interventions for improving drug adherence ^[50].

The aims of the second part of this thesis were to provide insight in:

- the decisions to start or intensify treatment with special attention for different patient age groups;
- the influence of age and medication beliefs on patients' drug preferences;
- the role of medication beliefs and treatment complexity on patients' non-adherence to drugs.

Main findings

In **chapter 4**, potential under- and overtreatment over time of glucose- and blood pressure-lowering treatment was assessed for different patient age groups. In particular, the influence of the introduction of performance measures in 2008 was assessed in a dynamic cohort study using data from the Groningen Initiative to ANalyze Type 2 diabetes Treatment (GIANTT) database. Overtreatment at baseline was 7.4% for glucose-lowering treatment and 15.9% for blood pressure-lowering treatment. Undertreatment was more common with 49.2% for glucose-lowering treatment and 60.7% for blood pressure-lowering treatment. The introduction of performance measures reduced undertreatment for blood pressure-lowering treatment, which did not correspond with an increase in overtreatment. It seemed that the performance measures had little impact on improving glucose-regulating treatment. In addition, it was found that potential undertreatment –as defined by non-age specific recommendations– was more common in aged patients. This finding implies that healthcare professionals seem to be more restrictive in prescribing drugs in these patients. This restrictive prescribing behaviour possibly reflects prevailing concerns about the need for intensive drug treatment in aged patients as well as less willingness of aged patients to take additional drugs. In the study period, however, this was not yet incorporated in the guideline recommendations.

Differences between non-aged and aged patients in their treatment preferences was assessed in **chapter 5**. More specifically, it was evaluated whether age affects 1) the patients' willingness to add a blood pressure-lowering drug and 2) the importance they attach to specific treatment characteristics. In this study, 151 patients on at least

an oral glucose- and blood pressure-lowering drug completed a survey with a discrete choice experiment in which they had to imagine that their blood pressure level was uncontrolled. The number of patients who were willing to add a blood pressure-lowering drug was significantly lower in aged patients (67%) than in non-aged patients (84%). In both aged and non-aged patients, the treatment's effect on the risk of death within the next 5 years, on the blood pressure level, and on the risk of experiencing ADEs were important for choosing a drug. The effect on the risk of limitations due to a stroke was additionally important for non-aged patients. It turned out that the effect on the blood pressure level was less important for aged patients than for non-aged patients. An exploration of the role of medication beliefs on the association between age and patients' willingness to add a blood pressure-lowering drug revealed that concern beliefs did not influence the association. Preferring additional drug treatment was, however, more common in non-aged patients with high necessity beliefs than non-aged patients with low necessity beliefs.

A patient's medication beliefs (e.g. beliefs regarding medication necessity and concern beliefs) are expected to be associated with non-adherence to a drug treatment. Non-adherence to a treatment can be intentional and unintentional^[51-53], and may also be influenced by treatment complexity. In **chapter 6**, the association between medication beliefs and treatment complexity on intentional and unintentional non-adherence was assessed for glucose-, blood pressure-, and lipid-lowering drugs. These associations were studied within one group of patients to explore differences across therapeutic groups. In the study, 133 patients with type 2 diabetes completed a survey about adherence and beliefs towards these therapeutic groups. These data were combined with prescription data from the GIANTT-database to assess treatment complexity. Necessity beliefs did not significantly differ between adherers, unintentional non-adherers, and intentional non-adherers (differences smaller than 5 points on a scale from 5 to 25). Concern beliefs were higher in intentional non-adherers, but only significantly for the blood pressure-lowering drugs (8 point difference). Treatment complexity was related to both intentional and unintentional non-adherence for glucose- and blood pressure-lowering drugs. For lipid-lowering drugs the complexity was low in general. These findings imply that concern beliefs and treatment complexity are important for adherence. However, associations between concern beliefs and intentional non-adherence may differ among therapeutic groups.

Implications for research and practice

Implications of these findings regarding patient perspectives in treatment decisions and tailored interventions to improve treatment adherence will be subsequently discussed. Finally, the generalizability of the findings of the second part of this thesis will be discussed and future perspectives will be given.

Patient perspectives in treatment decisions

Over time, several improvements have been observed in the care for patients with type 2 diabetes, which may have been stimulated by incorporating performance measures [54-56]. Previously, concerns have been raised that the introduction of performance measures can stimulate potential overtreatment, especially in patients who do not need aggressive treatment [57,58]. The study conducted in **chapter 4** did not support these concerns since levels of potential overtreatment were relatively stable over time in all age groups.

Healthcare professionals seemed to be more restrictive in prescribing drugs in aged patients (**chapter 4**). A more restrictive prescribing in aged patients may be due to the lack of evidence of long-term effects in aged patients [43,44] and/or differences in patient preferences [46,47]. **Chapter 5** showed indeed that preferences for drug treatment differ among age groups. The current perspective is that many aged or frail patients are likely to value quality of life over life extension [59-61]. This perspective is supported by the finding that aged patients are less willing to add a blood pressure-lowering drug than non-aged patients (**chapter 5**). However, the number of aged patients who were willing to add such a drug was still quite high (67%). Furthermore, the choices of both age groups for an additional drug were similarly influenced by quality of life aspects such as the risk of ADEs. The treatment's effect on the risk of death within the next 5 years was also of similar importance between the age groups. Taken together, treatment decisions in clinical practice should focus on quality of life as well as life extension in both age groups, and the results underline the importance to tailor decisions to the individual patient's preferences and willingness to take additional drugs.

The finding in **chapter 5** that the effect on the blood pressure was less important for aged patients may indicate that aged patients prefer less strict targets than non-aged patients. This finding may have been driven by the advice in current guidelines and also the healthcare professionals to take a patient's age or life-expectancy into account in setting blood pressure targets [42,62].

Tailored interventions to improve adherence

A drug should be taken as prescribed to have its intended effects, but non-adherence to drug treatment is a common problem in clinical practice [63-65]. Several factors have been associated with non-adherence [64,66] but no intervention can be expected to be effective across all patients, conditions and settings [49]. A meta-analysis showed that necessity and concern beliefs are associated with non-adherence but that these associations may differ among patients with different diseases [50]. In **chapter 6** it was shown that even within one population, associations between medication beliefs and adherence may differ across therapeutic groups. This finding suggests that even for one patient several

intervention approaches may be needed to improve adherence to all drugs needed for different indications. A review of interventions to improve adherence showed indeed that effective interventions in patients with long-term diseases were often complex ^[67].

Generalizability

The studies in the second part of this thesis included only patients with type 2 diabetes. Type 2 diabetes is a chronic disease and although the incidence in younger people is increasing, it is typically a disease of older people ^[43]. It is expected that the findings differ for patients with other diseases since levels of overtreatment (**chapter 4**) and possible determinants of non-adherence (**chapter 6**) even differed among therapeutic groups within the study population. In **chapter 5**, it was shown that a large number of patients were willing to add a blood pressure-lowering drug and that the effect of the drug on life extension, experiencing ADEs and lowering the blood pressure is important for choosing a drug. Previous studies showed that patients with type 2 diabetes placed more importance on lowering glycohemoglobin (HbA_{1c}) levels than on lowering the blood pressure ^[46,68]. Therefore, patients' drug preferences are also expected to differ among therapeutic group.

In **chapter 4** and **chapter 5**, the results were presented according to different patient age groups. Aged patients were in both chapters defined as older than 75 years. The overall findings may be different when a higher age level would be used. The sensitivity analyses using different cut-off levels did not show a significant difference but this may be due to a lack of power (**chapter 5**). In both chapters, age was used as a proxy for patients with a limited life-expectancy. Age seemed to be a reasonable proxy (**chapter 5**), but future studies are needed to reveal better insight in other definitions of frail patients with a limited life-expectancy.

Future perspectives

No support was found for concerns about an increase in potential overtreatment after the introduction of performance measures. Moreover, levels of potential undertreatment were much higher than overtreatment throughout the study period. High levels of undertreatment, especially in aged patients, have also been shown by others ^[69]. There may be good reasons to deviate from guideline recommendations for an individual patient, such as the preferences of a patient. However, percentages of undertreatment around 50-60% in patients with elevated HbA_{1c} or systolic blood pressure levels suggest clinical inertia. This phenomenon has received much attention related to the treatment of diabetes and cardiovascular diseases, but it remains difficult to distinguish appropriate inaction from true clinical inertia ^[70]. Additional studies are advised to assess reasons for deviating from guideline recommendations at the individual patient level.

Looking at the role of the patient, one might speculate how medication beliefs affect the three components of medication adherence, that is, initiation, implementation and persistence ^[71]. Our studies showed that, for blood pressure-lowering drugs, concern beliefs were associated with intentional non-adherence and that necessity beliefs were to some extent associated with willingness to add such a drug. Future studies may focus on this difference in impact of medication beliefs on aspects of medication taking behaviour.

Furthermore, which benefits and risks are important for each patient needs to be defined. In clinical practice, the benefits and risks of a drug and available treatment options are increasingly discussed using decision aids ^[72]. These decision aids use individualized benefit-risk information. Future studies are needed to compare the benefit-risk evaluation of patients with actual treatment decisions.

In the end, it is all about the patient. The patient is the one experiencing ADEs, the one with treatment preferences, the one with specific beliefs, the one who is taking a drug as prescribed or not, and so on. Therefore, it is important to take the perspective of the patient into account in evaluating the benefits and risks of a drug and setting goals, making decisions, and evaluate decisions in clinical practice.

References

- [1] Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(2):148-56.
- [2] Black N, Jenkinson C. How can patients' views of their care enhance quality improvement? *BMJ: British Medical Journal* 2009;339(7714):202-5.
- [3] Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014;106(9).
- [4] Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, Calvert M, Jaime Caro J, Cowie MR, et al. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *Eur Heart J* 2014;35(30):2001-9.
- [5] Weingart SN, Gandhi TK, Seger AC, Seger DL, Borus J, Burdick E, et al. Patient-reported medication symptoms in primary care. *Arch Intern Med* 2005;165(2):234-40.
- [6] US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research Center for Biologics Evaluation and Research Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims [online]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>. Accessed Oct 28, 2014.
- [7] Frost MH, Reeve BB, Liepa AM, Stauffer JW, Hays RD, Mayo/FDA Patient-Reported Outcomes Consensus Meeting Group. What is sufficient evidence for the reliability and validity of patient-reported outcome measures? *Value Health* 2007;10(Suppl 2):S94-105.
- [8] Patrick DL, Burke LB, Powers JH, Scott JA, Rock EP, Dawisha S, et al. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value Health* 2007;10(Suppl 2):S125-37.
- [9] Patient-reported outcome and quality of life instrument database [online]. <http://www.proqolid.org>. Accessed Oct 28, 2014.
- [10] Eysenbach G, Wyatt J. Using the Internet for surveys and health research. *J Med Internet Res* 2002;4(2):E13.
- [11] Wyatt JC. When to use web-based surveys. *J Am Med Inform Assoc* 2000;7(4):426-9.
- [12] van Gelder MMHJ, Bretveld RW, Roelvelde N. Web-based Questionnaires: The Future in Epidemiology? *American Journal of Epidemiology* 2010;172(11):1292-8.
- [13] NHS. Guidance on the routine collection of Patient Reported Outcome Measures (PROMs) [online]. <http://www.mstrust.org.uk/competencies/downloads/NHS-PROMS.pdf>. Accessed Oct 28, 2014.
- [14] Choi BC, Pak AW. A catalog of biases in questionnaires. *Prev Chronic Dis* 2005;2(1):A13.
- [15] Bent S, Padula A, Avins AL. Brief communication: Better ways to question patients about adverse medical events: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;144(4):257-61.
- [16] Sheftell FD, Feleppa M, Tepper SJ, Rapoport AM, Ciannella L, Bigal ME. Assessment of adverse events associated with triptans--methods of assessment influence the results. *Headache* 2004;44(10):978-82.
- [17] US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: Pre-marketing risk assessment [online]. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126958.pdf>. Accessed Oct 28, 2014.
- [18] Revicki DA, Gnanasakthy A, Weinfurt K. Documenting the rationale and psychometric characteristics of patient reported outcomes for labeling and promotional claims: the PRO Evidence Dossier. *Qual Life Res* 2007;16(4):717-23.
- [19] Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007;60(1):34-42.
- [20] Krska J, Anderson C, Murphy E, Avery AJ. How Patient Reporters Identify Adverse Drug Reactions: A Qualitative Study of Re-

- porting via the UK Yellow Card Scheme. *Drug Saf* 2011;34(5):429-36.
- [21] De Smedt RH, Denig P, Haaijer-Ruskamp FM, Jaarsma T. Perceived medication adverse effects and coping strategies reported by chronic heart failure patients. *Int J Clin Pract* 2009;63(2):233-42.
- [22] Chaipichit N, Krska J, Pratipanawat T, Uchaipichat V, Jarernsiripornkul N. A qualitative study to explore how patients identify and assess symptoms as adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(5):607-15.
- [23] Britten N. Medication errors: the role of the patient. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):646-50.
- [24] Forster AJ, O'Rourke K, Shojania KG, van Walraven C. Combining ratings from multiple physician reviewers helped to overcome the uncertainty associated with adverse event classification. *J Clin Epidemiol* 2007;60(9):892-901.
- [25] Forster AJ, Taljaard M, Bennett C, van Walraven C. Reliability of the peer-review process for adverse event rating. *PLoS One* 2012;7(7):e41239.
- [26] Härmark L, Alberts S, van Puijenbroek E, Denig P, van Grootheest K. Representativeness of diabetes patients participating in a web-based adverse drug reaction monitoring system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(3):250-5.
- [27] Schiøtz M, Bogelund M, Willaing I. Challenges using online surveys in a Danish population of people with type 2 diabetes. *Chronic Illn* 2012;8(1):56-63.
- [28] Teljeur C, Smith SM, Paul G, Kelly A, O'Dowd T. Multimorbidity in a cohort of patients with type 2 diabetes. *Eur J Gen Pract* 2013;19(1):17-22.
- [29] Leung DYP, Kember D. Comparability of data gathered from evaluation questionnaires on paper and through the internet. *Res High Educ* 2005;46(5):571-91.
- [30] Manfreda KL, Batagelj Z, Vehovar V. Design of web survey questionnaires: Three basic experiments. *J Comput Mediat Commun* 2002;7(3).
- [31] Couper MP. Review: Web Surveys: A Review of Issues and Approaches. *The Public Opinion Quarterly* 2000;64(4):464-94.
- [32] Gwaltney CJ, Shields AL, Shiffman S. Equivalence of electronic and paper-and-pencil administration of patient-reported outcome measures: a meta-analytic review. *Value Health* 2008;11(2):322-33.
- [33] Revicki DA, Cella D, Hays RD, Sloan JA, Lenderking WR, Aaronson NK. Responsiveness and minimal important differences for patient reported outcomes. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:70.
- [34] McKenna SP. Measuring patient-reported outcomes: moving beyond misplaced common sense to hard science. *BMC Med* 2011;9:86.
- [35] Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technol Assess* 1998;2(14):i-iv,1-74.
- [36] Coyne KS, Tubaro A, Brubaker L, Bavedam T. Development and validation of patient-reported outcomes measures for overactive bladder: a review of concepts. *Urology* 2006;68(2 Suppl):9-16.
- [37] Soreide K, Soreide AH. Using patient-reported outcome measures for improved decision-making in patients with gastrointestinal cancer - the last clinical frontier in surgical oncology? *Front Oncol* 2013;3:157.
- [38] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
- [39] Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154(8):554-9.
- [40] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
- [41] Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ, Holleman F, Janssen PGH. The NHG guideline Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2013;56(10):512-25.
- [42] Verenso. Multidisciplinaire richtlijn diabetes. Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen thuis en in verzorgings- of verpleeghuizen. Deel 1. [Multidisciplinary guideline diabetes. Responsible diabetes care in vulnerable elderly at home and in residential care or nursing homes. Part 1]. Utrecht, the Netherlands, Verenso, 2011.

- [43] American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S33-50.
- [44] van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, Houweling ST, van der Meer K, Bilo HJ. Time for considering other blood pressure target values in elderly patients with type 2 diabetes? *Int J Clin Pract* 2012;66(2):125-7.
- [45] Aagaard L, Hansen EH. Consumers' reports of suspected adverse drug reactions volunteered to a consumer magazine. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(3):317-8.
- [46] Dibonaventura MD, Wagner JS, Girman CJ, Brodovicz K, Zhang Q, Qiu Y, et al. Multi-national Internet-based survey of patient preference for newer oral or injectable Type 2 diabetes medication. *Patient Preference Adherence* 2010;4:397-406.
- [47] Chin MH, Drum ML, Jin L, Shook ME, Huang ES, Meltzer DO. Variation in treatment preferences and care goals among older patients with diabetes and their physicians. *Med Care* 2008;46(3):275-86.
- [48] Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(5):1218-24.
- [49] Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Pictor M, et al. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD007768.
- [50] Horne R, Chapman SC, Parham R, Freeman N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One* 2013;8(12):e80633.
- [51] Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res* 2008;64(1):41-6.
- [52] Schüz B, Marx C, Wurm S, Warner LM, Ziegelmann JP, Schwarzer R, et al. Medication beliefs predict medication adherence in older adults with multiple illnesses. *J Psychosom Res* 2011;70(2):179-87.
- [53] Wroe AL. Intentional and unintentional nonadherence: a study of decision making. *J Behav Med* 2002;25(4):355-72.
- [54] British Medical Association (BMA) and NHS Employers. Quality and Outcomes Framework Guidance for GMS Contract 2013/14. London, UK: British Medical Association, National Health Service Confederation, 2013 [online]. <http://bma.org.uk/practical-support-at-work/contracts/independent-contractors/qof-guidance>. Accessed Oct 28, 2014.
- [55] National Quality Forum (NQF). National Voluntary Consensus Standards for Ambulatory Care Using Clinically Enriched Data: A Consensus Report, Washington, DC: NQF; 2010 [online]. http://www.qualityforum.org/Publications/2010/08/National_Voluntary_Consensus_Standards_for_Ambulatory_Care_Using_Clinically_Enriched_Administrative_Data.aspx. Accessed Oct 28, 2014.
- [56] O'Connor PJ, Bodkin NL, Fradkin J, Glasgow RE, Greenfield S, Gregg E, et al. Diabetes performance measures: current status and future directions. *Diabetes Care* 2011;34(7):1651-9.
- [57] Lehman R, Krumholz HM. Tight control of blood glucose in long standing type 2 diabetes. *BMJ* 2009;338:b800.
- [58] Choe HM, Bernstein SJ, Standiford CJ, Hayward RA. New diabetes HEDIS blood pressure quality measure: potential for overtreatment. *Am J Manag Care* 2010;16(1):19-24.
- [59] Fried TR, Van Ness PH, Byers AL, Towle VR, O'Leary JR, Dubin JA. Changes in preferences for life-sustaining treatment among older persons with advanced illness. *J Gen Intern Med* 2007;22(4):495-501.
- [60] Tsevat J, Dawson NV, Wu AW, Lynn J, Soukup JR, Cook EF, et al. Health values of hospitalized patients 80 years or older. HELP Investigators. Hospitalized Elderly Longitudinal Project. *JAMA* 1998;279(5):371-5.
- [61] Sherbourne CD, Keeler E, Unutzer J, Lenert L, Wells KB. Relationship between age and patients' current health state preferences. *Gerontologist* 1999;39(3):271-8.
- [62] NICE National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults [online]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/guidance-hypertension-pdf>. Accessed Nov 7, 2014.
- [63] Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A com-

- prehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001;26(5):331-42.
- [64] Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud* 2007;44(8):1468-77.
- [65] Delamater AM. Improving Patient Adherence. *Clinical Diabetes* 2006;24(2):71-7.
- [66] Casula M, Tragni E, Catapano AL. Adherence to lipid-lowering treatment: the patient perspective. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:805-14.
- [67] Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD000011.
- [68] Gelhorn HL, Stringer SM, Brooks A, Thompson C, Monz BU, Boye KS, et al. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(9):802-9.
- [69] Kasteleyn MJ, Wezendonk A, Vos RC, Numans ME, Jansen H, Rutten GE. Repeat prescriptions of guideline-based secondary prevention medication in patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction in Dutch primary care. *Fam Pract* 2014 [Epub ahead of print].
- [70] Aujoulat I, Jacquemin P, Rietzschel E, Scheen A, Trefois P, Wens J, et al. Factors associated with clinical inertia: an integrative review. *Adv Med Educ Pract* 2014;5:141-7.
- [71] Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73(5):691-705.
- [72] Charles C, Gafni A, Whelan T, O'Brien MA. Treatment decision aids: conceptual issues and future directions. *Health Expect* 2005;8(2):114-25.

Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift richt zich op het patiëntenperspectief bij de evaluatie van medicijnen. De focus ligt met name op patiënten met type 2 diabetes. Verschillende aspecten worden belicht die gerelateerd zijn aan 1) het in kaart brengen van bijwerkingen en 2) het nemen van beslissingen om medicijnen voor te schrijven en te gebruiken. In het eerste deel van het proefschrift wordt de ontwikkeling en validatie van een patiëntgerapporteerde vragenlijst over bijwerkingen weergegeven. Het tweede deel richt zich op de rol van patiëntkenmerken en -voorkeuren in behandelbeslissingen die in de klinische praktijk genomen worden. Hieronder wordt per deel een korte introductie gegeven met daaropvolgend de belangrijkste bevindingen van de uitgevoerde onderzoeken.

Deel I. Ontwikkeling en validatie van een patiëntgerapporteerde vragenlijst over bijwerkingen

De evaluatie van de positieve effecten en de bijwerkingen van een medicijn (de *benefit-risk* evaluatie) werd voorheen met name gebaseerd op de beoordeling van professionals. In de afgelopen decennia is de aandacht voor de evaluatie door de patiënt toegenomen. Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat rapportage over de positieve effecten en de bijwerkingen van een medicijn door de patiënt van toegevoegde waarde kan zijn. In patiëntgerapporteerde instrumenten is de patiënt de directe bron van informatie en zijn de gegeven antwoorden niet onderhevig aan de interpretatie van een professional. Inmiddels zijn vele patiëntgerapporteerde instrumenten ontwikkeld om de positieve effecten van een medicijn te meten maar een standaard patiëntgerapporteerd instrument om de bijwerkingen in kaart te brengen is niet voorhanden.

De doelen van het eerste deel van dit proefschrift zijn om:

- een patiëntgerapporteerde vragenlijst over bijwerkingen te ontwikkelen;
- de betrouwbaarheid en validiteit van deze vragenlijst te evalueren.

De patiëntgerapporteerde vragenlijst over bijwerkingen is ontwikkeld voor onderzoeksdoeleinden en bevat 1) vragen over algemene patiëntkenmerken, 2) medicijngebruik en ziekten, 3) ervaren bijwerkingen die getoond worden in een checklijst en ingedeeld zijn in lichaamscategorieën, en 4) aanvullende vragen over de aard en causaliteit van de bijwerking (**hoofdstuk 1**).

Als eerste stap in het validatieproces is de content validiteit van deze nieuwe vragenlijst beoordeeld (**hoofdstuk 1**). Voor de content validiteit zijn het begrip en de interpretatie van de vragen en antwoordopties geëvalueerd met behulp van cognitieve *debriefing* interviews. Deze interviews zijn gehouden met 28 patiënten die medicijnen gebruiken voor de behandeling van type 2 diabetes, astma of Chronische Obstructieve

Long Ziekte (COPD). Tijdens dit proces zijn de vragen aangepast en antwoordopties toegevoegd om de bruikbaarheid, het begrip en de volledigheid van de vragenlijst te verbeteren. Na veertien herzieningen van de vragenlijst is de content validiteit voldoende bevonden. De uiteindelijke versie bevat 252 bijwerkingen verdeeld over zestien lichaamscategorieën. Daarnaast bevat de vragenlijst veertien vragen per bijwerking over de aard en causaliteit. Alle bijwerkingen zijn gekoppeld aan een 'Lowest Level Term' in de *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA®).

Tijdens de beoordeling van de content validiteit is gebruik gemaakt van een papieren versie van de vragenlijst. Vanwege de voordelen van een digitale vragenlijst, zoals directe opslag van de gegevens in een databestand en controles op gegeven antwoorden, is een digitale versie gemaakt. In **supplement I** is een pilotstudie naar de gebruikersacceptatie onder tien patiënten weergegeven. De gebruikersacceptatie bleek voldoende hoog te zijn om de digitale versie te gebruiken in vervolgonderzoeken naar de betrouwbaarheid en validiteit van het instrument.

De digitale versie is vervolgens gebruikt om de test-hertest betrouwbaarheid en de bruikbaarheid van de vragenlijst te evalueren. Daarnaast is de invloed van de lichaamscategorieënstructuur op de test-hertest betrouwbaarheid en bruikbaarheid geëvalueerd (**hoofdstuk 1**). Voor deze evaluaties hebben 135 patiënten, die in ieder geval een oraal glucoseverlagend medicijn gebruiken, de vragenlijst tweemaal ingevuld. Tussen het invullen van beide vragenlijsten zat een periode van een week. De test-hertest betrouwbaarheid bleek voldoende te zijn voor het rapporteren van wel of niet een bijwerking. Dit betekent dat patiënten voldoende consistent waren in het rapporteren van bijwerkingen op dit niveau. De consistentie in het rapporteren van soortgelijke bijwerkingen was eveneens voldoende. Patiënten waren voldoende consistent in het rapporteren van bijwerkingen, wanneer dit beoordeeld wordt op het primaire MedDRA® *System Organ Class* niveau. De test-hertest betrouwbaarheid van het rapporteren van dezelfde specifieke bijwerkingen was echter onvoldoende. Dit betekent dat de vragenlijst in zijn huidige vorm niet gebruikt moet worden om bijwerkingen op dit niveau te kwantificeren. De vragenlijst bleek bruikbaar te zijn voor onderzoeksdoeleinden omdat ongeveer 75% van de patiënten rapporteerde dat de vragenlijst eenvoudig in te vullen was. Bovendien had het merendeel van de patiënten, die minstens één bijwerking rapporteerde, minder dan zestig minuten nodig om de vragenlijst te voltooien. Het gebruik van de lichaamscategorieënstructuur bleek het aantal gerapporteerde bijwerkingen, de test-hertest betrouwbaarheid en de bruikbaarheid niet significant te beïnvloeden.

In **hoofdstuk 2** is een onderzoek naar de construct validiteit en *concurrent* validiteit weergegeven. Voordit onderzoek hebbende 135 patiëntentwee aanvullende vragenlijsten ingevuld. Hieruit bleek dat patiënten die één of meer bijwerkingen rapporteerden in de patiëntgerapporteerde vragenlijst over bijwerkingen, een significant en klinisch relevant

lagere algehele kwaliteit van leven en fysieke gezondheid hadden dan patiënten die geen bijwerking rapporteerden. Deze bevinding bevestigt de construct validiteit van de vragenlijst voor het rapporteren van wel of niet een bijwerking. De *concurrent* validiteit is aangetoond door de bevinding dat gerapporteerde bijwerkingen in de vragenlijst in 73% van de gevallen overeenkwamen met de informatie in de samenvatting van de productkenmerken van het gerapporteerde medicijn (de *Summary of Product Characteristics*). De overeenstemming was 76% wanneer alleen de bijwerkingen met een patiëntgerapporteerde causaliteits-score hoger dan of gelijk aan de mediaan werden geïncludeerd. De overeenstemming was 100% wanneer alleen de bijwerkingen met een causaliteits-score hoger dan of gelijk aan het derde kwartiel werden geïncludeerd. Aanvullende beoordeling van de *concurrent* validiteit toonde aan dat bijwerkingen die patiënten toewezen aan metformine, voldoende positieve voorspellende waarde hadden (79%) wanneer zij vergeleken werden met bijwerkingen gemeld bij metformine in een bestaande vragenlijst over tevredenheid met de behandeling. De sensitiviteit bleek echter onvoldoende te zijn (38%). Deze bevinding impliceert dat de patiëntgerapporteerde vragenlijst over bijwerkingen niet alle bijwerkingen opspoorde.

Tijdens de cognitieve *debriefing* interviews (**hoofdstuk 1**) werd duidelijk dat meerdere patiënten een *recall* periode (de periode waarover de informatie in de vragenlijst uitgevraagd wordt) van vier weken relatief kort vinden voor een patiëntgerapporteerde vragenlijst over bijwerkingen. In een aanvullend onderzoek is daarom de *concurrent* validiteit bepaald voor de vragenlijst met een *recall* periode van vier weken en drie maanden. Gerapporteerde bijwerkingen in de vragenlijst zijn vergeleken met gerapporteerde bijwerkingen in een dagboek dat gedurende een periode van drie maanden dagelijks bijgehouden diende te worden (**hoofdstuk 3**). Het onderzoek is voltooid door 78 patiënten die in ieder geval een oraal glucoseverlagend medicijn gebruiken. De sensitiviteit (33% voor beide *recall* periodes) en positieve voorspellende waarde (10% voor de 4 weken en 51% voor de 3 maanden *recall* periode) waren laag voor het rapporteren van bijwerkingen op het primaire *System Organ Class* niveau van de MedDRA®. De sensitiviteit was eveneens laag wanneer ook secundaire en tertiaire *System Organ Classes* in ogenschouw werden genomen (33% voor de 4 weken en 38% voor de 3 maanden *recall* periode) en bij het beoordelen van de rapportage van specifieke bijwerkingen (43% voor de 4 weken en 41% voor de 3 maanden *recall* periode). Uit aanvullende analyses is gebleken dat de sensitiviteit kan verschillen tussen primaire *System Organ Classes* omdat de sensitiviteit varieerde van 50% voor gastro-intestinale klachten tot 0% voor klachten gerelateerd aan metabolisme en voeding, psychiatrische klachten en klachten aan het ademhalingsstelsel, de borstkas en het mediastinum. Patiënten met meer overeenstemming tussen het rapporteren van bijwerkingen in de vragenlijst en het dagboek leken ouder en vaker man te zijn.

Ondanks dat het gebruik van rapportage door patiënten noodzakelijk is om de kennis over de *benefit-risk* evaluatie van een behandeling te vergroten kunnen een aantal problemen ontstaan. In **supplement II** zijn een aantal bekende maar ook minder bekende problemen van rapportage door patiënten gepresenteerd die naar voren zijn gekomen tijdens de onderzoeken naar de validiteit van de vragenlijst. Het bleek dat patiënten niet altijd consistent zijn in hun antwoorden, dat ze soms antwoord geven op vragen die niet op hun van toepassing zijn en dat ze vragen van eerder gevalideerde vragenlijsten anders kunnen interpreteren dan bedoeld. Een aantal mogelijke oplossingen zijn voorgesteld om problemen te reduceren. Belangrijk is dat patiëntgerapporteerde instrumenten kritisch geëvalueerd worden. Deze kritische evaluatie is een continu proces dat voortgezet moet worden nadat de validiteit van een instrument is aangetoond.

Op basis van de bevindingen in het eerste deel van dit proefschrift kan worden geconcludeerd dat de patiëntgerapporteerde vragenlijst over bijwerkingen verdere aanpassingen behoeft. Suggesties voor aanpassingen zijn genoemd aan het eind van het proefschrift (**summary and general discussion**). Het uiteindelijke doel is te komen tot een valide patiëntgerapporteerde vragenlijst over bijwerkingen, die gebruikt kan worden in observationele en klinische studies om informatie te verkrijgen over bijwerkingen vanuit het patiëntenperspectief. Deze informatie is relevant voor de registratieautoriteiten in de *benefit-risk* evaluatie van medicijnen en voor professionals en patiënten om beter geïnformeerde beslissingen te kunnen nemen over de behandeling van voorkeur.

Intermezzo

Het intermezzo kan gezien worden als een brug tussen de twee delen in dit proefschrift. Aan de hand van een *case-report* wordt het toewijzen van klachten aan een medicijn en de ondernomen acties ten aanzien van bijwerkingen in de klinische praktijk beschreven vanuit het patiëntenperspectief. De beoordeling van bijwerkingen kan complex zijn en professionals kunnen op verschillende manieren met het perspectief van de patiënt omgaan. Door het perspectief van zowel de patiënt als de professional in ogenschouw te nemen, kan het toewijzen van klachten aan een medicijn en het ondernemen van acties ten aanzien van bijwerkingen verbeterd worden.

Deel II. De rol van patiëntkenmerken en -voorkeuren in behandelbeslissingen in de klinische praktijk

In de klinische praktijk is het patiëntenperspectief belangrijk om patiëntgerichte zorg te leveren. In patiëntgerichte zorg worden behandelbeslissingen en -doelen geïndividualiseerd waarbij de voorkeuren van de patiënt en zijn/haar innamegedrag ten aanzien van medicijnen samen met klinische aspecten in ogenschouw worden genomen. Patiëntgerichte zorg wordt geadviseerd in richtlijnen voor bijvoorbeeld de preventie en behandeling van diabetes. Daarbij hoort ook het rekening houden met de leeftijd of levensverwachting van een patiënt bij het stellen van behandeldoelen. Bewijs van langetermijneffecten van geneesmiddelen bij oudere patiënten ontbreekt vaak en patiëntenvoorkeuren ten aanzien van medicijnen kunnen verschillen tussen leeftijdsgroepen. Op dit moment is weinig bekend over de invloed van leeftijd op het voorschrijfgedrag van artsen. Therapie-ontrouw (*non-adherence*) is een veelvoorkomend probleem maar het is onduidelijk wat de beste manier is om therapietrouw (*adherence*) te verbeteren in een populatie van patiënten met comorbiditeit. Meer inzicht in de onderliggende processen van verschillende vormen van therapie-ontrouw voor patiënten die meerdere medicijnen voor meerdere indicaties in dienen te nemen, kan bijdragen aan betere, op maat gemaakte interventies om therapietrouw te verbeteren.

De doelen van het tweede deel van dit proefschrift zijn om inzicht te verschaffen in:

- de beslissingen om een behandeling te starten of te intensiveren met speciale aandacht voor verschillende leeftijdsgroepen van patiënten;
- de invloed van leeftijd en medicatiepercepties (overtuigingen) op patiëntenvoorkeuren voor medicijnen;
- de rol van medicatiepercepties en behandelcomplexiteit op de therapietrouw van patiënten.

In **hoofdstuk 4** zijn mogelijke onder- en overbehandeling van glucose- en bloeddrukverlagende behandeling over de tijd geëvalueerd voor verschillende leeftijdsgroepen van patiënten met diabetes. Daarbij is ook de invloed van de introductie van kwaliteitsindicatoren in 2008 geëvalueerd. Voor deze evaluatie is gebruik gemaakt van een dynamisch cohort onderzoek met data van de Groningen Initiative to ANalyze Type 2 diabetes Treatment (GIANTT) database. Mogelijke overbehandeling op *baseline* was 7,4% voor glucoseverlagende behandeling en 15,9% voor bloeddrukverlagende behandeling. Deze percentages bleven relatief stabiel na de introductie van kwaliteitsindicatoren. Onderbehandeling, dat wil zeggen het niet starten of intensiveren van medicatie wanneer dat wel geïndiceerd lijkt te zijn, kwam vaker voor met 49,2% voor glucoseverlagende

en 60,7% voor bloeddrukverlagende behandeling op *baseline*. Na de introductie van kwaliteitsindicatoren steeg dit percentage voor de glucoseverlagende behandeling tot maximaal 56,4%. De invoering van kwaliteitsindicatoren leek dus niet te leiden tot verbetering van de glucoseverlagende behandeling. Voor de bloeddrukverlagende behandeling was een daling in mogelijke onderbehandeling waargenomen tot maximaal 50,7%. Uit deze cijfers komt naar voren dat de daling in onderbehandeling niet gepaard bleek te gaan met een toename in overbehandeling. Verder bleek dat mogelijke onderbehandeling –gedefinieerd op basis van niet-leeftijdsspecifieke aanbevelingen– in het algemeen vaker voorkwam bij oudere patiënten. Deze bevinding impliceert dat artsen in mindere mate (extra) medicijnen voorschrijven in de oudere populatie. Dit behoudende voorschrijfgedrag weerspiegelt mogelijk de bezorgdheid over de noodzaak van intensieve medicatiebehandeling in de oudere populatie evenals een geringere bereidheid van oudere patiënten om extra medicijnen te gebruiken.

Verschillen tussen jongere en oudere patiënten in hun behandelvoorkeuren is geëvalueerd in **hoofdstuk 5**. In deze evaluatie is gekeken naar 1) of leeftijd de bereidheid van patiënten om een extra bloeddrukverlagend medicijn te gebruiken beïnvloedt en 2) of leeftijd het belang van specifieke medicijnkenmerken beïnvloedt. In dit onderzoek hebben 151 patiënten die in ieder geval een oraal glucoseverlagend en een bloeddrukverlagend medicijn gebruiken een vragenlijst ingevuld. Deze vragenlijst bevatte een *discrete choice experiment* waarin patiënten zich moesten voorstellen dat hun bloeddruk onvoldoende gereguleerd was. Het aantal patiënten dat bereid was een bloeddrukverlagend medicijn toe te voegen was significant lager onder oudere patiënten (67%) dan onder jongere patiënten (84%). Voor zowel de jongere als de oudere patiënten waren de effecten van het medicijn op a) het risico om te overlijden in de komende 5 jaar, b) de bloeddruk en c) het risico van bijwerkingen belangrijk voor het kiezen van een medicijn. Voor de jongere patiënten was het effect van het medicijn op het risico van beperkingen in het dagelijks leven door een beroerte daarnaast ook belangrijk. Het effect van het medicijn op de bloeddruk bleek minder belangrijk te zijn voor oudere patiënten dan voor jongeren patiënten. Een verkenning van de rol van medicatiepercepties liet zien dat de zorgen die mensen hebben over hun bloeddrukverlagende medicijnen (bezorgdheidpercepties) niet van invloed zijn op hun bereidheid een bloeddrukverlagend medicijn aan de behandeling toe te voegen. Jongere patiënten die meer het nut zagen van hun bloeddrukverlagende medicijnen (noodzaakpercepties) bleken echter vaker een voorkeur voor een extra medicijn te hebben dan jongere patiënten die minder het nut zagen van hun bloeddrukverlagende medicijnen.

De medicatiepercepties van een patiënt zijn mogelijk van invloed op de therapietrouw van medicatiebehandeling. Daarnaast speelt ook de complexiteit van de behandeling een rol. Bekend is dat therapie-ontrouw intentioneel en niet-intentioneel kan zijn.

In **hoofdstuk 6** is de associatie tussen medicatiepercepties en zowel intentionele als niet-intentionele therapie-ontrouw geëvalueerd voor glucose-, bloeddruk- en lipidenverlagende medicijnen. Daarnaast is de associatie tussen behandelcomplexiteit en beide vormen van therapie-ontrouw voor de drie therapeutische groepen geëvalueerd. Deze associaties werden bestudeerd binnen dezelfde groep van patiënten om een indicatie te krijgen van verschillen tussen therapeutische groepen. In het onderzoek hebben 133 patiënten met type 2 diabetes een vragenlijst over therapietrouw en medicatiepercepties ten aanzien van de drie therapeutische groepen ingevuld. Deze gegevens zijn gecombineerd met voorschrijfgegevens uit de GIANTT-database om de behandelcomplexiteit te bepalen. Noodzaakpercepties ten aanzien van de medicijnen waren niet significant verschillend tussen de therapietrouwe, niet-intentionele therapie-ontrouwe en intentionele therapie-ontrouwe patiënten (verschillen kleiner dan 5 punten op een schaal van 5 tot 25). Bezorgdheidpercepties ten aanzien van de medicijnen waren hoger voor de intentionele therapie-ontrouwe patiënten maar alleen significant voor de bloeddrukverlagende medicijnen (8 punten verschil). Behandelcomplexiteit was gerelateerd aan zowel intentionele als niet-intentionele therapie-ontrouw voor glucose- en bloeddrukverlagende medicijnen. Voor lipidenverlagende medicijnen was de behandelcomplexiteit in het algemeen laag. De bevindingen bevestigen een deel van de verwachtingen, maar laten zien dat associaties tussen percepties en intentionele therapie-ontrouw kunnen verschillen tussen therapeutische groepen.

In het tweede deel van dit proefschrift is geen bevestiging gevonden voor de vrees dat de introductie van kwaliteitsindicatoren in de klinische praktijk overbehandeling stimuleert. Verder is gebleken dat voor zowel jongere als oudere patiënten het risico op overlijden en bijwerkingen belangrijke aspecten zijn in het kiezen van een medicijn. Behandelbeslissingen moeten worden afgestemd op de voorkeuren van de individuele patiënt en hun bereidheid extra medicijnen te nemen. Tot slot is gebleken dat binnen dezelfde populatie de relatie van medicatiepercepties met therapietrouw mogelijk verschilt tussen therapeutische groepen. Deze bevinding suggereert dat zelfs voor een individuele patiënt verschillende soorten interventies nodig kunnen zijn om therapietrouw voor verschillende medicijnen te verbeteren.

Uiteindelijk gaat het allemaal om de patiënt. De patiënt is onder andere degene die mogelijke bijwerkingen ervaart, eigen behandelvoorkeuren heeft, eigen medicatiepercepties heeft en het medicijn inneemt zoals voorgeschreven of niet. Daarom is het belangrijk het patiëntenperspectief in ogenschouw te nemen in de *benefit-risk* evaluatie van een medicijn en bij het bepalen van behandeldoelen, het nemen van behandelbeslissingen en de evaluatie van dergelijke beslissingen in de klinische praktijk.

Fryske gearfetting

Dit proefskrift rjochtet him op it pasjinteperspektyf yn de benefit-risk evaluaasje fan medisinen. De fokus leit benammen op pasjinten mei type 2 diabetes. Ferskillende aspekten wurde beljochte dy't relatearre binne oan 1) it yn kaart bringen fan bywurkingen en 2) it nimmen fan beslissingen om medisinen foar te skriuwen en te brûken. Yn it earste diel fan it proefskrift wurde de ûntwikkeling en falidaasje fan in pasjintrapportearre fragelist oer bywurkingen werjûn. It twadde diel rjochtet him op de rol fan pasjintskaaaimerken en -foarkarren yn behannelbesluten dy't yn de klinyske praktyk nommen wurde. Hjirûnder wurdt per diel in koarte yntroduksje jûn mei dêrnei de wichtichste befiningen fan de útfierde ûndersiken.

Diel I. ûntwikkeling en falidaasje fan in pasjintrapportearre fragelist oer bywurkinge

De *benefit-risk* evaluaasje fan in medisyn waard foarhinne benammen basearre op de beoardieling fan professionals. Nei ferrin fan tiid is de oandacht foar rapportaazje troch de pasjint oangeande de benefit-risk evaluaasje tanommen. Út eardere ûndersiken hat nammentlik bliken dien, dat rapportaazje troch de pasjint fan tafoege wearde wêze kin. Yn pasjintrapportearre ynstruminten is de pasjint de direkte boarne fan ynformaasje en binne de antwurden dy't jûn binne net bleatsteld oan de ynterpretaasje fan in professional. ûnderwilens binne in protte pasjintrapportearre ynstruminten ûntwikkele om de positive effekten (de benefits) fan in medisyn te mjitten, mar in standert pasjintrapportearre ynstrumint om de bywurkingen (de risks) yn kaart te bringen is net foarhannen.

De doelen fan it earste diel fan dit proefskrift wiene dêrom om:

- in pasjintrapportearre fragelist oer bywurkingen te ûntwikkeljen;
- de betrouberens en faliditeit fan dizze fragelist te evaluearjen.

De pasjintrapportearre fragelist oer bywurkingen is ûntwikkele foar ûndersyksdoelen en befettet 1) fragen oer algemiene pasjintskaaaimerken, 2) fragen oer medisyngebrûk en syktes, 3) ûnderfûne bywurkingen dy't toand wurde yn in tsjeklist en yndield binne yn lichemskategoryen, en 4) oanfoljende fragen oer de aard en kausaliteit fan de bywurking (**haadstik 1**).

As earste stap yn it falidaasje proses is de content-faliditeit fan dizze nije fragelist beoerdiele (**haadstik 1**). Foar de content-faliditeit binne it begryp en de ynterpretaasje fan de fragen en antwurdopsjes evaluearre mei help fan kognitive *debriefing* ynterviews. Dizze ynterviews binne hâlden mei 28 pasjinten dy't medisinen brûke foar de behandeling fan type 2 diabetes, astma of Groanyske Obstruktive Long Sykte (COPD). Fragen binne oanpast en antwurdopsjes binne tafoege om de brûkberens, it begryp en

de folsleinens fan de fragelist te ferbetterjen. Nei fjirtjin oanpassingen fan de fragelist is de content-faliditeit foldwaande befûn. De úteinlike ferzje befettet 252 bywurkingen, ferdield oer sechtjin lichemskategoryen. Dêrnjonken befettet de fragelist fjirtjin fragen per bywurking oer de aard en kausaliteit. Alle bywurkingen binne keppele oan in 'Lowest Level Term' yn de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®).

Tidens de beoardieling fan de content-faliditeit is gebrûk makke fan in papieren ferzje fan de fragelist. Fanwege de foardielen fan in digitale fragelist, lykas direkte opslach fan de gegevens yn in databestân en kontrôles op de antwurden dy't jûn binne, is in digitale ferzje makke. Yn **supplement I** is in pilotstúdzje nei de brûkersakseptasje ûnder tsien pasjinten werjûn. Út dizze stúdzje die bliken dat de brûkersakseptasje foldwaande heech wie om de digitale ferzje te brûken yn ferfolchûndersiken nei de betrouberens en faliditeit fan it ynstrumint.

De digitale ferzje is dêrnei brûkt om de test-hertest betrouberens en de brûkberens fan de fragelist te evaluearjen. Dêrnjonken is de ynfloed fan de lichemskategoryenstruktuer op de test-hertest betrouberens en brûkberens evaluearre (**haadstik 1**). Foar dizze evaluaasjes hawwe 135 pasjinten, dy't yn alle gefallen in oraal glukoazeferleegjend medisyn brûkten, de fragelist twaris ynfold. Tusken it ynfolgen fan beide fragelisten siet in perioade fan in wike. It die bliken dat de test-hertest betrouberens foldwaande wie foar it rapportearjen fan wol of net in bywurking. Dit betsjut dat pasjinten foldwaande konsistint wiene yn it rapportearjen fan bywurkingen op dit nivo. De konsistinsje yn it rapportearjen fan soartgelikense bywurkingen wie ek foldwaande. Pasjinten wiene foldwaande konsistint yn it rapportearjen fan bywurkingen op it primêre MedDRA® System Organ Class nivo. De test-hertest betrouberens fan it rapportearjen fan deselde spesifike bywurkingen wie lykwols ûnfoldwaande. Dit betsjut dat de fragelist yn syn hjoeddeistige foarm net brûkt wurde moat om bywurkingen op dit nivo te kwantifisearjen. De fragelist die bliken brûkber te wêzen foar ûndersyksdoelen, omdat likernôch 75% fan de pasjinten rapportearre dat de fragelist ienfâldich yn te foljen wie. Boppedat hie it grutste diel fan de pasjinten, dy't yn alle gefallen in bywurking rapportearren, minder dan sechstich minuten nedich om de fragelist dien te meitsjen. It die bliken dat it gebrûk fan de lichemskategoryenstruktuer oantal rapportearre bywurkingen, de test-hertest betrouberens en de brûkberens net signifikant beynfloeden.

Yn **haadstik 2** is in ûndersyk nei de construct faliditeit en concurrent faliditeit werjûn. Foar dit ûndersyk hawwe de 135 pasjinten twa oanfoljende fragelisten ynfold. Hjirút die bliken dat pasjinten dy't ien of mear bywurkingen rapportearren yn de pasjintrapportearre fragelist oer bywurkingen, in signifikant en klinysk relevant legere algheiele kwaliteit fan libjen en fisike sûnens hiene dan pasjinten dy't gjin bywurking rapportearren. Dizze befining befêstige de construct faliditeit fan de fragelist foar it rapportearjen fan wol of net in bywurking. De *concurrent* faliditeit is oantoand troch

de befining dat rapportearre bywurkingen yn de fragelist dy't pasjinten assosjearren mei spesifike medisinen, yn 73% fan de gefallen oerien kamen mei de ynformaasje yn de gearfetting fan de produktskaaimerken fan it medisyn (de Summary of Product Characteristics). Dizze oerienstimming wie 76% wannear't allinne de bywurkingen mei in pasjintrapportearre kausaliteits-skoare heger as of gelyk oan de mediaan besjoen waarden. De oerienstimming wie 100% wannear't allinne de bywurkingen mei in kausaliteits-skoare heger as of gelyk oan it tredde kwartyl besjoen waarden. Oanfoljende beoardieling fan de concurrent faliditeit toant oan dat bywurkingen dy't pasjinten assosjearren mei metformine, foldwaande positive foarsizzende wearde hiene (79%) wannear't sy fergelike waarden mei bywurkingen relatearre oan metformine yn in besteande fragelist oer tefredenens mei de behanneling. De sensitiviteit die lykwols bliken ûnfoldwaande te wêzen (38%). Dizze befining hâldt yn dat de pasjintrapportearre fragelist oer bywurkingen net alle bywurkingen opspoart.

Tidens de kognitive *debriefing* ynterviews (**haadstik 1**) waard dúdlik dat meardere pasjinten in recall-perioade (de perioade dêr't de ynformaasje yn de fragelist oer útfrege wurdt) fan fjouwer wiken relatyf koart fine foar in pasjintrapportearre fragelist oer bywurkingen. Yn in oanfoljend ûndersyk is dêrom de *concurrent* faliditeit bepaald foar de fragelist mei in recall-perioade fan fjouwer wiken en trije moannen. Rapportearre bywurkingen yn de fragelist binne fergelike mei rapportearre bywurkingen yn in deiboek dat oer in perioade fan trije moannen alle dagen byhâlden wurde moast (**haadstik 3**). It ûndersyk is ôfsletten troch 78 pasjinten dy't yn alle gefallen in oraal glukoazeferleeggiend medisyn brûke. De sensitiviteit (33% foar beide recall-perioades) en positive foarsizzende wearde (10% foar de 4 wiken en 51% foar de 3 moannen recall-perioade) wiene leech foar it rapportearjen fan bywurkingen op it primêre System Organ Class nivo fan de MedDRA®. De sensitiviteit wie ek leech wannear't ek sekundêre en tertiêre System Organ Classes beskôge waarden (33% foar de 4 wiken en 38% foar de 3 moannen recall-perioade) en by it beoardieljen fan de rapportaazje fan spesifike bywurkingen (43% foar de 4 wiken en 41% foar de 3 moannen recall-perioade). Út oanfoljende analyses die bliken dat de sensitiviteit ferskille kin tusken primêre System Organ Classes, omdat de sensitiviteit fariearre fan 50% foar gastro-intestinale oandwaningen oant 0% foar oandwaningen relatearre oan metabolisme en fieding, psychiatryske oandwaningen en oandwaningen oan it sykheljenstelsel, de boarstkas en it mediastinum. Pasjinten mei mear oerienstimming tusken it rapportearjen fan bywurkingen yn de fragelist en it deiboek lykje âlder en faker man te wêzen.

Nettsjinsteande dat it gebrûk fan rapportaazje troch pasjinten needsaaklik is om de kennis oer de benefit-risk evaluaasje fan in behanneling te fergrutsjen, kinne der in oantal problemen ûntstean. Yn **supplement I** binne in tal bekende problemen fan rapportaazje troch pasjinten en minder foar de hân lizzende problemen presintearre

dy't nei foaren kommen binne yn de ûndersiken nei de faliditeit fan de fragelist. It die bliken dat pasjinten net altyd konsistint binne yn harren antwurden, dat se soms antwurd jouwe op fragen dy't net op har fan tapassing binne en dat se fragen fan earder falidearre fragelisten oars ynterpretearje kinne dan bedoeld. Der is in tal mooglike oplossingen foarsteld om problemen te redusearjen. Wichtich is dat pasjintrappoartearre ynstruminten kritysk evaluearre wurde. Dizze krityske evaluaasje is in kontinu proses dat kontinuearre bliuwe moat neidat de faliditeit fan ien ynstrumint oantoand is.

Op basis fan de ûnderfiningen yn it earste diel fan dit proefskrift kin konkludearre wurde dat de pasjintrappoartearre fragelist oer bywurkingen fierdere oanpassingen nedich hat. Suggestjes foar oanpassingen binne neamd yn it proefskrift (**summary and general discussion**). Ta beslút is it brûken fan in falidearre pasjintrappoartearre fragelist oer bywurkingen yn observasjonele ûndersiken en klinyske studzjes wichtich om ynformaasje te krijen oer bywurkingen út it pasjinteperspektyf wei. Dizze ynformaasje kin brûkt wurde troch de registraasjeautoriteiten yn de benefit-risk evaluaasje fan medisinen en troch professionals en pasjinten om better ynformearre beslissingen te nimmen oer de behandeling fan foarkar.

Yntermezzo

It yntermezzo kin sjoen wurde as in brêge tusken de twa dielen yn dit proefskrift. Oan de hân fan in case-report wurde de beoardieling fan en de ûndernommen aksjes oangeande bywurkingen yn de klinyske praktyk beskreaun út it pasjinteperspektyf wei. De beoardieling fan bywurkingen kin kompleks wêze en op ferskillende manieren kin mei it perspektyf fan de pasjint omgien wurde. De beoardieling fan en de ûndernommen aksjes oangeande bywurkingen yn de klinyske praktyk kinne ferbettere wurde troch it perspektyf fan sawol de pasjint as de professional te beskôgjen.

Diel II. De rol fan pasjintskaaaimerken en -foarkarren yn behannelbesluten yn de klinyske praktyk

Yn de klinyske praktyk is it pasjinteperspektyf wichtich om op de pasjint rjochte soarch ta te passen. Yn op de pasjint rjochte soarch wurde behannelbesluten en -doelen yndividualisearre, wêrby't de foarkar fan de pasjint en syn/har fertoande gedrach oangeande medisinen tegearre mei klinyske aspekten beskôge wurde moatte. Op de pasjint rjochte soarch wurdt advisearre yn rjochtlinen fan bygelyks de previnsje en behandeling fan diabetes. In relatearre aspekt is it rekkening hâlden mei de leeftyd of libbensferwachting fan in pasjint yn it stellen fan behanneldoelen. Bewiis fan langetermyneffekten by âldere pasjinten ûntbrekt en pasjintfoarkarren oangeande

medisinen kinne ferskillen tusken leeftydsgruppen sjen litte. Op dit momint is net folle bekendoerde ynfloed fan leeftyd op it foarskriuwinggedrach fan professionals. Hoewolterapy-ûntrou (non-adherence) in faak foarkommend probleem is yn de klinyske praktyk, is it ûndúdlik wat de bêste manier is om terapytrou (adherence) te ferbetterjen yn spesifike populaasjes, wêrûnder pasjinten mei komorbiditeit. Mear ynsjoch yn de ûnderlizzende prosessen fan ferskillende foarmen fan terapy-ûntrou by benammen pasjinten dy't meardere medisinen foar meardere yndikaasjes ynnimme moatte, kin bydrage oan bettere, op maat makke yntervinsjes om terapytrou te ferbetterjen.

De doelen fan it twadde diel fan dit proefskrift wiene om ynsjoch te ferskaffen yn:

- de besluten om in behanneling te begjinnen of te intensivearjen mei spesjale oandacht foar ferskillende leeftydsgruppen fan pasjinten;
- de ynfloed fan leeftyd en medikaasjepersepsjes (beliefs) op pasjintfoarkarren oangeande medisinen;
- de rol fan medikaasjepersepsjes en behannelkompleksiteit op de terapy-ûntrou fan pasjinten oangeande medisinen.

Yn **haadstik 4** binne mooglike ûnder- en oerbehandeling fan glukoaze- en bloeddrukferleegjende behanneling oer de tiid evaluatearre foar ferskillende leeftydsgruppen fan pasjinten. Benammen de ynfloed fan de yntroduksje fan kwaliteitsindikatoaren yn 2008 is evaluatearre. Foar dizze evaluateasjes is gebrûk makke fan in dynamysk kohortûndersyk mei data fan de Groningen Initiative to ANalyze Type 2 diabetes Treatment (GIANTTT) database. Oerbehandeling op baseline wie 7,4% foar glukoazeferleegjende behanneling en 15,9% foar bloeddrukferleegjende behanneling. Dizze persintaazjes bleaune relatyf stabyl nei de yntroduksje fan kwaliteitsindikatoaren. ûnderbehandeling kaam faker foar mei 49,2% foar glukoazeferleegjende en 60,7% foar bloeddrukferleegjende behanneling op baseline. Nei de yntroduksje fan kwaliteitsindikatoaren wie dit persintaazje ferhege foar de glukoazeferleegjende behanneling (op syn heechst 56,4%). Foar de bloeddrukferleegjende behanneling is in ferleging te sjen (op syn leechst 50,7%). Dizze ferleging fan ûnderbehandeling die bliken net gear te hingjen mei in taname yn oerbehandeling. De kwaliteitsindikatoaren diene bliken in bytsje effekt te hawwen op it ferbetterjen fan de glukoazeferleegjende behanneling. Fierder die bliken dat mooglike ûnderbehandeling – definiearre op basis fan net-leeftydsspesifike oanbefellingen – yn it algemien faker foarkaam yn âldere pasjinten. Dizze befining hâldt yn dat professionals minder medisinen foarskriuwe yn de âldere populaasje. Dit legere foarskriuwinggedrag wjerspegelet mooglik de soargen oer de needsaak fan yntensive medikaasjebehandeling yn de âldere populaasje, lykas de mindere reewilligens fan âldere pasjinten om ekstra medisinen te brûken. Tidens de ûndersyksperioade wie dit lykwols noch net opnommen yn de rjochtlinen.

Ferskillen tusken jongere en âldere pasjinten yn har behannelfoarkarren binne evaluearre yn **haadstik 5**. Yn dizze evaluaasje is sjoen nei 1) of leeftyd de reewilligens fan pasjinten om in ekstra bloeddrukferleegjend medisyn te brûken beynfloedet en 2) of leeftyd it belang fan spesifike medisynskaaimerken beynfloedet. Yn dit ûndersyk hawwe 151 pasjinten dy't yn alle gefallen in oraal glukoaze- en bloeddrukferleegjend medisyn brûke in fragelist ynfold. Dizze fragelist befettet in *discrete choice experiment* dêr't pasjinten harren yn yntinke moasten dat de bloeddruk ûnfoldwaande regulearre wie. It oantal pasjinten dy't ree wiene in bloeddrukferleegjend medisyn ta te foegjen wie signifikant leger yn âldere pasjinten (67%) as yn jongere pasjinten (84%). Foar sawol de jongere as de âldere pasjinten wiene it effekt fan it medisyn op it risiko om earder te ferstjerren, it effekt op de bloeddruk en it effekt op it risiko fan bywurkingen wichtich foar it kiezen fan in medisyn. Foar de jongere pasjinten wie it effekt fan it medisyn op it risiko fan beheiningen yn it deistich libben troch in oerhaal dêrnjonken ek wichtich. It effekt fan it medisyn op de bloeddruk die bliken minder wichtich te wêzen foar âldere pasjinten as foar jongere pasjinten. In eksploraasje fan de rol fan medikaasjeepersepsjes yn de assosjaasje tusken leeftyd en reewilligens om in bloeddrukferleegjend medisyn ta te foegjen liet sjen dat soarchpersepsjes oangeande bloeddrukferleegjende medisinen (concern beliefs) de assosjaasje net beynfloede. Jongere pasjinten mei hegere needsaakpersepsjes foar bloeddrukferleegjende medisinen (necessity beliefs) diene lykwols bliken faker in foarkar te hawwen foar in ekstra medisyn as jongere pasjinten mei legere needsaakpersepsjes foar bloeddrukferleegjende medisinen.

De medikaasjeepersepsjes fan in pasjint (sa as soargen en needsaak oangeande medisinen) wurde ferwachte relatearre te wêzen oan terapy-ûntrou fan medikaasjebehandeling. Terapy-ûntrou kin yntensjoneel en net-yntensjoneel wêze en kin ek beynfloede wurde troch de kompleksiteit fan in behandeling. Yn **haadstik 6** is de assosjaasje tusken sawol medikaasjeepersepsjes as behannelkompleksiteit en sawol yntensjonele as net-yntensjonele terapy-ûntrou evaluearre foar glukoaze-, bloeddruk- en lipideferleegjende medisinen. Dizze assosjaasjes waarden ûndersocht binnen deselde groep fan pasjinten om in yndikaasje te krijen fan ferskillen tusken terapeutyske groepen. Yn it ûndersyk hawwe 133 pasjinten mei type 2 diabetes in fragelist oer terapytrou en medikaasjeepersepsjes oangeande de trije terapeutyske groepen ynfold. Dizze gegevens binne kombinearre mei foarskriuwegegevens út de GIANTT-database om de behannelkompleksiteit te bepalen. Needsaakpersepsjes oangeande de medisinen wiene net signifikant ferskillend tusken de terapytrouwe, net-yntensjonele terapy-ûntrouwe en yntensjonele terapy-ûntrouwe pasjinten (ferskillen lytser as 5 punten op in skaal fan 5 oant 25). Soarchpersepsjes oangeande de medisinen wiene heger foar de yntensjonele terapy-ûntrouwe pasjinten, mar allinne signifikant foar de bloeddrukferleegjende medisinen (8 punten ferskil). Behannelkompleksiteit

wie relatearre oan sawol yntensjonele as net-yntensjonele terapy-ûntrou foar glukoaze- en bloeddrukferleegjende medisinen. Foar lipideferleegjende medisinen wie de behannelkompleksiteit yn it algemien leech. Dizze ûnderfiningen hâlde yn dat soarchpersepsjes en behannelkompleksiteit wichtich binne foar terapytrou. Assosjaasjes tusken soarchpersepsjes en yntensjonele terapy-ûntrou kinne lykwols ferskillen tusken terapeutyske groepen.

Yn it twadde diel fan dit proefskrift is gjin befêstiging fûn foar de soargen dat de yntroduksje fan kwaliteitsindikatoaren yn de klinyske praktyk mooglike oerbehandeling stimulearje kin. Fierder die bliken dat behannelbesluten harren rjochtsje moatte op sawol kwaliteit fan libjen as libbensferlinging en dat dit net ferskilt tusken jongere en âldere pasjinten. Behannelbesluten moatte ôfstimd wurde op de foarkarren fan de yndividuele pasjint en syn/har reewilligens om ekstra medisinen te nimmen. Fierder die bliken dat binnen deselde populaasje it ferbân tusken medikaasjepersepsjes en terapytrou mooglik ferskilt tusken terapeutyske groepen. Dizze befining suggerearret dat sels foar ien yndividuele pasjint meardere yntervinsjes nedich binne om terapytrou oangeande alle medisinen foar ferskillende indikaasjes te ferbetterjen.

Úteinlik giet it allegearre om de pasjint. De pasjint is dejinge dy't bywurkingen ûnderfynt, dejinge mei behannelfoarkarren, dejinge mei spesifike medikaasjepersepsjes, dejinge dy't it medisyn ynnimt lykas foarskreaun of net, ensafuorthinne. Dêrom is it wichtich it pasjinteperspektyf te beskôgjen yn de *benefit-risk* evaluaasje fan in medisyn en it bepalen fan behanneldoelen, it nimmen fan behannelbesluten en de evaluaasje fan soksoarte besluten yn de klinyske praktyk.