



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Inflammatory bowel disease in older patients: from gut feeling towards evidence-based medicine

Asscher, V.E.R.

Citation

Asscher, V. E. R. (2023, June 6). *Inflammatory bowel disease in older patients: from gut feeling towards evidence-based medicine*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3619757>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3619757>

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



Appendix

Nederlandse samenvatting

English summary

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Introductie

Inflammatoire darmziekten (Inflammatory Bowel Diseases, IBD) zijn chronische immuun gemedieerde ziekten. Hieronder vallen de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en ongeclassificeerde IBD. Typisch voor deze ziekten is een chronisch en terugkerend beloop waarbij er opvlammingen optreden, die gekenmerkt worden door ontstekingen van het maag-darmstelsel met hierbij passende klachten zoals buikpijn en diarree.¹ De populatie van patiënten met IBD omvat steeds meer oudere patiënten, meestal gedefinieerd als 65 jaar of ouder. Er wordt geschat dat in het volgende decennium meer dan een derde van alle IBD patiënten ouderen zullen zijn.²

IBD is niet te genezen en wordt behandeld door het in remissie brengen van de ziekte met medicijnen zoals corticosteroiden, en het in remissie houden door onderhoudstherapie te starten zoals immunomodulatoren of, als dit onvoldoende helpt, biologicals zoals bijvoorbeeld anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapie, vedolizumab of ustekinumab. Biologicals zijn medicijnen die de werking van ontstekingsseiwitten of afweercellen in het lichaam remmen.

Het behandelen van oudere patiënten kan een uitdaging zijn door de aanwezigheid van andere ziekten naast IBD (comorbiditeit) en geriatrische aandoeningen zoals geheugenproblemen. Daarom wordt in deze populatie in bepaalde gevallen een Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) uitgevoerd. Dit is een uitgebreid multidisciplinair klinisch geriatrisch onderzoek waarbij de problemen van de oudere patiënt worden opgespoord en ook de capaciteiten en zorgbehoeften van de patiënt worden onderzocht.³ Een groot onderdeel hiervan is het geriatrisch assessment. Dit assessment bestaat uit vier verschillende domeinen: het somatische, functionele, mentale en sociale domein. Het somatische domein bestaat uit het vaststellen van comorbiditeit, polyfarmacie en (risico op) ondervoeding. Het functionele domein bestaat uit het onderzoeken van de mate van afhankelijkheid in dagelijkse activiteiten en ook de fysieke capaciteit (deze laatste is in dit proefschrift apart genomen als domein, waardoor er in totaal vijf domeinen ontstonden). De fysieke capaciteit wordt gemeten door bijvoorbeeld de loopsnelheid of handknijpkracht. Het mentale domein bestaat uit het vaststellen van geheugenproblemen en depressie. Het sociale domein is de evaluatie van een sociaal netwerk en de support die een patiënt hieruit kan krijgen. Als er veel afwijkingen zijn in een geriatrisch assessment wordt een patiënt als kwetsbaar gezien. Dit betekent dat een patiënt vatbaarder is voor achteruitgang in zijn of haar gezondheid na een bepaalde gebeurtenis zoals bijvoorbeeld een ziekenhuisopname. Omdat een geriatrisch onderzoek zoals hierboven beschreven vaak tijdrovend is, worden patiënten meestal eerst gescreend voor kwetsbaarheid.³ Als de screening dan afwijkend is, wordt het gehele assessment uitgevoerd.

In andere medische vakgebieden zoals de oncologie laat onderzoek dat uitgevoerd is bij oudere patiënten een verband zien tussen de aanwezigheid van kwetsbaarheid en uitkomsten als achteruitgang in functioneren, opname in het ziekenhuis of meer bijwerkingen van een bepaalde behandeling.^{4,5} Op deze manier is (de screening van) kwetsbaarheid een belangrijk middel geworden in klinische besluitvorming in deze vakgebieden. Op het gebied van IBD is echter nog relatief weinig onderzoek verricht naar dit onderwerp.

Doel van dit proefschrift

Dit proefschrift heeft drie doelen. Het eerste doel is tweeledig. Aan de ene kant wordt onderzocht welke factoren bijdragen aan huidige therapiekeuzes en behandeldoelen bij oudere patiënten met IBD. Dit deel van het onderzoek is uitgevoerd door MDL-artsen met de specialisatie IBD, IBD-verpleegkundigen en IBD-patiënten te interviewen. Aan de andere kant wordt onderzocht of er in de huidige literatuur wetenschappelijk bewijs is voor het gebruik van kwetsbaarheidsscreening of een geriatrisch assessment bij de behandeling van IBD. Het tweede doel van dit proefschrift is om het verband te bepalen tussen de aanwezigheid van comorbiditeit bij de start van de behandeling met biologicals, enerzijds, en de veiligheid en effectiviteit van deze therapie, anderzijds. Als derde en laatste doel wordt de prevalentie van kwetsbaarheid in oudere patiënten met IBD onderzocht, en de relatie tussen deze kwetsbaarheid en gezondheidsuitkomsten zoals ziekenhuisopnames en infecties, functionele achteruitgang en kwaliteit van leven.

Samenvatting van de belangrijkste bevindingen

Ondanks dat er in de huidige literatuur of richtlijnen geen adviezen zijn omtrent het anders behandelen van oudere patiënten met IBD ten opzichte van jongere patiënten, blijkt uit meerdere onderzoeken dat oudere patiënten in de dagelijkse praktijk toch anders behandeld worden. Dit was de aanleiding voor het onderzoek beschreven in **Hoofdstuk 2**, waarin factoren worden geïdentificeerd die bijdragen aan dit verschil in behandeling. Er werd gevonden dat zowel leeftijd als (aspecten gerelateerd aan) kwetsbaarheid de behandelbeslissingen beïnvloeden, bij zowel professionals als bij patiënten. Bijvoorbeeld: veel professionals richten zich meer op doelen gerelateerd aan functionele status bij patiënten met kwetsbaarheidskenmerken, in plaats van puur het kijken naar vermindering van ziekteactiviteit. Wat daarnaast opviel was dat, ondanks dat studies hebben laten zien dat corticosteroiden zorgen voor bijwerkingen en negatieve uitkomsten,⁶ sommige professionals kiezen voor een behandeling met corticosteroiden in oudere patiënten met IBD terwijl anderen hier juist faliekant tegen zijn.

In **Hoofdstuk 3** is systematisch alle literatuur omtrent het verband tussen kwetsbaarheid, (delen van) het geriatrisch assessment en gezondheidsuitkomsten in oudere patiënten met IBD onderzocht. Opvallend was dat er geen enkele studie was die specifiek voor oudere patiënten bedoeld was, en dat er ook geen studies waren die een subgroep-analyse hadden uitgevoerd naar oudere patiënten. Daarnaast was er geen enkele studie naar kwetsbaarheid, en ook niet naar cognitieve of functionele status. Daarom is verder gekeken naar de losse

domeinen (componenten van) een geriatrisch assessment. Uiteindelijk werden 27 studies gevonden waarin een of meerdere componenten van een geriatrisch assessment werden onderzocht in relatie met de bovengenoemde uitkomsten. Een derde van de onderzochte verbanden in deze studies was statistisch significant geassocieerd met een hoger risico op uitkomsten zoals ziekenhuisopnames, heropnames of een opvlaming van IBD. Kortom, na Hoofdstuk 2 en 3 valt te concluderen dat de behandeling van oudere patiënten met IBD vaak op het gevoel wordt gedaan, en niet zozeer op basis van resultaten van wetenschappelijke onderzoeken.

In **Hoofdstuk 4 en 5** is de rol van comorbiditeit bij patiënten met IBD die behandeld worden met biologicals onderzocht. In **Hoofdstuk 4** werden patiënten onder behandeling met de biological anti-TNF onderzocht. Comorbiditeit werd gemeten door te kijken of gastro-intestinale, hepatische, cardiovasculaire, pulmonale comorbiditeiten of diabetes mellitus aanwezig waren. Als comorbiditeit bij de start van anti-TNF therapie aanwezig was, gaf dit een hoger risico op bijwerkingen. Zo gaf de aanwezigheid van cardiovasculaire ziekten een drie keer zo hoog risico op ernstige infecties (onafhankelijk van leeftijd) in vergelijking met patiënten zonder cardiovasculaire ziekten. De aanwezigheid van twee of meer comorbiditeiten gaf een negen keer zo hoog risico op het ontwikkelen van een maligniteit (ook onafhankelijk van leeftijd). In **Hoofdstuk 5** werden patiënten onder behandeling met de biologicals vedolizumab (een $\alpha 4\beta 7$ antilichaam) of ustekinumab (een antilichaam tegen IL-12 en IL-23) onderzocht. De Charlson Comorbidity Index (CCI) werd gebruikt om het aantal comorbiditeiten te kwantificeren. Dit is een index waarbij meerdere comorbiditeiten worden meegenomen en patiënten punten krijgen voor hoe ernstig de comorbiditeiten zijn.⁷ Zo krijgt een patiënt met Diabetes Mellitus één punt, maar als er orgaanschade is door de Diabetes wordt deze als twee punten meegeteld. De CCI verschilde niet significant tussen de patiënten die met vedolizumab of met ustekinumab behandeld werden, alhoewel de patiënten die met vedolizumab werden behandeld meer cardiovasculaire ziekten hadden en ook vaker een hoge CCI-score hadden van drie of meer. Ook in dit hoofdstuk gaf comorbiditeit een hoger risico op bijwerkingen. Bij patiënten behandeld met vedolizumab gaf een hogere CCI een hoger risico op infecties (per punt stijging in de CCI 40% meer kans) en op ziekenhuisopnames (per punt CCI-stijging 60% meer kans). Dit was onafhankelijk van leeftijd, geslacht, type IBD, ziekteduur, en ander medicatiegebruik zoals corticosteroïden of immunomodulatoren. Als sub-analyse werd in deze groep gekeken of specifieke comorbiditeiten een hoger risico met zich meebrachten. Cardiovasculaire ziekten gaven een vier keer zo hoog risico op ziekenhuisopnames tijdens de behandeling met vedolizumab. In ustekinumab patiënten was de CCI niet geassocieerd met infecties, maar wel onafhankelijk met ziekenhuisopnames (per punt stijging in de CCI 60% meer kans). Als alle patiënten, dus zowel de patiënten met vedolizumab als ustekinumab, samen werden gegroepeerd, bleek dat patiënten met een CCI van drie of meer punten een bijna vijf keer zo hoog risico op ziekenhuisopnames hadden. Comorbiditeit was in beide hoofdstukken niet geassocieerd met effectiviteitsuitkomsten. Zowel in Hoofdstuk 4 als in Hoofdstuk 5 was leeftijd, gecorrigeerd voor comorbiditeit,

op geen enkele manier geassocieerd met een hoger risico op verminderde veiligheid of effectiviteit van de behandeling.

In **Hoofdstuk 6** wordt de prevalentie van beperkingen in geriatrie domeinen in ons multicenter cohort van oudere patiënten met IBD onderzocht. Daarnaast is gekeken in hoeverre IBD-karakteristieken zoals ziekteactiviteit en ziektelast samenhangen met deze beperkingen. In totaal werden in het geriatrie assessment vijf domeinen onderzocht. Het viel op dat beperkingen in geriatrie domeinen vaak voorkomen: bij de 405 patiënten die werden onderzocht had 39.5% (160 patiënten) matige beperkingen (2 of 3 domeinen afwijkend uit een totaal van 5) en 7.9% (32 patiënten) ernstige beperkingen (4 of 5 domeinen afwijkend uit een totaal van 5). Zowel de aanwezigheid van klinische (klachten passend bij ziekteactiviteit) als biochemische ziekteactiviteit (verhoogde ontstekingswaarden in het bloed of in de ontlasting) hing samen met een hoger aantal beperkingen in geriatrie domeinen. Klinische ziekteactiviteit gaf een twee keer zo hoog risico, biochemische ziekteactiviteit een meer dan drie keer zo hoog risico. Hoe hoger het aantal beperkingen in het geriatrie assessment was, des te hoger ook de IBD ziektelast. De conclusie is dat beperkingen in geriatrie domeinen, en dus kwetsbaarheid, samengaan met meer ziekteactiviteit en -last in onze populatie.

Het doel van **Hoofdstuk 7** is om in bovenstaand cohort van oudere patiënten met IBD te bepalen of kwetsbaarheid het risico verhoogt op ziekenhuisopnames en vermindering van kwaliteit van leven en functionele status. In dit hoofdstuk werd kwetsbaarheid op twee manieren bepaald. De eerste door middel van een screening met de G8 vragenlijst. Dit is een vragenlijst bestaande uit acht vragen, die zo het risico op kwetsbaarheid inschat.⁸ De tweede door middel van het geriatrie assessment (opnieuw met vijf domeinen zoals ook in hoofdstuk 6 beschreven). Achttien maanden na inclusie vonden er 136 ziekenhuisopnames van 96 patiënten plaats (23.7% van het totaal aantal patiënten), 103 daarvan waren acute ziekenhuisopnames van 74 patiënten (18.3%). Een afname in kwaliteit van leven werd bij 108 (30.6%) patiënten waargenomen, en een afname in functionaliteit in 46 (13.3%). Patiënten met een risico op kwetsbaarheid zoals gemeten met de G8 vragenlijst hadden een twee keer zo hoog risico op acute ziekenhuisopnames, patiënten met twee of meer beperkingen in geriatrie domeinen hadden een verhoogd risico op alle ziekenhuisopnames en ook specifiek op acute ziekenhuisopnames. Risico op kwetsbaarheid gaf een twee keer zo hoge kans op achteruitgang van kwaliteit van leven en een bijna vier keer zo hoge kans op functionele achteruitgang. Dit laatste zagen we niet terug bij de beperkingen in het geriatrie assessment.

Discussie

Ondanks het feit dat kwetsbaarheid in de praktijk niet systematisch wordt gebruikt bij het behandelen van oudere patiënten met IBD, en het feit dat de literatuur over kwetsbaarheid bij IBD zeer schaars is, blijkt uit het onderzoek beschreven in dit proefschrift dat professionals op dit moment wel behandelbeslissingen en -doelen baseren op



aspecten van kwetsbaarheid. Deze beslissingen zijn eerder gebaseerd op gevoel dan op wetenschappelijk bewijs. In dit proefschrift wordt het eerste bewijs geleverd dat pleit voor het gebruik van comorbiditeitsindices en kwetsbaarheidsscreening bij oudere patiënten met IBD. Gebaseerd op onze resultaten adviseren wij klinici om oudere patiënten met IBD te screenen voor comorbiditeit voorafgaand aan de start van een nieuwe (biological) behandeling, bij voorkeur met een gestandaardiseerde index. Comorbiditeiten zouden geoptimaliseerd moeten worden voorafgaand aan de behandeling, en patiënten met een hoger risico (cardiovasculaire ziekten of een hoge CCI, met name drie punten of meer) zullen geïnformeerd moeten worden en goed gemonitord. Daarnaast zouden klinici zich bewust moeten zijn van de (mogelijke) aanwezigheid van kwetsbaarheid en de associatie tussen kwetsbaarheid en negatieve gezondheidsuitkomsten in oudere patiënten met IBD. Wanneer er twijfel is zal een geriater of internist-ouderengeneeskunde geconsulteerd moeten worden. Om ons verder te helpen hoe we kwetsbaarheidsscreening in de praktijk kunnen gebruiken, en hoe het ons kan helpen om therapie te optimaliseren voor oudere patiënten met IBD zal kwetsbaarheid veel meer meegenomen moeten worden in IBD-onderzoek. Uitkomsten die belangrijk zijn voor deze populatie, zoals kwaliteit van leven en functionele status, zullen meegenomen moeten worden in dergelijke onderzoeken, en ook in de praktijk zal hier meer aandacht voor moeten komen door te luisteren naar wat voor de patiënt zelf belangrijk is. Op deze manier werken we toe naar de beste behandeling voor kwetsbare oudere patiënten met IBD.

REFERENTIES

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055 [published Online First: 2011/05/03]
2. Coward S, Clement F, Benchimol EI, et al. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology* 2019;156(5):1345-53 e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.002 [published Online First: 2019/01/15]
3. Solomon D, Sue Brown A, Brummel-Smith K, et al. Best paper of the 1980s: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: geriatric assessment methods for clinical decision-making. 1988. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(10):1490-4. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51471.x [published Online First: 2003/09/27]
4. van Deudekom FJ, Schimberg AS, Kallenberg MH, et al. Functional and cognitive impairment, social environment, frailty and adverse health outcomes in older patients with head and neck cancer, a systematic review. *Oral Oncol* 2017;64:27-36. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.11.013 [published Online First: 2016/12/28]
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146 [published Online First: 2001/03/17]
6. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, et al. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2020;17(12):e1003432. doi: 10.1371/journal.pmed.1003432 [published Online First: 2020/12/04]
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83. [published Online First: 1987/01/01]
8. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012;23(8):2166-72. doi: 10.1093/annonc/mdr587 [published Online First: 2012/01/18]