

Mentaal welzijn na behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor bij eindstadium van mucoviscidose

I. Ausloos, T. Vanbrabant, M. Paeps, T. Havermans, J. Vandenberghe, L. Dupont

- Achtergrond** Ondanks spectaculaire resultaten van de combinatie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) in de behandeling van mucoviscidose wijzen enkele studies erop dat nieuwe mentale gezondheidsproblemen kunnen ontstaan na het opstarten van behandeling met ETI.
- Doel** Inventariseren van de impact van ETI op de mentale gezondheid bij patiënten in het eindstadium van mucoviscidose.
- Methode** Een mixed-methodstudie werd uitgevoerd in het mucoviscidose-referentiecentrum van het Universitair Ziekenhuis Leuven (België). Patiënten kwamen in aanmerking voor ETI onder een compassionate-useprogramma. De dataverzameling omvatte patiëntendossiers met demografische, medische en psychologische data, evenals semigestructureerde interviews als kwalitatief diepte-interview om patiëntenervaringen te inventariseren.
- Resultaten** Patiëntendossiers toonden bij alle 27 patiënten fysieke verbetering na de start van de behandeling met ETI; 18 meldden positieve of geen veranderingen in mentale gezondheid, en 9 negatieve veranderingen. Veranderingen omvatten toegenomen depressieve symptomen (n = 7), angstklachten (n = 5), suïcidale neigingen (n = 4), emotieregulatiemoeilijkheden (n = 4) en manische episoden (n = 2). In de semigestructureerde interviews met 15 patiënten onderscheidden we drie hoofdthema's en vier subthema's: fysieke opluchting, emotionele adaptatie (innerlijke vreugde en stille gedachten) en zelfontplooiing ('een tweede adem' en onzekerheid in het onbekende).
- Conclusie** Ondanks opvallende verbeteringen door behandeling met ETI ondervond een derde van de patiëntengroep nieuwe mentale gezondheidsproblemen, variërend van lichte angst tot suïcidepogingen. Onze studie benadrukt het belang van proactieve psychologische ondersteuning bij patiënten met mucoviscidose na ETI-initiatie, samen met toegankelijke goed geïnformeerde psychiatrische zorg.

Mucoviscidose is met een wereldwijde prevalentie van 1 op 4000 pasgeborenen de meest voorkomende levensbedreigende genetische ziekte. Het is een autosomaal recessieve aandoening, gekenmerkt door een genmutatie in de codering van het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)-eiwit. Er zijn meer dan 2000 genvarianten geïdentificeerd, waarvan de F508del-mutatie de meest voorkomende is; die zien we bij ongeveer 85% van de patiënten met mucoviscidose.¹ Behandeling bestond lange tijd uit symptoomverlichting met intensieve fysiotherapie, aerosoltherapie, antibiotica-kuren, ziekenhuisopnames en dieetaanpassingen. Sinds enkele jaren is een nieuwe klasse van medicatie beschikbaar, CFTR-modulatoren. Deze medicatie richt zich rechtstreeks op het CFTR-eiwit en wordt daarom beschouwd als ziektemodificerende therapie. De recentste CFTR-modulator is de combinatie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) voor patiënten met minstens één F508del-mutatie.

Klinische studies met ETI toonden een significante toename in longfunctie en afname van pulmonale exacerbaties en ziekenhuisopnames.¹⁻³ Daarbij werd een verbetering in levenskwaliteit gezien.⁴ Na goedkeuring voor ETI in diverse Europese landen kwamen in nieuwe studies verschillende mentale gezondheidsproblemen naar voren.⁵⁻¹³ In deze studies beschreef men gevallen van depressie, angst, suïcidaliteit, slaapverlamming, hersenmist en psychotische ervaringen zoals paranoia en visuele hallucinaties. In de huidige literatuur is er weinig over deze kwetsbare groep bekend. Talwalkar en collega's formuleerden enkele hypothesen: geneesmiddeleninteracties via het CYP-enzymstelsel, directe werking op het centraal zenuwstelsel via passage door de bloed-hersenbarrière, de psychologische impact van het starten met een potentieel levensveranderend geneesmiddel, of gelijktijdige typische triggers zoals stress, pijn en slaapkwaliteit.¹³ Deze mentale problemen

AUTEURS

Indra Ausloos*, arts in opleiding tot psychiater, UZ Leuven.

Tom Vanbrabant*, arts in opleiding tot psychiater, UZ Leuven. **Marnik Paeps**, tijdens het schrijven van dit artikel: psycho-loog in opleiding; thans: klinisch psycholoog en promovendus, Prinses Máxima Centrum, Utrecht.

Trudy Havermans, klinisch psycholoog, Mucoviscidosecentrum, UZ Leuven.

Joris Vandenberghe, psychiater, departement Neurowetenschappen, KU Leuven.

Lieven Dupont, pneumoloog, UZ Leuven.

*gedeeld eerste auteur

Correspondentie

T. Havermans (trudy.havermans@uzleuven.be).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-8-2024.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(10):579-585

hebben geleid tot een geïndividualiseerde zoektocht naar een balans tussen fysieke en mentale gezondheid, met dosisaanpassingen, staken van de behandeling met ETI, en/of aanvullende psychologische of psychiatrische ondersteuning.^{9,11,14,15} De psychiatrische bijwerkingen zijn inmiddels ook opgenomen in de bijsluiters. Tot heden is er slechts beperkt onderzoek naar patiëntervaringen na ETI-initiatie. Franse onderzoekers gebruikten onlinevragenlijsten om de impact van ETI op fysieke klachten, behandelzwaarte en levenskwaliteit na te gaan.¹⁶ In deze studie rapporteerden patiënten na behandeling met ETI nieuwe levensdoelen en een algemeen verbeterde levenskwaliteit. Anderen gebruikten semi-structureerde interviews om positieve en negatieve percepties over ETI te analyseren.¹⁷ Negatieve percepties waren bijvoorbeeld bijwerkingen, het moeten stoppen met ETI of verlies van hun ziekte-identiteit. In verschillende studies beschreef men aanpassingsproblemen wanneer patiënten hun identiteit en hun leven moesten herdefiniëren na behandeling met ETI.^{15,17-19} Deze studies benadrukken hoe belangrijk het is patiënten met mucoviscidose een stem te geven om de onderliggende emotionele processen te begrijpen bij het starten van een ingrijpend en levensveranderend geneesmiddel zoals ETI. Het is noodzakelijk om de veranderende mentale gezondheidsbehoeften te begrijpen en te integreren in de vernieuwde mucoviscidosezorg.^{9,18} Het primaire doel van ons onderzoek was om de ervaringen na het starten van een potentieel levensveranderend geneesmiddel als ETI te beschrijven, met speciale aandacht voor (veranderingen in) mentale gezondheid. Verder wilden we gebieden van zorg identificeren die kunnen bijdragen aan toekomstige mentale gezondheidsrichtlijnen bij mucoviscidose.

METHODE

Patiënten

Alle patiënten werden gecontacteerd vanuit het mucoviscidose-referentiecentrum van het Universitair Ziekenhuis Leuven (België). Patiënten waren minstens

18 jaar oud en spraken Nederlands of Engels. Ze hadden een bevestigde mucoviscidosediagnose en kwamen in aanmerking voor het *compassionate-use* programma van ETI. Volgens dit programma hadden alle patiënten het eindstadium van longziekte (geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV₁) < 40%). Een gedetailleerde beschrijving van in- en exclusiecriteria voor dit programma is te vinden in [onlinesupplement 1](#).

Dataverzameling

De studie werd goedgekeurd door het ethisch comité onderzoek van het Universitair Ziekenhuis Leuven (S65060) en werd uitgevoerd in overeenstemming met de Verklaring van Helsinki. Een mixed-methodopzet werd gebruikt. In aanmerking komende patiënten werd per e-mail gevraagd om deel te nemen aan de studie. Interviews werden uitgevoerd tot datasaturatie werd bereikt. Alle patiënten gaven schriftelijk geïnformeerde toestemming. [Figuur 1](#) geeft een overzicht van de gegevensverzameling.

Patiëntendossiers

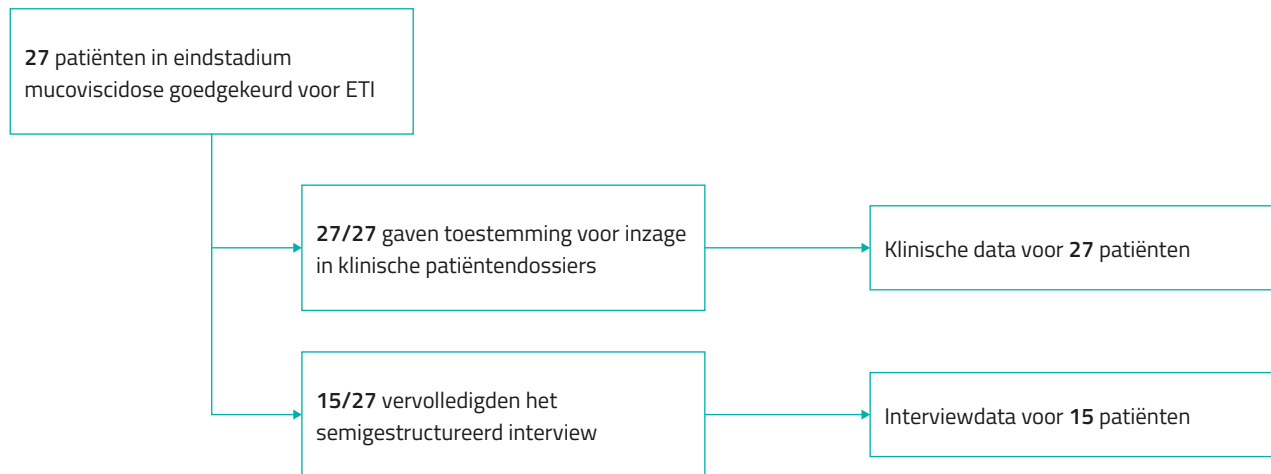
De volgende gegevens werden geëxtraheerd uit patiëntendossiers bij aanvang en één jaar na behandeling met ETI: geslacht, leeftijd, longfunctie, aantal ziekenhuisopnames in het afgelopen jaar, follow-up door psycholoog of psychiater (naast de standaardzorg door mucoviscidosepsycholoog), voorschrift van psychofarmaca en ETI-dosis. Dossiers werden ook gescreend op psychologische of psychiatrische comorbiditeit, waaronder:

1. depressieve symptomen;
2. angstklachten;
3. suïcidaleiteit (suïcidale gedachten of suïcidepoging);
4. emotieregulatie- of impulscontrolesymptomen (stemmingswisselingen, woede en verslaving);
5. manische symptomen (euforie, gedragsverandering en psychotische kenmerken).

Semigestructureerd interview

In het interview behandelden we de volgende onderwerpen: lichamelijke gezondheid, lichamelijke en sociale aspecten van activiteiten, emotioneel welzijn en veran-

Figuur 1. Stroomdiagram van gegevensverzameling



deringen in mentale gezondheid ([onlinesupplement 2](#)). Patiënten werd gevraagd om hun ervaringen voor en na behandeling met ETI te beschrijven. Alle interviews werden afgenomen door twee klinisch psychologen (MP en TH) via video-oproep.

Gegevensanalyse

Klinische patiëntendossiers

De STROBE-richtlijnen werden gebruikt om de datakwaliteit te verbeteren.²⁰ Alle gegevens werden individueel geëxtraheerd met MS Excel. Om anonimiteit van patiënten te waarborgen werden klinische gegevens ofwel samengevoegd tot gemiddelden met beschrijvende statistiek, of verdeeld in vooraf bepaalde subgroepen.

Semigestructureerd interview

Alle interviews werden opgenomen, woordelijk getranscribeerd en geanalyseerd volgens het model voor thematische analyse van Braun en Clarke.²¹ In dit stapsgewijze model werden transcripties afzonderlijk gecodeerd door twee onderzoekers (IA en TB) en werden thema's geïdentificeerd. De resultaten van beide analyses werden vergeleken en besproken met alle auteurs om overeenstemming te bereiken in geval van discrepanties, en zo een definitieve set van thema's te verkrijgen.

Statistische analyses

De patiëntengroep met toegenomen psychische klachten na ETI-initiatie ($n = 9$) werd vergeleken met de patiëntengroep die geen toename van psychische klachten vertoonde ($n = 18$). We onderzochten significante verschillen in geslacht, leeftijd, longfunctie bij aanvang, verschil in longfunctie na één jaar, aantal ziekenhuisopnames in het jaar voor aanvang van de behandeling met ETI en voorgeschiedenis van psychische problemen. Afhankelijk van de aard van de variabele werd Fishers exacte test, dan wel de wilcoxon-rangtekentoets gebruikt. Daarnaast werd de oddsratio berekend om de mate van associatie tussen

relevante variabelen en toegenomen psychische klachten na de start van de behandeling met ETI te evalueren. De analyses werden uitgevoerd met R.

RESULTATEN

Demografische gegevens

Er werden 27 patiënten in het eindstadium van mucoviscidose voor de studie geïnccludeerd. **Tabel 1** geeft een overzicht van de demografische kenmerken van deze groep.

Patiëntendossiers

In **tabel 1** vergelijken we de patiëntengroep die toegenomen psychische klachten ervoer na de start van de behandeling met ETI ($n = 9$) met de patiënten die geen toegenomen klachten vertoonden ($n = 18$). Er werden geen significante verschillen vastgesteld voor leeftijd, geslacht, longfunctie bij aanvang en één jaar na ETI, en aantal ziekenhuisopnames bij aanvang en één jaar na behandeling met ETI. Er was een significante associatie tussen voorgeschiedenis van psychiatrische klachten en toegenomen psychische klachten na de behandeling met ETI ($p = 0,03$). De kans om toegenomen psychische klachten te ervaren bij patiënten die reeds een voorgeschiedenis hadden, was 7 keer zo groot als bij patiënten zonder psychiatrische voorgeschiedenis (oddsratio 7,0; 95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,2-41,4).

Tabel 2 geeft een individueel overzicht van 27 patiëntendossiers wat betreft mentale gezondheidskenmerken voor en na behandeling met ETI. Alle patiënten bleven in follow-up bij de mucoviscidosepsycholoog (6-wekelijks of 3-maandelijks). Voor 18 patiënten werden geen of positieve veranderingen in mentale gezondheid vastgesteld, terwijl 9 patiënten negatieve veranderingen rapporteerden.

Depressieve symptomen. Er werden depressieve klachten beschreven bij negen patiënten na het starten van de behandeling met ETI. Drie patiënten meldden nieuw

Tabel 1. Demografische en mucoviscidosekenmerken

Variabele	Alle patiënten (n = 27)	Patiënten zonder toename psychische klachten (n = 18)	Patiënten met toename psychische klachten (n = 9)	p
Geslacht (mannen); n (%)	13 (48,2)	10 (55,6)	3 (33,3)	0,42*
Gem. leeftijd bij aanvang (jaren) (SD; uitersten)	30 (7,8; 18-46)	29,9 (8,4; 18-46)	25,7 (4,8; 18-33)	0,22**
Gem. longfunctie bij aanvang (ppFEV ₁) (SD; uitersten)	32,9 (4,9; 21-39)	33,5 (4,3; 25-39)	31,6 (5,6; 21-39)	0,47**
Gem. longfunctie één jaar na ETI (ppFEV ₁) (SD; uitersten)	54,4 (14,8; 27-78)	53,9 (12,3; 34-78)	55,2 (18,8; 27-78)	0,76**
Gem. aantal ziekenhuisopnames bij aanvang (SD; uitersten)	3,9 (2,9; 0-16)	3,9 (3,5; 0-16)	3,9 (1,4; 2-6)	0,51**
Gem. aantal ziekenhuisopnames één jaar post-ETI (SD; uitersten)	1,2 (3,4; 0-18)	1,3 (4,1; 0-18)	0,9 (1,3; 0-4)	0,55**
Voorgeschiedenis van psychische problemen; n (%)	9 (33,3)	3 (16,7)	6 (66,7)	0,03*

* Berekend via Fishers exacte test.

** Berekend via wilcoxon-rangtekentoets.

ppFEV₁: percentage voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde.

ontstane symptomen en vier patiënten een toename van reeds vooraf bestaande symptomen. Bij twee patiënten bleven depressieve symptomen in gelijke mate aanwezig. Drie patiënten startten een antidepressivum. Eén patiënt met een voorgeschiedenis van depressie vertoonde geen recidief van depressieve klachten na behandeling met ETI.

Angstklachten. Alle patiënten die angstklachten rapporteerden na ETI beschreven ook depressieve symptomen. Twee patiënten meldden nieuw ontstane angstklachten en drie patiënten een toename in angstklachten. Eén patiënt die symptomen van angst en depressie had, rapporteerde geen symptomen meer na de start van de ETI-behandeling.

Suïcidaliteit. Bij vier patiënten werd een toename in suicidaliteit geregistreerd. Twee patiënten deden een suïcidepoging. Eén patiënt bij wie voordien enkel suïcidedgedachten waren geregistreerd, moest psychiatrisch opgenomen worden na meerdere suïcidepogingen.

Emotieregulatie- of impulscontrolesymptomen. Vier patiënten rapporteerden nieuw ontstane woede of stemmingswisselingen. Bij één patiënt werd de ETI-dosis gehalveerd en was aanvullende psychologische en psychiatrische ondersteuning nodig, wat symptoomverlichting gaf. Bij vijf patiënten werden vooraf bestaande verslavingsproblemen opgemerkt, die in gelijke mate aanwezig bleven.

Manische symptomen. Bij twee patiënten werd een eerste manische episode met psychotische kenmerken geregistreerd. Deze patiënten moesten opgenomen worden in een psychiatrisch ziekenhuis en kregen langdurige psychiatrische en psychologische begeleiding. Beiden hadden een blanco psychiatrische voorgeschiedenis en meldden zich met de symptomen euforie, agitatie, verhoogde afleidbaarheid met lichte vlucht van ideeën,

ongepast gedrag, verminderde slaapbehoefte, verlies van realiteitstoetsing, paranoïde ideeën en gedachten van grandiositeit. Uit de dossiers bleek dat beide patiënten stabiliseerden 2-3 weken na de start van olanzapine, benzodiazepines en halvering van de ETI-dosis. Psychotische symptomen werden in onze studie enkel geobserveerd in aanwezigheid van een manisch toestandbeeld.

Semigestructureerd interview

Uit de interviews kwamen drie hoofdthema's naar voren: 1. fysieke opluchting, 2. emotionele adaptatie en 3. zelfontplooiing. De ondersteunende citaten uit de individuele patiëntinterviews zijn te vinden in [online supplement 3](#).

Fysieke opluchting

Patiënten beschreven zich lichamelijk snel beter te voelen na het starten van de behandeling met ETI. Drie patiënten beschreven een gevoel dat hun mucoviscidose was verdwenen. Ze beschreven enerzijds minder hoesten, slijm en dyspneu, en anderzijds meer eetlust en gewichtstoename. Meer dan de helft meldde minder pijnklachten, zoals spierkrampen, hoofdpijn, thoracale pijn en gewrichtspijn.

Alle patiënten beschreven zichzelf als energiever. Ze gaven aan actiever te zijn in het dagelijks leven, bij onder andere huishoudelijke taken, activiteiten buitenshuis of sociale contacten met familie en vrienden. De meeste patiënten rapporteerden een verbeterde slaapkwaliteit. Ze beschreven een diepere en comfortabelere slaap en werden 's nachts niet meer wakker van hoesten of kortademigheid.

Alle patiënten beschreven een verandering in de ervaren behandelzwaarte. De meesten meldden minder zie-

Tabel 2. Patiëntendossiers: mentale gezondheidskenmerken voor en na behandeling met ETI

	Mentale gezondheids-symptomen ^a bij aanvang	Mentale gezondheids-symptomen ^a één jaar na ETI	Psychofarmaca ^b bij aanvang	Psychofarmaca ^b één jaar na ETI	Aanvullende mentale gezondheidszorg één jaar na ETI
P1-P15	Stabiel	Stabiel	-	-	-
P16	Stabiel	Woede	Geen	Geen	Geen
P17	Stabiel	Depressieve symptomen Suïcidegedachten	Geen	Geen	Geen
P18	Stabiel	Depressieve symptomen Angstklachten Manische symptomen	Hypnoticum z.n.	Hypnoticum z.n. Stemmingsstabilisator ETI gehalveerd	Psychiater Opname
P19	Verslaving	Depressieve symptomen Verslaving	Geen	Antidepressivum	Geen
P20	Depressieve symptomen Angstklachten	Depressieve symptomen + Angstklachten + Stemmingswisselingen Woede	Antidepressivum Hypnoticum z.n. Sedativum z.n.	Antidepressivum Hypnoticum z.n. Sedativum z.n. ETI gehalveerd	Psycholoog Psychiater
P21	Depressieve symptomen Verslaving	Depressieve symptomen + Angstklachten Suïcidegedachten Verslaving Manische symptomen	Hypnoticum	Hypnoticum Stemmingsstabilisator ETI gehalveerd	Psychiater Opname
P22	Depressieve symptomen Angstklachten	Depressieve symptomen + Angstklachten + Stemmingswisselingen Woede	Sedativum z.n.	Antidepressivum Hypnoticum	Psychiater
P23	Verslaving	Verslaving Suïcidepoging	Geen	Geen	Geen
P24	Depressieve symptomen Angstklachten Suïcidegedachten	Depressieve symptomen + Angstklachten + Suïcidepogingen Stemmingswisselingen	Geen	Antidepressivum Hypnoticum Hypnoticum Sedativum z.n.	Psychiater Opname
P25	Depressieve symptomen Suïcidegedachten Verslaving	Depressieve symptomen Suïcidegedachten Verslaving	Antipsychoticum Sedativum	Antipsychoticum Sedativum	Geen
P26	Depressieve symptomen Stemmingswisselingen Verslaving	Depressieve symptomen Stemmingswisselingen Verslaving	Antidepressivum	Antidepressivum	Geen
P27	Depressieve symptomen Angstklachten	Stabiel	Hypnoticum	Hypnoticum	Geen

Nieuwe mentale gezondheidssymptomen, medicatie of mentale gezondheidszorg worden vetgedrukt weergegeven.

^aCategorieën waren depressieve symptomen, angstklachten, suïcidegedachten, suïcidepoging, stemmingswisselingen, woede, verslaving en manische symptomen. Als er geen categorie van toepassing was, werd patiënt gecatalogiseerd als 'stabiel'. Het symbool + geeft een toename van symptomen aan.

^bPsychofarmaca werden onderverdeeld in subgroepen op basis van klinische uitkomst: sedativum (kalmerend), hypnoticum (slaapverwekkend), antidepressivum, antipsychoticum en stemmingsstabilisator.

Afkortingen: z.n. = zo nodig.

kenhuisopnames, exacerbaties en antibiotica-inname. Anderen beschreven hun behandeling als fysiek gemakkelijker en minder vermoeiend. Deze verandering betekende dat ze minder afhankelijk waren van hun behandeling om te kunnen functioneren overdag.

Emotionele adaptatie

Innerlijke vreugde

Negen patiënten rapporteerden overwegend positieve veranderingen in emotioneel welzijn. De helft gaf aan gelukkiger te zijn sinds de behandeling met ETI. Verschillende patiënten beschreven op een andere manier van het leven te kunnen genieten en voelden zich opgelucht dat het vooruitzicht op een dringende longtransplantatie veranderd was.

Stille gedachten

Zes patiënten rapporteerden negatieve veranderingen in emotioneel welzijn. Vier meldden een plotse toename van angst en depressieve gedachten. Eén patiënt beschreef een antidepressieve behandeling nodig te hebben. Terugkerende angsten gingen veelal over de angst voor een terugval en de angst hoe om te gaan met een ongeplande toekomst. Eén patiënt meldde suïcidale gedachten die er voor de behandeling met ETI nooit waren geweest. Vier patiënten rapporteerden emotieregulatiemoeilijkheden, met intense stemmingswisselingen of woede. Een paar patiënten overwogen om met de behandeling met ETI te stoppen vanwege deze psychische klachten. Patiënten beschreven dat ze onvoldoende voorbereid waren op een toekomst, aangezien ze in het eindstadium van hun ziekte zaten, met het vooruitzicht van een longtransplantatie of de dood.

Zelfontplooiing

Een tweede adem

Bijna alle patiënten gaven aan te geloven in een langere en betere toekomst voor zichzelf. ETI werd meer dan eens een wondermiddel genoemd, dat hun het gevoel gaf weer te kunnen doen wat ze wilden in het leven. De mogelijkheid om langer te leven inspireerde patiënten om na te denken over mogelijkheden in hun toekomst. Ze stelden zichzelf vragen op het gebied van dromen, relaties, woonplaats en financiën. Bij het bevragen van dromen benoemden patiënten vaak dat ze op vakantie wilden of aan sportieve uitdagingen wilden deelnemen. Bijna allemaal wilden ze meer kunnen deelnemen in de samenleving en beroepsmatig kunnen groeien.

Onzekerheid in het onbekende

Ondanks de hoop die behandeling met ETI met zich meebracht, beschreven verschillende patiënten een beginfase waarin ze niet wisten hoe ze met dit veranderde toekomstperspectief moesten omgaan en hoe ze hun nieuwe leven moesten waarmaken. Deze patiënten meldden een verschuiving van piekeren over mucoviscidosegerelateerde onderwerpen naar piekeren over relatie, carrière of dagelijkse activiteiten. Deze verschuiving kwam volgens patiënten doordat ze zich hier vroeger geen zorgen over moesten maken, omdat ze toch niet lang zouden leven. Veel patiënten beschreven gevoelens van onzekerheid en voorzichtigheid over hoe lang het effect van de behandeling met ETI zou aanhouden en wat de langetermijneffecten zouden zijn.

DISCUSSIE

Belangrijkste bevindingen

Deze studie is een retrospectief onderzoek naar het mentaal welzijn van 27 patiënten met mucoviscidose die in het eindstadium van hun ziekteproces startten met behandeling met ETI. We gebruikten een mixed-methodopzet, waarbij kwantitatieve klinische patiëntengegevens over een periode van één jaar werden gecombineerd met kwalitatieve data uit 15 semigestructureerde interviews. Deze unieke aanpak biedt zowel een objectief overzicht als een gedetailleerd verhaal van individuele ervaringen.

Vergelijking met literatuur

Patiënten met mucoviscidose en nieuwe mentale gezondheidssymptomen hadden, zoals in de literatuur, regelmatig psychofarmaca of aanpassingen van de ETI-dosis nodig, vaak met aanvullende mentale gezondheidszorg of psychiatrische opname.^{9,11,14,15} Deze studie geeft een individueel overzicht van de noodzakelijke aanpassingen. De betrokkenheid van psychiatrische expertise in het mucoviscidoseteam was cruciaal voor deze patiënten.

De geïnterviewde subgroep bracht drie hoofdthema's (vier subthema's) naar voren:

Fysieke opluchting. In lijn met eerdere studies was er bij alle geïnterviewde patiënten fysieke vooruitgang na de ETI-behandeling.^{2,3,22,23} Ze ervoeren hun ziekte als minder belastend. Ze meldden meer energie en betere slaap, hoewel het gebruik van slaapmiddelen nauwelijks veranderde. Deze resultaten ondersteunen de positieve fysieke impact van ETI, ook bij een eindstadium van mucoviscidose, en biedt een kans om de behoefte aan slaapmiddelen te herevalueren.

Emotionele adaptatie (innerlijke vreugde, stille gedachten). De meerderheid van patiënten meldde positieve veranderingen in hun emotioneel welzijn, in overeenstemming met eerdere ETI-studies.^{16,17} Negatieve veranderingen in emotioneel welzijn varieerden sterk, van angst, depressie, suïcidaliteit tot intense stemmingswisselingen.⁵⁻¹³ Patiënten meldden de angst om het fysieke effect van de behandeling met ETI te verliezen als gevolg van hun mentale gezondheidssymptomen, zoals in een studie in Leeds.¹⁴

Zelfontplooiing (een tweede adem, onzekerheid in het onbekende). Alle geïnterviewde patiënten bevonden zich in een eindstadium van mucoviscidose, met het

voorzicht van een longtransplantatie of overlijden. Met behandeling met ETI veranderde dit toekomstperspectief abrupt. In lijn met eerder Frans onderzoek rapporteerde het merendeel van de patiënten meer te kunnen bijdragen aan de samenleving.¹⁶ Ze beschreven het kunnen opstarten van studie, werk en vrijetijdsactiviteiten, alsook de mogelijkheid om een gezin te starten. Sommigen hadden echter moeilijkheden bij het aanpassen aan deze nieuwe perspectieven, wat kon leiden tot mentale gezondheidsproblemen.^{15,17-19} Ze vertelden niet te weten hoe ze met een vernieuwde toekomst moesten omgaan en hoe ze deze betekenisvol konden invullen.

Sterktes en zwaktes

Onze studie heeft enkele sterktes. Ten eerste omvatte de studie een relatief grote steekproef van patiënten met mucoviscidose in het eindstadium van hun ziekte. Ten tweede bood het gebruik van een mixed-methodmodel de mogelijkheid om mentale gezondheid te verkennen vanuit zowel klinisch als patiëntenperspectief. Ten derde werd voor de gegevensanalyse steeds een goed gedocumenteerde methode gebruikt, te weten de STROBE-richtlijnen en het model van Braun en Clarke.^{20,21}

Er zijn echter ook beperkingen. Het is belangrijk te erkennen dat kwalitatieve analyse inherent een beperkte interpretatieve waarde heeft, ondanks de diepgaande inzichten in patiëntenervaringen die deze methode biedt. Om ethische redenen konden we geen controlegroep vormen met in aanmerking komende patiënten in het eindstadium van mucoviscidose. Eveneens betreft het een retrospectief onderzoek, waardoor we geen systematische gestandaardiseerde pre- en postevaluatie van de mentale gezondheid verrichtten. Ten slotte werden alle deelnemers op één locatie gerekruteerd. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de generaliseerbaarheid van de resultaten.

Implicaties voor toekomstig onderzoek of klinische praktijk

Waakzaamheid voor mentale gezondheidsproblemen bij het eindstadium van mucoviscidose is cruciaal, zeker gedurende het eerste jaar na behandeling met ETI. In onze studie betrof het een relatief groot aantal patiënten (33%), met soms ernstige en potentieel letale bijwerkingen zoals manie en suïcidaliteit. Dit benadrukt het contrast tussen de spectaculaire fysieke verbetering met als keerzijde van de medaille de mentale problemen. Een voorgeschiedenis van psychische problemen lijkt een belangrijke risicofactor te zijn voor het verergeren van psychische klachten na behandeling met ETI. Bijkomend onderzoek naar voorspellende factoren in grotere patiëntengroepen zal nodig zijn. De mentale gezondheidsproblemen na behandeling met ETI kunnen voortkomen uit de psychologische impact van de ingrijpende lichamelijke verbetering door ETI, en/of rechtstreekse farmacologische effecten.¹³ Onze studie biedt geen uitsluitend hierover, maar kwalitatieve

data suggereren een belangrijke rol van de psychologische impact. Hoewel de fysieke verbeteringen positief zijn, verandert het levensperspectief drastisch, vooral bij het eindstadium van mucoviscidose. Dit kan leiden tot een mengeling van wisselende en hevige emoties, in combinatie met angst voor een tijdelijk effect, een ervaring die patiënten door antibioticaresistentie vaak hebben gehad. De toekomstige generatie patiënten met mucoviscidose zal ETI sneller kunnen starten in een vroeg stadium van de ziekte, wat de psychologische impact zou kunnen beperken.

Onze studieresultaten benadrukken de cruciale rol van proactieve en continue psychologische ondersteuning, samen met toegankelijke goed geïnformeerde psychiatrische zorg. In de snel veranderende zorgsituatie voor patiënten met mucoviscidose is een holistische benadering die zowel fysieke als mentale gezondheid omvat essentieel om de levenskwaliteit van de patiënt te kunnen verzekeren.

LITERATUUR

- 1 De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr* 2020; 109: 893-99.
- 2 Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, e.a. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019; 381: 1809-19.
- 3 Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, e.a. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1940-48.
- 4 Barry PJ, Taylor-Cousar JL. Triple combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in the real world – opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2021; 27: 554-66.
- 5 Dagenais RVE, Su VCH, Quon BS. Real-world safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *J Clin Med* 2021; 10: 1-56.
- 6 Bathgate C, Barboa C. Poster 270: Mental health and neurocognitive side effects after initiating elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J Cyst Fibr* 2021; 20: S130-1.
- 7 Tindell W, Su A, Oros SM, e.a. Trikafta and psychopathology in cystic fibrosis: a case report. *Psychosomatics* 2020; 61: 735-38.
- 8 Heo S, Young DC, Safirstein J, e.a. Mental status changes during elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. *J Cyst Fibr* 2022; 21: 339-43.
- 9 Baroud E, Chaudhary N, Georgiopoulos AM. Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 1920-30.
- 10 May A, Pasley K, Johnson M, e.a. Poster 278: Significant worsening in mental health markers in few patients starting elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J Cyst Fibr* 2021; 20: S134.
- 11 Arslan M, Chalmers S, Rentfrow K, e.a. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros* 2023; 22: 427-30.
- 12 Sergeev V, Chou FY, Lam GY, e.a. The extrapulmonary effects of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 147-54.
- 13 Talwalkar JS, Koff JL, Lee HB, e.a. Cystic fibrosis transmembrane regulator modulators: implications for the management of depression and anxiety in cystic fibrosis. *Psychosomatics* 2017; 58: 343-54.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.