

van de tweede. De som van deze twee tijden is de 'total reaction time'. De p-deletietest is een test waarbij de patiënt binnen 3 minuten zoveel mogelijk de letter p moet aankruisen in een aangeboden gestandaardiseerde at random-tekst. Hiermee meet men de 'perceptual speed', de aandacht en de accuratesse. Met de Maddox-Wing-test bepaalt men de mate van strabismus. Ten gevolge van de algehele anesthesie ontstaat ten opzichte van de uitgangssituatie namelijk strabismus dan wel versterking van bestaande strabismus, door verminderde coördinatie van de extraoculaire spieren. De tijd tot herstel naar de (preoperatief bepaalde) uitgangssituatie wordt postoperatief gemeten en is een maat voor herstel.) De Maddox-Wing-test is voor de praktiserende anesthesioloog van groot belang: patiënten kunnen namelijk volledig hersteld lijken, terwijl meting met de Maddox-Wing-test duidelijk aangeeft dat zij nog niet hersteld zijn. Dit heeft vooral consequenties voor de praxis en de coördinatie.

LITERATUUR

- 1 Desjardins PJ. Postoperative considerations, clinical criteria of recovery. In: Dionne A, Laskin DM, editors. Anaesthesia and sedation in the dental office. New York: Elsevier, 1986:129-34.
- 2 Booij LHDJ. Complicaties thuis na anesthesie in dagbehandeling. Ned Tijdschr Geneesk 1989;133:1967-9.
- 3 Zuurmond WWA, Leeuwen L van. Alfentanil v. isoflurane for outpatient arthroscopy. Acta Anaesthesiol Scand 1986;30:329-31.
- 4 Zuurmond WWA, Leeuwen L van. Recovery from sufentanil anaesthesia for outpatient arthroscopy: a comparison with isoflurane. Acta Anaesthesiol Scand 1987;31:154-6.
- 5 Zuurmond WWA, Leeuwen L van, Helmers JHJH. Recovery from propofol infusion as the main agent for outpatient arthroscopy. A comparison with isoflurane. Anaesthesia 1987;42:356-9.
- 6 Ogg TW. An assessment of postoperative outpatient cases. BMJ 1972;4:573-6.
- 7 Zuurmond WWA, Balk VA, Dis H van, Leeuwen L van, Paul EAA. Multidimensionality of psychological recovery from anaesthesia. Analysing 6 recovery tests. Anaesthesia 1989;44:889-92.

Aanvaard op 13 november 1995

Oorspronkelijke stukken

De invloed van de formulering van informatie over bijwerkingen op interpretaties door patiënten en op gemelde bijwerkingen

H. PANDER MAAT EN R. KLAASSEN

INLEIDING

Ten aanzien van informatie over bijwerkingen die opgenomen is in bijsluiters worden regelmatig twee mogelijke communicatieproblemen genoemd. Ten eerste wordt gevreesd dat deze informatie de patiënt zo afschrikt dat hij besluit het geneesmiddel niet of minder te gebruiken. Dit effect is niet overtuigend aangetoond. Wel is gebleken dat het begrijpelijker maken van de bijwerkingsinformatie in bijsluiters ertoe kan leiden dat de oordelen over de kosten en de baten van het middel minder gunstig worden.¹

Een tweede mogelijk probleem is de vrees dat informatie over bijwerkingen ertoe kan leiden dat patiënten meer bijwerkingen gaan rapporteren. Dit is tot op zekere hoogte aangetoond.¹⁻⁵

Ons onderzoek gaat over twee mogelijke misverstanden die kunnen bijdragen aan de twee problemen die net genoemd zijn. Ten eerste ontbreekt het patiënten die de bijsluiters lezen wellicht aan kennis over het verschijnsel bijwerkingen. Zo realiseren zij zich misschien niet dat bijna ieder geneesmiddel bijwerkingen heeft, maar dat dit niet betekent dat er geen hoofdwijking is. Een korte

SAMENVATTING

Doel. Nagaan of (niet-inhoudelijke) veranderingen in de informatie over bijwerkingen in een patiëntenbijsluiters gevolgen hebben voor het interpreteren en onthouden van deze informatie door patiënten en voor het aantal gerapporteerde bijwerkingen.

Opzet. Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

Plaats. Utrecht.

Methoden. In een veldexperiment werden, behalve de originele versie van de bijsluiters van diclofenac, gerandomiseerd ook twee alternatieve versies getest bij respectievelijk 33, 30 en 34 patiënten. In versie 2 werden lagere frequentieaanduidingen bij de bijwerkingen gebruikt (bijvoorbeeld: 'soms' werd vervangen door 'zelden'), en in versie 3 werd een korte inleiding toegevoegd met algemene informatie over bijwerkingen.

Resultaten. De schattingen door patiënten van bijwerkingsfrequenties liepen enorm uiteen. Ook lage en verlaagde frequentieaanduidingen werden nog met te hoge frequenties geassocieerd. De versie met lagere frequentieaanduidingen verlaagde niet alleen de frequentieschattingen, maar zorgde er ook voor dat minder bijwerkingen uit de tekst onthouden werden en dat minder bijwerkingen uit de tekst werden gerapporteerd als feitelijke klacht. De inleiding had als enig effect dat frequenties van de bijwerkingen lager geschat werden.

Conclusie. Informatie over bijwerkingen met een hoger opgegeven frequentie wordt aandachtiger gelezen. Een discussie is wenselijk over de voor- en nadelen van getalsmatige frequentieaanduidingen of eventueel aanduidingen van frequentieintervallen.

Universiteit Utrecht, Instituut Nederlands, Trans 10, 3512 JK Utrecht.
Dr.H.Pander Maat, neerlandicus.
Universiteit Twente, afd. Toegepaste Taalkunde, Enschede.
R.Klaassen, assistent in opleiding.
Correspondentie-adres: dr.H.Pander Maat.

inleiding van de bijsluiters met algemene informatie over het verschijnsel bijwerking kan daarom wenselijk zijn.

Een tweede probleem in de bijwerkingsinformatie betreft de aanduiding van de frequentie van de bijwerking. Informatie daarover is nodig, niet alleen om de indruk te vermijden dat alle bijwerkingen even veel voorkomen, maar ook om de zelfdiagnose te vergemakkelijken: als iemand weet dat de bijwerking hoofdpijn vaak voorkomt, zal hij de kans dat zijn hoofdpijn een bijwerking is terecht groter achten dan wanneer hij weet dat hoofdpijn slechts zelden voorkomt.

Frequenties van bijwerkingen worden meestal gegeven in de vorm van verbale frequentieaanduidingen zoals 'regelmatig' en 'soms'. Het is bekend dat deze frequentieaanduidingen zeer verschillend geïnterpreteerd worden door medici.^{6,7} Wellicht geldt dat ook voor patiënten.

Ons onderzoek vond plaats in samenwerking met de stichting Health Base, die een bestand van 7000 geneesmiddelenfolders beheert. Deze teksten worden in een aantal Nederlandse apotheken meegegeven aan patiënten (naast de fabrikantenbijsluiters). In het Health Base-bestand wordt een vaste regel gevolgd bij het kiezen van frequentieaanduidingen: voor frequenties < 1% gebruikt men 'zelden', voor frequenties van 1-10% 'soms', en voor frequenties > 10% 'regelmatig'. In een vooronderzoek bleek echter dat patiënten de frequenties hoger schatten dan bedoeld. Zo was het gemiddeld geschatte percentage voor 'zelden' 6,1 (mediaan: 5; SD: 6,7), voor 'soms' 18,4 (15; 14,0) en voor 'regelmatig' 65,5 (70; 22,0). Het is uiteraard niet wenselijk dat patiënten de bijwerkingsfrequenties systematisch hoger schatten dan bedoeld is. Wellicht dienen daarom 'lagere' frequentieaanduidingen te worden gekozen.

Het doel van ons onderzoek was in een veldonderzoek het effect na te gaan van de twee veranderingen in de bijwerkingsinformatie die net gesuggereerd werden: het toevoegen van een algemene inleiding en het gebruiken van lagere frequentieaanduidingen. Het ging hierbij om mogelijke veranderingen in de schattingen door de patiënten van de frequentie van bijwerkingen, in de oordelen over het geneesmiddel, in het onthouden van gelezen bijwerkingen en in het rapporteren van gelezen bijwerkingen als klacht.

METHODE

Tekstversies. In het onderzoek werden drie tekstversies gebruikt. Versie 1 was de originele bijwerkingspassage uit de Health Base-informatiefolder over Diclofenac (werkzaam bestanddeel: diclofenac), die als volgt luidde:

bijwerkingen: Regelmatig: maag/darmklachten. Soms: hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid en slapeloosheid. Een zwarte, teerachtige, zeer onwelriekende ontlasting duidt op bloedverlies uit maag of darm. Staak dan het gebruik en waarschuw de arts.

In versie 2, een versie met lagere frequentieaanduidingen, werd 'regelmatig' vervangen door 'soms', 'soms' door 'zelden' en werd verder aan de mededeling over de

zwarte ontlasting de frequentieaanduiding 'zeer zelden' toegevoegd.

In versie 3 werd aan de originele bijwerkingspassage de volgende inleiding toegevoegd:

bijwerkingen: Naast de gewenste werking kan een geneesmiddel ook bijwerkingen hebben. Dit betekent echter niet dat uw medicijn slecht of onbetrouwbaar is. Ook als er bijwerkingen optreden, behoudt het geneesmiddel zijn werking. Bijwerkingen komen niet altijd en niet bij iedereen voor. De meeste zijn ongevaarlijk en voorbijgaand van aard. Als bijwerkingen u echter te veel last bezorgen, overleg dan met uw arts.

Patiënten en uitvoering van het onderzoek. Drie apotheken die het Health Base-tekstenbestand gebruikten om daaruit bijsluiterteksten aan hun patiënten mee te geven, werkten mee aan het onderzoek. Gedurende 4 weken werden aan alle patiënten die het middel voor het eerst gebruikten, afwisselend verschillende versies van de patiëntenbijsluiters uitgedeeld (naast de bijsluiters afkomstig van de fabrikant, zoals de patiënt gewend was). De patiënten werd door de apothekersassistent gevraagd of men bereid was mee te werken aan een telefonisch onderzoek naar de patiëntenbijsluiters. Uiteindelijk werkten 97 patiënten mee aan het onderzoek. De drie versies werden gelezen door respectievelijk 33, 30 en 34 patiënten. De drie groepen verschilden niet in geslacht, leeftijd of opleidingsniveau. De proefpersonen werden 2 tot 6 dagen na uitgifte van het middel telefonisch geïnterviewd.

RESULTATEN

Oordeel over het geneesmiddel. In het navolgende gedeelte worden de onderzoeksvragen en de resultaten tezamen gerapporteerd. De eerste hypothese was dat patiënten die versie 2 (met lage frequentieaanduidingen) en versie 3 (met inleiding) hadden gelezen, positiever zouden oordelen over het geneesmiddel dan die met de originele versie 1. Op dit punt waren er geen verschillen tussen de verschillende groepen, noch wat betreft de tevredenheid over de werkzaamheid van het middel, noch wat betreft de oordelen over de veiligheid en de kosten-batenverhouding ervan. Versie 1 leidde evenmin tot lagere therapietrouw. Bij de onderzochte patiënten was de therapietrouw toch al nagenoeg 100%.

Het onthouden van bijwerkingen. Een andere vraag was of het gebruik van verschillende versies zou leiden tot verschillen in het onthouden van de genoemde bijwerkingen bij de patiënten. Verwacht werd dat patiënten met versie 1 de genoemde bijwerkingen beter zouden onthouden dan die met versie 2, omdat informatie over bijwerkingen waarvan opgegeven wordt dat de frequentie hoog is waarschijnlijk met meer aandacht worden gelezen. Van de zes genoemde bijwerkingen reproduceerden patiënten met versie 1 er gemiddeld 1,91 correct (SD: 1,10), patiënten met versie 2 daarentegen 0,97 (0,77). Dit verschil was significant ($p < 0,001$; tweezijdige t-toets). Geen van de proefpersonen wist een frequentieaanduiding uit de gelezen tekst te reproduceren. Met andere woorden, frequentieaanduidingen hadden duidelijk ef-

fect op de opslag van bijwerkingen in het geheugen, maar raakten zelf vergeten.

Rapporteren van eigen bijwerkingen. De derde onderzoeksvraag betrof de mate waarin de patiënten die de verschillende versies hadden daadwerkelijk bijwerkingen rapporteerden. Verwacht werd dat patiënten met versie 1 meer bijwerkingen zouden rapporteren dan die met versie 2, doordat het vermelden van een bijwerking met een relatief hoge frequentie eerder zal leiden tot een 'zelfdiagnose' van de betreffende bijwerking.

Van de 97 proefpersonen rapporteerde 20,6% klachten die zij toeschreven aan de diclofenac; 15,4% rapporteerde een of twee van de klachten die in de bijsluitertekst als bijwerking genoemd werden. Bij het toetsen van de hypothese werd uitgegaan van de laatstgenoemde rapportages. Tabel 1 bevat de aantallen patiënten in de verschillende groepen die geen, een of twee bijwerkingen rapporteerden. Het verschil tussen patiënten met versie 1 en 2 was significant ($p < 0,05$; eenzijdige toets van Mann en Whitney). Dit verschil werd niet gevonden voor het totale aantal gerapporteerde bijwerkingen (dat wil zeggen inclusief de bijwerkingen die niet in de bijsluitertekst stonden). Hogere frequentieaanduidingen leidden dus niet tot een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen 'in het algemeen', maar beïnvloedden alleen de rapportage van bijwerkingen uit de bijsluitertekst.

Interpretatie door patiënten van frequentieaanduidingen. Ten slotte waren wij geïnteresseerd in de interpretaties van de gelezen frequentieaanduidingen. Ten eerste waren die nodig om te controleren of de manipulatie van de aanduidingen inderdaad tot lagere frequentieschattingen leidde. Daarnaast wilden wij weten of de in versie 3 toegevoegde inleiding effect had op de interpretatie van de aanduidingen. De patiënten werd daarom aan het eind van het interview gevraagd om interpretaties van de frequentieaanduidingen die in hun tekstversie voorkwamen. Patiënten met versie 1 en 3 schatten zodoende de frequentie van 'regelmatig' ten aanzien van maag- en darmklachten en van 'soms' ten aanzien van hoofdpijn. Patiënten met versie 2 schatten de frequentie van 'soms' voor maag- en darmklachten, 'zelden' voor hoofdpijn en 'zeer zelden' voor zwarte ontlasting. De schattingen staan in tabel 2.

TABEL 1. Aantallen klachten genoemd als bijwerking door 97 patiënten die diclofenac kregen voorgeschreven, maar die een verschillende versie van de bijsluitertekst meekregen*

aantal gerapporteerde bijwerkingen	aantal patiënten met		
	versie 1 (n = 33)	versie 2 (n = 30)	versie 3 (n = 34)
0	25	28	29
1	7	2	5
2	1	0	0

*Versie 1 was de oorspronkelijk bijsluitertekst; in versie 2 waren de frequentieaanduidingen van de bijwerkingen 'verlaagd': 'regelmatig' werd vervangen door 'soms', 'soms' door 'zelden' en aan de mededeling over zwarte ontlasting werd 'zeer zelden' toegevoegd. Versie 3 was gelijk aan versie 1, maar voorzien van een korte inleiding over het begrip bijwerking.

TABEL 2. Interpretaties door 97 patiënten van frequentieaanduidingen in 3 versies van een bijsluitertekst van diclofenac

bijsluitertekst met frequentieaanduiding	frequentie-interpretatie door patiënten: mediane frequentie; gemiddelde (SD)
<i>versie 1 (n = 33)*</i>	
maagdarmklachten ('regelmatig')	50; 43,3 (20,3)
hoofdpijn ('soms')	22,5; 24,7 (15,8)
<i>versie 2 (n = 30)†</i>	
maagdarmklachten ('soms')	20; 23,6 (16,5)
hoofdpijn ('zelden')	10; 12,2 (11,9)
zwarte ontlasting ('zeer zelden')	5; 5,8 (6,6)
<i>versie 3 (n = 34)‡</i>	
maagdarmklachten ('regelmatig')	40; 34,2 (18,9)
hoofdpijn ('soms')	10; 14,9 (11,5)

*Versie 1 was de oorspronkelijk bijsluitertekst.
†In versie 2 waren de frequentieaanduidingen van de bijwerkingen 'verlaagd': 'regelmatig' werd vervangen door 'soms', 'soms' door 'zelden' en aan de mededeling over zwarte ontlasting werd 'zeer zelden' toegevoegd.
‡Versie 3 was gelijk aan versie 1, maar voorzien van een korte inleiding over het begrip bijwerking.

Het vervangen van de aanduiding 'regelmatig' door 'soms' verlaagde inderdaad de frequentieschattingen van maag- en darmklachten ($p < 0,01$; tweezijdige t-toets), en het vervangen van 'soms' door 'zelden' verminderde de geschatte frequentie van hoofdpijn ($p < 0,01$). Toch lukte het ook met de nieuwe frequentieaanduidingen nog niet om de bedoelde frequenties over te brengen: 'zelden' werd geschat op ongeveer 10%, en niet onder die 10%, zoals beoogd; 'zeer zelden' kwam zeker niet onder de 1%.

De schatting voor 'regelmatig' in versie 3 (de tekst met inleiding) was lager dan die in versie 1 ($p < 0,05$) en dat gold ook voor de schatting voor 'soms' ($p < 0,01$).

BESCHOUWING

De belangrijkste resultaten van dit onderzoek zijn:

– Patiënten associeerden de frequentieaanduidingen in bijwerkingsinformatie met hogere frequenties dan bedoeld is. Het terugbrengen van de geschatte frequenties onder de 10% bleek moeilijk, terwijl het reduceren tot onder de 1% vrijwel onmogelijk was. Daarnaast waren de individuele verschillen in de interpretatie van frequentieaanduidingen bijzonder groot.

– Het toevoegen van een inleiding met algemene informatie over bijwerkingen aan een bijsluitertekst verlaagde de frequentieschattingen. De inleiding had geen effect op oordelen over het middel, op het onthouden van bijwerkingen en op het rapporteren daarvan.

– Het verlagen van frequentieaanduidingen in een passage over bijwerkingen in een bijsluitertekst verminderde het aantal onthouden bijwerkingen en het aantal gerapporteerde bijwerkingen. Het had in ons onderzoek geen invloed op oordelen over de veiligheid en de effectiviteit van diclofenac.

Het eerstgenoemde resultaat komt overeen met dat

van eerdere onderzoeken naar de interpretaties van frequentieaanduidingen onder medici. Gezien de vaagheid die inherent is aan verbale frequentieaanduidingen, valt wellicht de mogelijkheid van getalsmatige aanduidingen te overwegen. Ook wanneer men zich beperkt tot frequentie-intervallen (bijvoorbeeld 'bij 10 tot 40% van de patiënten doet zich bijwerking X voor'), levert dit een grotere precisie op dan met verbale middelen bereikt wordt. Natuurlijk stellen dergelijke aanduidingen hoge eisen aan de betrouwbaarheid van de gegevens omtrent bijwerkingsfrequenties. Wanneer die eisen onhaalbaar zijn, zou dat echter ook het gebruik van verbale frequentieaanduidingen onmogelijk moeten maken: zonder een bepaalde getalsmatige norm is het kiezen van frequentieaanduidingen zoals 'soms' en 'regelmatig' onmogelijk. Hoe dan ook, verdere discussie over de voor- en nadelen van verbale en getalsmatige kansinformatie is wenselijk.

Wat het toevoegen van een inleiding betreft, gaf dit onderzoek geen duidelijkheid over de effecten van de inleiding. Dat toevoeging daarvan de frequentieschattingen verlaagde, moet waarschijnlijk worden verklaard doordat interpretaties van frequentieaanduidingen afhankelijk zijn van de verwachtingen die lezers hebben ten aanzien van de 'normale' frequentie van een bepaalde gebeurtenis, welk verschijnsel in de cognitieve psychologie bekend staat als het 'base rate effect'.⁸ Aangezien de inleiding deze verwachtingen bijstelt, veranderen ook de interpretaties.

Wat het 'verlagen' van de frequentieaanduidingen betreft: lagere frequentieaanduidingen zorgden ervoor dat bijwerkingen minder goed onthouden werden, terwijl de frequentieaanduidingen zelf niet onthouden werden. Deze resultaten suggereren dat informatie over bijwerkingen met hogere frequentieaanduidingen meer aandacht krijgt tijdens het lezen, wat leidt tot beter onthouden van die bijwerkingen.

Eerdere onderzoeken lieten zien dat het toevoegen van informatie over bijwerkingen invloed heeft op het aantal bijwerkingen dat gerapporteerd wordt.¹⁻⁵ Het opmerkelijke resultaat van dit onderzoek was dat een vrij subtiele verandering in de formulering van bijwerkingsinformatie een soortgelijk effect kan hebben. Waarschijnlijk moet ook dit effect verklaard worden uit het beter onthouden van frequentere bijwerkingen, waarbij twee scenario's denkbaar zijn. De eerste mogelijkheid is dat bij het beter onthouden van een bijwerking uit de tekst de kans groter wordt dat een klacht, ervaren na het gebruik, als bijwerking wordt gezien. De tweede mogelijkheid is dat het beter onthouden van de bijwerking ervoor zorgt dat patiënten alerter zijn op de betreffende klachten en deze daardoor eerder waarnemen. De resultaten van dit onderzoek maakten geen keuze tussen beide verklaringen mogelijk, omdat alleen gevraagd werd naar klachten die werden toegeschreven aan het geneesmiddelgebruik en niet naar andere klachten.

Wij danken D.P.Bruring en H.Woolschrijn, apothekers, stichting Health Base, en aan M.A.J.van Unnik, apotheker in Breda, C.E.Dijksterhuis, apotheker in Kampen, en T.Schalekamp, apotheker in Utrecht.

ABSTRACT

Patients' interpretation of information on side effects in a package insert and the effect on side effects reported.

Objective. To determine whether changes in the side effects frequency information in a patient information leaflet affects the interpretation of the frequency, the recall of this information and the number of side effects reported.

Design. Randomized controlled trial.

Setting. A field experiment was carried out in which three versions of a package insert concerning diclofenac were randomized and tested in 33, 30 and 34 patients respectively. Version 1 contained the original side effects information. In version 2 the frequency descriptors were manipulated (lowered, e.g. 'sometimes' was replaced by 'seldom'). This was because a preliminary investigation had shown that patients make higher assessments of side effect frequencies than the leaflet writers want to convey. In version 3 an introduction was added with general information on side effects.

Results. The frequency assessments differed enormously between subjects. Especially the lower frequencies were virtually impossible to convey by means of words. The lower-ranking frequency descriptors did not only result in lower frequency assessments, but also led to lower recall score for side effects mentioned in the text and to a smaller number of side effects actually reported by patients. The only effect of the introduction was to lower the frequency assessments for the side effects following the introductory paragraph.

Conclusions. Side effects with high assessed frequencies were read with more attention. The advantages and disadvantages of numerical frequency statements need to be discussed.

LITERATUUR

- 1 Haecht CHM van, Stichele RH vander, Backer G de, Bogaert MG. Impact of patient package inserts on patients' satisfaction, adverse drug reaction and risks perception: the case of NSAIDs for post-traumatic pain relief. *Patient Education and Counselling* 1991;17: 205-15.
- 2 Haecht CHM van, Stichele RH vander, Bogaert MG. Package inserts for antihypertensive drugs: use by the patients and impact on adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:551-4.
- 3 Morris LA, Kanouse DE. Informing patients about drug side effects. *J Behav Med* 1982;5:363-73.
- 4 Gelmers HJ. Invloed bijsluiters op ongewenste bijwerkingen. De keerzijde van informatie. *Med Contact* 1983;38:607-8.
- 5 Myers M, Cairns J, Singer J. The consent form as a possible cause of side effects. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:250-3.
- 6 Toogood JH. What do we mean by 'usually'? [letter]. *Lancet* 1980;i:1094.
- 7 Eekhof JAH, Mol SSL, Pielage JC. Is doorgaans vaker dan dikwijls; of hoe vaak is soms? *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:41-2.
- 8 Wallsten TS, Fillenbaum S, Cox JA. Base rate effects on the interpretation of probability and frequency expressions. *Journal of Memory and Language* 1986;25:571-87.

Anvaard op 4 augustus 1995