

EEN GEÏNTEGREERDE KIJK OP KWALITEITSMETING VAN MULTIMODALE THERAPIE IN DE ONCOLOGISCHE ZORG

Er zijn grote ontwikkelingen gaande binnen de oncologische zorg. Kankerzorg is een steeds complexere medische discipline met een grote hoeveelheid aan specialisten en paramedici die betrokken zijn in het zorgproces.

Daarnaast hebben de opkomst van immunotherapie en doelgerichte therapie een ware revolutie teweeggebracht in de oncologie. Doelgerichte therapie blokkeert de groei en deling van kankercellen doordat ze de werking tegengaan van specifieke moleculen die de kankercellen nodig hebben voor hun groei en overleving. Immunotherapie verandert het eigen afweersysteem zodat het beter in staat is om kankercellen te doden. Deze nieuwe behandelmethodes hebben de overlevingskansen van veel oncologische patiënten sterk verbeterd; de groep patiënten die kanker heeft overleefd groeit enorm.

Ten slotte neemt personalised medicine ofwel ‘therapie op maat’ een steeds belangrijke plaats in binnen de oncologie. Hierbij wordt de meest succesvolle behandeling voor een individuele patiënt bepaald op basis van specifieke karakteristieken van de patiënt of tumor, zoals bepaalde mutaties van een tumor.

Al deze ontwikkelingen zorgen voor een nieuwe kijk op kwaliteitsmeting van oncologische zorg. Dit proefschrift beschrijft hoe kwaliteitsmeting kan worden verricht in dit nieuwe tijdperk.

Deel 1. Kwaliteitsmeting in multidisciplinaire kankerzorg

Al enkele jaren wordt het belang van professionele kwaliteitsmeting van de oncologische zorg in de vorm van clinical auditing in Nederland onderstreept. Clinical auditing heeft als doel het zorgproces en de uitkomsten van de zorg inzichtelijk te maken en continue te verbeteren. In 2009 is de Dutch Surgical Colorectal Audit (DSCA) opgericht om de kwaliteit van de darmkankerchirurgie inzichtelijk te maken. De DSCA bleek een krachtig kwaliteitsinstrument waarbij er binnen enkele jaren aanzienlijke verbeteringen zijn opgetreden in het zorgproces en in de uitkomsten van darmkanker patiënten. In navolging op het succes van de DSCA zijn er veel soortgelijke kwaliteitsregistraties opgericht, gefaciliteerd door de Dutch Institute for Clinical Auditing (DICA).

Clinical auditing werd jarenlang vooral gebruikt in de chirurgische oncologie. Echter, multimodale therapie, waarbij naast chirurgie ook andere therapievormen worden gebruikt zoals radiotherapie en chemotherapie, is de afgelopen jaren de hoeksteen geworden in de behandeling van veel tumorsoorten. In tegenstelling tot de grote hoeveelheid internationale literatuur over de kwaliteit en variatie van de chirurgische behandeling van oncologische patiënten, is er over de kwaliteit en variatie van de multimodale therapie betrekkelijk weinig bekend.

Hoofdstuk 2 evalueert de ziekenhuisvariatie in het gebruik van chemotherapie na een operatie voor maagkanker. De multidisciplinaire richtlijn voor maagkanker adviseert perioperatieve chemo(radio)therapie voor alle patiënten met een operabel maagcarcinoom, mits de conditie van de patiënt dit toelaat. Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van gegevens afkomstig uit de Dutch Upper GI Audit (DUCA). De DUCA werd in 2011 opgericht door de Dutch Oesophageal Cancer Group (DOCG) en de Dutch Gastric Cancer Group (DGCG) met als doel het verkrijgen van inzicht in de kwaliteit van zorg van de chirurgische behandeling van slokdarm- en maagkanker en het in gang zetten van verbetertrajecten.

Het onderzoek toont aan dat er een zeer grote spreiding bestaat tussen ziekenhuizen in het gebruik van postoperatieve chemotherapie bij geopereerde maagkanker patiënten die hiervoor in aanmerking komen. Omdat patiënt- en tumorkarakteristieken het gebruik van chemotherapie kunnen beïnvloeden (casemix), is hiervoor gecorrigeerd. In sommige ziekenhuizen was de kans op het krijgen van chemotherapie zeven keer zo groot ten opzichte van het landelijk gemiddelde. Dit onderzoek laat het belang zien van kwaliteitsmeting van niet-chirurgische behandelingen. Omdat de DUCA in opzet een chirurgische audit is, konden eventuele oorzaken die ten grondslag liggen aan deze ziekenhuisvariatie helaas niet verder worden onderzocht. Doordat multimodale therapie een steeds grotere plaats inneemt in de oncologische zorg, kunnen alleen multidisciplinaire, ziekte specifieke audits een complete kijk geven op de kwaliteit van zorg. Gelukkig zijn een aantal chirurgisch georiënteerde kwaliteitsregistraties van DICA uitgebreid tot multidisciplinaire registraties, waarbij ook andere behandelingen, zoals radiotherapie en chemotherapie, worden geregistreerd. Een goed voorbeeld hiervan is de Dutch Lung Cancer Audit, waarbij de verschillende longkankeraudits die elk een andere behandeling registreerde, bij elkaar zijn gevoegd.

Multimodale therapie zorgt daarnaast voor een complexere vorm van kwaliteitsmeting omdat verschillende behandelingen elkaar kunnen beïnvloeden. **Hoofdstuk 2** toont aan dat de kans op het krijgen van chemotherapie drie keer zo klein is voor geopereerde maagkanker patiënten met ernstige postoperatieve complicaties ten opzichte van patiënten zonder ernstige complicaties. Dit onderzoek laat zien dat postoperatieve complicaties niet alleen van invloed zijn op korte termijn uitkomsten, maar ook een negatief effect kunnen hebben op de lange termijn overleving doordat postoperatieve chemotherapie achterwege wordt gelaten. Het is onwaarschijnlijk dat dit geheel ten grondslag ligt aan de kwetsbaarheid van de patiënt. Er is immers gecorrigeerd voor casemix factoren. Waarschijnlijk spelen andere ziekenhuis gerelateerde factoren ook een rol, zoals de expertise van het medische team om een complicatie adequaat op te sporen en te behandelen zodat de conditie van de patiënt goed genoeg is voor chemotherapie. De aanzienlijke ziekenhuisvariatie kan ook een afspiegeling zijn van verschillen in communicatie tussen het chirurgische en oncologische team. Het zou daarom waardevol zijn om zulke discipline overstijgende uitkomsten te bespreken in multidisciplinaire teams met als doel er van te leren en gezamenlijke verbetertrajecten op te stellen.

Deel 2. Kwaliteitsmeting in personalised medicine

Voor een lange tijd was chemotherapie de belangrijkste behandelvorm in het therapeutische arsenaal van medisch oncologen. Het selecteren van patiënten, de behandelingschema's en de toxiciteit die de behandeling teweeg bracht, waren min of meer gelijk voor de verschillende tumorsoorten.

De introductie van immunotherapie met immuun-checkpoint-remmers en doelgerichte therapie hebben hier verandering in gebracht.

De eerste ervaringen met immunotherapie werden opgedaan bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom.

Vijf tot tien jaar geleden was DTIC, een vorm van chemotherapie, de enige beschikbare behandeling voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom. Het melanoom reageerde echter nauwelijks op chemotherapie, waarbij slechts in 5% van de gevallen de groei van de tumor (vaak tijdelijk) tot stilstand kwam. Sinds de opkomst van de nieuwe oncolytics is de overleving van patiënten met een gemetastaseerd melanoom sterk verbeterd. Ipilimumab, een anti-CTLA-4 monoclonale antilichaam, is het eerste immuuntherapeutisch medicijn wat op de markt is gebracht in 2011. De toelating

van BRAF-kinaseremmers vemurafenib en dabrafenib behorend tot de doelgerichte therapie volgde de jaren erna.

Ondanks de positieve overlevingsresultaten, hebben de nieuwe oncolytica ook gezorgd voor nieuwe uitdagingen. De nieuwe geneesmiddelen kunnen ongewone en potentieel ernstige bijwerkingen veroorzaken die expertise vereisen in de herkenning en behandeling hiervan. Verder draagt de opkomst van de dure oncolytica in toenemende mate bij aan de stijging van de zorgkosten. De kosten kunnen oplopen tot wel 60.000 euro per patiënt per jaar. Ook vereist de moleculaire analyse van het melanoom, de indicatiestelling en de sequentie van de verschillende behandeling expertise in de behandeling van het gemetastaseerd melanoom.

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft daarom in 2012 enkele eisen gesteld alvorens de nieuwe geneesmiddelen voor het gemetastaseerde melanoom te vergoeden. De systemische behandeling moest worden gecentraliseerd in veertien gespecialiseerde ziekenhuizen verspreid over Nederland, zogeheten melanoomcentra, waarbij verplicht is gesteld dat elk centrum een minimum van twintig patiënten per jaar behandelt. Daarnaast kregen deze centra de verplichting om informatie van alle melanoompatiënten vast te leggen in een register: the Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR).

Dit register, gefaciliteerd door DICA, is opgezet om het gebruik, de effectiviteit en de kosten van de nieuwe middelen in de dagelijkse praktijk te monitoren en te beoordelen.

In **hoofdstuk 3** wordt de unieke opzet van de DMTR en worden de eerste resultaten beschreven. De DMTR heeft meerdere doelen:

- Clinical auditing: door periodieke online terugkoppeling van de kwaliteitsindicatoren aan de melanoomcentra in vergelijking met de andere melanoomcentra en het landelijk gemiddelde, kan de geleverde zorg in kaart gebracht worden en kunnen verbetercycli worden opgesteld;
- Transparantie van zorg: de kwaliteitsindicatoren kunnen worden gebruikt voor externe verantwoording en keuze informatie voor patiënten;
- Doelmatigheidsonderzoek: de beoordeling van het effect van de nieuwe geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk, inclusief de gezondheidswinst en de kosten die hiermee gepaard gaan;
- Wetenschappelijk onderzoek.

De studie laat zien dat het gelukt is om een nationale dekking te realiseren binnen één jaar. Daarnaast tonen de eerste resultaten aan dat het percentage ernstige bijwerkingen in de dagelijkse praktijk nagenoeg gelijk is aan hetgeen is gerapporteerd in de gerandomiseerde trials. Mogelijkerwijs heeft dit te maken met de centralisatie van de melanoomzorg in de veertien gespecialiseerde centra. Hierdoor kon uitgebreide ervaring worden opgedaan met de nieuwe middelen. Daarnaast kon de opgedane kennis beter worden besproken tussen de centra en konden nieuwe middelen sneller worden geïmplementeerd in de dagelijkse praktijk.

Ten slotte laten de eerste resultaten een significante verbetering van de overleving zien. De mediane overlevingsduur steeg van 10,1 maanden (95% BI 9,1-11,1) in het eerste registratiejaar naar 12,7 maanden (95% BI 11,6-13,7) in het tweede registratiejaar.

Vele studies hebben aangetoond dat trial data niet zomaar te extrapoleren zijn naar de dagelijkse praktijk omdat trials alleen streng geselecteerde patiënten includeren. Het is dus erg waardevol om gegevens uit de klinische praktijk te gebruiken als aanvulling op de kennis afkomstig uit gerandomiseerde onderzoeken. Omdat de nieuwe oncolytica erg duur zijn en potentieel ernstige bijwerkingen kunnen hebben, is een goede selectie van patiënten die voordeel hebben van het medicijn in de dagelijkse praktijk onontbeerlijk. Doordat een kwaliteitsregister zoals de DMTR een grote hoeveelheid data van heterogene patiëntengroepen bevat, is het mogelijk om relevante subgroepen te evalueren.

Hoofdstuk 4 analyseert subgroepen van melanoompatiënten met bepaalde risicofactoren die behandeld zijn met de BRAF-remmer vemurafenib. Deze studie toont aan dat bepaalde risicofactoren een slechte prognose geven, waarbij niet alleen de klinische conditie van de patiënt (de ‘WHO performance status’) een belangrijke rol speelt maar ook een aantal tumorkenmerken, zoals het gehalte van het lactaat dehydrogenase (LDH) in het bloed, het totaal aantal metastasen en het hebben van hersenmetastasen. Deze studie laat verder zien dat de uitkomsten van een behandeling met vemurafenib bij patiënten met een gunstig risicoprofiel vergelijkbaar zijn met de resultaten gebaseerd op de klinische trials. De studie toont echter ook aan dat de mediane algehele overleving meer dan halveert voor patiënten met drie of meer risicofactoren in vergelijking met patiënten zonder risicofactoren (5,1 maanden vs 15,4 maanden). Omdat het ‘real-world’ data betreft, kan deze informatie behulpzaam

zijn voor zowel dokters als patiënten bij het maken van een behandelkeuze. In de toekomst zal ook informatie afkomstig van de patiënt, de zogeheten patiënten gerapporteerde uitkomsten (PROMs) gekoppeld worden aan de klinische informatie. Alleen dan kan een volledig beeld ontstaan van de zorguitkomsten in de dagelijkse praktijk.

De gerandomiseerde onderzoeken van de nieuwe melanoom medicijnen tonen de uitkomsten van één te testen behandeling ten opzichte van een controlebehandeling, meestal de geldende gouden standaard. We weten echter uit de dagelijkse praktijk dat verschillende nieuwe medicijnen vaak opeenvolgend worden voorgeschreven. In **hoofdstuk 5** is onderzocht of melanoompatiënten met een agressieve ziekte baat hebben bij een behandeling met doelgerichte therapie in de vorm van BRAF-remming, al dan niet in combinatie met MEK-remming, voorafgaand aan een behandeling met immunotherapie. De gedachte is dat er door de zeer krachtige antitumor effecten van BRAF- en MEK-remmers snel maar tijdelijk resultaat geboekt kan worden, zodat er meer tijd zou zijn om van de effecten van immunotherapie te kunnen profiteren. Agressieve ziekte wordt in deze studie gedefinieerd als het hebben van een >2 keer verhoogd LDH gehalte. Ook al zijn de aantallen klein, de studie laat zien dat patiënten waarbij het LDH gehalte normaliseert tijdens de behandeling met BRAF-/MEK-remming een goede kans hebben op respons van immunotherapie. Daarnaast blijkt immunotherapie niet heilzaam bij patiënten waarbij het LDH gehalte verhoogd blijft. Ondanks het feit dat klinische trials nodig zijn om het effect van een bepaalde volgorde van behandelingen aan te tonen, kan deze informatie uit de DMTR van aanvullende waarde zijn.

De indicatie voor immunotherapie wordt nu uitgebreid naar andere vormen van kanker, zoals longkanker, nierkanker, hoofd-halstumoren, blaaskanker, Merkelcelcarcinoom en verschillende vormen van lymfomen. Als we de indicatiestelling voor longkanker als voorbeeld nemen, dan gaat het jaarlijks niet meer om een groep van 800 patiënten zoals bij het gemetastaseerd melanoom, maar om een groep van bijna 10.000 geschikte patiënten. Of de DMTR als blauwdruk kan fungeren voor andere registraties valt te bezien. Aan de ene kant hebben de eerste resultaten van de DMTR laten zien dat het zeer waardevolle informatie oplevert ten aanzien van kwaliteitsmeting van melanoomzorg in de dagelijkse praktijk. Echter, omdat de DMTR meerdere

doelen dient, is de registratielast aanzienlijk en de kosten die ermee gepaard gaan relatief hoog. Om een toekomstig register op te zetten, zal er moeten worden gekeken hoe de registratielast zoveel mogelijk kan worden beperkt. Dit kan worden opgelost door meerdere datasets te creëren voor de verschillende doelen: één kleine dataset met de meest belangrijke kwaliteitsdata, zoals casemixfactoren, het type behandeling, morbiditeit en mortaliteit, bestemd voor alle patiënten. Naast deze kern dataset zullen er additionele datasets worden toegevoegd, bestemd voor een kleinere steekproef voor bijvoorbeeld doelmatigheidsonderzoek.

Verder zou extractie van gegevens uit het elektronisch patiëntendossier (EPD) kunnen zorgen voor een sterke vermindering van de registratielast. Projecten zoals 'Registratie aan de Bron' hebben laten zien dat voor sommige DICA registraties alle items rechtstreeks uit het EPD kunnen worden gehaald.

Er moet wel gezegd worden dat de kosten voor de opzet en het onderhoud van een dergelijk kwaliteitsregister zoals de DMTR maar een fractie is van de totale kosten van de nieuwe geneesmiddelen. Het zorginstituut Nederland heeft uitgerekend dat er slechts 1% van de geneesmiddelenkosten per melanoom patiënt nodig zou zijn om de opzet en het onderhoud van de DMTR te kunnen bekostigen. Het is belangrijk dat de overheid, de zorgverzekeraars en de farmacotherapeutische bedrijven met elkaar in discussie gaan over de belangrijke vraag of het wenselijk is om een kleine bijdrage van het totale geneesmiddelenbudget uit te geven aan de kosten van toekomstige kwaliteitsregistraties.

Deel 3: kwaliteitsmeting met behulp van patiëntgerichte uitkomsten

Doordat de overleving van kankerpatiënten stijgt, worden traditionele uitkomstmaten zoals overleving en progressievrije ziekte, niet meer gezien als de enige uitkomsten die er toe doen, maar is het meten van patiënt gerapporteerde uitkomsten (PROMs) tijdens en na de behandeling veel belangrijker geworden. Daarnaast willen steeds meer patiënten in samenspraak met hun arts beslissen over de behandeling ('shared decision making'). Hiervoor is betrouwbare en voor de patiënt relevante uitkomst informatie uit de dagelijkse praktijk essentieel. Ten slotte is het waardevol om informatie op een universele manier vast te leggen zodat het internationaal kan worden vergeleken.

ICHOM is een internationaal consortium voor uitkomstmetingen in de zorg, opgericht in 2012 door de Harvard Business School, de Boston Consulting Group en het Karolinksa Instituut. De missie van ICHOM is om voor de meest belangrijke ziektebeelden standaardsets van patiëntgerichte uitkomsten te definiëren die wereldwijd gebruikt kunnen worden.

Hoofdstuk 6 en hoofdstuk 7 beschrijven het proces en het resultaat van twee werkgroepen die een ICHOM standaard set voor borstkanker en darmkanker hebben ontwikkeld.

De ICHOM sets werden ontwikkeld door een internationale werkgroep waarbij zorgverleners en patiënten samenwerkten. Met behulp van een systematische review van de literatuur en middels een Delphi proces werd er in acht maanden tijd een set met de belangrijkste patiëntgerichte uitkomsten gedefinieerd. De uitkomsten werden gevalideerd middels een patiënten survey en een panel van externe experts.

Beide sets omvatten veertien patiëntgerichte uitkomsten waarvan de meerderheid (70%) patiënt gerapporteerd zijn. De klinische uitkomsten hebben betrekking op de (ziekte vrije) overleving en ernstige complicaties. De patiënt gerapporteerde uitkomsten worden door middel van een aantal gevalideerde PROMS vragenlijsten uitgevraagd en hebben betrekking op de kwaliteit van leven van de patiënt, waarbij domeinen zoals emotioneel en cognitief functioneren worden vastgelegd als mede symptomen zoals pijn, moeheid en lymfoedeem. Ten slotte worden er een aantal casemixfactoren geadviseerd, zoals patiënt- en tumorkarakteristieken en het type behandeling, om een zo eerlijke vergelijking mogelijk te maken.

DICA heeft recentelijk een deel van de borstkanker en de darmkanker ICHOM set geïntegreerd in de DICA audits, te weten de NABON Breast Cancer Audit (NBCA) en de Dutch ColoRectal Audit (DCRA).

Het gebruik van PROMs vragenlijsten voor kwaliteitsmeting staat nog steeds in de kinderschoenen. De PROMs vragenlijsten zijn vaak lange, statische vragenlijsten omdat ze speciaal ontwikkeld zijn voor wetenschappelijk onderzoek. De komende jaren zal er gekeken moeten worden hoe de vragenlijsten kunnen worden ingekort zonder dat ze waarde verliezen. Verder is uit onderzoek gebleken dat het erg belangrijk is om de PROMs uitkomsten niet alleen te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek of clinical auditing, maar ook in de spreekkamer. Als bijvoorbeeld blijkt uit de PROMs vragenlijsten dat een patiënt erg veel pijn heeft of depressieve klachten

aan het ontwikkelen is, kan daar in de spreekkamer gericht naar worden gekeken. Indien nodig kan een patiënt doorverwezen worden naar een andere zorgverlener. Het is daarnaast van belang dat de zorgverleners goed duidelijk maken aan de patiënt wat de meerwaarde is van de PROMs vragenlijsten.

Er zijn enkele kanttekeningen te plaatsen bij de manier waarop ICHOM zijn standaard sets vormgeeft. Het advies van ICHOM is om enkel de uitkomsten te registreren, waardoor er geen inzicht wordt verkregen in de processen die eraan ten grondslag liggen. Met behulp van het meten van zowel uitkomst- als procesindicatoren kan er gericht een verbetertraject worden opgesteld.

Ook worden er geen adviezen gegeven ten aanzien van Patient Reported Experience Measures (PREMs) vragenlijsten. Bij PREMs gaat het om de ervaring en beleving van de patiënt. De resultaten kunnen waardevol zijn om zorg(processen) te verbeteren. Uit de patiënten survey van de borst- en darmkankerset van ICHOM bleek dat 20% van de deelnemers vond dat er PREMs vragenlijsten toegevoegd moesten worden. Het meest waardevolle model is wellicht een hybride model waarbij zowel de belangrijkste procesindicatoren (klinisch en PREMs) als ook de belangrijke patiëntgerichte uitkomsten (klinisch en PROMs) worden vastgelegd.