

Appendix B

NEDERLANDSE SAMENVATTING

ACHTERGRONDEN BIJ DIT PROEFSCHRIFT

Chronische myeloïde leukemie (CML) is een bloedkanker die zijn oorsprong vindt in het beenmerg. Kenmerkend is de aanwezigheid van het Philadelphia chromosoom, een afwijkend chromosoom 22 dat het resultaat is van een translocatie (plaatsverwisseling) tussen een deel van chromosoom 9 (ABL gen) en 22 (BCR gen, *zie ook figuur 1 op pagina 10*). Bij deze verwisseling ontstaan het BCR-ABL gen, wat een zeer actief tyrosine kinase eiwit produceert. Dit eiwit stimuleert een toegenomen deling van bloedcellen, die vervolgens uitrijpen. Zo neemt vooral het aantal witte bloedcellen toe, maar blijven deze wel normaal functioneren. Dit verklaart ook waarom CML-patiënten, vergeleken met bijvoorbeeld patiënten met een acute vorm van leukemie, betrekkelijk weinig klachten kunnen ervaren. Door dit asymptomatisch beloop wordt deze ziekte dan ook vaak bij toeval gevonden, bijvoorbeeld bij routine bloedonderzoek. CML is een zeldzame kankersoort en per jaar worden ruwweg 175 nieuwe patiënten in Nederland gediagnosticeerd, waarvan ongeveer 160 in een chronische fase (CML-CP).

Lange tijd was CML een ziekte met een lage levensverwachting en werden patiënten behandeld met chemotherapie of beenmergtransplantatie. De resultaten van de behandelingen waren niet zo goed als ze nu zijn en de gemiddelde overleving was 3-5 jaar. In 2001 werd de eerste remmer van het tyrosine kinase eiwit, de tyrosine kinase inhibitor (TKI) imatinib, geïntroduceerd met als gevolg dat de vooruitzichten van CML-patiënten sterk zijn verbeterd met een 10-jaars overleving van 83%. Inmiddels worden er vijf verschillende TKI's gebruikt in de dagelijkse praktijk en wordt een zesde verwacht. Nog steeds kan CML niet genezen worden, TKI's kunnen de ziekte echter wel effectief en voor langere tijd onderdrukken, waardoor veel patiënten een vrijwel normale levensverwachting hebben. Zodoende is deze vorm van kanker inmiddels bijna te beschouwen als een chronische aandoening. Bij een deel van de patiënten die langere tijd behandeld worden met TKI's en waarbij de ziekte goed geremd wordt, kan er overwogen worden te stoppen met TKI-behandeling (medicatievrije remissie).

Het is belangrijk dat het ziekteproces goed gecontroleerd wordt via moleculaire monitoring: het kwantificeren van het BCR-ABL transcript in het bloed met een PCR-test. Zo kan op tijd worden bijgestuurd wanneer de ziekte onvoldoende onderdrukt wordt, bijvoorbeeld door ontwikkeling van TKI-ongevoeligheid. De richtlijnen met aanbevelingen over de frequentie van monitoring en definities van de behandeluitkomsten zijn vaak wel bekend bij artsen, maar worden als moeilijk vindbaar, complex en tijdrovend gezien. Dit leidt ertoe dat artsen zich onvoldoende houden aan de richtlijnen. Deze suboptimale richtlijnadherentie is geassocieerd met slechtere behandeluitkomsten. Bovendien slaan patiënten die adequaat gemonitord worden minder vaak een TKI-dosering over. Het correct innemen van het aantal voorgeschreven doses TKI, oftewel de therapietrouw van patiënten, is naast adequate monitoring de andere belangrijke voorwaarde voor een goede behandeling.

De slechtere behandeluitkomsten, die patiënten ervaren wanneer de richtlijnadherentie en/of therapietrouw suboptimaal is, leiden tot een toename van resistentie en ziekteprogressie, wat vervolgens ook leidt tot een stijging van gezondheidszorggebruik en zorgkosten. Juist in de huidige

tijd, waarin we steeds meer ziekten beter kunnen behandelen, is aandacht voor de alsmaar groeiende zorgkosten van belang en verandering van het huidige systeem een noodzaak. Immers, met een wereldwijde toename in vóórkomen van chronische aandoeningen en een vergrijzende populatie zullen zorgkosten exponentieel blijven stijgen.

Daarnaast wordt zorgverandering ook aangedreven door de toenemende autonomie van patiënten, waarbij zij de regie nemen in het eigen zorgproces. Om dit weloverwogen te kunnen doen, dienen patiënten hierin ondersteund te worden en te worden uitgerust met de juiste kennis en handvatten, toegespitst op de eigen situatie. De verandering van zorg vereist innovatieve strategieën, waarbij de wensen en behoeften van de individuele patiënt over zijn/haar gezondheid centraal staan.

SAMENVATTING VAN DIT PROEFSCHRIFT

In dit proefschrift hebben we allereerst de uitdagingen en verbeterpunten in de huidige zorg voor CML-patiënten in kaart gebracht. Vervolgens richtten we ons op het ontwikkelen van strategieën ter verbetering van de zorg voor CML-patiënten, op een wijze waarbij de patiënt centraal staat.

DEEL I - WAT ZIJN DE UITDAGINGEN IN DE HUIDIGE CML ZORG?

Het grote overlevingsvoordeel van het gebruik van TKI's door patiënten met CML is uitgebreid onderzocht in verscheidene klinische studies. De vertaling van de resultaten uit deze studies naar de dagelijkse praktijk wordt beperkt door de strikte selectiecriteria die in klinische trials worden gehanteerd, waardoor zij niet één op één toepasbaar hoeven te zijn op de patiënt in de spreekkamer. Met name oudere patiënten zijn doorgaans ondervertegenwoordigd in de klinische trials, op basis van leeftijd, maar ook door comorbiditeit en andere medicatie. Om de toepassing en effecten van TKI-behandeling in de gehele landelijke CML-populatie te onderzoeken zijn zogenoemde real-world data nodig. In **hoofdstuk 2 en 3** hebben wij dit onderzocht en daarbij gebruik gemaakt van data uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR).

In **hoofdstuk 2** hebben we de overleving onderzocht van CML-patiënten in Nederland, gediagnosticeerd in het TKI-tijdperk (2001-2018). We hebben de vijf-jaar relatieve overleving (d.w.z. overleving gecorrigeerd voor de normale levensverwachting op basis van leeftijd en geslacht) bepaald op het moment van diagnose en voor elk jaar dat vervolgens overleefd is, tot 10 jaar na diagnose (oftewel de vijf-jaar conditionele relatieve overleving). De vijf-jaar relatieve overleving bij diagnose was 87% en de vijf-jaar conditionele relatieve overleving, 5 jaar na diagnose, was 95%. Opvallend was het verschil in vijf-jaar relatieve overleving voor patiënten in de leeftijdsgroep 18-59 en de groep 60 jaar en ouder; namelijk 96% versus 80%, respectievelijk. Daaruit kan geconcludeerd worden dat CML-patiënten die, op het moment van diagnose, 60 jaar of ouder zijn, oversterfte ervaren.

Om beter inzicht te krijgen in de behandeling en overleving van oudere CML-patiënten, hebben we in **hoofdstuk 3** de trends in behandeling en de impact daarvan op de overleving van CML-patiënten van 70 jaar en ouder onderzocht, onderverdeeld in groepen van 70-74 jaar, 75-79 jaar, 80-84 jaar en 85 jaar en ouder. Hieruit bleek dat het gebruik van behandelingen tegen CML (ongeacht de soort) toenam over de tijd onder alle leeftijdsgroepen. Ook de relatieve overleving is sinds de introductie van TKI's aanzienlijk verbeterd in alle leeftijdsgroepen. Echter, de verbetering in relatieve overleving onder patiënten van 75 jaar en ouder bleef achter, vergeleken met de leeftijdsgroep 70-74 jaar. Dit was zowel in de periode net voor als meteen na introductie van TKI's (1989-2000 en 2001-2008). De toename in relatieve overleving bij 75-plussers was het duidelijkst tussen de periode 2001-2008 en de periode 2009-2017. Dit duidt erop dat patiënten van 75 jaar en ouder mogelijk niet onmiddellijk hebben geprofiteerd van de vooruitgang in CML zorg.

De in hoofdstuk 2 en 3 gebruikte database bevatte geen gedetailleerde informatie over bijwerkingen, dosis verlagingen van TKI's, behandeluitkomsten, monitoring van de behandeling of onderbouwing van behandelkeuzes, waardoor we alleen maar kunnen speculeren over de oorzaak. De verklaring kan meerledig zijn waarbij zowel arts- als patiënt gerelateerde factoren een rol kunnen spelen, zoals terughoudendheid bij de arts om TKI's voor te schrijven bij oudere, kwetsbare, patiënten met meerdere comorbiditeiten en medicijnen, bijwerkingen, of een wens vanuit de patiënt om niet behandeld te worden.

In **hoofdstuk 4** hebben we eveneens gebruik gemaakt van real-world data uit de Nederlandse populatie om de toepassing van (inter)nationale CML-richtlijnen in de praktijk te onderzoeken. Zoals eerder genoemd zijn de aanbevelingen in richtlijnen voornamelijk gebaseerd op resultaten van grote klinische studies en is de studiepopulatie niet direct vergelijkbaar met de patiëntpopulatie in de dagelijkse klinische praktijk. Wij hebben daarom onderzocht wat de adherentie is aan 7 kwaliteitsindicatoren, die in een expertpanel zijn vastgesteld en zijn gebaseerd op de belangrijkste aanbevelingen in de Europese CML richtlijn. Eén indicator omvatte het proces van diagnose, één de behandeling en vijf indicatoren hadden betrekking op de monitoring van behandeling. Uit de resultaten blijkt dat in 83% respectievelijk 78% van de gevallen de diagnose en behandeling volgens de kwaliteitsindicator is verlopen. Monitoring daarentegen is veel minder volgens de kwaliteitsindicatoren uitgevoerd: het percentage monitoring tijdens het 1e jaar na start behandeling varieerde tussen 21% en 27% en voor het 2e en 3e jaar was dit respectievelijk 58% en 62%. De voornaamste oorzaak van het niet volgen van de richtlijn was dat de monitoring niet binnen het gewenste tijdvak plaatsvond. Dit zou erop kunnen wijzen dat de tijdsmomenten zoals aanbevolen in de richtlijn moeilijk uitvoerbaar zijn in de dagelijkse klinische praktijk. Men moet immers afspraken voor bloedafname en een consult inplannen, vervolgens moeten de resultaten van het onderzoek afgewacht worden en daarna moet de patiënt geïnformeerd worden en behandeld worden op grond van de monitoringsresultaten. Dit laatste moet ook in samenspraak met de patiënt gebeuren. Een andere opvallende bevinding was dat de leeftijd van de groep patiënten die aan vier of meer kwaliteitsindicatoren voldeed significant lager was dan die van patiënten die aan geen of maar een enkele kwaliteitsindicator voldeden. Informatie

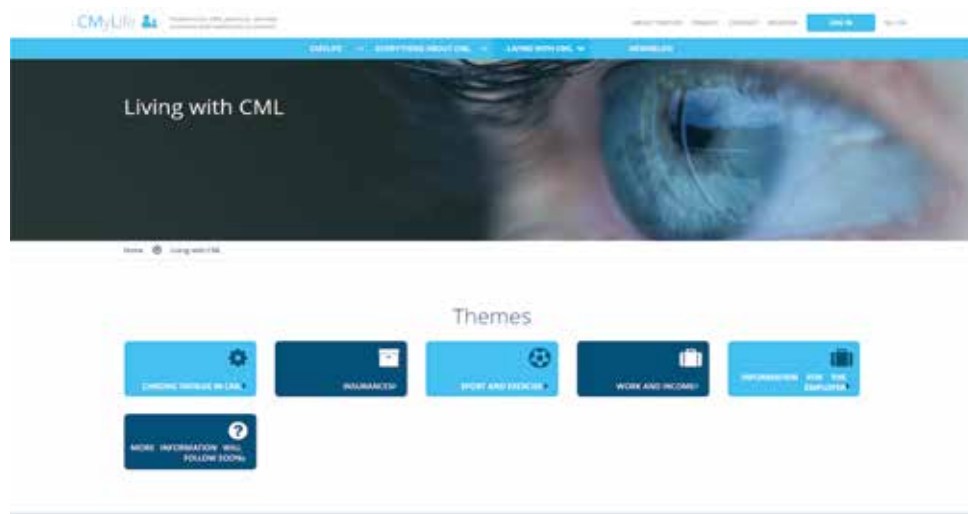
over de oorzaak hiervoor konden we niet uit onze database halen. Echter, ook hier kan het zo zijn dat artsen weloverwogen van de richtlijn zijn afgeweken in een subpopulatie van patiënten met een hogere leeftijd, in combinatie met meer comorbiditeiten. Deze factoren kunnen immers meer van invloed zijn op de levensverwachting dan de CML zelf. Deze klinische dilemma's komen onvoldoende aan bod in de huidige richtlijnen.

DEEL II – STRATEGIEËN VOOR PATIËNTGERICHTE ZORG

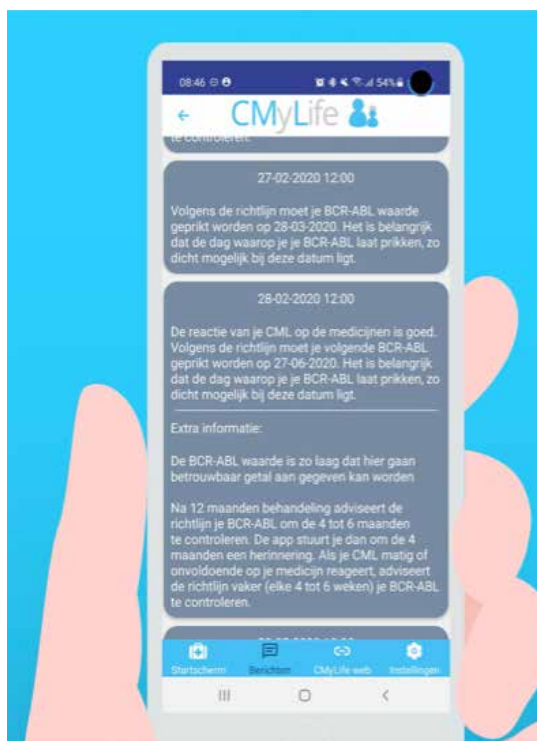
Omdat het ontwikkelen van innovaties en nieuwe strategieën voor het tot stand brengen van patiëntgerichte zorg geld kost, hebben we eerst de ruimte voor investeringen bepaald, alvorens een innovatie te ontwikkelen. Dit hebben we in **hoofdstuk 5** gedaan door te onderzoeken wat het aan winst in euro's en kwaliteit van leven (quality-adjusted life years (QALYs)) oplevert wanneer zowel adherentie door artsen aan richtlijnen als therapietrouw door patiënten worden verbeterd. Hieruit bleek dat er aanzienlijk bespaard kan worden op zorgkosten. Zo kan per patiënt, voor elk procent verbetering in richtlijnadherentie door artsen of in medicatietrouw door patiënten, respectievelijk €272 en €666 worden bespaard over een periode van 25 jaar. Wanneer therapietrouw tot 100% verbeterd zou worden, dan kan er ongeveer €2,8 miljoen en 16,5 QALY bespaard worden per jaarlijks cohort van (160) nieuwe CML-CP patiënten, in dezelfde periode. Voor richtlijnadherentie door professionals is de winst in het geval van perfecte adherentie €1,2 miljoen en 6,1 QALY.

Naast de economische kant hebben we ook gekeken naar de tekortkomingen in informatievoorziening en informatiebegrip in de huidige zorg voor patiënten met kanker. Dit hebben we gedaan met een uiteenzetting van de meest recente literatuur over dit onderwerp in **hoofdstuk 6**. Vervolgens hebben we een aantal (digitale) interventies gericht op het verbeteren van de informatievoorziening bij kankerpatiënten besproken. Het internet vervult een steeds grotere rol als informatiebron en in de VS wordt het internet vaker als bron van informatie geraadpleegd dan de zorgprofessional. Desondanks worden door patiënten nog steeds tekortkomingen in de informatievoorziening gerapporteerd. Dit heeft negatieve gevolgen, zoals een negatievere ziekteperceptie en minder tevredenheid over de zorg. Een adequate informatievoorziening daarentegen lijkt positieve effecten te hebben, zoals verbeteringen in psychologisch welzijn, kwaliteit van leven, therapietrouw en betrokkenheid in het maken van zorgkeuzes. Opvallend is dat er een variëteit aan digitale interventies bestaat gericht op het vervullen van de informatiebehoeften van patiënten met kanker. Echter, de effectiviteit ervan is niet aangetoond in klinische, gerandomiseerde, studies. In kwalitatieve studies is echter door patiënten zelf wel een toegevoegde waarde van digitale interventies gerapporteerd. Mogelijke verklaringen hiervoor luiden: een mismatch in leesbaarheid van informatie en het leesniveau van de patiënt, het gebrek aan onderzoek naar informatiebehoeften in specifieke patiëntgroepen zoals ouderen of patiënten met een laag sociaaleconomische status, of dat de eindpunten gehanteerd in klinische studies niet de goede eindpunten zijn.

Vervolgens zijn we begonnen met de ontwikkeling van een digitale innovatie voor CML-patiënten. Zoals besproken vormen de behoeften en wensen van de patiënt de kern van patiëntgerichte zorg, zo ook in de ontwikkeling van patiëntgerichte innovaties. **Hoofdstuk 7** beschrijft stapsgewijs het ontwikkelproces vanaf het startpunt, de CML-patiënt, tot de uiteindelijke totstandkoming van het CMylife platform (www.cmylife.nl). De behoeften die het meest door CML-patiënten werden gerapporteerd waren: 1) meer inzicht verkrijgen in de eigen ziekte; 2) meer inzicht verkrijgen in en begrip van de ervaren symptomen; 3) verbeteringen in de organisatie van de levering van zorg. Deze behoeften vormden de basis van het proces waarin verschillende rondes van ontwikkelen, testen, aanpassen en opnieuw testen op basis van feedback van patiënten en zorgprofessionals (o.a. hematologen, apothekers, moleculair biologen) werden doorlopen. Het uiteindelijke resultaat is het digitale en patiëntgerichte CMylife platform. CMylife bevat meerdere functies en onderdelen, allemaal gericht op het vervullen van de eerdergenoemde behoeften en wensen. Zo kan er inzicht in het ziekteproces worden verkregen door een informatieve website (*Figuur 1*), een persoonlijk online dossier waarin patiënten hun BCR-ABL waarden en symptomen kunnen loggen en een richtlijnnapp die deze BCR-ABL waarden op begrijpelijke wijze vertaalt naar wat de richtlijn over de uitslag op dat moment zegt (*Figuur 2*). Het bijhouden van de ervaren symptomen en de symptoom-specifieke informatieve pagina's op de website kunnen inzicht in de bijwerkingen en ziektelast geven. De organisatie van CML zorg is veranderd met opties van e-consulten, thuislevering van medicatie en het dichtbij huis afnemen van bloed voor moleculaire monitoring. Patiënten bepalen zelf waar zij behoefte aan hebben en van welke opties zij gebruik willen maken. Het overkoepelende geheel van het digitale zorgplatform is uniek. Andere digitale innovaties zijn vaak beperkt tot één enkel onderdeel zoals een website of app voor op de telefoon. Daarnaast worden patiënten vaak pas na de ontwikkeling van een platform betrokken in plaats van tijdens de ontwikkelingsfase.



Figuur 1. Screenshot van de website.



Figuur 2. Voorbeeld van meldingen van de richtlijnapp.

De resultaten van **hoofdstuk 6 en 7** worden verbonden in **hoofdstuk 8**, waarin wij hebben onderzocht hoe CML-patiënten, vóór het gebruik van CMylife, de informatievoorziening beoordeelden en hoe vervolgens de informatieve CMylife website is gebruikt gedurende de eerste drie jaar. De globale informatievoorziening werd door patiënten suboptimaal beoordeeld en er werd een middelmatige tevredenheid gerapporteerd. Volgens patiënten ontbrak het met name aan informatie over het effect van ziekte en behandeling op aspecten van het dagelijks leven, sociaal leven en seksualiteit, en psychologische ondersteuning. Ook gaf een kwart van de patiënten aan geen informatie ontvangen te hebben over de positieve en negatieve effecten van TKI's. Gebruikersdata van de website toonden een actief gebruik waarbij over de jaren heen telkens nieuwe accounts aangemaakt werden. Verder zagen we dat de pagina's over medicatie en bijwerkingen het meest bezocht werden. Pagina's over het leven met CML en ondersteuning buiten het ziekenhuis werden minder frequent bezocht. Mogelijk waren deze pagina's te lastig te vinden of is er een mismatch in het informatieaanbod en de behoefte van patiënten. Opvallend was namelijk dat maar een derde van de patiënten aan gaf te weten waar bruikbare gezondheidsinformatie online te vinden was. Daarnaast waren een leeftijd boven de 65 jaar, lager opleidingsniveau en langere tijd sinds diagnose geassocieerd met meer behoefte aan extra informatie.

In **hoofdstuk 9** hebben we de effectiviteit van CMylife onderzocht op informatievoorziening, patient empowerment, therapietrouw, moleculaire monitoring, richtlijnadherentie en kwaliteit van leven. Al bij de nulmeting, vóór het gebruik van CMylife, werd een hoge mate van medicatietrouw gerapporteerd, die veel hoger was dan in de literatuur beschreven en wat verdere verbetering bemoeilijkte. Na gebruik van CMylife rapporteerden patiënten meer last te hebben ervaren van symptomen, maar de impact op het dagelijks leven ervan was verminderd. Dit suggereert dat het actief bijhouden en registreren patiënten bewuster kan maken van de ervaren symptomen, maar dat men beter in staat is om met die symptomen om te gaan. Patient empowerment verbeterde na gebruik van CMylife, echter was het verschil niet significant. Het vertrouwen en de kennis om gezondheidsinformatie online te kunnen vinden verbeterde daarentegen significant. Wanneer patiënten zelf werd gevraagd de effectiviteit van CMylife te beoordelen, gaf bijna de helft van de patiënten aan meer gemotiveerd te zijn om therapietrouw te zijn en een derde was na gebruik beter op de hoogte van het belang van therapietrouw. Ook gaven patiënten aan meer inzicht in hun BCR-ABL/moleculaire waarden en ziektebeloop te hebben verkregen door gebruik van de richtlijnapp.

De uitvoering van dit onderzoek viel samen met de COVID-19 pandemie waarbij een groot gedeelte van de reguliere zorg afgeschaald en uitgesteld werd. Hierdoor was het effect van CMylife op verbeterde moleculaire monitoring niet goed te vergelijken met de niet-digitale standaard zorg. Anderzijds is de pandemie een enorme stimulans geweest voor de ontwikkeling en toepassing van digitale zorginnovaties in het algemeen. Voor CMylife vertaalde dit zich met name in een toename in gebruikersaantallen, aangezien het platform al voor de pandemie uitgerold en actief was, klaar voor gebruik. De zorg voor patiënten die gebruik maakten van CMylife kon dan ook gewoon doorgaan en heeft niet geleden onder de pandemie.

Daarnaast hebben wij het CMylife platform kunnen gebruiken om patiënten te werven en te includeren in ons onderzoek naar COVID-19 bij CML-patiënten (**hoofdstuk 10**). Wij onderzochten of patiënten met CML een hogere kans hebben op besmetting met het coronavirus en of zij bij besmetting ernstiger ziek zouden worden dan mensen zonder CML. Hierbij werden CML-patiënten, indien van toepassing, vergeleken met hun volwassen huisgenoot/partner. Uit de eerste analyse (na de 1e golf, 26 mei 2020) vonden we geen verhoogde kans op het krijgen van COVID-19 bij CML-patiënten. Bij slechts één patiënt (0,7% van alle deelnemende patiënten) werd het coronavirus aangetoond en was een ziekenhuisopname noodzakelijk (zonder intensive care opname). Dit aantal ligt in de lijn met de 0.3% aangetoonde besmettingen in de Nederlandse bevolking die het RIVM in dezelfde periode rapporteerde. Naast deze geruststellende bevinding illustreert dit hoofdstuk ook de unieke mogelijkheid die CMylife weet te bieden om patiënten digitaal te kunnen werven voor studiedeelname, ten tijde van (sociale) isolatie. Op deze manier hebben wij meer dan 150 patiënten binnen 2 weken kunnen includeren. Bovendien bood het platform de mogelijkheid om, via de nieuwsbrief en nieuwsberichten op de website, patiënten vlot van betrouwbare informatie te voorzien en ook de resultaten van ons onderzoek met hen te kunnen delen. Dit is een relevante

meerwaarde van het platform, aangezien bijna de helft van de patiënten had aangegeven zich matig tot veel zorgen te maken over COVID-19.

Dit proefschrift wordt afgesloten door met **hoofdstuk 11**, waarin de belangrijkste resultaten van dit proefschrift uiteengezet worden in het kader van de beschikbare literatuur. Ook worden de implicaties van onze resultaten voor de toekomst besproken en doen we meerdere aanbevelingen voor toekomstige onderzoekers en beleidsmakers.

Met het oog op een duurzame gezondheidszorg in de toekomst, moge het duidelijk zijn dat het niet de vraag is óf maar h^oe we de zorg gaan transformeren. Deze thesis beschrijft de verbeterpunten in de huidige medisch-specialistische oncologische zorg, illustreert het belang van transformatie en voorziet in een model van zorgtransformatie met als voorbeeld CML, een maligniteit die in chronische fase inmiddels vrijwel als een chronische ziekte beschouwd kan worden. Het representeert een relatief kleine groep patiënten, maar het concept van CMylife is breder toepasbaar dan CML alleen en wordt op het moment uitgebreid naar andere (hematologische) maligniteiten. Per ziektebeeld wordt teruggeslagen naar de kern, die gevormd wordt door de patiënt en diens behoeften, en de specifieke ziekte-kenmerken.

Een innovatie als CMylife is nooit definitief afgerond en blijft het onderwerp van een dynamisch evaluatieproces om patiëntgerichtheid in de toekomst te blijven waarborgen. Het is immers zo dat behoeften veranderen in de loop der tijd, zeker met nieuwe therapieën in ontwikkeling. CMylife en eHealth in algemene zin bieden veel mogelijkheden en kansen tot zorgtransformatie, maar er is ook nog zeker ruimte voor verbetering. Met name strategieën voor implementatie, evaluatie, financiering en het verder verbeteren van de patiëntgerichtheid zijn nodig.

Binnen de oncologie is CML altijd al een modelvoorbeeld van medische innovatie geweest: de eerste maligniteit met een verklarende chromosomale afwijking en later het eerste ziektebeeld met de mogelijkheid van doelgerichte therapieën. Deze thesis beschrijft een zorgtransformatie waarmee CML opnieuw een voorbeeld stelt op het gebied van oncologische innovatie.

From CML to CMylife: a lifelong journey.