

Bijlage E

Deelrapportage voor hemato-oncologische
aandoeningen

**Cijfers over de oncologische zorg in Nederland;
een globale verkenning van de verdeling en variatie van de oncologische
zorg tussen verschillende type ziekenhuizen in Nederland.**

Hemato-oncologische aandoeningen

- **Hodgkin lymfoom**
- **Diffuus grootcellig B-cellymfoom**
- **AML**

BIJLAGE BEHOREND BIJ HET SIGNALERINGSRAPPORT
KWALITEIT VAN KANKERZORG IN NEDERLAND
VOORTGANG EN BLIK OP DE TOEKOMST



OPGESTELD IN OPDRACHT VAN
DE WERKGROEP 'KWALITEIT VAN KANKERZORG'
VAN DE SIGNALERINGSKOMMISSIE KANKER VAN KWF KANKERBESTRIJDING

Bijlage E

Deelrapportage voor hemato-oncologische aandoeningen

Tumorspecifieke begeleidingsgroep hemato-oncologische aandoeningen

Coördinator: Prof. dr. N. Blijlevens, internist-hematoloog, Radboudumc, Nijmegen

Onderzoeker: Dr. O. Visser, senior adviseur Registratie & Onderzoek, IKNL, Utrecht

Experts: Dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog, AMC, Amsterdam

Dr. J. Zijlstra, internist-hematoloog, VUmc, Amsterdam

Prof. dr. H. van Krieken, patholoog, Radboudumc, Nijmegen

Inhoudsopgave

1	Inleiding en vraagstelling	6
1.1	Vraagstelling	6
2	Methoden	7
2.1	Informatiebronnen/gebruikte gegevens NKR	7
2.2	Overige informatiebronnen	7
2.3	Indeling ziekenhuizen	7
2.4	Uitvoering	7
2.5	Patiëntselectie	7
2.6	Indeling ziekenhuizen	8
2.7	WHO-indeling	9
2.8	Behandeling	9
2.9	Overleving	10
3	Resultaten	11
3.1	Algemeen	11
3.2	Epidemiologie	11
3.3	Hodgkin lymfoom	15
3.4	Diffuus grootcellig B-cel lymfoom	17
3.5	Acute myeloïde leukemie	17
4	Samenvattende discussie	21
5	Conclusies	23
6	Aanbevelingen	24
	Bijlagen	
B1	Naam van de bijlage	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd. Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.

1 Inleiding en vraagstelling

In 2010 heeft KWF Kankerbestrijding het signaleringsrapport Kwaliteit van kankerzorg in Nederland van de Signaleringscommissie Kanker (SCK) uitgebracht. Onderdeel van dit rapport was een veldonderzoek waarin voor vier veelvoorkomende tumorsoorten de verdeling van de oncologische zorg over de verschillende typen ziekenhuizen in Nederland, met verschillende infrastructurele kenmerken is beschreven. Het betrof een eerste exploratie van verschillen in de verdeling van de oncologische zorg naar type ziekenhuis in Nederland op basis van gegevens van Prismant en de Nederlandse Kankerregistratie (NKR).

In 2012 is de verantwoordelijke SCK-werkgroep Kwaliteit van kankerzorg een vervolgstudie gestart. Onderdeel van deze vervolgstudie was een veldonderzoek voor een nieuwe selectie van tumoren. De selectie van deze tumorsoorten is gemaakt aan de hand van een aantal criteria. Het betreft tumorsoorten waar volgens de SCK-werkgroep in meer of mindere mate voor geldt dat: 1) er weinig bekend is in de literatuur over variatie in kwaliteit van zorg tussen ziekenhuizen of zorgverleners; 2) er geen of weinig initiatieven voor kwaliteitsverbetering ondernomen zijn; 3) er nauwelijks centralisatie heeft plaatsgevonden; 4) er verwacht mag worden dat er kwaliteitsverbetering te realiseren is.

Op basis van deze criteria zijn de volgende vormen van kanker geselecteerd:

- Schildklierkanker
- Weke delen sarcomen
- Hematologische maligniteiten:
 - Hodgkin lymfoom
 - Diffuus grootcellig B-cellymfoom
 - AML
- Prostaatcancer

De analyses zijn uitgevoerd voor de periode 2006-2011.

Voor elke tumorsoort is een aparte deelrapportage opgesteld. Deze deelrapportage betreft de resultaten voor hematologische maligniteiten.

1.1 Vraagstelling

Het doel van de inventarisatie is te komen tot meer inzicht in verdeling en variatie van oncologische zorg tussen verschillende typen ziekenhuizen in Nederland voor minder voorkomende vormen van kanker.

De onderzoeksvragen hierbij waren:

- 1 Hoe is de oncologische zorg verdeeld tussen ziekenhuizen met verschillende infrastructurele kenmerken?
- 2 Zijn er tussen verschillende typen ziekenhuizen verschillen wat betreft type patiënten (leeftijd, geslacht, stadium of type maligniteit)?
- 3 Zijn er tussen verschillende typen ziekenhuizen verschillen wat betreft de behandeling (bijv. gebruik van specifieke behandelingen), rekening houdend met type maligniteit en leeftijdsgroep?
- 4 Zijn er verschillen in de verdeling van oncologische zorg tussen regio's?
- 5 Zijn er verschillen in uitkomst van oncologische zorg tussen ziekenhuizen (van diagnose en behandeling) en regio's?
- 6 Welke veranderingen in verwijs patronen zijn er opgetreden in de afgelopen jaren (per type kanker)?

2 Methoden

2.1 Informatiebronnen/gebruikte gegevens NKR

Voor de studie werd gebruik gemaakt van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) van Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). De NKR (uitgevoerd door IKNL en IKZ) beschikt over data op patiënt- en ziekenhuisniveau met betrekking tot primaire diagnose (histologie en stadiering) en initiële behandeling. Deze data worden handmatig en op uniforme wijze verzameld door daartoe opgeleide registratiemedewerkers in alle ziekenhuizen. Aangezien voor deze studie alleen reeds in de NKR beschikbare gegevens gebruikt zijn, was de keuze van indicatoren beperkt. Voor de hematologische maligniteiten worden hierin duidelijke beperkingen vastgesteld gezien door de beperkte item -set.

2.2 Overige informatiebronnen

IKNL en HOVON (stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) werken intensief samen om meer inzicht te verkrijgen in de diagnostiek en (sequentiële) behandeling van hematologische maligniteiten in Nederland. Hiertoe is de PHAROS-registratie (Population based HAematological Registry for Observational Studies), opgezet die sinds 2008 in 3 regio's in Nederland in meer detail dan de Nederlandse kankerregistratie, gegevens verzamelt over hematologische maligniteiten. Ook is er binnen Pharos aandacht voor de doelmatigheid van de zorg. De eerste voorlopige resultaten van PHAROS zijn in bewerking, meer resultaten worden in de komende jaren verwacht. Helaas konden voor dit hoofdstuk de resultaten van deze PHAROS analyse nog niet worden gebruikt. In het noorden van Nederland maken zorgprofessionals van 8 instellingen gebruik van HemoBase®. HemoBase® is een multidisciplinair elektronisch patiëntendossier (EPD) voor de hemato-oncologische patiëntenzorg. In HemoBase® worden specifieke data t.b.v. het verbeteren van de kwaliteit van de zorg en het verhogen van de patiëntveiligheid verzameld. Helaas konden voor dit hoofdstuk de resultaten van HemoBase® niet worden gebruikt.

2.3 Indeling ziekenhuizen

Indeling naar type ziekenhuis heeft plaatsgevonden op basis van de expert panels en gegevens van de websites van ziekenhuis alvorens de analyses werden uitgevoerd.

2.4 Uitvoering

Het onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de SCK-werkgroep Kwaliteit van kankerzorg. Voor elk van de te bestuderen tumoren is een tumorspecifieke begeleidingsgroep ingesteld bestaande uit een aantal klinici en een onderzoeker vanuit IKNL. De coördinator van de tumorspecifieke begeleidingsgroep was ook lid van de SCK-werkgroep en koppelt de resultaten terug naar de hematologische achterban (HOVON en de Nederlandse Vereniging voor Hematologie). Voor een optimale interpretatie van de verkregen gegevens vond frequent overleg plaats tussen de onderzoekers van IKNL en de klinici in de tumorspecifieke begeleidingsgroepen.

2.5 Patiëntselectie

Voor de analyse werden de geanonimiseerde gegevens van alle patiënten in Nederland gebruikt bij wie tussen 2006 en 2011 de diagnose kanker werd vastgesteld voor de volgende hematologische maligniteiten, te weten:

- Hodgkin lymfoom
- Diffuus grootcellig B-cellymfoom
- Acute Myeloïde Leukemie

Om toch inzicht in variatie van zorg te verkrijgen met de beperkte dataset van het NKR en rekening houdend met aantallen patiënten, is gekozen voor bovengenoemde maligniteiten omdat de toepassing van radiotherapie bekeken kan worden voor het Hodgkin lymfoom, de toepassing van immunotherapie voor het diffuus grootcellig B-cellymfoom en het effect van type ziekenhuis en HOVON echelonnering voor de

acute myeloïde leukemie. Voor overzichten op ziekenhuisniveau voor waar betreft volume zijn de ziekenhuizen in de IKZ-regio uitgesloten omdat de gegevens over het jaar 2011 niet compleet waren.

De volgende patiënten werden bij de bovengenoemde hematologische maligniteiten geselecteerd:

- Patiënten van 18 jaar en ouder

De volgende patiënten werden bij de bovengenoemde hematologische maligniteiten voor analyse uitgesloten:

- Patiënten woonachtig in het buitenland bij diagnose
- Patiënten van wie de gegevensregistratie (nog) niet compleet was

2.6 Indeling ziekenhuizen

De ziekenhuizen zijn ingedeeld volgens de volgende ziekenhuis karakteristieken of een combinatie daarvan:

- Zijnde een academisch ziekenhuis (inclusief het Antoni van Leeuwenhoek)
- op basis van het aantal nieuwe eerstelijnspatiënten per jaar per diagnose
- Naar regio van de radiotherapie-instelling

Sinds 2008 hanteert HOVON een indeling van Nederlandse ziekenhuizen in 'echelons' met als doel het optimaliseren van het verrichten van patiëntgebonden studies. Het streven is om iedere patiënt die in aanmerking komt voor behandeling deze behandeling in studieverband uit te voeren. De HOVON studies zijn gedreven door onderzoeksvragen vanuit de dagelijkse praktijk (research-driven trials). Er gelden algemene criteria voor een ziekenhuis plus per trial vast te stellen criteria. De ziekenhuis specifieke criteria worden vertegenwoordigd door de echelonnering.

Er worden 4 niveaus onderscheiden (A t/m D), waarbij de meest complexe en intensieve zorg (bijvoorbeeld een allogene stamceltransplantatie) wordt geleverd op niveau A en de minst complexe of minst intensieve zorg op niveau D. Op deze wijze is een uniek netwerk van expertise gevormd met bijna een 100% landelijke dekking van universitaire medische centra en regionale ziekenhuizen. Een monitoring van het echelonsniveau van de aangesloten ziekenhuizen heeft in 2012 voor het eerst plaatsgevonden. Analyse op ziekenhuis indeling in echelons was vanuit de gegevens van de NKR mogelijk voor AML. Bij de beoordeling van het type dan wel volume van een ziekenhuis werd uitgegaan van het ziekenhuis van eerste diagnose en niet van het ziekenhuis waar de behandeling is gegeven.

Indien patiënten (terecht) worden doorverwezen kan dit immers gezien worden als een kwaliteitskenmerk van het verwijzend ziekenhuis. Voor het bepalen van het gemiddelde jaarvolume werd de gehele periode genomen. Voor fusieziekenhuizen werd 2010 als ijk jaar gehanteerd. Indien de fusie in 2010 of eerder had plaatsgevonden werden de ziekenhuizen als één ziekenhuis geanalyseerd.

Bij analyses met betrekking tot een specifieke behandeling werd uitgegaan van het ziekenhuis van behandeling.

2.7 WHO-indeling

De groep hematologische maligniteiten betreft een groot aantal verschillende soorten kanker. De classificatie van deze maligniteiten heeft de afgelopen decennia nogal wat veranderingen ondergaan. In de kankerregistratie wordt zoveel mogelijk de classificatie gebruikt die wordt gehanteerd door de WHO (WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition, 2008). De volgende myeloïde maligniteiten worden onderscheiden:

- Acute myeloïde leukemie
- Myelodysplastisch syndroom
- Myeloproliferatieve aandoeningen
- Myelodysplastisch/myeloproliferatieve aandoeningen

Voor een deel van de lymfatische maligniteiten wordt in de klinische praktijk de term 'non-Hodgkin lymfoom' (NHL) gebruikt. De verhouding tussen de in dit hoofdstuk gehanteerde termen en de WHO-Classificatie staat in onderstaande tabel.

Tabel 2.1

<i>WHO-Classificatie</i>	<i>Gehanteerde term</i>
Hodgkin lymfoom	Hodgkin lymfoom (HL)
Precursor lymfatische maligniteiten	Acute lymfatische leukemie (ALL)
Mature B-cel maligniteiten	Chronische lymfatische leukemie/ kleincellig lymfocytair lymfoom (CLL) Non-Hodgkin lymfoom, waaronder (o.a.): <ul style="list-style-type: none">- Folliculair lymfoom- Diffuus grootcellig B-cellymfoom Multipel myeloom
Mature T- en NK--cel maligniteiten	Non-Hodgkin lymfoom

2.8 Behandeling

De stichting HOVON en de NVH houden zich bezig met het verbeteren en bevorderen van behandelmethoden voor volwassenen met een hematologische kwaadaardigheid. Werkgroepleden van HOVON en NVH stellen ook richtlijnen op voor de diagnostiek en behandeling van hematologische ziekten inclusief maligniteiten. In het algemeen hangt de behandeling onder andere af van de volgende factoren:

- Het type maligniteit
- Het stadium van de ziekte
- De prognostische score (ongunstige factoren)
- De leeftijd van de patiënt
- De algehele conditie van de patiënt
- Of het centraal zenuwstelsel is aangedaan

Indien het een lymfoomziekte betreft:

- De locatie van een aangedane lymfeklier
- Het aantal aangedane lymfeklieren
- Of er ziekte is buiten de lymfeklieren

Gezien de complexiteit van diagnostische entiteiten en behandelingen is het niet mogelijk de oncologische richtlijnen in het kort samen te vatten. Zie hiervoor www.hovon.nl.

In de NKR is slechts een beperkt aantal gegevens over de behandeling beschikbaar en die betreft steeds alleen de eerstelijnsbehandeling. Van elke behandeling is bekend in welk ziekenhuis die heeft plaatsgevonden. In principe worden de volgende behandelingen geregistreerd: chemotherapie, radiotherapie, doelgerichte therapie en stamceltransplantatie en indien van toepassing chirurgie. Combinatiebehandelingen worden ook geregistreerd. Met bedekking tot chemotherapie geldt dat niet is geregistreerd welk type kuur, oncolyticum of schema er gegeven is, noch het aantal kuren of welke dosis het betreft. In de analyse van de eerstelijnsbehandeling van het diffuus grootcellig B-cellymfoom is echter de volgende aanname gedaan dat combinatie van doelgerichte therapie met chemotherapie R-CHOP betreft.

2.9 Overleving

De follow-up van vitale status van alle patiënten werd verkregen via een koppeling met de Gemeentelijke Basisadministratie (GBA).

3 Resultaten

3.1 Algemeen

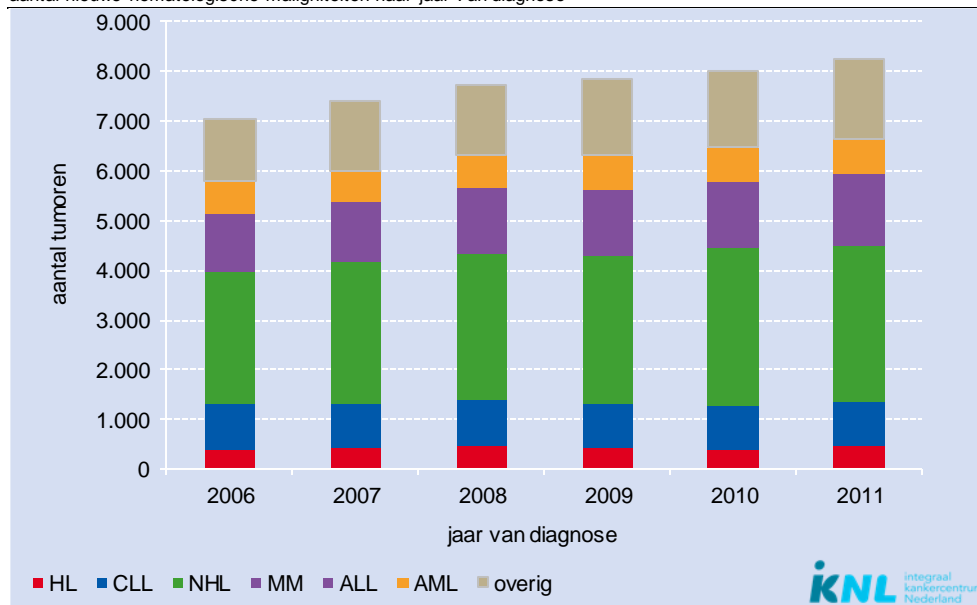
De diagnose van een hematologische maligniteit vergt altijd een cytomorfologische en bijna altijd een histopathologische bevestiging. Bij hematologische maligniteiten wordt er bijna altijd pathologisch onderzoek gedaan (histologie en/of cytologie), in combinatie met immunofenotypering en/of cytogenetisch onderzoek en in toenemende mate met moleculairbiologische analyses. Uiteraard wordt aanvullend röntgenologisch onderzoek verricht ter vaststelling van het stadium (CT en MRI) en in toenemende mate ook PET scintigrafie.

Gezien de enorme variëteit van diagnoses en potentieel diverse klinische therapeutische consequenties wordt de diagnose van een hematologische maligniteit bij voorkeur gesteld door een hematoloog na zo nodig overleg met een patholoog. Vaak vindt ook nog consultering van een regionaal pathologenpanel met ervaring in de classificatie van hematologische maligniteiten plaats. In de kankerregistratie zijn geen landelijke gegevens beschikbaar betreffende het percentage maligniteiten dat is voorgelegd aan een panel, of het percentage waarbij immunofenotypering, cytogenetisch onderzoek of moleculairbiologische diagnostiek is verricht. Wel worden alle uitslagen door de registratiemedewerkers meegenomen bij de uiteindelijke classificatie van de maligniteit in de kankerregistratie.

3.2 Epidemiologie

De hematologische maligniteiten vormen ongeveer 8% van alle maligne tumoren die jaarlijks in Nederland worden gediagnosticeerd. Tussen 2006 en 2011 steeg het aantal nieuwe patiënten van 7.000 naar 8.200.

Grafiek 3.1 aantal nieuwe hematologische maligniteiten naar jaar van diagnose

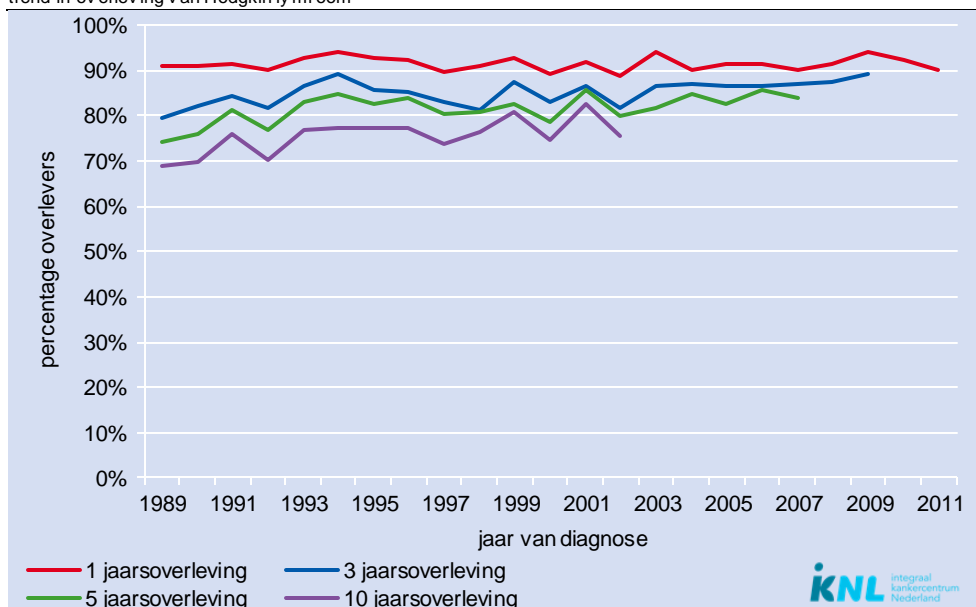


Ongeveer 57% van alle patiënten is man, 43% is vrouw. Hematologische maligniteiten komen op alle leeftijden voor, maar de grootste groep patiënten is tussen de 60 en 75 jaar oud (38%). 31% van de patiënten is bij diagnose 75 jaar of ouder. Eveneens 31% is jonger dan 60 jaar. Het aandeel van kinderen tot 15 jaar is 2,5%. De leeftijdsverdeling verschilt echter sterk per diagnose. Zo komt acute lymfatische leukemie het meest voor bij kinderen, het Hodgkin lymfoom tussen 15 en 30 jaar, 'hairy cell' leukemie tussen 45 en 60 jaar en chronische myelomonocytaire leukemie bij 75-plussers.

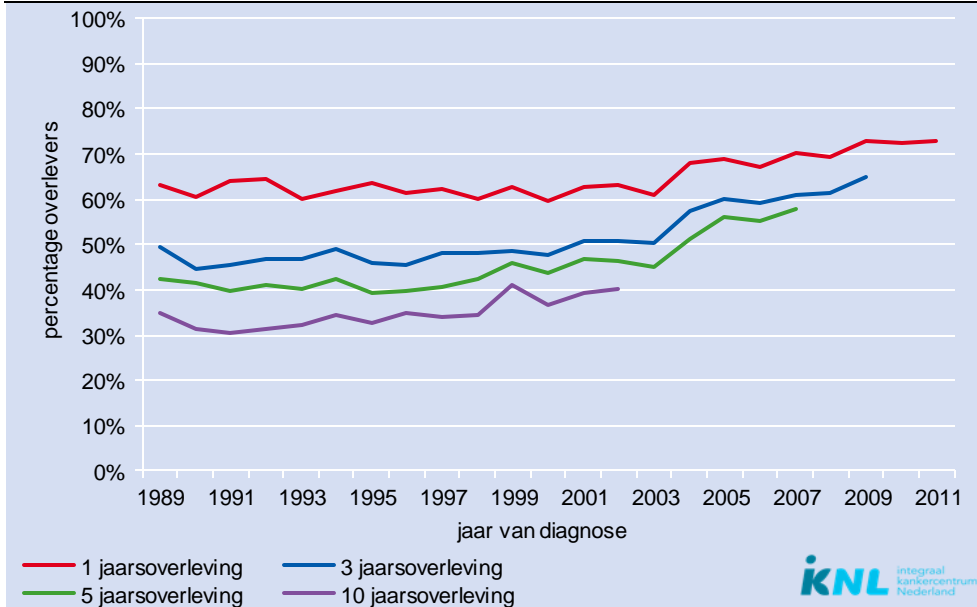
De mature B-cel maligniteiten vormen verreweg de grootste groep binnen de hemato-oncologische diagnoses en daarvan komt NHL het meeste voor, gevolgd door MM en CLL. De meest voorkomende vormen van NHL zijn het diffuus grootcellig B-cellymfoom en het folliculair lymfoom.

De grafieken 3.2 tot en met 3.8 tonen het beloop van de overlevingskansen één, drie, vijf en tien jaar na de diagnose in de afgelopen decennia van de belangrijkste diagnosegroepen. Bij de meeste maligniteiten is er sprake van een duidelijke stijging van de overlevingskansen. Het meest opvallend is de stijging bij chronische myeloïde leukemie (CML). Daar staat tegenover dat de verbetering bij acute myeloïde leukemie en Hodgkin lymfoom beperkt is. De verbeteringen hangen grotendeels samen met het al dan niet beschikbaar komen van nieuwe behandelingsmodaliteiten, de zogeheten doelgerichte therapie of targeted therapy. Deze doelgerichte therapie bij CML betreft de tyrosine-kinase remmers die conform de HOVON richtlijn momenteel de eerste keus van behandeling zijn.

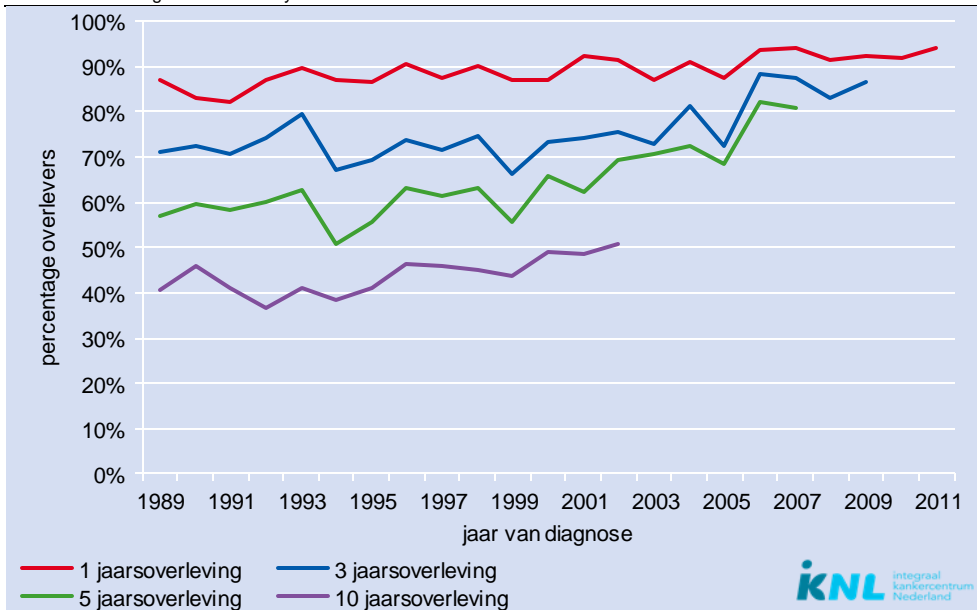
Grafiek 3.2 trend in overleving van Hodgkin lymfoom



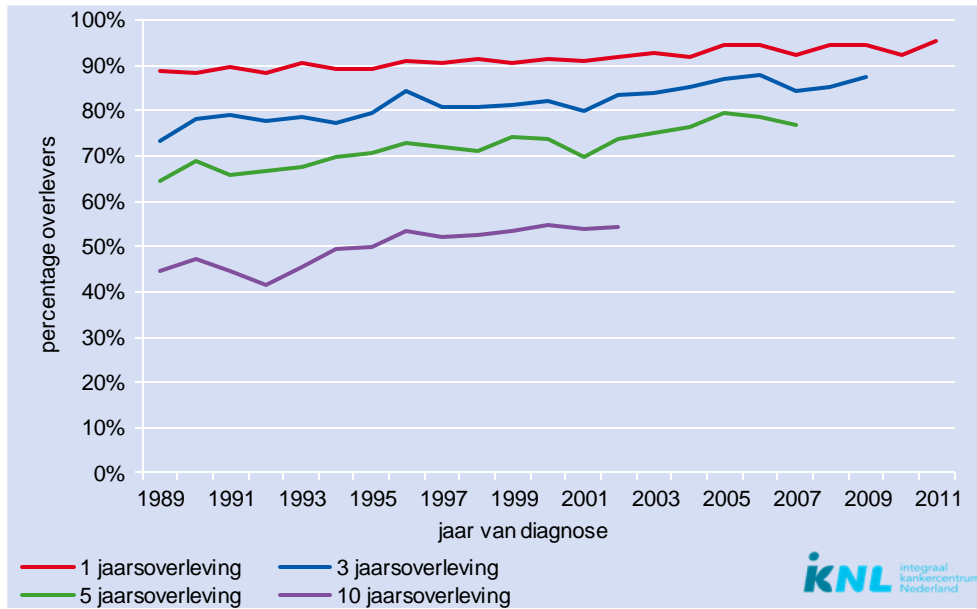
Grafiek 3.3 trend in overleving van diffuus grootcellig B-cel lymfoom



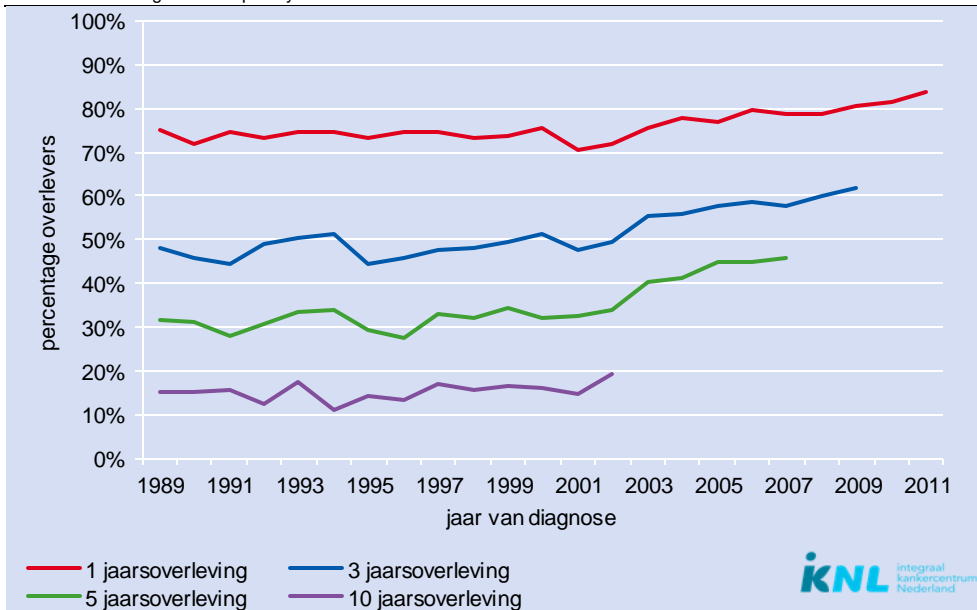
Grafiek 3.4 trend in overleving van folliculair lymfoom



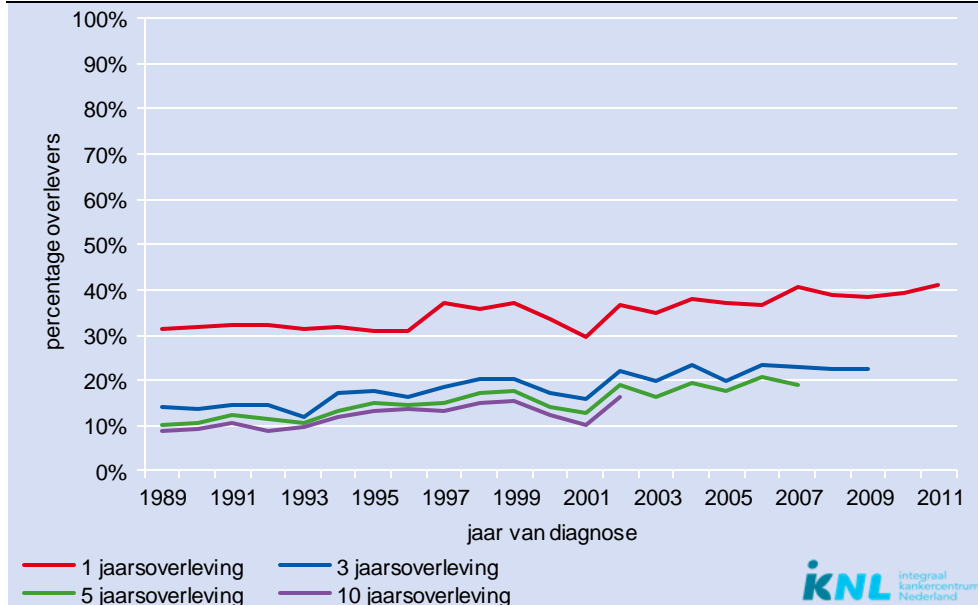
Grafiek 3.5 trend in overleving van chronische lymfatische leukemie



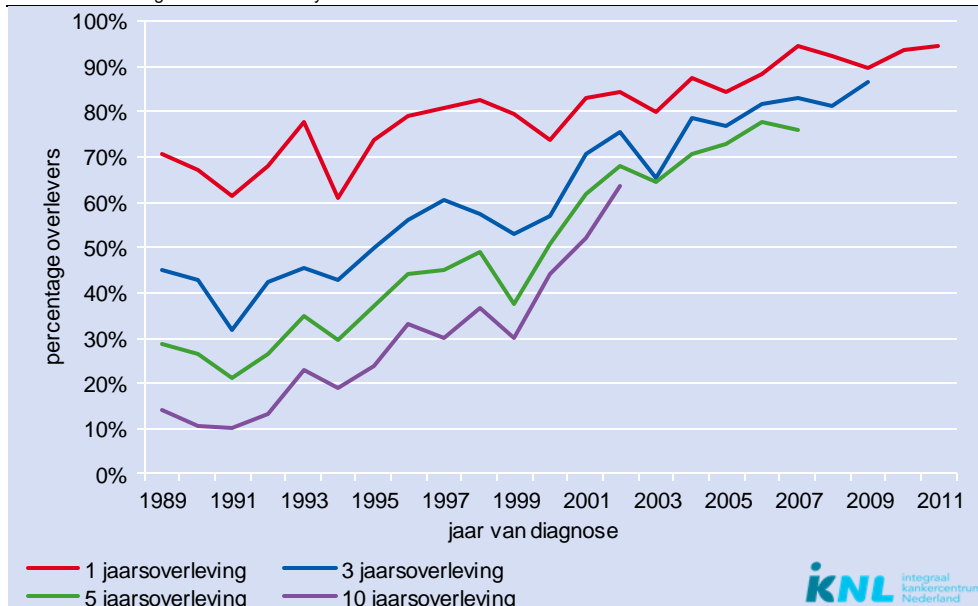
Grafiek 3.6 trend in overleving van multipel myeloom



Grafiek 3.7 trend in overleving van acute myeloïde leukemie



Grafiek 3.8 trend in overleving van chronische myeloïde leukemie



3.3 Hodgkin lymfoom

Het lymfoom (lymfeklierkanker) is een ziekte waarbij kwaadaardige lymfocyten in het lymfestelsel worden gevormd. De lymfomen worden in twee hoofdcategorieën verdeeld: Het Hodgkin lymfoom en het non-Hodgkin lymfoom. Karakteristiek voor het Hodgkin lymfoom zijn de Reed-Sternberg (RS) cellen die bij microscopisch onderzoek van een lymfeklierbiopt worden waargenomen. De Reed-Sternberg cel is een lymfoïde cel en in de meeste gevallen een (sterk abnormale) B-lymfocyt. Er zijn verschillende typen Hodgkin-lymfoom. De 2 belangrijkste groepen zijn het klassieke Hodgkin-lymfoom en het zogenaamde nodulair lymfocytenrijk Hodgkin lymfoom. De grootste groep betreft

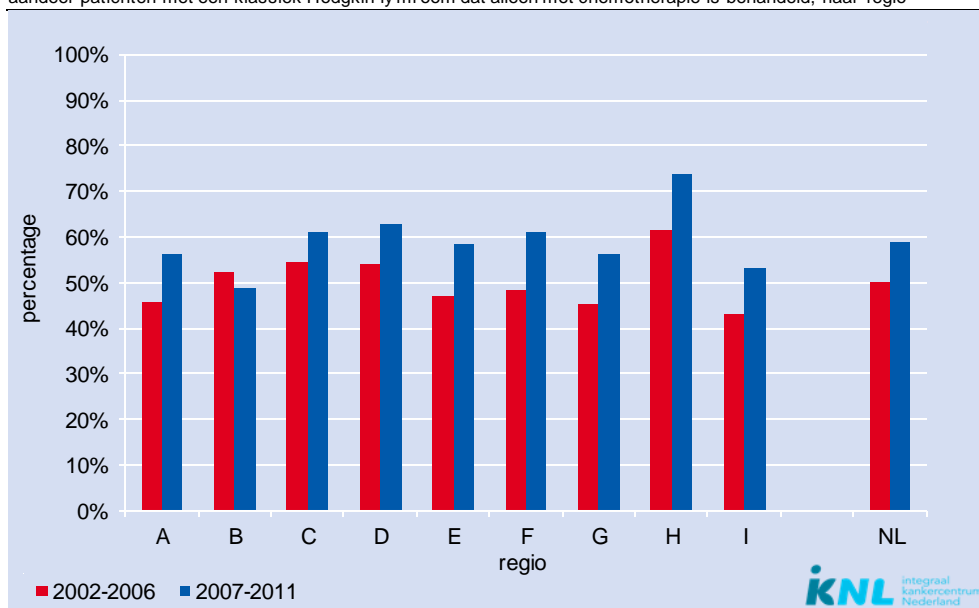
het klassieke Hodgkin-lymfoom met 4 subtypen, die alle vier de klassieke Reed-Sternberg cellen laten zien onder de microscoop:

- Nodulair scleroserend Hodgkin lymfoom
- Gemengdcellig Hodgkin lymfoom
- Lymfocyten-arm Hodgkin lymfoom
- Lymfocytenrijk klassieke Hodgkin-lymfoom

In de periode 2002-2011 werden 3.781 patiënten gediagnosticeerd met een klassiek Hodgkin lymfoom (HL), evenals 299 patiënten met een nodulair lymfocytenrijk HL.

Van alle patiënten met een klassiek HL kreeg 51% alleen chemotherapie, 43% radiotherapie met chemotherapie, 1% alleen radiotherapie en 4% geen behandeling. Van de patiënten die geen behandeling kregen was de helft 75 jaar of ouder. Gedurende de afgelopen 10 jaar was er een geleidelijke verandering in de behandeling van het klassiek HL, met een afname van het aandeel patiënten dat zowel radiotherapie als chemotherapie kreeg, ten gunste van de groep met alleen chemotherapie. In 2002-2006 kreeg 50% alleen chemotherapie tegen 59% in 2007-2011. Grafiek 3.9 toont dat er sprake was van enige regionale variatie, het meest duidelijk in 2007-2011. In IKNL regio B was er als enige sprake van een afname van het percentage patiënten met alleen chemotherapie. Over de gehele periode genomen werd in regio's A en B in verhouding minder vaak alleen chemotherapie gegeven en in regio H juist vaker.

Grafiek 3.9 aandeel patiënten met een klassiek Hodgkin lymfoom dat alleen met chemotherapie is behandeld, naar regio



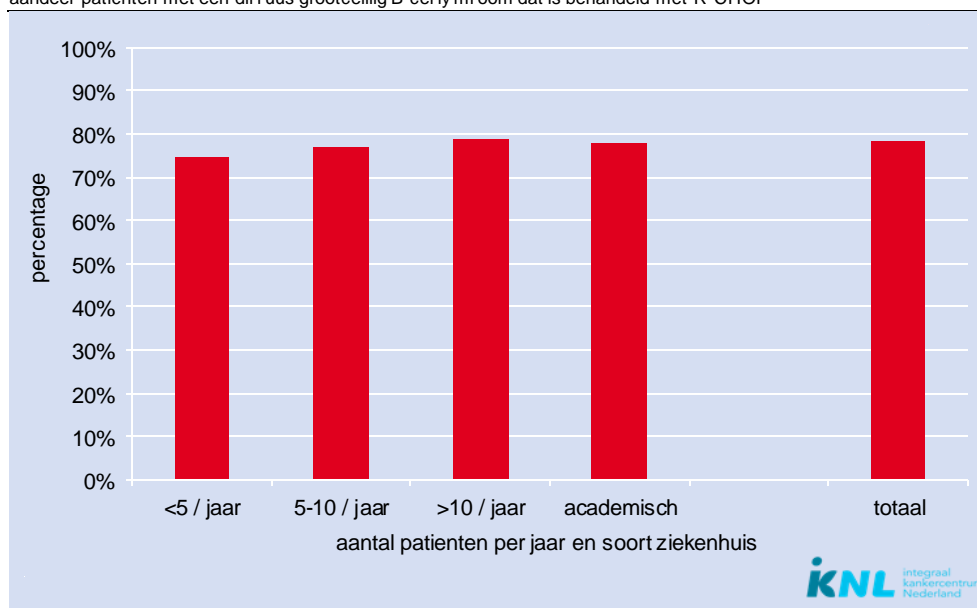
Patiënten met een nodulair lymfocytenrijk HL werden meestal alleen bestraald (36%), terwijl 31% niet behandeld werd en 29% chemotherapie kreeg. 5% kreeg radiotherapie met chemotherapie. Bij de niet behandelde patiënten met een nodulair lymfocytenrijk HL was er overwegend sprake van stadium I. Vanwege de zeldzaamheid van het nodulair lymfocytenrijk HL was het niet mogelijk de behandeling van deze aandoening te vergelijken tussen de verschillende regio's.

3.4 Diffuus grootcellig B-cel lymfoom

In de periode 2008-2011 werden ruim 4.300 patiënten gediagnosticeerd met een diffuus grootcellig B-cel lymfoom. 22% van de patiënten had Ann Arbor stadium I, 21% stadium II, 21% stadium III en 34% stadium IV. Bij 3% was het stadium onbekend.

78% van alle patiënten werd behandeld met R-CHOP (een combinatie van immunotherapie (Rituximab) en chemotherapie). Gedurende de periode 2008-2011 is dit percentage nauwelijks veranderd. Onder de 60 jaar kreeg meer dan 90% van de patiënten R-CHOP, tussen 60 en 70 jaar 89%, tussen 70 en 80 jaar 80% en bij patiënten van 80 jaar en ouder 47%. Grafiek 3.10 laat zien dat er weinig variatie was in de behandeling van het diffuus grootcellig B-cellymfoom met R-CHOP naar soort ziekenhuis en het aantal patiënten per jaar conform de geldende richtlijn van HOVON. In verhouding gaven algemene ziekenhuizen met meer dan 10 nieuwe eerstelijnspatiënten per jaar het meest R-CHOP, maar het verschil met andere ziekenhuizen was klein. Rituximab is in 2005 toegelaten op de Nederlandse markt. De combinatietherapie R-CHOP heeft de overleving van patiënten met een diffuus grootcellig B-cellymfoom sterk doen verbeteren de afgelopen decade (publicatie IKNL).

Grafiek 3.10 aandeel patiënten met een diffuus grootcellig B-cel lymfoom dat is behandeld met R-CHOP



3.5 Acute myeloïde leukemie

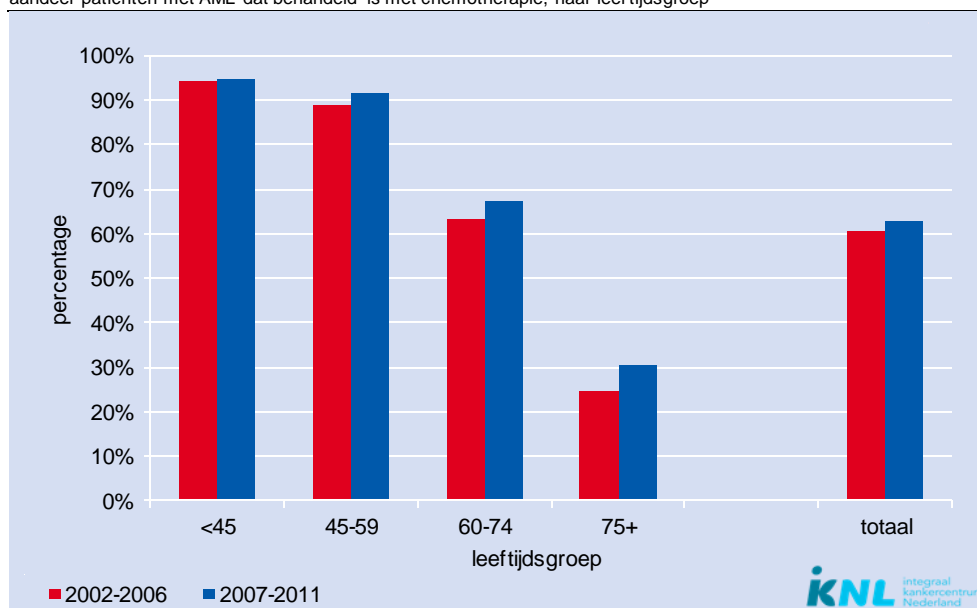
Leukemie is een vorm van kanker, die wordt veroorzaakt door een woekering van afwijkende kwaadaardige witte bloedcellen (leukocyten) in het beenmerg. In tegenstelling tot normale bloedcellen, rijpen deze leukemie cellen niet uit tot volwassen normale cellen en verdringen zij de voorlopers van de normale witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes in het beenmerg. Leukemie kan chronisch zijn of acuut en in het laatste geval is directe behandeling nodig.

Leukemieën kunnen een lymfoïde of myeloïde oorsprong hebben. We spreken van lymfoïde leukemie wanneer in het beenmerg een abnormale celgroei plaatsvindt in de stamcellen die zich ontwikkelen tot lymfocyten. Bij een myeloïde leukemie (AML) wordt de abnormale celgroei gevonden in de stamcellen die zich ontwikkelen tot rode bloedcellen, granulocyten, monocytten en bloedplaatjes. Enkele jaren geleden werden acht subtypes van AML onderscheiden, gebaseerd op het uiterlijk van de maligne cellen onder de microscoop. Elk subtype geeft informatie over het type bloedcellen dat betrokken is en over het punt waarop de rijping van de cellen in het beenmerg gestopt is. Het huidige World Health Organization (WHO)

classificatiesysteem voor AML maakt gebruik van aanvullende informatie zoals eerder vermeld, die is verkregen via gespecialiseerde laboratoriumtechnieken met als gevolg meer dan twintig subtypes. De belangrijkste factor bij het voorspellen van de prognose van AML zijn de cytogenetische veranderingen in de leukemiecellen. Bepaalde afwijkingen aan de chromosomen gaan gepaard met een gunstiger prognose dan anderen. Dit betekent dat de patiënt meer kans maakt goed op de behandeling te reageren en meer kans op genezing heeft. Het is echter heel belangrijk op te merken dat in de meeste gevallen ook patiënten die als cytogenetisch “normaal” worden beschouwd een gemiddelde prognose hebben. Behandeling met chemotherapie gevolgd door een stamceltransplantatie biedt meestal de enige kans op genezing

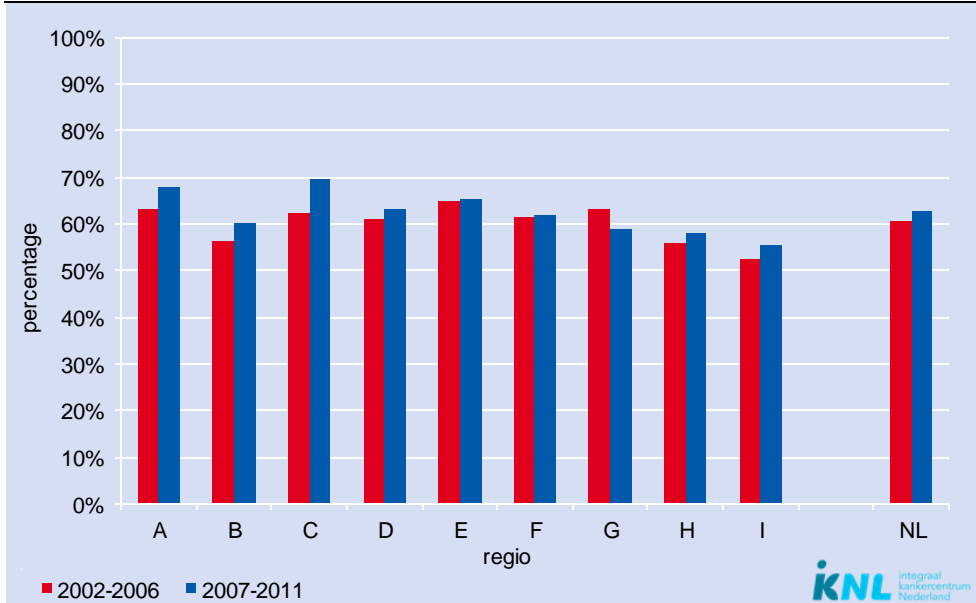
In de periode 2002-2011 werd bij ruim 4.000 patiënten een AML gediagnosticeerd maar ongeveer 60% van alle patiënten met AML wordt behandeld met chemotherapie. Bij patiënten jonger dan 60 is dit 90% of hoger, maar vooral bij patiënten van 75 jaar en ouder is het percentage behandelde patiënten laag. Echter, in de deze leeftijdsgroep is het percentage behandelde patiënten gestegen van 25% in 2002-2006 naar 30% in 2007-2011 (grafiek 3.11).

Grafiek 3.11 aandeel patiënten met AML dat behandeld is met chemotherapie, naar leeftijdsgroep



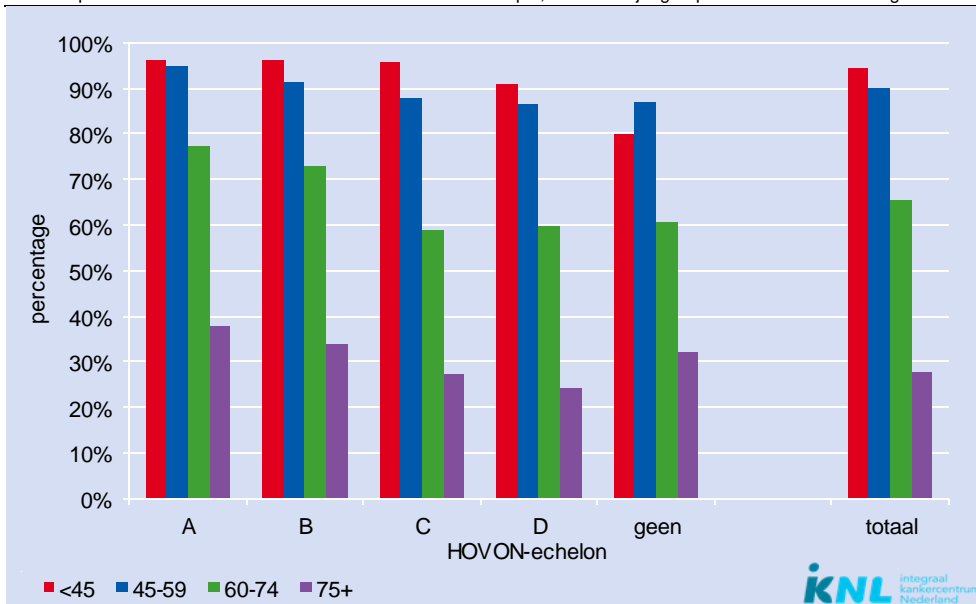
Er was slechts geringe variatie naar regio in het percentage behandelde patiënten, met iets lagere percentages in regio's B, H en I.

Grafiek 3.12 aandeel patiënten met AML dat behandeld is met chemotherapie, naar regio



Grafiek 3.12 toont dat er een tendens was tot vaker behandelen in Nederland. Het bleek dat vaker werd behandeld in die ziekenhuizen waar de diagnose van AML werd gesteld als die ziekenhuizen ook zelf complexe behandelingen uitvoeren (level A). Hierbij nogmaals aangetekend dat het soort chemotherapie dat verstrekt is, niet geregistreerd is en er dus geen onderscheid gemaakt kan worden tussen orale (of subcutane) palliatieve therapie of intensieve klinische polychemotherapie. Naarmate een ziekenhuis zelf minder complexe behandelingen uitvoert is de kans op behandeling (in eigen ziekenhuis of elders) iets kleiner. Het effect is het best waarneembaar bij oudere patiënten, maar ook bij jonge patiënten is het effect in mindere mate zichtbaar. Overigens kan het waargenomen effect dus (deels) berusten op een registratieartefact.

Grafiek 3.13 aandeel patiënten met AML dat behandeld is met chemotherapie, naar leeftijdsgroep en ziekenhuis van diagnose



Ook bij AML behandeling geldt dat deze behandelingen zo veel mogelijk in HOVON studieverband plaatsvinden. Op dit moment zijn gegevens over HOVON studie participatie niet gekoppeld aan de NKR database. Derhalve kon ook de studieparticipatie per echelon niet in de NKR dataset bekeken worden, net zo min als de relatie met overleving.

4 Samenvattende discussie

De hematologische maligniteiten vormen een grote variëteit aan ziekten die tezamen een aanzienlijk deel uitmaken van oncologische aandoeningen. De classificatie van de hematologische maligniteiten is de afgelopen 20 jaar duidelijk verbeterd wat de kans op een adequate behandeling heeft verhoogd. De overleving van de meeste aandoeningen is de afgelopen 20 jaar dan ook aanzienlijk gestegen. De introductie van nieuwe gerichte behandelingsmodaliteiten heeft hier mogelijk het meeste aan bijgedragen, met als duidelijkste voorbeeld de introductie van de tyrosinekinaserepmer imatinib bij de behandeling van CML, gevolgd door anti-CD20 monoclonaal rituximab bij het maligne B-cel lymfoom. Bij ontbreken van soortgelijke effectieve nieuwe behandelingen, zoals bijvoorbeeld bij AML, is de vooruitgang veel geringer gebleken. Ondanks de relatieve zeldzaamheid van de verschillende typen hematologische maligniteiten, de complexe diagnostiek en behandeling is over het algemeen de variatie in behandeling en overleving gering. Hoewel de gegevens het niet toelaten een zekere uitspraak te doen is het voor de hand liggend dat de organisatie van de zorg, landelijke studieprotocollen en de intensieve samenwerking die sinds 1985 door HOVON in Nederland is gerealiseerd als belangrijke verklaring hiervoor aan te geven.

Door de enorme variëteit en de complexiteit van veel behandelingen is het aantal in de kankerregistratie beschikbare items voor het meten van variatie in behandeling en effect op overleving beperkt. Daar komt bij dat veel behandelingen in overleg plaats vinden middels een consultatie model waarin algemene ziekenhuizen nauw samenwerken met het te consulteren hematologische academisch centrum in hun regio wat op zich een belangrijk instrument om is om adherentie aan richtlijnen te handhaven of te verbeteren.

Inzicht op detailniveau in verstrekte oncologische zorg ontbreekt, zeker omdat het vaak sequentieel gegeven behandelingen betreft in diverse ziekenhuizen navenant de complexiteit van de behandeling of mogelijkheid tot uitvoering HOVON studie. Indien een stamceltransplantatie wordt uitgevoerd gebeurt dit zelden upfront maar voornamelijk als postconsolidatie behandeling en wordt het dus niet als eerstelijnsbehandeling in de NKR database geregistreerd en het effect van deze therapie op overleving is significant.

De vertaling van de resultaten verkregen uit nationale en internationale studies uitgevoerd in Nederlandse ziekenhuizen in aanpassingen van richtlijnen maakt vervolgens de implementatie van deze richtlijnen in de dagelijkse praktijk meer kansrijk.

Vervolgens dient internationale benchmarking plaats te vinden zeker ook met die landen die in dezelfde studies geparticipeerd hebben. Op dit moment is dat nog niet gedaan. Er is 1 studie gepubliceerd over Zweedse patiënten met AML die regionale verschillen rapporteert in relatie tot het verrichten van stamceltransplantatie en overleving.

Op globaal niveau werd in dit onderzoek weinig variatie in Nederland in de behandeling gevonden bij het diffuus grootcellig B-cellymfoom. Daarentegen werd bij het Hodgkin lymfoom duidelijk dat er variatie was in de behandeling per regio maar meer dan deze constatering kan niet gezegd worden omdat zonder meer gedetailleerde gegevens over behandeling en de prognostische factoren die van belang zijn bij de keuze van therapie het onbekend is of de regio's wel vergelijkbaar waren bij het Hodgkin lymfoom. De behandeling van deze relatief jonge groep patiënten gebeurt bij voorkeur in trialverband zoals bijvoorbeeld grote Europese studies (H9 en H10) van de EORTC. De prognostische factoren bij de diagnose (oa. leeftijd, histologisch type en stadium), bepalen dan het type behandeling en de intensiteit van de behandeling. Het doel van de EORTC studies binnen het Hodgkin lymfoom was in het algemeen om eenzelfde uitstekende overleving te behouden met steeds minder radiotherapie. Deelname aan (inter-)nationale studies wordt niet geregistreerd binnen NKR. Derhalve kan het verschil in deelname aan studies

tussen de regio's of het effect op overleving niet worden vastgesteld. Op dit moment is er geen Nederlandse richtlijn voor het Hodgkin lymfoom.

Bij AML, tenslotte, is de meest belangrijke bevinding dat een zeer groot deel van de oudere patiënten geen behandeling met chemotherapie krijgt. Een eerste diagnose in een ziekenhuis dat zelf complexe behandelingen uitvoert lijkt de kans op behandeling echter te verhogen. Mogelijk is hier sprake van selectiebias. Dit vergt nog nader onderzoek.

Als de PHAROS-registratie kan worden uitgerold over heel Nederland dan zal naar verwachting dit de komende jaren extra informatie opleveren over de variatie van behandeling van hematologische tumoren in Nederland. De minimale dataset van NKR die niet is ingericht voor meer gegevensverzameling, kan vanuit PHAROS worden uitgebreid met essentiële items nodig voor een meer betrouwbare registratie en analyse van de hemato-oncologische zorg. Dit betreft bijvoorbeeld voor AML gegevens over WHO performance status, percentage blasten in bloed en beenmerg, karyotype en moleculaire merkers (NPM1, F1t3-ITD, CEBPA). Daarnaast de diverse behandelopties zoals best supportive care, hypomethylerende agentia, intensieve chemotherapie, transplantatie (type donor, conditionering), de complicaties en therapierespons (CR, CRi, PR, SD, PD) naast overlijden. Daarnaast is het wellicht raadzaam om regionaal een uitgebreidere dataset te generen vergelijkbaar met HemoBase® waarmee variatie en kwaliteit van zorg nog gedetailleerde in kaart gebracht kan worden in relatie tot patiëntveiligheid, naleving van richtlijnen en patient informatie en educatie.

5 Conclusies

- 1 Op basis van de summier NKR data set kan geen valide conclusie getrokken worden over de kwaliteit van de hemato-oncologische zorg voor het Hodgkin Lymfoom, het diffuus grootcellig B-cellymfoom en de Acute Myeloïde leukemie.
- 2 Bij de meeste maligniteiten is er sprake van een duidelijke stijging van de overlevingskansen. Het meest opvallend is de stijging bij chronische myeloïde leukemie (CML).
- 3 Gedurende de afgelopen 10 jaar was er een geleidelijke afname van het aandeel patiënten het klassiek Hodgkin Lymfoom dat zowel radiotherapie als chemotherapie kreeg in de primaire behandeling.
- 4 Er was geen significant verschil in de behandeling van het diffuus grootcellig B-cellymfoom met R-CHOP naar soort ziekenhuis en het aantal patiënten per jaar.
- 5 Het percentage behandelde patiënten 75 jaar en ouder is gestegen van 25% in 10 jaar.
- 6 AML werd vaker behandeld in die ziekenhuizen als die naast diagnosestelling ook zelf complexe behandelingen uitvoeren.
- 7 Ondanks de relatieve zeldzaamheid van de verschillende typen hematologische maligniteiten, de complexe diagnostiek en behandeling is over het algemeen de variatie in behandeling en overleving gering.
- 8 De waargenomen regionale verschillen kunnen niet verklaard worden omdat onvoldoende gegevens voor handen zijn voor een betrouwbare interpretatie.

6 Aanbevelingen

- Rol zo spoedig mogelijk landelijke de PHAROS-registratie (Population based HAematological Registry for Observational Studies) uit. Deze registratie verzamelt in meer detail gegevens over hematologische maligniteiten dan de Nederlandse kankerregistratie, zodat valide uitspraken gedaan kunnen worden over de kwaliteit van zorg voor hematologische maligniteiten.
- Analyseer en rapporteer op regio niveau verschillen in kwaliteit van zorg en koppel deze terug naar de behandelaars.
- Stel op basis van gevonden determinanten een programma op voor verbetering van kwaliteit van zorg door de beroepsgroep.
- De betrokken beroepsgroepen dienen de uitgevoerde interventies ter verbetering van kwaliteit van zorg te monitoren.

Regel adequate financiering van registraties vanuit de huidige bekostigingsstructuur met de DBC -tarieven zoals momenteel gerealiseerd voor de kwaliteitsregistraties voor de solide oncologie (clinical audits van het Dutch Institute for Clinical Audi