

ONGEWENSTE VARIATIE IN DE BEHANDELING VAN UITGEZAAIDE DIKKEDARMKANKER

Ziekenhuizen zuinig met dure darmkankerbehandeling

Uit een onderzoek in twintig ziekenhuizen blijkt dat lang niet alle patiënten met uitgezaaide dikkedarmkanker naast een behandeling met chemotherapie ook doelgerichte therapie, zoals bevacizumab krijgen, wat de richtlijn aanbeveelt. Financiële argumenten lijken hierbij een rol te spelen.

lijn. Het gebruik van deze geneesmiddelen heeft in klinische studies tot een zodanige verbetering van de prognose geleid dat deze middelen zijn opgenomen in de landelijke richtlijn.

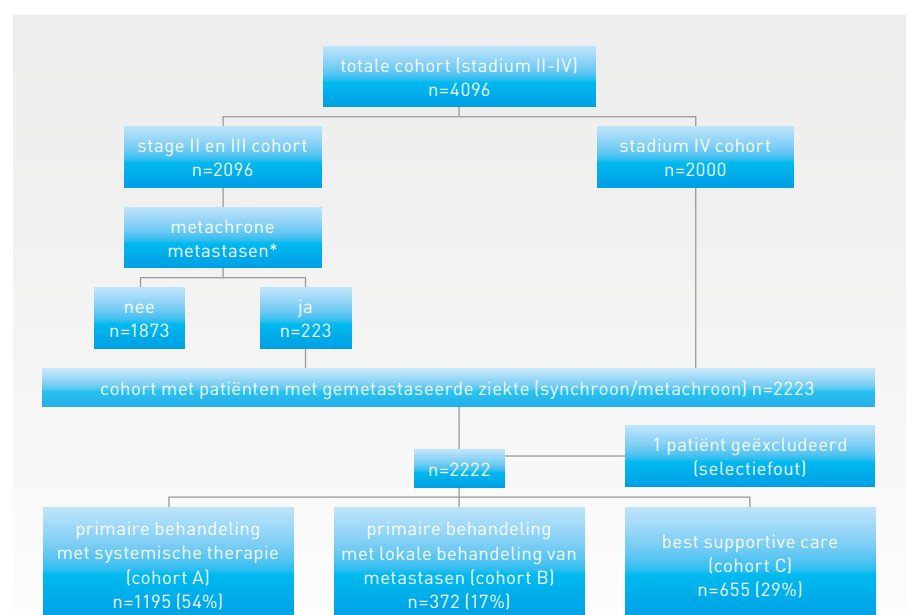
Voorschriftgedrag

Recentelijk hebben het Amsterdam UMC, het UMC Utrecht en het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) het voorschriftgedrag van oncologische geneesmiddelen bij patiënten met uitgezaaide dikkedarmkanker onderzocht. Het ging om geneesmiddelen die volgens de richtlijn tot de standaardbehandeling behoren. Het

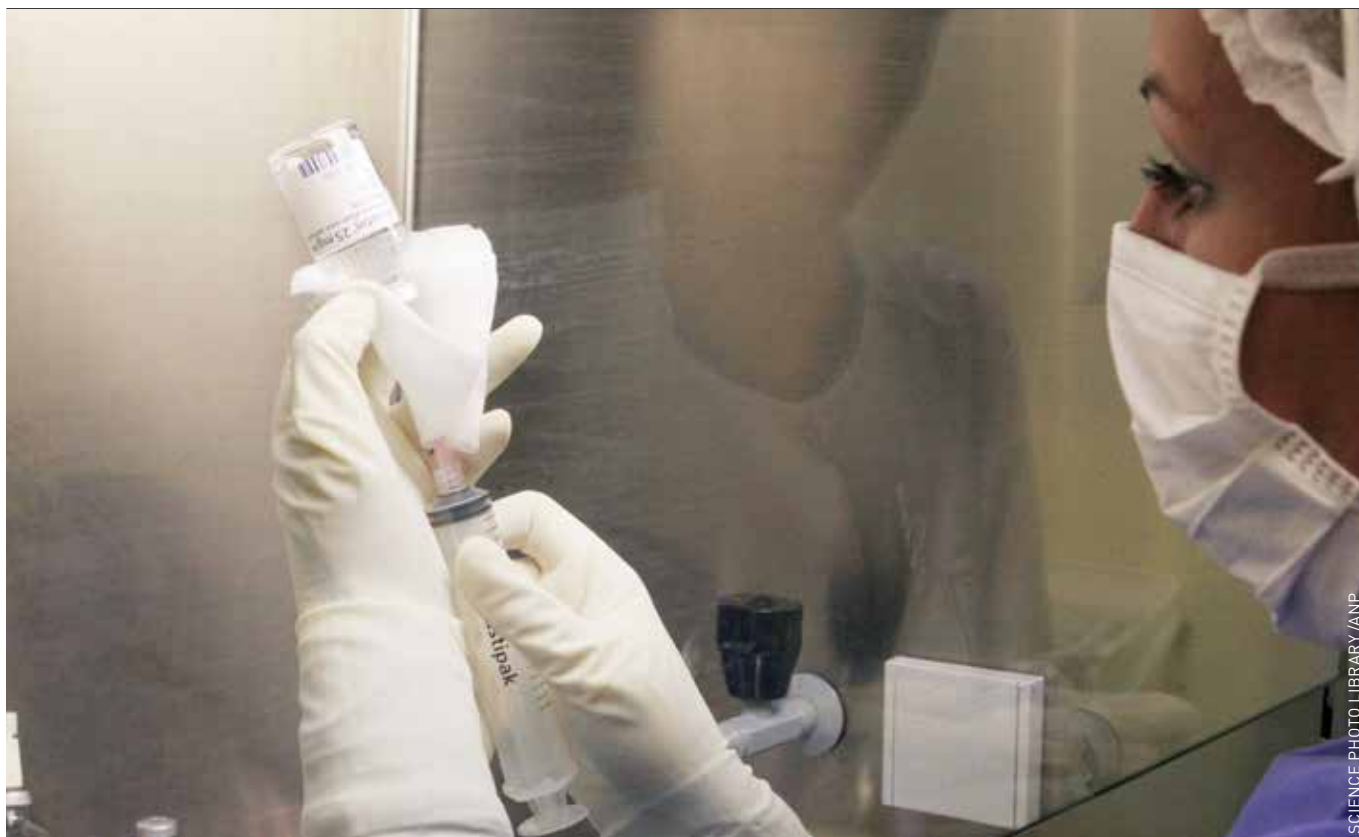
De laatste decennia is de prognose van patiënten met uitgezaaide dikkedarmkanker verbeterd, onder andere door nieuwe geneesmiddelen, zoals bevacizumab en een anti-EGFR-antilichaam. De huidige standaardbehandeling voor deze patiënten is: systemische therapie bestaande uit chemotherapie (fluoropyrimidines, oxaliplatine en/of irinotecan) en doelgerichte therapie: bevacizumab (antilichaam tegen de vasculaire endotheliale groeifactor, VEGF), en cetuximab of panitumumab (antilichamen tegen de epidermale groeifactorreceptor, EGFR).¹ Deze doelgerichte therapie is echter kostbaar en wordt niet bij alle patiënten aan de standaardtherapie toegevoegd. Voor de behandeling met doelgerichte therapie bestaan weinig contra-indicaties. Voor bevacizumab zijn geen predictieve factoren bekend. Voor de anti-EGFR-therapie is de indicatie in de loop der jaren gewijzigd. Kregen aanvankelijk patiënten met een KRAS wildtype tumor deze behandeling, tegenwoordig komen alleen patiënten met een linkszijdige primaire én die met een KRAS/NRAS/BRAFV600E wildtype tumor voor deze behandeling in aanmerking. Hiertoe dient voorafgaand aan de systemische behandeling de mutatiestatus van de tumor te worden bepaald.

Bevacizumab wordt doorgaans als onderdeel van een eerstelijnsbehandeling in combinatie met chemotherapie toegediend, en in dat geval wordt anti-EGFR-therapie als monotherapie of in combinatie met chemotherapie toegediend vanaf de tweede

1. Overzicht van de studiepopulatie



*Metachrone metastasen werden gedefinieerd als ontstaan ten minste zes maanden na resectie van de primaire tumor.



SCIENCE PHOTO LIBRARY / ANP

Hoewel de richtlijn het voorschrijft, blijkt een doelgerichte therapie met bijvoorbeeld bevacizumab niet altijd aan de standaardtherapie te worden toegevoegd.

onderzoek is gedaan in twintig willekeurig gekozen Nederlandse ziekenhuizen in de periode 2008 tot 2015.²

Er werden ruim tweeduizend patiëntendossiers uit vier academische, acht STZ-ziekenhuizen (Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen) en acht perifere ziekenhuizen geëvalueerd. Patiënten werden ingedeeld in drie cohorten. Cohort A bestond uit patiënten die in eerste instantie systemische therapie kregen (dus chemotherapie in combinatie met een doelgerichte therapie:

bevacizumab, c.q. anti-EGFR-therapie). Cohort B waren patiënten die in eerste instantie werden behandeld met lokale behandeling van metastasen en pas systemische therapie ontvingen bij een recidief. Cohort C, ten slotte, betrof patiënten die uitsluitend best supportieve care ontvingen (zie *figuur 1*). In totaal werden 1307 patiënten (59%) behandeld met systemische therapie gedurende hun ziekte-traject (de patiënten uit cohort A en een deel van de patiënten uit cohort B). De meest gebruikte behandelregimes voor patiënten die uitsluitend met systemische therapie werden behandeld (en dus geen lokale behandeling van metastasen ondergingen) bestonden uit capox-B (capecitabine, oxaliplatine en bevacizumab; 37%), capox (24%) en capecitabine monotherapie (20%).

Mutatiestatus

Van de 1307 patiënten die in aanmerking kwamen voor de doelgerichte therapie hebben in totaal 796 patiënten (61%) deze

als onderdeel van hun systemische behandeling gekregen. Dit betrof bij het merendeel van hen (55% van 1307) bevacizumab. Bij slechts 47 procent van alle patiënten die systemische therapie ontvingen werd de (K)RAS mutatiestatus van hun tumor bepaald, en slechts een minderheid van de patiënten met een (K)RAS wildtype tumor (45% van 301 patiënten) ontving anti-EGFR-therapie. Er is dus sprake van onderbehandeling, want deze percentages zijn veel lager dan op grond van eventuele contra-indicaties te verwachten is. Er was geen verschil in voorschrijfgedrag tussen verschillende typen ziekenhuis (academisch, STZ, perifeer). Er waren echter enorme verschillen in dit voorschrijfgedrag tussen individuele ziekenhuizen. Het percentage patiënten dat doelgerichte therapie kreeg, varieerde tussen individuele ziekenhuizen van 8 tot 92 procent voor bevacizumab en van 10 tot 75 procent voor anti-EGFR-therapie (zie *figuur 2*). Er was weliswaar een omgekeerde correlatie tussen het voorschrijven van de medicijnen

Er blijken enorme verschillen in het voorschrijfgedrag tussen individuele ziekenhuizen

en een hogere leeftijd en meer comorbiditeit bij patiënten (zoals hypertensie, een cardiovasculaire voorgeschiedenis, trombose en nierziekten), maar tussen de individuele ziekenhuizen bleken deze patiëntkarakteristieken niet verschillend en derhalve niet verklarend voor de variatie tussen individuele ziekenhuizen. Figuur 2 toont de enorme verschillen tussen deelnemende ziekenhuizen in het behandelen met bevacizumab en met anti-EGFR-therapie. Daarnaast werd een aanzienlijk deel van de patiënten zonder comorbiditeit niet behandeld met doelgerichte therapie (bevacizumab: 15%, anti-EGFR-therapie: 20%), hetgeen duidelijk maakt dat comorbiditeit niet de enige reden was om af te wijken van de richtlijn. In cohort A hadden patiënten die werden behandeld met doelgerichte therapie een overlevingsvoordeel ten opzichte van patiënten die niet met deze middelen werden behandeld, conform de resultaten

van eerdere studies. Dit overlevingsvoordeel hield stand na correctie voor eventueel versturende variabelen.

Afweging

Concluderend kreeg in strijd met de richtlijn dus slechts een minderheid van de patiënten die hiervoor in aanmerking komen een behandeling met bevacizumab of anti-EGFR-therapie.

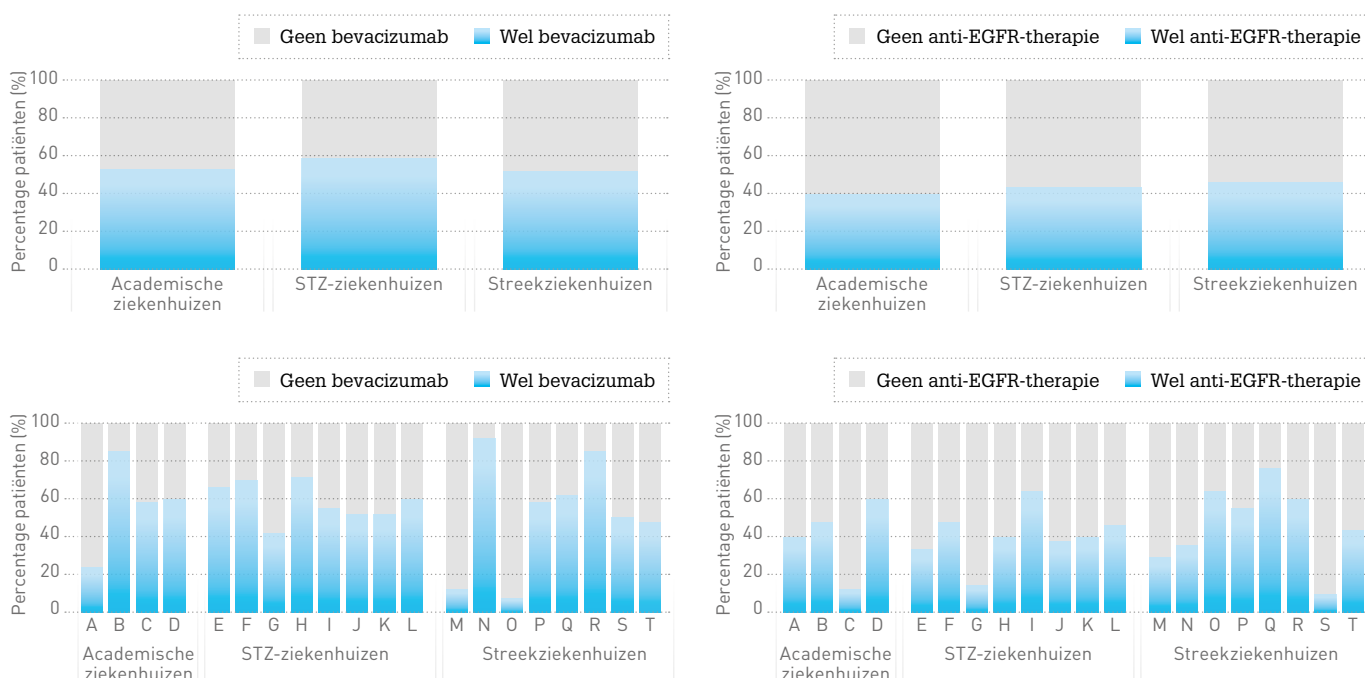
Vanzelfsprekend is enige variatie in voorschrijfgedrag tussen verschillende ziekenhuizen en tussen verschillende behandelaren te verwachten. Dit ontstaat door een afweging te maken in de behandeling voor elke individuele patiënt op basis van onder andere comorbiditeit, eventuele contra-indicaties voor geneesmiddelen, en de wens van de patiënt. Dit wordt ook wel zogenaamde 'gewenste praktijkvariatie' genoemd. De variatie die wij in deze studie vonden laat echter zien dat er voornamelijk praktijkvariatie bestaat ten

aanzien van het voorschrijven van dure geneesmiddelen. Deze variatie lijkt niet te worden bepaald door de eerder genoemde individuele patiëntkenmerken of aanbevelingen zoals beschreven in de landelijke richtlijn, maar door individueel ziekenhuisbeleid. Dit kan als ongewenst worden beschouwd, met mogelijke gevolgen voor de overleving en kwaliteit van leven van de individuele patiënt.

Financiële factoren

We hebben aanzienlijke verschillen vastgesteld in het voorschrijfgedrag tussen individuele ziekenhuizen van met name dure geneesmiddelen in de behandeling van uitgezaaide dikkedarmkanker, die niet volledig zijn te herleiden tot patiëntgerelateerde factoren. Dit kan leiden tot een onnodig slechtere uitkomst van behandeling bij patiënten. Dit onderzoek geeft geen inzicht in de redenen voor deze ongewenste praktijkvariatie, maar zeer

2. Praktijkvariatie in de toediening van bevacizumab en anti-EGFR-therapie in de behandeling van uitgezaaide dikkedarmkanker



Analyse met 1307 patiënten (de analyse ten aanzien van anti-EGFR-therapie werd verricht op RAS wildtype-patiënten; n=301).

Patiënten zijn niet op de hoogte van individueel ziekenhuisbeleid

waarschijnlijk spelen financiële factoren hierbij een rol. Patiënten zijn niet op de hoogte van individueel ziekenhuisbeleid, omdat dergelijke strategieën niet publiekelijk bekend worden gemaakt. De doelgerichte geneesmiddelen zijn duur, met gedurende het patent gemiddelde kosten van 25.000 euro per patiënt. In Nederland krijgen ongeveer 14 duizend mensen per jaar dikkedarmkanker, en bij ongeveer de helft van hen ontstaan uitzaaiingen. Bij het merendeel van patiënten met uitzaaiingen is er een indicatie voor systemische therapie.

Goede monitoring

De uitkomsten van dit onderzoek onderstrepen het belang van goede monitoring van de behandeling van oncologische patiënten in de dagelijkse praktijk. Initiatieven zoals het Prospectief Landelijk Colorectal Carcinoom Cohort (plcrc.nl) kunnen hier in hoge mate aan bijdragen.³ Het PLCRC biedt een infrastructuur voor het verzamelen van klinische gegevens, patiëntgerapporteerde uitkomsten en het opslaan van bloed en tumorweefsel van patiënten met dikkedarmkanker. Dit gebeurt na het verkrijgen van toestemming van de patiënt. Er kunnen valide medische redenen zijn om bij individuele patiënten af te wijken van richtlijnaanbevelingen, maar deze dienen dan in het medisch dossier te worden gedocumenteerd. Als deze afwijkingen zijn gebaseerd op een algemeen beleid van een ziekenhuis moeten ook patiënten hierover worden geïnformeerd. ■

contact

c.j.a.punt@umcutrecht.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

web

De voetnoten en meer over dit onderwerp vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.

VELDWERK

DE NEUROCHIRURG



MARK VAN HOUDENHOVEN is
CEO van de Sint Maartenskliniek

Zorg is een teamsport

Tien medewerkers ziek thuis met covid. En opeens ligt bijna het hele ziekenhuis plat. De pandemie legt alle ongelijkheid in de wereld genadeloos bloot. En daarnaast is het steeds duidelijker dat echt iedereen in de zorg even belangrijk is.

Bij ons in de Sint Maartenskliniek gaat het om tien zieken in een team van vijftien bij de centrale sterilisatieafdeling. Twee derde van het totaal. Deze ploeg steriliseert de instrumenten en zorgt ervoor dat onze orthopeden hun patiënten kunnen opereren.

Fysiek zwaar en zeer nauwkeurig werk. Want de orthopedisch chirurg en diens operatieteam mogen niet misgrijpen. Dit alles in een werkomgeving waar fysieke afstand soms onmogelijk is. En nu al die zieken. Dan moeten de anderen nog harder werken.

Ik weet het, wij vragen veel.

Gelukkig, ondanks verdriet voor patiënten, hebben wij vanwege deze pandemie al een reeks operaties afgezegd.

Was dat niet gebeurd, dan hadden wij nu veel verder

moeten afschalen.

Nog kunnen wij op een lager pitje blijven draaien – waar dat noodzakelijk is. Maar voor hoelang? Voor mij wordt het steeds zichtbaarder dat de pandemie niet slechts alle

NIEMAND IS BELANGRIJKER DAN DE ANDER

maatschappelijke en sociale ongelijkheden blootlegt.

Want het laat nogmaals zien dat iedereen in ons huis echt onmisbaar is en niemand belangrijker is dan de ander. Elke medewerker bij de schoonmaak, de portiers, ICT'ers, iedere verpleegkundige, voedingsassistent, orthopeed. En met hen vele anderen. Zorg is een teamsport.

Uiteraard geldt dit niet slechts voor het ziekenhuis, maar voor de hele zorgketen. In de thuiszorg, de jeugdgezondheidszorg, de gehandicaptenzorg, de wijkverpleging, de GGD, het verpleeghuis, enzovoorts. Niemand, geen enkele organisatie, is belangrijker dan de ander in de zorgketen. Want zorg is altijd een teamsport. Laten we dat nooit vergeten. Ook na de pandemie.