

Samenvatting

Chirurgische innovaties omvatten aanpassingen in chirurgische strategieën, nieuwe technieken en innovatieve instrumenten. De evaluatie van deze innovaties, bijvoorbeeld in chirurgische trials, komt weinig voor en is ingewikkeld. Dit komt met name door praktische en methodologische uitdagingen, zoals het kiezen van het juiste moment van de evaluatie, het gebruiken van de juiste vergelijking en de moeilijkheden rondom blinding. Daarnaast is er nog maar weinig regelgeving rondom de introductie van chirurgische innovaties. Dit betekent dat deze innovaties breed ingezet kunnen worden zonder dat er duidelijk bewijs is over de werkzaamheid en kosten (effectiviteit). Er is aangetoond dat slechts de helft van alle nieuwe experimentele strategieën beter blijken wanneer deze worden getest in gerandomiseerde trials. Daardoor lijkt het waarschijnlijk dat een relevant deel van de gebruikte chirurgische innovaties geen toegevoegde waarde hebben voor de patiënt. Tegelijkertijd spelen deze chirurgische innovaties wel een belangrijke rol in de toename van de kosten in de gezondheidszorg.

Een gezondheidszorgsysteem dat efficiënt en 'evidence-based' is, moet ervoor zorgen dat medische professionals, patiënten, verzekeraars, de ontwikkelaars van innovaties en beleidsmakers goed geïnformeerde beslissingen kunnen maken over de implementatie van nieuwe strategieën en technieken. Aan de andere kant moet het verzamelen van deze informatie innovatie niet in de weg staan. Daarom is het belangrijk om de wetenschappelijke methoden rondom chirurgische innovaties te verbeteren. Besliskundig modelleren kan een goed startpunt zijn voor het nemen van beslissingen rondom nieuwe strategieën en de ontwikkeling van nieuwe technieken. Het kan een raamwerk zijn voor het maken van keuzes en de basis voor vervolgonderzoek.

Het doel van dit proefschrift was om de besluitvorming rondom de behandeling van vroeg stadium plaveiselcelcarcinomen (PCC) van de mondholte te informeren op basis van wetenschappelijk bewijs. Deze casus geeft ons de mogelijkheid om de kansen en uitdagingen van het modelleren als basis voor de evaluatie van chirurgische innovaties te onderzoeken.

Dit proefschrift bevat drie delen. In deel 1 evalueren we de behoefte aan chirurgie op basis van wetenschappelijk bewijs, in het algemeen, en meer specifiek in de behandeling van mondholte tumoren. In deel 2 evalueren we de kosteneffectiviteit van verschillende strategieën voor behandeling van de hals bij vroeg stadium PCC van de mondholte. Tot slot proberen we in deel 3 de brug tussen het maken van wetenschappelijk onderlegde keuzes voor de populatie aan de ene kant, en individuele zorg aan de andere kant, te overbruggen.

Deel 1: De behoefte aan chirurgie op basis van wetenschappelijk bewijs

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de geschatte kosten die gerelateerd zijn aan het uitvoeren van chirurgische procedures die weinig toegevoegde waarde lijken te

hebben voor de patiënt. Er zijn verschillende initiatieven die strategieën binnen de gezondheidszorg in kaart brengen die weinig of geen waarde toevoegen. Het is belangrijk om deze inzichten te vertalen naar daadwerkelijke kosten die mogelijk voorkomen kunnen worden door deze strategieën niet langer uit te voeren. Dit geeft beleidsmakers en aanbieders van zorg mogelijkheden om de stijgende kosten te reduceren. We hebben daarom de kosten berekend die gerelateerd zijn aan chirurgische procedures die opgenomen zijn in de 'do not do recommendations' van het 'National Institute for Health and Clinical Excellence' (NICE). Om te bepalen hoe vaak deze procedures nog worden uitgevoerd is gebruik gemaakt van zowel indicatie specifieke volume data uit Nederland en van meer algemene volume data uit Engeland. Deze volumes zijn gecombineerd met cijfers over zowel de daadwerkelijke kosten van deze procedures (vanuit kosteneffectiviteitanalyses) als de vergoedingen (vanuit zorgverzekeraars). Daarnaast hebben we de potentiële kostenbesparingen gerelateerd aan deze procedures vertaald naar de potentiële kostenbesparingen gerelateerd aan alle procedures die mogelijk weinig toegevoegde waarde hebben. Hiervoor hebben we aangenomen dat tussen de 5% en 33% van alle chirurgische procedures van weinig toegevoegde waarde zijn. De kosten die bespaard kunnen worden met het niet langer uitvoeren van de procedures die zijn opgenomen in de 'do not do recommendations' zijn geschat op €11 miljoen en €8 miljoen per jaar in respectievelijk daadwerkelijke kosten en vergoedingen. De extrapolatie naar alle procedures kwam uit tussen de €63 miljoen en €419 miljoen per jaar. Met de Engelse data kwamen we op een schatting van een potentiële besparing van ongeveer €48,5 miljoen per jaar in daadwerkelijke kosten. Extrapolatie van deze data liet een potentiële kostenbesparing zien van tussen de €382 miljoen en €2,5 miljard euro. Daarmee hebben we in hoofdstuk 2 laten zien dat er waarschijnlijk een significante verspilling ontstaat door het uitvoeren van chirurgische procedures met weinig toegevoegde waarde.

Hoofdstuk 3 geeft een overzicht van de praktijkvariatie in de behandeling van de hals in patiënten met mondholttetumoren, binnen landen en tussen landen. Deze praktijkvariatie kan wijzen op een praktijkvoering die niet gebaseerd is op wetenschappelijk bewijs. Om deze informatie te verzamelen zijn vragenlijsten gestuurd naar vertegenwoordigers van hoofd-halskanker centra (HNC) in Nederland, het Verenigd Koninkrijk (VK) en de Verenigde Staten (VS). In totaal hebben 45 vertegenwoordigers van HNC de vragenlijsten beantwoord; 10 uit Nederland, 26 vanuit het VK, en 9 vanuit de VS. De resultaten laten een duidelijke variatie zien in de behandeling van de hals in patiënten met mondholttetumoren, zowel binnen landen als tussen landen. Er is variatie in de gebruikte diagnostiek, de daadwerkelijke behandeling en het traject na de behandeling. Slechts een klein gedeelte van deze variatie kon worden verklaard door verschillen in richtlijnen en verschillen in de gezondheidssystemen van de geïncludeerde landen. Dit suggereert dat de afwezigheid van duidelijke informatie over optimale strategieën in de behandeling van mondholttetumoren een rol speelt in de gevonden variatie.

Hoofdstuk 4 beschrijft de resultaten van een interactieve evaluatie van de zorg voor

patiënten met hoofd-halskanker. Een interactieve evaluatie omvat de uitwisseling van zorgen, beweringen en kwesties tussen relevante belanghebbenden rondom een bepaald onderwerp. Het heeft als doel om de inzichten van de belanghebbenden, met name hun normen waarden, te achterhalen en om hieruit gezamenlijke waarden te identificeren. Het beoogt een gezamenlijk inzicht te vormen over hoe nieuwe technologie zich zou moeten ontwikkelen, wat daarin de gewenste scenario's zijn (qua onderzoek en ontwikkeling) en wat geschikte uitkomstmaten zijn bij een evaluatie van de nieuwe technologie.

Middels interviews hebben we de belanghebbenden binnen de zorg voor hoofd-halskanker gevraagd naar hun verwachtingen omtrent toekomstige behandelmogelijkheden. Daarbij hebben we meegenomen dat er in het Radboudumc nieuwe operatiekamers worden gebouwd waarin deze mogelijkheden uitgewerkt zouden kunnen worden. Twaalf belanghebbenden binnen de zorg voor hoofd-halskanker (artsen, verpleegkundigen, patiënten en paramedici) zijn geïncludeerd in de interactieve evaluatie. De meeste van deze belanghebbenden vonden dat in bepaalde gevallen de tijd tussen de diagnose en de behandeling op dit moment te lang is. Ze vonden dat communicatie en uitwisseling van informatie tussen de betrokken disciplines verbeterd zou moeten worden. Daarnaast waren ze het er over eens dat er onderzoek gedaan zou moeten worden naar de schildwachtklier oftewel de 'sentinel node' procedure en naar verbetering van snijranden. Hoofdstuk 4 laat hiermee belangrijke doelen zien voor toekomstig onderzoek binnen de hoofd-halskanker, die gedeeld worden door de belanghebbenden.

Deel 2: Kosteneffectiviteit van strategieën voor behandeling van de hals in patiënten met plaveiselcelcarcinomen van de mondholte.

Hoofdstuk 5 laat de resultaten zien van een diagnostische meta-analyse naar de nauwkeurigheid van de sentinel node (schildwachtklier) procedure (SNP) voor het voorspellen van metastasen in de hals bij vroeg stadium PCC van de mond- en keelholte. Relevante studies naar de nauwkeurigheid van de SNP werden op een systematische manier verzameld uit elektronische databases. Er werden 21 studies gevonden (met in totaal 847 patiënten) die een halsklierdissectie of actief volgen ('watchful waiting') gebruikten als de referentietest. De gepoolde resultaten van deze studie lieten een sensitiviteit zien van 93% en een specificiteit van 100%. De hoge sensitiviteit en specificiteit van de SNP wijzen richting een rol van deze procedure binnen de diagnostiek van vroeg stadium PCC van de mond- en keelholte.

Hoofdstuk 6 beschrijft de resultaten van de evaluatie van de kosteneffectiviteit van vijf verschillende strategieën voor de diagnostiek en behandeling van mogelijke verborgen metastasen in de klinisch negatieve hals (cN0) bij vroeg stadium PCC van de mondholte. De vijf strategieën waren: (1) electieve halsklierdissectie, level I-III (HKD), (2) 'watchful waiting' (WW), (3) genexpressie profilering (GEP) gevolgd door HKD of WW, (4) sentinel node procedure (SNP) gevolgd door HKD of WW, en (5) GEP en SNP (SNP bij positieve GEP) gevolgd door HKD of WW. De strategieën zijn vergeleken op kosten, voor kwaliteit

gecorrigeerde levensjaren (zogenaamde QALYs) en incrementele kosteneffectiviteitsratio's. Een incrementele kosteneffectiviteitsratio laat zien wat het bij een bepaalde strategie kost om een QALY te winnen ten opzichte van een andere strategie. Uit het model bleek de SNP procedure, gevolgd door HKD of WW, de meest effectieve en kosteneffectieve strategie. De incrementele kosteneffectiviteitsratio van de SNP strategie ten opzichte van een strategie met direct een electieve HKD was €3.356 per gewonnen QALY. Dit is lager dan de veelgebruikte drempelwaarde van €80.000 per QALY. Het model was met name gevoelig voor veranderingen in kwaliteit van leven (uitgedrukt in utiliteiten) en liet zien dat meer informatie over kwaliteit van leven in deze populatie van grote waarde is voor het maken van de juiste keuzes.

In hoofdstuk 7 hebben we daarom de kwaliteit van leven (utiliteiten) gemeten na verschillende diagnostische en behandelingsmethoden voor de hals in patiënten met vroeg stadium PCC van de mondholte. Patiënten met PCC van de mondholte die oftewel WW, SNP, electieve HKD (levels I-III) of therapeutische gemodificeerd radicale HKD (level I-IV) ondergingen werden geïnccludeerd in deze cross-sectionele studie. Patiënten ontvingen de EuroQoL-5D-3L vragenlijst en de 'shoulder disability' vragenlijst om utiliteiten en schouderklachten te meten. In totaal beantwoordden 181 patiënten (62%) de vragenlijsten. De gemiddelde utiliteiten na WW, SNP, electieve HKD en gemodificeerde radicale HKD waren respectievelijk 0,804; 0,863; 0,834 en 0,794. De gemiddelde scores van de 'schouder disability' vragenlijst (hogere scores betekenen meer schouderklachten) waren voor deze groepen respectievelijk 8,64; 10,57, 18,92 en 33,66. Patiënten met schouderklachten hadden een gemiddelde utiliteit van 0,78, terwijl patiënten zonder schouderklachten gemiddeld een utiliteit lieten zien van 0,90. Wanneer we de utiliteiten uit deze studie terugbrachten in ons besliskundig model rondom de cNO hals (hoofdstuk 6) bleef de SNP de meest effectieve en de meest kosteneffectieve strategie, en bleek zelfs kosteneffectiever dan eerder berekend in hoofdstuk 6.

Hoofdstuk 8 laat de resultaten zien van een studie waarin de kosteneffectiviteit van een selectieve HKD (level I-III of level I-IV) is afgezet tegen de gemodificeerde radicale HKD (level I-V), in patiënten met een vroeg stadium PCC met enkelvoudige lymfekliermetastasen die zich beperken tot niveau I of II in de hals. Om de kosten en effecten van deze strategieën tegen elkaar af te wegen is een besliskundig model ontwikkeld. De selectieve HKD strategie resulteerde in een verwacht verlies in QALYs van 0,06 en een besparing van €1.351 per patiënt ten opzichte van de gemodificeerde radicale HKD. Gebaseerd op de beschikbare informatie was de selectieve HKD strategie daarmee niet kosteneffectief ten opzichte van de gemodificeerd radicale HKD. Echter lieten de sensitiviteitsanalyses zien dat er mogelijk subgroepen bestaan waarvoor dit wel het geval is.

Deel 3: Geïndividualiseerde beslissingen op basis van wetenschappelijk bewijs

Hoofdstuk 9 laat zien hoe predictiemodellen kunnen worden toegevoegd aan beslismodellen om zo geïndividualiseerde beslissingen te kunnen nemen op basis van

wetenschappelijk bewijs, en om de waarde hiervan te bepalen. Hiervoor hebben we de casus van de behandeling van de hals bij patiënten met vroeg stadium PCC als voorbeeld gebruikt. Met het besliskundig model uit hoofdstuk 6 als basis, zijn drie benaderingen met elkaar vergeleken: 1) Een populatie benadering, waarin alle patiënten de strategie krijgen die het meest optimaal is voor de populatie; 2) een 'perfecte voorspelling' benadering, waarin alle patiënten de strategie ondergaan die optimaal is voor die patiënt; 3) een predictiemodel benadering, waarin alle patiënten de strategie ondergaan waarvan op basis van een combinatie van predictiemodellen (voor de kans op occulte metastasen, overleving en kwaliteit van leven) is voorspeld dat deze het meest optimaal is. De optimale strategie in de verschillende benaderingen werd gekozen op basis van een afweging tussen kosten en effecten (in QALYs). De verschillen tussen de drie benaderingen werden uitgedrukt in het gemiddelde verschil in kosten en effecten per patiënt. Dit laat de potentiële waarde van het individualiseren van de zorg voor de hals bij PCC van de mondholte zien. De populatie benadering resulteerde in 4,9158 QALYs en kostte gemiddeld €8.675 per patiënt. De perfecte voorspelling benadering resulteerde in een winst in QALYs van 0,21 en een besparing van kosten van €1.024 per patiënt ten opzichte van de populatiebenadering. De predictiemodel benadering zorgde voor een winst van 0,0014 QALYs en een kostenbesparing van €152 per patiënt in vergelijking met de populatiebenadering. De resultaten van de perfecte voorspelling benadering laten zien dat er winst te behalen is door het individualiseren van de zorg bij vroeg stadium PCC van de mondholte. Echter liet de predictiemodel benadering zien dat het maken van keuzes op basis van de momenteel beschikbare predictiemodellen slechts weinig toegevoegde waarde heeft. Dit komt waarschijnlijk door de beperkte nauwkeurigheid en een gebrek aan discriminerend vermogen van de predictiemodellen. Meer algemeen lijkt het toevoegen van predictiemodellen aan besliskundige modellen een waardevolle methode om beslissingen rondom het individualiseren van zorg te evalueren.

In hoofdstuk 10 worden de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift samengevat. Dit wordt gevolgd door een discussie die met name gaat over het gebruik van besliskundig modelleren voor het maken van beslissingen op basis van wetenschappelijk bewijs. In deze discussie worden drie aspecten benadrukt. Ten eerste de transparantie bij het besliskundig modelleren. De besliskundige modellen in dit proefschrift zijn ontwikkeld voor en met de artsen aangezien zij uiteindelijk leidend zijn in de beslissingen rondom nieuwe procedures en medische apparatuur. Door de ontwikkelingen in modelstudies worden deze steeds complexer maar daarmee ook minder transparant voor de uiteindelijke beslissers. Om ervoor te zorgen dat besliskundige modellen meer worden gebruikt zal de transparantie ervan moeten worden verbeterd. Ten tweede wordt de evaluatie van chirurgische procedures en medische apparatuur op dit moment pas gedaan wanneer een procedure al vrij uitgebreid wordt gebruikt. Het blijkt dat het de-implementeren van procedures lastig is. Besliskundig modelleren maakt het mogelijk om innovaties al in een

vroeg stadium, voordat ze gebruikt worden, te evalueren. Het derde aspect ligt in het individualiseren van zorg. We hebben laten zien dat het toevoegen van predictiemodellen aan besliskundige modellen een waardevolle methode kan zijn om het individualiseren van zorg te evalueren. We moeten echter onderzoeken hoe we deze modellen daadwerkelijk in de praktijk kunnen gebruiken, bijvoorbeeld door ze te verwerken in keuzehulpen.

Met dit voorbeeld over de behandeling van de hals in patiënten met PCC van de mondholte hebben we laten zien dat besliskundig modelleren een waardevolle methode kan zijn om de besluitvorming rondom chirurgische procedures en innovaties te informeren op basis van wetenschappelijk bewijs. Meer en beter gebruik van deze modellen in de toekomst kan zorgen voor betere en betaalbare zorg.