

## VU Research Portal

### **Pediatric acute lymphoblastic leukemia: Quality of life and cost-effectiveness of treatment**

van Litsenburg, R.R.L.

2012

#### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

#### **citation for published version (APA)**

van Litsenburg, R. R. L. (2012). *Pediatric acute lymphoblastic leukemia: Quality of life and cost-effectiveness of treatment*.

#### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

#### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## **Nederlandse samenvatting**



## Acute lymfatische leukemie bij kinderen: kwaliteit van leven en kosten-effectiviteit van behandeling

Acute lymfatische leukemie (ALL), een vorm van bloedkanker, is de meest voorkomende vorm van kanker op de kinderleeftijd. In Nederland worden ongeveer 120 kinderen per jaar gediagnosticeerd met ALL. De overleving van ALL is over de afgelopen decaden sterk toegenomen, tegenwoordig overleeft ongeveer 85% van de kinderen deze ziekte. In de nabije toekomst wordt verwacht dat 90% van de kinderen zal overleven.

Met de verbeterde overleving is ook de aandacht voor andere aspecten van zorg, zoals bijwerkingen van behandeling, kwaliteit van leven (KvL) en kosteneffectiviteit van behandeling, sterk toegenomen. Uit de literatuur blijkt dat de KvL van kinderen gedurende de behandeling verbetert, maar dat desondanks overlevers van ALL toch nog een verlaagde KvL hebben ten opzichte van gezonde kinderen. Als kinderen met een verlaagde KvL of een langzamere verbetering van de KvL vroeg opgespoord worden, kan eerder en efficiënter hulp geboden worden.

Naast klinische eindpunten die belangrijk zijn voor het individu, zoals overleving en KvL, zijn andere eindpunten zoals kosteneffectiviteit meer belangrijk voor de maatschappij. Verdere verbetering van de behandeling voor ALL zal in de toekomst met steeds kleinere stappen gaan. Vooruitgang in de behandeling zal ongetwijfeld nieuwe technologie en medicijnen inhouden, en de behandeling zal toenemende mate geïndividualiseerd zijn. Dit zal gepaard gaan met een toename van de (financiële) kosten van behandeling. De druk op financiële middelen maakt het zorgvuldig evalueren van de kosten van (nieuwe) behandelingen in relatie tot het effect van de behandeling op overleving, bijwerkingen en kwaliteit van leven, belangrijk.

Dit proefschrift richt zich op twee aspecten van de zorg rondom kinderen met ALL: ten eerste het beloop van KvL tijdens en na behandeling en de (verandering in) determinanten hiervan, en ten tweede kosteneffectiviteit van behandeling. KvL werd in verschillende studies gemeten door middel van vragenlijsten, die merendeels door de ouders werden ingevuld gezien de jonge leeftijd en ziekte van de kinderen zelf. De kosten van behandeling werden geïnventariseerd door dossieronderzoek.

In **hoofdstuk 1** wordt de achtergrond van dit proefschrift beschreven: de medische aspecten van ALL, de bijwerkingen van behandeling, KvL, slaap en economische evaluaties.

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht van de tot 2011 gepubliceerde studies over KvL van kinderen tijdens en na behandeling voor ALL gegeven. Deze studies laten zien dat de KvL volgens ouders en kinderen slecht is tijdens behandeling, maar verbetert en in overlevers bijna normaliseert op de meeste onderdelen. Ouders rapporteren een lagere KvL voor hun kind dan kinderen zelf. Volgens ouders is lichamelijke KvL het

meest aangedaan (in 77%) tijdens behandeling, gevolgd door psychosociale KvL (64%) en algehele KvL (27%). Bij kinderen is dit respectievelijk 47%, 32-34% en 20%. Ouders van overlevers rapporteren een verlaagde psychosociale KvL in 24% en een verlaagde algehele KvL in 20%. Overlevers vinden hun KvL gelijk aan gezonde kinderen, en zelfs beter op het onderdeel sociale KvL. De methodologische kwaliteit van de studies was echter vaak suboptimaal. Harde conclusies over determinanten van KvL kunnen dan ook niet getrokken worden.

In hoofdstuk 3 en 4 worden de resultaten van de nationale studie naar KvL tijdens behandeling voor ALL besproken. Deze studie was onderdeel van het behandelprotocol ALL10 van de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION). **Hoofdstuk 3** gaat over de verschillende aspecten van KvL tijdens de eerste, meest intensieve, fase van de behandeling: de inductie. Volgens ouders was de KvL van ALL patiënten veel lager dan de KvL van gezonde kinderen. Lichamelijke KvL was vaker aangedaan dan psychosociale KvL en pijn werd vaak gerapporteerd. Meisjes en oudere kinderen hadden vaker een lagere KvL. Ook rapporteerden vaders een lagere KvL voor hun kind dan moeders. Het beloop van de KvL van deze patiënten tijdens de rest van de behandeling wordt besproken in **hoofdstuk 4**. De KvL verbeterde in de loop van de tijd maar bleef ook na afloop van de behandeling lager dan in gezonde kinderen. Ook de determinanten van KvL veranderden. Waren tijdens de inductie leeftijd en geslacht het belangrijkste, in de loop van de behandeling werd de KvL voornamelijk bepaald door de intensiteit van de behandeling en de complicaties ervan. Kinderen met een hoog-risico ALL hadden de laagste KvL en verbeterden het minst. Daarnaast rapporteerden hoog opgeleide ouders een lagere KvL dan lager opgeleide ouders.

Het effect van cyclische behandeling met glucocorticosteroiden, zoals dexamethason, op de KvL wordt besproken in **hoofdstuk 5**. Het is bekend dat glucocorticosteroiden lichamelijke, emotionele en gedragsgerelateerde bijwerkingen heeft. Daarom was de aanname dat het gebruik van glucocorticosteroiden een negatief effect zou hebben op KvL. Tijdens het SKION ALL9 protocol werden kinderen tijdens het tweede jaar van behandeling vervolgd. Volgens ouders was de KvL van ALL patiënten lager dan in gezonde kinderen. De KvL verbeterde niet tijdens het tweede jaar van behandeling en werd zelfs slechter op de volgende domeinen: pijn, cognitief functioneren, emotie, gedrag en lichamelijk functioneren. Ouders en kinderen rapporteerden een negatief effect van dexamethason op de KvL.

In **hoofdstuk 6** wordt het verband tussen slaap en KvL onderzocht in een cohort ALL10 patiënten. Slaapproblemen worden frequent gerapporteerd in de klinische praktijk. Indien er een relatie bestaat tussen slaap en KvL, biedt het behandelen van slaapproblemen mogelijkheden om de KvL te verbeteren. Slaap en KvL werden geïnventariseerd dmv vragenlijsten ingevuld door ouders. Er werden metingen tijdens en zonder behandeling met dexamethason verricht, omdat dexamethason mogelijk

effect heeft op de slaap. Kinderen met ALL hadden meer slaapproblemen dan gezonde kinderen. Gerapporteerde problemen deden zich voor op het gebied van: weerstand bij naar bed gaan, angst, nachtelijk wakker worden en parasomnieën. Er waren geen verschillen in slaap tijdens of zonder behandeling met dexamethason, hoewel de kleine groepsgrootte er wellicht tot geleid heeft dat dit verschil niet gevonden is.

In **hoofdstuk 7** wordt een overzicht van de bestaande literatuur over utiliteitsscores van kinderen met ALL gegeven. Voor het berekenen van utiliteitsscores wordt gebruik gemaakt van de waardering van een bepaalde gezondheidstoestand door de algemene bevolking. Met utiliteitsscores kunnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren, ofwel *quality adjusted life years* (QALY), berekend worden. QALY zijn waardevol in economische evaluaties omdat ze zowel de gewonnen levensjaren als de kwaliteit hiervan weergeven, en dus kunnen QALY helpen bij het nemen van weloverwogen beslissingen. De beschikbare informatie over utiliteitsscores van kinderen met ALL bleek echter zeldzaam en van methodologisch matige kwaliteit. Ook waren er geen utiliteitsscores beschikbaar voor korte-termijn overlevers. Het gebruik van de bestaande utiliteitsscores in economische evaluaties zou dan ook uitgebreide sensitiviteitsanalyses vereisen.

In **hoofdstuk 8** worden utiliteitsscores van korte-termijn overlevers onderzocht. Ondanks dat er voor 61% van de overlevers geen gezondheidsproblemen werden gerapporteerd, was er toch een klinisch relevant (maar niet statistisch significant) verlaagde KvL ten opzichte van gezonde kinderen gerapporteerd. De resultaten van deze studie vullen de ontbrekende informatie over utiliteitsscore aan, hoewel uitgebreide studies aangaande utiliteitsscores van kinderen en overlevers van ALL nog nodig zijn.

In **hoofdstuk 9** worden de resultaten van de kosteneffectiviteitanalyse van ALL behandeling besproken. Vijftig kinderen die alleen behandeld werden met chemotherapie volgens SKION protocollen ALL9 of ALL10 werden geïncludeerd. Kinderen die een beenmergtransplantatie ondergingen werden niet geïncludeerd. De belangrijkste verschillen tussen beide protocollen waren: het gebruik van duurdere medicatie (pegasparaginase) en de implementatie van een nieuwe diagnostische techniek om de reactie op behandeling te meten (minimale restziekte) in ALL10. Alle direct medische kosten gemaakt tijdens behandeling in zowel het academische ziekenhuis als het algemene ziekenhuis werden bepaald. De kosten per gewonnen levensjaar werden bekend, gebaseerd op de landelijke 5-jaars ziektevrije overleving. Daarnaast werden de extra kosten voor behandeling volgens ALL10 berekend. De kosten waren hoger voor behandeling volgens ALL10 maar de overleving in deze groep was beter dan in ALL9. Opnames en medicatie waren maakte het grootste deel van de kosten uit en waren hoger in ALL10. Kosten per gewonnen levensjaar waren \$1.962 (ALL9) en \$2.655 (ALL10) en de kosteneffectiviteit ratio voor ALL10 was \$8.215. Deze kosten waren ruim binnen de grenzen van internationaal geaccepteerde kosteneffectiviteit.

In **hoofdstuk 10** worden de resultaten van de studies beschreven in dit proefschrift in perspectief gezet. Wat betreft de ontwikkeling van KvL tijdens en na behandeling voor ALL, concluderen we dat er in het algemeen een trend tot verbetering in de tijd is. Determinanten van KvL kunnen worden onderverdeeld in medische factoren en intermediaire variabelen (zoals kind-, ouder- en omgevingsfactoren). Uit de studies beschreven in dit proefschrift blijken medische factoren een belangrijke rol te spelen, vooral in de periode na de inductiebehandeling. Een vergelijking tussen ALL9 en ALL10 patiënten, beschreven in dit hoofdstuk, laat zien dat kortere glucocorticosteroid cycli zoals in ALL10 gunstiger zijn voor de KvL dan de langere cycli in ALL9. Ouder- en kindfactoren spelen ook een rol, maar in mindere mate. Potentieel belangrijke variabelen, zoals psychosociaal functioneren van de ouders, werden niet onderzocht maar er zijn sterke aanwijzingen uit de bestaande literatuur dat deze factoren ook een rol spelen. In dit hoofdstuk wordt verder stilgestaan bij de (beperkte) literatuur aangaande indirect (niet-) medische kosten van ALL behandeling en utiliteitsscores. We concluderen dat deze aspecten van zorg voor kinderen met ALL nog onvoldoende aandacht hebben gekregen. Het hoofdstuk eindigt met aanbevelingen voor toekomstig onderzoek en benadrukt de noodzaak tot het systematisch vervolgen van de KvL van kinderen met ALL.