



Universiteit
Leiden
The Netherlands

On outcomes for hemophilia

Balen, E.C. van

Citation

Balen, E. C. van. (2022, November 30). *On outcomes for hemophilia*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3492202>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3492202>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

APPENDICES

Nederlandse samenvatting

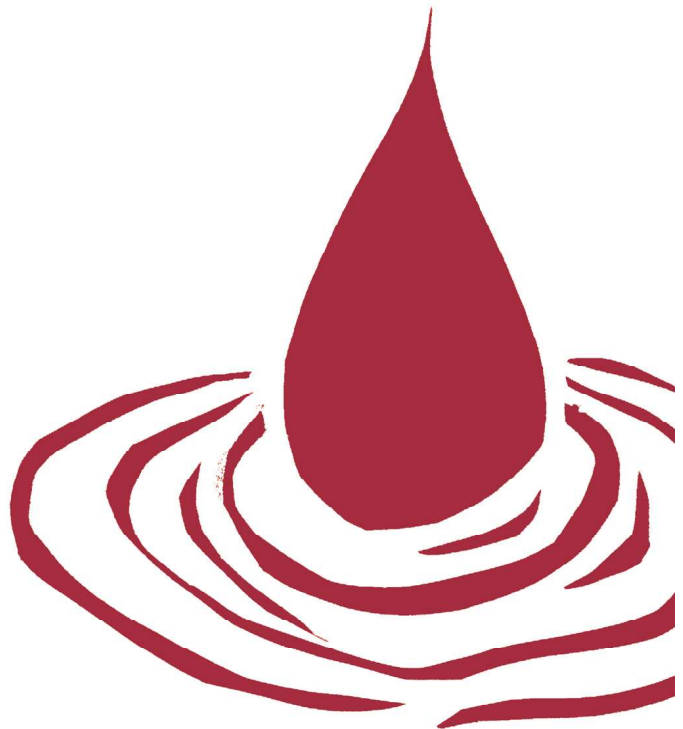
Factsheet Hemofilie in Nederland 6

Portfolio

List of publications

Dankwoord

Curriculum Vitae



Het belangrijkste doel van de zorg is waarde te leveren voor patiënten. Die 'waarde' bestaat uit optimale gezondheidsuitkomsten. Wat die gezondheidsuitkomsten zijn voor de erfelijke bloedstollingsstoornis hemofilie, hoe je die meet en hoe het gesteld is met de gezondheid van de Nederlandse hemofiliepopulatie is onderwerp van dit proefschrift. Uniforme meetmethoden van dezelfde uitkomsten zullen bijdragen aan het optimaliseren van zorg. Bovendien maken uniforme uitkomstmetingen het mogelijk gezondheidsuitkomsten van mensen met hemofilie onderling en over de tijd te vergelijken. Ook komt aan de orde hoe mensen met hemofilie beslissingen nemen over hun behandeling, bijvoorbeeld hoe en wanneer ze zichzelf behandelen, maar ook hoe ze besluiten al dan niet over te stappen op een nieuw behandelproduct.

Hemofilie

Hemofilie is een zeldzame erfelijke bloedstollingsstoornis die voorkomt bij 2500-2600 mannen in Nederland. Zij hebben te weinig van het stollingseiwit factor VIII (hemofilie A) of factor IX (hemofilie B), veroorzaakt door een mutatie. Bij ernstige hemofilie is de concentratie stollingsfactor <0.01 IU/mL (<1 procent), bij matig-ernstige hemofilie is die $0.01-0.05$ IU/mL (1-5 procent) en bij lichte hemofilie is die $0.05-0.4$ IU/mL. Zij hebben daardoor een verhoogde bloedingsneiging die zich bij ernstige hemofilie uit in gewrichtsbloedingen (voornamelijk in enkels, knieën en ellebogen) en spierbloedingen. Gewrichtsbloedingen veroorzaken synovitis en oxidatieve stress die het kraakbeen aantasten. Bloedingen in vitale organen kunnen levensbedreigend zijn. Mensen met lichte hemofilie bloeden vooral door trauma of medische ingrepen. Van oudsher is de term 'hemofilie' gereserveerd voor mannen, maar ook van draagsters wordt steeds vaker erkend dat zij hemofilie hebben. Bij hen uit hemofilie zich vooral in hevige menstruaties.

De behandeling van hemofilie bestaat uit intraveneuze toediening van de ontbrekende stollingsfactor, ofwel profylactisch om bloedingen te voorkomen bij ernstige of matig-ernstige hemofilie, ofwel om een bloeding te behandelen bij lichte hemofilie. In het verleden werd stollingsfactor voornamelijk bereid uit plasma van bloeddonoren. Een deel van de Nederlandse hemofiliepopulatie raakte tussen 1982-1985 besmet met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) afkomstig van besmet bloed en veel van hen overleden aan de gevolgen van verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids). Daarnaast liep twee derde hepatitis C (hcv) op.

Een andere mogelijke complicatie van behandeling met stollingsfactoren is remmervorming: een immuunreactie tegen de toegediende stollingsfactor VIII, waardoor die niet meer werkzaam is en bloedingen moeilijker te voorkomen en te behandelen zijn. Naar schatting een derde van de mensen met ernstige hemofilie A ontwikkelt in zijn leven een remmer.

Hoewel de levensverwachting van mensen met hemofilie inmiddels vrijwel gelijk is aan die van de Nederlandse bevolking, kampen veel mensen nog met de gevolgen van besmettingen met hiv en hcv, gewrichtsschade door eerdere bloedingen of remmers. Door deze multiproblematiek zijn er grote verschillen in gezondheid binnen de hemofiliepopulatie. De aard en omvang van die verschillen is niet volledig duidelijk voor de Nederlandse hemofiliepopulatie. Daarnaast is een breed scala aan stollingsfactorproducten beschikbaar. Ook deze behandelkeuzes beïnvloeden bleedingsuitkomsten en dus de algemene gezondheid van mensen met hemofilie.

Samenvatting van resultaten

In dit proefschrift maakten we deels gebruik van gegevens die we verzamelden voor de zesde Hemofilie in Nederlandstudie (HiN-6); een van de oudste en langstlopende dynamische cohortstudies naar hemofilie ter wereld.

Deel I van dit proefschrift gaat over behandelkeuzes. In **hoofdstuk 2** onderzochten we de ervaringen met een programma dat erop gericht was mensen met hemofilie zelfstandiger behandelbeslissingen te laten nemen. Veel van hen gaven aan dat ze voldoende zelfvertrouwen hadden om zelf hun beslissingen te nemen, en dat inzicht in hun eigen bleedings- en behandelgeschiedenis daarbij hielp.

In **hoofdstuk 3** interviewden we 12 mannen met hemofilie en 2 moeders van kinderen met hemofilie over de redenen om al dan niet over te stappen op een nieuw behandelproduct, zoals producten met een langere halfwaardetijd, producten met een ander werkingsmechanisme dan stollingsfactor, of gentherapie. Over het algemeen waren de geïnterviewden tevreden met hun huidige behandelproduct. Redenen om over te stappen waren gemakkelijker toediening en minstens even goede bescherming tegen bloedingen als hun huidige product. Redenen om niet over te stappen waren angst voor het onbekende, zoals besmetting met nog onbekende ziekteverwekkers, remmervorming of de langetermijneffecten van gentherapie. Daarnaast wilde een aantal geïnterviewden liever wachten met overstappen totdat producten een tijdje op de markt waren en veilig bevonden waren. Ten slotte waren alle deelnemers zich bewust van de hoge kosten van huidige behandeling en vroegen sommigen zich af of hoog-risicoactiviteiten wel verantwoord waren als dat leidde tot meer verbruik van stollingsfactorproducten, omdat de maatschappij opdraait voor de kosten daarvan.

Deel II van dit proefschrift gaat over het definiëren, meten en kwantificeren van belangrijke gezondheidsuitkomsten voor mensen met hemofilie. Het doel van de gezondheidszorg is het bereiken van de beste uitkomsten voor de patiënt, afgezet tegen de kosten om die uitkomsten te bereiken. Dit concept heet waardegedreven zorg (*value-based health care*). **Hoofdstuk 4** beschrijft de zes onderdelen van waardegedreven zorg. Voor hemofilie is het startpunt voor daarvoor een verzameling van kernuitkomsten

vast te stellen die regelmatig gemeten zouden moeten worden bij mensen met hemofilie, om op die manier verbetering op die uitkomsten te kunnen volgen.

De belangrijkste uitkomsten voor mannen en vrouwen met hemofilie zijn genezing; invloed op levensverwachting; kunnen deelnemen aan het dagelijks leven; het aantal ernstige bloedingen; het aantal dagen school- of werkverzuim; chronische pijn; complicaties van hemofilie of de behandeling (remmervorming, virusbesmetting, prikproblemen); lichamelijk functioneren op lange termijn; sociaal functioneren; en geestelijke gezondheid. Deze verzameling van uitkomsten stelden we vast met een internationaal team van hemofiliebehandelaren en onderzoekers. De ontwikkeling hiervan staat beschreven in **hoofdstuk 5**. Ook selecteerden we de meest geschikte vragenlijsten om deze uitkomsten te kunnen meten. Dit waren zowel hemofiliespecifieke als generieke vragenlijsten.

Niet alle vragenlijsten om die uitkomsten te meten zijn gevalideerd bij mensen met hemofilie. We maakten daarom gebruik van gegevens uit HiN-6 om de Nederlandstalige versie van PROMIS-29 te valideren (**hoofdstuk 6**). PROMIS-29 is een generieke vragenlijst die zeven domeinen van kwaliteit van leven meet: lichamelijk functioneren, angst, depressie, vermoeidheid, slaapstoornissen, het vermogen om een aandeel te hebben in sociale rollen en activiteiten, belemmeringen door pijn, en pijnintensiteit. Begripsvaliditeit was voldoende voor vijf van deze domeinen en voor pijnintensiteit. Structurele validiteit en interne consistentie bleken voldoende voor drie domeinen. Een aantal van de in hoofdstuk 5 gedefinieerde uitkomsten voor hemofilie kunnen dus gemeten worden met domeinen van de PROMIS-29.

Ten slotte maakten we in **hoofdstuk 7** wederom gebruik van gegevens uit HiN-6 om één van de belangrijkste uitkomsten voor de Nederlandse hemofiliepopulatie te kwantificeren, namelijk deelname aan onderwijs, de arbeidsmarkt en de maatschappij. De deelname aan onderwijs en het hoogst behaalde opleidingsniveau waren gelijk aan of hoger dan onder de Nederlandse bevolking. De netto arbeidsmarktparticipatie was lager dan die van Nederlandse mannen, vooral voor mannen met ernstige hemofilie. Dat komt waarschijnlijk mede door een relatief hoog aantal gepensioneerden en arbeidsongeschikten, die niet onder de beroepsbevolking vallen. Ook voor het vermogen om een aandeel te hebben in sociale rollen en activiteiten scoorden vooral de oudere mannen met ernstige hemofilie lager dan de Nederlandse bevolking. Verder was het schoolverzuim hoger dan onder Nederlandse tieners. Van de werkenden hadden mannen met hemofilie juist minder vaak verzuim dan Nederlandse mannen. Ten slotte vonden de meeste mensen dat hemofilie hun keuze voor opleiding of beroep niet of nauwelijks beïnvloed had.

Beperkingen van het onderzoek

Voor dit proefschrift gebruikten we zowel kwalitatieve als epidemiologische methoden, die ieder hun beperkingen kennen.

In kwalitatief onderzoek hoeft de onderzochte populatie niet representatief te zijn voor de gehele populatie. Dit type onderzoek is immers vooral gericht op het beantwoorden van de waarom-vraag: juist van een klein aantal mensen wilden we weten wat hun behandeloverwegingen waren. Zowel in hoofdstuk 2 als in hoofdstuk 3 bestudeerden we voornamelijk mensen met matig-ernstige of ernstige hemofilie die profylaxe gebruikten. Dat betekent echter ook dat de resultaten uit deze hoofdstukken mogelijk niet generaliseerbaar zijn naar, maar waarschijnlijk ook niet eens van toepassing zijn op mensen met lichte hemofilie of naar vrouwen met hemofilie, aangezien zij heel andere behandelbeslissingen nemen.

Ook de gegevens uit HiN-6 kunnen onderhevig zijn aan onzuiverheden (*bias*) en vertekening (*confounding*). Zo is het mogelijk dat sommige mensen de vragenlijst niet invulden omdat zij bijvoorbeeld onvoldoende Nederlands konden lezen, laagopgeleid waren en daardoor de vragen niet begrepen, of omdat zij weinig last hadden van hun hemofilie en daarom het nut niet inzagen van het invullen van een lange vragenlijst. Mensen die wel veel last hebben van hemofilie vulden daarentegen de vragenlijst mogelijk juist vaker in, omdat ze het belangrijk vonden dat artsen en onderzoekers aandacht besteedden aan hun aandoening. Deze selectieve deelname heeft als mogelijk gevolg dat wij de gerapporteerde uitkomsten, zoals een lagere arbeidsparticipatie, ongunstiger inschatten dan daadwerkelijk het geval is.

Verder is het bekend dat sommige mensen met hemofilie pas later in hun leven de diagnose krijgen omdat ze nauwelijks bloedingen hebben. Hun verhoogde bloedingsneiging wordt dan pas opgemerkt als ze een operatie ondergaan. Het is daardoor mogelijk dat er mensen zijn die wel hemofilie hebben, maar die niet als zodanig bekend zijn bij één van de zes Nederlandse hemofiliebehandelcentra. Zij zitten daardoor ook niet in het onderzoek. Ook dit kan betekenen dat onze resultaten de werkelijke situatie overschatten.

Doordat mensen met lichte hemofilie mogelijk pas later in hun leven de diagnose krijgen, zijn zij ook pas op latere leeftijd bekend bij een hemofiliebehandelcentrum, zeker vergeleken met mensen met ernstige hemofilie, die al van jongsaf aan ingeschreven staan bij een behandelcentrum. Dat betekent dat mensen met lichte hemofilie ouder zijn dan mensen met ernstige hemofilie; dit zien we inderdaad terug in de resultaten. Dit heeft tot gevolg dat bijvoorbeeld arbeidsmarktparticipatie minder goed te vergelijken is tussen mensen met lichte of ernstige hemofilie.

Toekomst

De medische ontwikkelingen gaan snel. De meeste mensen met hepatitis C zijn inmiddels succesvol behandeld. Inmiddels zijn nieuwe behandelproducten op de markt waardoor mensen met hemofilie niet of nauwelijks nog bloedingen krijgen. Binnen enkele jaren wordt gentherapie mogelijk goedgekeurd als behandeloptie. Daarmee lijken de grootste problemen voor mensen met hemofilie opgelost. Toch zijn er zeker nog mogelijkheden voor verdere verbetering van de hemofiliezorg.

Ten eerste maakt de nog grotere keus aan behandelopties communicatie over die vele mogelijkheden nog belangrijker. Niet iedereen blijkt bijvoorbeeld behoefte te hebben aan gentherapie of daarvoor in aanmerking te komen. Het is daarom belangrijk de verwachtingen en mogelijkheden van de verschillende opties duidelijk te bespreken met mensen met hemofilie. Keuzehulpen met daarin informatie over de voor- en nadelen in begrijpelijke taal kunnen daarbij ondersteunen. Ook gegevens over bloedingen en behandeling afkomstig uit hemofiliebehandelapps kunnen daarbij een rol spelen.

Ten tweede is er verbetering mogelijk aan bestaande vragenlijsten. Sommige vragenlijsten die de kernuitkomsten meten moeten nog gevalideerd worden voor hemofilie, andere kunnen worden ingekort. In de nabije toekomst kunnen de belangrijkste uitkomsten gemeten worden met computerized adaptive tests (CAT), waarbij de computer de volgende vraag selecteert op basis van het antwoord op een vraag. Kan iemand bijvoorbeeld niet een half uur wandelen, dan hoeft die persoon ook niet de vraag te beantwoorden of hij een half uur kan hardlopen. Met efficiëntere vragenlijsten kunnen kernuitkomsten betrouwbaar gemeten worden zonder daarmee de patiënt onnodig te belasten. Mogelijk kunnen CATs worden ingebouwd in de bestaande Nederlandse app Vaste Prik, waarin mensen met ernstige hemofilie hun bloedings- en behandelgegevens bijhouden.

Tot nu toe maakten de HiN-onderzoeken gebruik van een eenmalige vragenlijst. De app en het in 2018 opgerichte hemofilieregister bieden mogelijkheden voor toekomstige HiN-onderzoeken. Het voordeel daarvan zou zijn dat onderzoekers bijna real-time toegang zouden hebben tot bloedings- en behandelgegevens, en dat daardoor ook de effecten van behandelkeuzes of interventies nog betrouwbaarder te meten zijn. Wel is de laatste jaren de privacywetgeving aangescherpt, waardoor gebruik van voor zorgdoel-einden verzamelde gegevens beperkt mogelijk is. De haalbaarheid van het gebruik van dergelijke gegevens zal onderzocht moeten worden. Ook zullen nog niet alle mensen met hemofilie zijn opgenomen in het hemofilieregister, waardoor vragenlijsten mogelijk nog steeds nodig zullen zijn.

Conclusies

In dit proefschrift lieten we zien dat informatie en communicatie over behandel mogelijkheden behandelbeslissingen kan ondersteunen. Een betere zelfredzaamheid hierin zal waarschijnlijk ook invloed hebben op het aantal bloedingen.

Verder zetten we de eerste stap richting waardegedreven zorg voor hemofilie. Als de vastgestelde kernuitkomsten routinematig gemeten worden in de zorg, zal dat waarde toevoegen voor mensen met hemofilie.

Het gaat steeds beter met de Nederlandse hemofiliepopulatie. Vermoedelijk komt dat door de hoge kwaliteit van de Nederlandse zorg en de beschikbaarheid van stollingsfactor.