

# Bij de mijlpaal van de HOVON 100-studie: verleden, heden en toekomst

**Auteurs** P.C. Huijgens en B. Löwenberg

**Trefwoorden** HOVON, organisatie

*(Ned Tijdschr Hematol 2009;6:231-5)*

## Inleiding

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) is nu een begrip in de hematologische en oncologische wereld. Dat is wel eens anders geweest. Ter gelegenheid van het passeren van een historische grens, de activering van de 100<sup>ste</sup> HOVON-studie, heeft de redactie ons, de eerste 2 voorzitters van HOVON, gevraagd hier te reflecteren ten aanzien van de geschiedenis, het heden en de toekomstige uitdagingen van HOVON.

## Organisatie

Vooruitgang in de diagnostiek en behandeling van patiënten met hematologische kwaadaardige ziekten kan alleen geschieden door het verrichten van zorgvuldig uitgevoerde studies bij deze patiënten, waarin nieuwe medicijnen, diagnostische technieken en behandelstrategieën worden geëvalueerd en geïntroduceerd. In Nederland wordt dat sinds 1985 gedaan door de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON), die werd opgericht op 1 oktober 1985. Die oprichting geschiedde door een, zeker voor die tijd, unieke samenwerking tussen de afdelingen Hematologie van de 8 academische ziekenhuizen en enkele grote niet-academische ziekenhuizen. HOVON is een zogenoemde non-profitstichting, geregistreerd in Amsterdam, en heeft als primair doel het ontwikkelen, initiëren en uitvoeren van prospectieve studies bij patiënten met hematologische maligniteiten in Nederland en België. In de loop der jaren zijn daar verschillende andere activiteiten bijgekomen, voortkomend uit de doelstelling van de stichting en dat is het bevorderen van de kwaliteit van de zorg voor hemato-oncologische patiënten in Nederland.

In de afgelopen 25 jaar is HOVON gegroeid tot een professionele organisatie, die een groot aantal fase II-

en fase III-studies ontwikkelt en uitvoert. Inmiddels is het aantal HOVON-studies dat ooit gestart is, uitgegroeid tot boven de 100. Zo is HOVON uitgegroeid tot een bekend 'merk' en worden de resultaten van de HOVON-studies graag verwelkomd en gepresenteerd op de internationale grote congressen.

## Even terug naar de oorsprong

Eind zeventiger jaren vonden maandelijks onderzoeksbesprekingen plaats op het gebied van de experimentele en oncologische hematologie in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis op initiatief van de hoogleraren Van Bekkum, Van Rood en Cleton. Aankomende hematologen zoals Roel Willemze, Albert von dem Borne, Bob Löwenberg, Ton Hagenbeek en Bert de Gast, namen hieraan deel en zagen de kans om een klinische werkgroep te beginnen. Op 1 oktober werd in Rotterdam de akte van oprichting van HOVON gepasseerd.

De naam HOVON was afkomstig van Albert von dem Borne. Het allereerste bestuur werd gevormd door Bob Löwenberg (voorzitter), Roel Willemze (secretaris), Jos Burghouts (penningmeester), Bert de Gast, Albert von dem Borne, Gustaaf van Imhof, Mart Langenhuijsen, Hans Haak en Rob Holdrinet. Alle academische ziekenhuizen waren van meet af aan in het bestuur vertegenwoordigd, naast een vertegenwoordiging van een niet-academisch centrum. De eerste besprekingen over studieprotocollen werden meteen opgestart en vonden in de beginjaren plaats in een klein zaaltje in de Daniel den Hoed Kliniek. Aan de allereerste HOVON 1-studie (autologe stamceltransplantatie bij acute myeloïde leukemie) namen nog slechts 5 academische centra deel. Snel volgden de HOVON 3-studie (wel of geen autologe stamceltransplantatie bij hooggradig non-hodgkinlymfoom met een trage respons op chemotherapie) en de HOVON 5-studie (behande-

ling van ALL). Deze eerste studies, 'vroege HOVON-vogels', hadden meteen impact en hebben allen, gezien hun citatie-status, zichtbare sporen nagelaten in de literatuur. Al spoedig kwamen daar andere aandachtsgebieden bij: myelodysplasie, chronische leukemieën, multipel myeloom en stamceltransplantatie. Aanvankelijk werden de studies vooral uitgevoerd in Nederland en België, maar steeds meer wordt samengewerkt in intergroupstudies met buitenlandse groepen, zoals SAKK (Zwitserland), GMMG (Duitsland), GELA (Frankrijk), MRC en BNLI (Verenigd Koninkrijk) en laatstelijk ook de Nordic Lymphoma Group (Scandinavische landen). Het data- en statistische management werd vanaf het eerste uur verzorgd vanuit de Daniel den Hoed Kliniek door het team van Wim van Putten. Voor het zakelijk management van al deze studies (contracten en financiering) werd contact gelegd met het VU medisch centrum.

Inmiddels is het getal van 100 studies bereikt. De eisen die hedentendage aan de voorbereiding van klinische studies worden gesteld zijn onvergelykbaar veel ingewikkelder geworden. De ontwikkeling van een sterk geprofessionaliseerde HOVON-organisatie heeft hiermee in de afgelopen jaren in de pas gelopen. Op 1 januari 1997 werd formeel het HOVON-datacentrum gevestigd in de Daniel den Hoed Kliniek (thans Erasmus Medisch Centrum) en op 1 maart 1993 het HOVON Centraal Bureau bij het VU medisch centrum. De allereerste HOVON-nascholingscursus vond plaats op 20 en 21 april 1989, toen nog als Boerhaave-cursus. De eerste zelfstandige HOVON-nascholingscursus in 1991 te Mierlo (Noord-Brabant) trok al meteen zo'n 130 deelnemers (vooral ook medisch specialisten uit het land) en bleek in een grote behoefte te voorzien en was een doorslaand succes. Sinds 1999 wordt de nascholingscursus geheel in eigen HOVON-beheer georganiseerd en vanaf dat moment in Papendal (Arnhem). Deze cursus kan gezien worden als 1 van de voorlopers van het Nederlandse Hematologie Congres. Vanaf 1990 organiseert HOVON ook de bekende halfjaarlijkse protocoldagen in congrescentrum De Eenhoorn in Amersfoort, waar over de voortgang van alle actieve studies wordt gerapporteerd. Op 1 mei 1993 verschijnt de allereerste HOVON-nieuwsbrief (eindredactie door Harry Schouten). Deze is vanaf augustus 2002 ook digitaal beschikbaar. De HOVON-website is vanaf het jaar 2000 in de lucht.

## Organisatie van het heden

De HOVON-organisatie rust op 2 grote pijlers: de studiewerkgroepen en de technische werkgroepen. De studiegroepen van HOVON vormen inmiddels een stevige basis van HOVON. In studiewerkgroepen komen die hematologen en statistici samen, die vooral geïnteresseerd zijn in een bepaald soort ziekte. Zo zijn er werkgroepen voor leukemie, lymfeklierkanker, multipel myeloom, stamceltransplantatie en binnenkort ook myeloproliferatieve ziekten. Deze groepen komen 3-4 keer per jaar bijeen om te beraadslagen over het ontwerp van nieuwe studies, de stand van zaken bij de uitvoering van lopende studies en voor het voorbereiden van publicaties. Vanuit deze groepen worden ook de contacten gelegd met andere internationale groepen voor het verrichten van grote Europese studies. Elke werkgroep kent 2 voorzitters en deze hebben zitting in het HOVON-bestuur.

De technische werkgroepen brengen specifieke expertise in, bijvoorbeeld op diagnostisch gebied. De huidige Hematologische Review Commissie is voortgekomen uit de oorspronkelijke Leukemiepreparatencommissie die in 1973 was opgericht met steun van de KWF Kankerbestrijding (Stenfert Kroese en Lopez Cardozo). Bekende werkgroepen zijn die voor de microscopische, moleculair biologische en immunologische diagnostiek van leukemieën. Een ander bekend voorbeeld is de zogenoemde imaginggroep, die zich richt op de ontwikkeling en kwaliteitsbewaking van beeldvorming met behulp van bijvoorbeeld de CT-, MRI- en PET-scan. De technische werkgroepen geven ook keurmerken af richting laboratoria of andere afdelingen, zodat het duidelijk is welk laboratorium in staat is om een bepaald soort test naar behoren te verrichten.

De afdelingen Hematologie van de 8 universitair medische centra hebben ieder 1 persoon afgevaardigd naar het HOVON-bestuur, tezamen met een drietal grote - niet-academische - ziekenhuizen. Daarnaast hebben in het HOVON-bestuur zitting de voorzitters van de studiewerkgroepen, het hoofd van de statistiek van het HOVON-datacentrum (zie hieronder), het hoofd van het datacentrum en de manager van HOVON.

Dit HOVON-bestuur vergadert 3-4 keer jaar. Het kent een dagelijks bestuur, met een voorzitter, vicevoorzitter, secretaris en penningmeester (in 2009 respectievelijk P.C. Huijgens, E. Vellenga,

A. Schattenberg en P. Sonneveld). Dit dagelijks bestuur komt eens per 4 à 8 weken bijeen.

Twee keer per jaar is er de HOVON-trialdag, in mei en in november. Traditiegetrouw in Amersfoort, is iedereen welkom die participeert in de HOVON-organisatie en meedoet met de studies. Tijdens een volledige dag worden de belangrijkste gegevens uitgewisseld over ontwerpen en uitvoeren van studies en de tot dan bekende resultaten.

### Studiemanagement

HOVON heeft een eigen HOVON-datacentrum (HDC), welke gelokaliseerd is in het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam, locatie Daniel den Hoed. Op het HOVON-datacentrum is een team van statistici, datamanagers, trialassistenten, trialmonitors en safety desk medewerkers werkzaam, onder leiding van het hoofd van de statistiek en het hoofd van het eigenlijke databureau. Dit HOVON-datacentrum is de spil van de organisatie voor alle praktische aspecten van het uitvoeren van klinische studies, zoals het ontwerpen van de studieprotocollen, datasets, documenten voor ethische commissies en het klaarmaken van een studiepakket waarmee ziekenhuizen aan de slag kunnen. Op continue basis verzamelt het HDC de gegevens die afkomstig zijn van de datamanagers in alle participerende ziekenhuizen, doet de statistische evaluaties en de kwaliteitsbeoordelingen en bereidt de rapportages voor naar de HOVON-participanten en voor publicatie in de internationale literatuur.

Steeds belangrijker is geworden dat het HOVON-datacentrum ook de kwaliteit van de participerende centra monitort in een systeem wat genoemd is: 'site-monitoring'. Hierbij komen speciaal opgeleide monitors vanuit het HOVON-datacentrum jaarlijks langs bij alle participerende ziekenhuizen om te zien of de organisatie voor het meedoen aan studies in een dergelijk ziekenhuis op orde is en wat de verbeterpunten zijn. Daarnaast is steeds belangrijker geworden: het snel kunnen opmerken, registreren en rapporteren van de zogenoemde 'serious adverse events' (ernstige bijwerkingen).

Het HOVON-datacentrum heeft de European Guidelines for good Clinical Practice 2005 in de organisatie geïncorporeerd.

Naast het HOVON-datacentrum kent HOVON het HOVON-bureau, dat gelokaliseerd is in het VU

Medisch Centrum in Amsterdam. Het HOVON-bureau is verantwoordelijk voor alle financiële, verzekeringstechnische en organisatorische aspecten van HOVON en het bureau bestaat uit de manager van HOVON en enkele secretaresses. Een belangrijke activiteit van het HOVON-bureau is ook het organiseren van, in het verleden de HOVON-nascholingsdagen, en in de laatste jaren het Nederlands Hematologie Congres tezamen met de Nederlandse Vereniging voor Haematologie, in januari.

### Verbetering van zorg

Alhoewel HOVON van oudsher een organisatie is voor het uitvoeren van studies is het duidelijk dat het daarbij niet kon blijven. Immers het gaat om de verbetering van de behandelresultaten zowel in kwaliteit van leven als in overleving, van alle patiënten, niet alleen van die patiënten die in studies participeren. De resultaten die bereikt worden in zowel HOVON-studies als internationale studies moeten zo snel mogelijk van invloed zijn op de behandeling van alle patiënten in Nederland. Een zeer belangrijk punt hierbij is dat de kosten van de geavanceerde diagnostiek en behandeling steeds hoger worden. Dat leidt ertoe dat nieuwe behandelingen en strategieën niet zonder meer in Nederland worden ingevoerd zodra zij beschikbaar zijn. Als die trend zich doorzet zal dat ook betekenen dat de farmaceutische industrieën steeds minder genegen zullen zijn om nieuwe middelen aan HOVON ter beschikking te stellen voor het uittesten in studies, omdat zij immers daarna een trage en voor hen financieel niet aantrekkelijke invoering van een nieuw middel in de Nederlandse gezondheidszorg verwachten. Dit was 1 van de belangrijke redenen waarom HOVON zich in toenemende mate is gaan bemoeien met de problematiek van dure geneesmiddelen in de Nederlandse gezondheidszorg.

Een ander zeer belangrijk aspect van zorg is kwaliteit en vooral het monitoren van kwaliteit. Voor het verrichten van studies werd, zoals boven vermeld, de site-monitoring gestart en daarbij lag het voor de hand om de ziekenhuizen in Nederland te echeloneren. De ziekenhuizen zijn ingedeeld in 4 groepen, waarbij voor elke groep gedefinieerd is aan wat voor soort studies dat ziekenhuis binnen HOVON kan participeren. Zo bestaat echelon I uit de 8 academische centra die alle typen zorg, inclusief allogene transplanteren, kunnen bieden. Echelon II zijn de 5 ziekenhuizen die alle zorg tot en met autoloog trans-

planteren kunnen verzorgen, maar exclusief allogene transplanteren. Echelon III bestaat uit ziekenhuizen die patiënten met acute leukemie en aplastische anemie kunnen behandelen, maar geen vergunning hebben om een transplantatie uit te voeren. Echelon IV ten slotte omvat die ziekenhuizen die in staat zijn om te participeren in studies of delen van studies die geen hematologische intensieve zorg behoeven. Daarbij valt te denken aan patiënten met verschillende vormen van lymfeklierkanker en patiënten met multipel myeloom in bepaalde perioden van hun ziekte.

Uitgaande van de stelling 'dat ziekenhuizen alleen zorg aan patiënten moeten aanbieden voor ziektebeelden waarvoor dat ziekenhuis ook studies heeft lopen', betekent de echelonnering in HOVON-verband voor wat betreft participeren in HOVON-studies ook het een en ander over wat zo'n ziekenhuis aan patiënten kan aanbieden buiten studieverband. Immers, als een ziekenhuis de organisatie op orde heeft om goed geprotocolleerde geneeskunde in studieverband te doen, dan zal dat ziekenhuis ook betere zorg kunnen bieden aan patiënten die niet in een studie participeren.

HOVON onderhoudt hartelijke en intensieve banden met de patiëntenverenigingen binnen de koepel van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenverenigingen. Het gaat hierbij om acties voor het invoeren van alle beschikbare behandelstrategieën en nieuwe middelen, maar in toenemende mate ook om het gemeenschappelijk vaststellen van kwaliteit. De patiëntenverenigingen hebben hun eigen kwaliteitscriteria geformuleerd voor de zorg van patiënten met hematologische maligniteiten, maar dat wel gedaan in nauwe samenhang met HOVON, zodat de echelonnering van HOVON voor het verrichten van studies nauw aansluit bij het kwaliteitssysteem van de patiëntenverenigingen en vice versa.

### Samenhang van zorg en onderzoek

Langzaam maar zeker ontstaat een goede samenhang van zorg en onderzoek, van patiëntenverenigingen en HOVON. Immers vanuit de consultatieve regio's, waarin vanuit de 8 academische ziekenhuizen en Medisch Spectrum Twente en het Haga-Ziekenhuis, locatie Leyenburg in Den Haag, ieder ziekenhuis in Nederland direct contact heeft met en bezocht wordt door een hematoloog uit een consultatief ziekenhuis, kan zorg gecoördineerd worden en kunnen patiënten gevraagd worden deel te nemen

aan HOVON-studies. Steeds nauwkeuriger wordt gedefinieerd welk ziekenhuis in welke HOVON-studie kan participeren en, in samenhang met de criteria van de patiëntenverenigingen voor kwaliteit, kan duidelijk zijn wat een patiënt buiten studieverband kan verwachten van de behandeling in elk apart ziekenhuis.

Belangrijk daarbij is het intensieve contact tussen de 10 consultatieve ziekenhuizen en hun regio's, zodat een patiënt, precies wetend wat hij in een specifiek ziekenhuis kan verwachten, tegelijkertijd ook weet dat zijn behandeling in nauw overleg met de consultants uit de 10 centra wordt verzorgd. Tegelijkertijd kunnen HOVON en patiëntenverenigingen voortdurend politiek-sociaal actief zijn om ervoor te zorgen dat nieuwe ontwikkelingen zonnig en zo mogelijk zo snel mogelijk in Nederland beschikbaar zijn. Zo kan gewaarborgd worden dat binnen Nederland voortdurend goede, innovatieve studies voor patiënten met hematologische maligniteiten lopend zijn, en kunnen zoveel mogelijk patiënten gevraagd worden om te participeren in die studies, zodat de voortgang snel is, en gezorgd kan worden dat nieuwe ontwikkelingen beschikbaar zijn.

### Verdere ontwikkelingen

Om de uiteindelijke resultaten van brede implementatie van nieuwe technieken en medicijnen te kunnen overzien is een Population Based Haematological Registry for Observational Studies (PHAROS) gestart: een samenwerkingsverband van HOVON, Institute for Medical Technology Assessment (iMTA), de Nederlandse Kankerregistratie en de grote farmaceutische industrieën, ondersteund door ZonMW. In PHAROS worden de patiënten in de Nederlandse Kankerregistratie uitgebreider dan vroeger vervolgd, onder andere op diagnostiek, medicijngebruik en overleving.

HOVON is een snel groeiende organisatie. Het aantal patiënten in studies is vertwee- tot drievoudig in een jaar of 10. Het aantal participerende ziekenhuizen is variërend tussen 60 en 80 per jaar (op een totaal van ongeveer 90 ziekenhuizen in Nederland). Daarnaast is er een groeiende samenwerking met buitenlandse groepen en zijn er de extra eisen die nieuwe regelgeving, vooral vanuit de Europese Unie, stellen. Eén en ander betekent een voortdurende uitbreiding van de personele behoefte en van de eisen die aan de ICT-netwerken worden gesteld. HOVON is doende om een nieuw digitaalmanage-

mentsysteem te implementeren. Voor al deze acties is een begroting van op dit moment niet meer dan 2 miljoen euro per jaar beschikbaar. Dat dit bedrag eigenlijk relatief laag is komt vooral omdat alle artsen en verpleegkundigen die iets met studies van doen hebben of met de HOVON-structuur, dit doen vanuit hun aanstelling in een ziekenhuis en het is mogelijk doordat enkele academische ziekenhuizen gastvrijheid bieden aan de HOVON-organisatie en daarvoor slechts het hoognodige in rekening brengen.

### Conclusie

Terug naar de bron. Ooit argeloos begonnen bij de HOVON 1-studie. Thans de grens van de HOVON 100-studie gepasseerd. Begonnen met een handjevol deelnemende ziekenhuizen. Nu een breed draagvlak van Nederlandse en Belgische ziekenhuizen, academisch en niet-academisch in alle uithoeken van het land. HOVON heeft zich ontwikkeld tot een professionele organisatie die zich inzet voor de kwaliteit en innovatie van diagnostiek en therapie, protocollering, wetenschappelijke ontwikkelingen, opleiding en nascholing. En 'last but not least': het heeft zich gevestigd als een gerenommeerde studiegroep met een internationale reputatie. Dat dit allemaal nog steeds is gelukt zonder structurele financiering van de overheid of zorgverzekeraars, mag een wonder heten. Maar dat het kan is te danken aan de inbreng,

deskundigheid en ambities van artsen, verpleegkundigen, statistici, datamanagers en - niet te vergeten - door het vruchtbare contact met en de betrokkenheid van de patiëntenverenigingen.

### Correspondentieadres

**Dhr. prof. dr. P.C. Huijgens, internist-hematoloog**

Voorzitter HOVON sinds 2005  
VU Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie  
De Boelelaan 1117  
1081 HV Amsterdam  
Tel.: 020 444 26 04  
E-mailadres: [pc.huijgens@vumc.nl](mailto:pc.huijgens@vumc.nl)

**Dhr. prof. dr. B. Löwenberg, internist-hematoloog**

Voorzitter HOVON 1985-2005  
Erasmus Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 2040  
3000 AC Rotterdam  
Tel.: 010 463 37 40  
E-mailadres: [b.lowenberg@erasmusmc.nl](mailto:b.lowenberg@erasmusmc.nl)



**moeders**  
zijn sterk  
zorgen  
geven  
delen

**simavi**

helpt  
leert  
werkt aan  
gezondheid  
[www.simavi.nl](http://www.simavi.nl)

drinkwater, hygiëne, wo's  
veilige zwangerschappen  
ziektes voorkomen  
opkomen voor belangen



**simavi**  
MET MOEDERS WERKEN AAN GEZONDHEID