There is much debate regarding the value of routine follow-up of women with breast cancer. Current follow-up patterns depend heavily on expensive and scarce specialized knowledge for routine history taking and for physical examinations, but do not always provide optimal care for patients. Hence, there is a need to evaluate costs in relation to benefits of current and alternative follow-up strategies. This thesis is based on five years of research concerning breast cancer follow-up, focused on the first year after completion of treatment.

**CHAPTER 1** provides background information on the follow-up of women with breast cancer, economic evaluations in health care and discrete choice experimentation. The chapter concludes with the specific objectives and outline of the thesis.

**CHAPTER 2** provides an overview on current literature on breast cancer follow-up; guidelines for follow-up, effectiveness of follow-up, the needs of patients and proposed alternative strategies. The optimum frequency or duration of follow-up visits has not yet been properly established and there remains wide discrepancy in guideline statements of the frequency of visits. Several studies show that neither the frequency nor intensity of follow-up improves the chances of cure. Furthermore, instead of providing psychosocial
support, outpatient clinic visits may induce anxiety because of the potential of detecting tumor relapse. Hence, not only do the current frequent follow-up strategies seem to miss their most important goals, they also depend heavily on expensive and scarce specialized knowledge for routine history taking and physical examinations. As a result, alternative follow-up strategies have been proposed, such as follow-up by the general practitioner, and nurse-led follow-up or telephone follow-up. Although studies demonstrate that these alternative follow-up strategies can be equally effective as traditional hospital follow-up, as measured by a variety of outcomes, these strategies are not yet widely applied in clinical practice. Results may not have been sufficiently convincing, or perhaps medical specialists believe that patients need frequent reassurance. Moreover, patients may have false expectations that frequent follow-up will result in better overall survival. Since brief interventions based on self-education and information are able to improve quality of life, we hypothesize that these interventions may also lead to a better acceptance of reduced follow-up by both patients and professionals. For this reason, a randomized controlled trial (RCT) was developed to investigate the effectiveness and cost-effectiveness of a reduced follow-up strategy (i.e. nurse-led telephone follow-up), and of a short educational group program (EGP) in addition to the follow-up.

CHAPTER 3 provides a detailed description of the design and execution of the RCT, the so-called MaCare trial. Participants (n=320) were randomly assigned to one of four follow-up strategies (study arms) during the first 18 months after treatment; i.e. 1) hospital follow-up every three months, including mammography at 12 months; 2) nurse-led telephone follow-up every three months, plus hospital visit and mammography at 12 months; 3) arm 1 plus educational group program (EGP); 4) arm 2 plus EGP.

For patients randomized to hospital follow-up (arms 1 and 3), follow-up visits consisted of physical examination and medical history taking by a medical specialist or breast care nurse (BCN). Nurse-led telephone follow-up (arms 2 and 4) was done by open discussion and a semi-structured questionnaire including screening for physical -especially loco regional- and psychosocial symptoms, treatment side effects, compliance with hormonal therapy plus an open discussion of these issues. In study arms 3 and 4, patients and their partners were invited to participate in the EGP. The EGP consisted of two group-sessions, led by a breast care nurse and health psychologist, in which physical and psychosocial sequelae of diagnosis and treatment were discussed. The primary endpoint of the trial was health-related quality of life (HRQoL) at 12 months after treatment, measured by the EORTC QLQ-C30. Secondary outcomes were perceived feelings of control, anxiety, patient satisfaction and costs. An economic evaluation was performed from a societal perspective, comparing costs and quality-adjusted life years (QALYs) of the four strategies. All data was collected at baseline and 3, 6, 12 and 18 months after treatment.

In CHAPTER 4 the results of the RCT are reported regarding the effectiveness of both nurse-led telephone follow-up and the EGP in addition to follow-up. Results showed that
most hospital clinic visits in the first year after treatment could be replaced by nurse-led telephone follow-up without loss of HRQoL or increase in feelings of anxiety. Additionally, patients with nurse-led telephone follow-up showed the same levels of role and emotional functioning, and feelings of control as patients with hospital follow-up by 12 months. Adding the EGP to follow-up may be appropriate to address information needs, but it did not lead to a significant improvement in HRQoL, emotional functioning or feelings of control as compared to follow-up without an EGP. It was concluded that nurse-led telephone follow-up may be appropriate way to reduce clinic visits and represents an accepted alternative strategy, while an EGP does not unequivocally affect positive HRQoL outcomes.

The EQ-5D is a generic HRQoL measure that is recommended for the use in economic evaluations of health interventions. Concerns have been raised about its ability to pick up meaningful changes in health in cancer populations. In **CHAPTER 5** the results of a study investigating the responsiveness of the EQ-5D in breast cancer patients in their first year after treatment are reported. The validated HRQoL measure EORTC QLQ-C30 was used as a reference instrument to determine meaningful changes in health and identify subgroups of patients. Responsiveness was evaluated by calculating standardized response means (SRMs) and performing analysis of variance procedures. The two HRQoL measures were completed two weeks and one year after finalizing curative treatment for breast cancer (n=192). SRMs of the EQ-5D utility score were close to zero in the subgroup reporting no change and increased and decreased adequately in the subgroups reporting small and moderate changes. Additional analysis of variance procedures showed that the EQ-5D was able to differentiate between subgroups of patients with no change and moderate-large deterioration or improvement in health. Importantly, the EQ-5D appeared an appropriate measure for the purpose of economic evaluations of health intervention in breast cancer patients after treatment.

**CHAPTER 6** reports on the economic evaluation, performed alongside the RCT, to determine the most cost-effective follow-up strategy. The economic evaluation (n=299) compared one-year costs and effects of the four follow-up strategies as described in chapter 3. Costs were measured using patient level data from cost diaries and hospital registrations. Quality-adjusted life years (QALYs) were measured using the EQ-5D. Outcomes were expressed in incremental cost-effectiveness ratios and cost-effectiveness acceptability curves. Results showed that hospital follow-up plus EGP yielded most QALYs (0.776), but also incurred the highest mean annual costs (€4914). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of hospital follow-up plus EGP versus the next best alternative telephone follow-up plus EGP (0.772 QALYs and €3971) amounted to €235.750/QALY. As hospital and telephone follow-up without EGP both had higher costs and less QALYs than telephone follow-up plus EGP, the former were judged inferior. Assuming a threshold value of €40.000 per QALY, telephone follow-up plus EGP was the preferred strategy. The probability of this strategy being most cost-effective ranged from 49% to 62% for different
QALY threshold values. Secondary and sensitivity analyses showed that these results were robust. Thus, nurse-led telephone follow-up plus EGP instead of traditional, routine hospital clinic visits, during the first year after breast cancer treatment, may lead to a substantial cost reduction.

Although the economic evaluation showed that telephone follow-up plus EGP offers good value for money, a policy maker may wish to incorporate other factors such as patient satisfaction and preferences. **CHAPTER 7** concerns patients’ satisfaction with nurse-led telephone follow-up compared to traditional hospital follow-up for the first 12 months after treatment. Data on patient satisfaction were collected at baseline, and 3, 6 and 12 months after treatment, using the Dutch version of Ware’s Patient Satisfaction Questionnaire III (PSQ III). In addition to general satisfaction, the PSQ III reports on satisfaction scores for technical competence, interpersonal aspects and access of care. It was found that there were no meaningful differences in satisfaction scores between patients who were randomized to nurse-led telephone follow-up and those randomized to hospital follow-up.

In **CHAPTER 8** patient preferences for characteristics of breast cancer follow-up are explored. A discrete choice experiment survey with 16 choice tasks was filled out by 331 breast cancer patients who were on average 14 months after end of treatment. Each choice task consisted of two hypothetical follow-up scenarios for the first year after treatment, described by levels of the following characteristics; attendance at an educational group program (EGP), frequency of visits, waiting time, contact mode and type of health care provider. Results showed that the health care provider and contact mode were the most important characteristics of follow-up to respondents. The medical specialist was the most preferred to perform the follow-up, but a combination of the medical specialist and breast care nurse alternating was also acceptable. Face-to-face contact was strongly preferred to telephone contact. Heterogeneity in preference between respondents was strong, especially for the health care provider (28% would positively value a change from medical specialist to nurse-led follow-up) and attendance at the EGP (47% of respondents preferred participation to no participation). Follow-up by a medical specialist was valued more positively by older (>60 years) than younger respondents. Furthermore, older respondents and those with a low level of education were less likely to choose a scenario that included attending the EGP. Importantly, respondents with previous experience with the EGP and nurse-led follow-up had a significantly stronger preference for these characteristics. Treatment modality did not influence preferences. Heterogeneity in preferences for most attributes suggested that one follow-up strategy may not fit all.

**CHAPTER 9** discusses the main research findings of this thesis, the strength of the studies performed, as well as some methodological considerations regarding the research. The RCT was performed as a pragmatic trial and the economic evaluation closely reflected effectiveness and resource use that would be observed in real practice. Since QALYs fail to
incorporate non-health related issues in the decision making process, such as satisfaction with and preferences for process outcomes of follow-up (e.g. accessibility, provision of information and continuity), these aspects were measured separately. However, preferences and satisfaction were difficult concepts to measure and concerns regarding the validity of the findings and the influence of chosen study samples were discussed. Moreover, merging evidence from our economic evaluation and patients’ perspectives created some conflict, since follow-up based on individual preferences was likely to differ from the follow-up recommended in terms of cost-effectiveness. It was recommended to change current breast cancer guidelines from hospital follow-up to nurse-led telephone follow-up plus EGP. Future research may investigate the feasibility and cost-effectiveness of more individualized follow-up.
Er bestaat twijfel of het frequent controleren van patiënten na de behandeling van borstkanker efficiënt is. Het huidige follow-up beleid leidt tot een grote belasting van de medisch specialisten en daarmee tot hoge kosten, en bovendien is de aangeboden zorg niet optimaal. Er bestaat een behoefte om de kosten en de effectiviteit van de huidige follow-up, evenals van alternatieve modellen van follow-up, te onderzoeken. Dit proefschrift is gebaseerd op vijf jaar onderzoek naar de follow-up na borstkanker met de focus op het eerste jaar na de behandeling.

**HOOFDSTUK 1** geeft achtergrond informatie over de huidige follow-up na borstkanker, economische evaluaties in de zorg en keuze-experimenten. Het hoofdstuk wordt afgesloten met de specifieke doelstellingen en inhoud van het proefschrift.

In **HOOFDSTUK 2** wordt een overzicht van de huidige literatuur over borstkanker follow-up gegeven; richtlijnen, effectiviteit, het patiëntenperspectief en alternatieve follow-up modellen. De optimale frequentie van follow-up controles, evenals hoe lang de follow-up zou moeten duren, staat niet vast en internationale richtlijnen komen niet overeen. Verschillende studies hebben laten zien dat jaarlijkse follow-up met mammografie even effectief is wat betreft de overleving als meer intensieve follow-up. Daarnaast is gebleken
dat het bieden van psychosociale ondersteuning nog onvoldoende is in de huidige follow-up, en ook dat frequente controles angstgevoelens opwekken rondom het kunnen terugkeren van de kanker. Het huidige follow-up beleid voldoet enerzijds niet aan de voorafgestelde doelen, en anderzijds leidt het tot een grote belasting van de medisch specialisten en daarmee tot hoge kosten. Als gevolg hiervan zijn alternatieve modellen van follow-up in diverse studies onderzocht, zoals follow-up door de huisarts, de verpleegkundige en telefonische follow-up. Hoewel deze alternatieve vormen minstens zo effectief en veilig waren als traditionele follow-up in het ziekenhuis, worden deze follow-up strategieën nog niet standaard toegepast in de klinische praktijk. Dit zou kunnen komen door financiële overwegingen, maar een wellicht logischer verklaring is dat veel medisch specialisten, mogelijk onterecht, denken dat patiënten continue bevestiging en geruststelling nodig hebben. Daarnaast heeft een groot deel van de patiënten irreële verwachtingen van follow-up, namelijk dat intensieve en frequente follow-up tot een betere overleving zouden leiden. Ook economische evaluaties om de kosteneffectiviteit van alternatieve follow-up strategieën te bepalen, worden nog te weinig meegenomen in nieuwe studies. Op grond van de literatuur is het de verwachting dat verbetering in de psychosociale ondersteuning en educatie van patiënten kan leiden tot een betere acceptatie door zowel patiënten als medisch specialisten van minder frequente follow-up. Daarom werd een gerandomiseerde studie gestart, gericht op de kosten en de effectiviteit (kwaliteit van leven) van een gereduceerde follow-up strategie (namelijk telefonische follow-up door de mammacare verpleegkundige) en een educatief groepsprogramma (EGP), voor curatief behandelde borstkankerpatiënten.

**HOOFDSTUK 3** geeft een gedetailleerde beschrijving van de opzet en uitvoering van de gerandomiseerde studie. Deelnemers (n=320) werden door loting toegewezen aan een van vier follow-up strategieën (studie-armen) voor de eerste 18 maanden na de behandeling: 1) standaard follow-up (bezoek ziekenhuis op 3, 6, 9, 12 en 18 maanden en een jaarlijkse mammografie; 2) follow-up 1 x per jaar inclusief mammografie, gecombineerd met telefonische follow-up door een mammacare verpleegkundige op dezelfde momenten als de standaard follow-up; 3) arm 1 met daarbij een groepsinterventie gericht op voorlichting (educatief groepsprogramma (EGP)); 4) arm 2 met EGP. Voor patiënten in de ziekenhuis follow-up (arm 1 en 3) bestond de follow-up uit anamnese en lichamelijk onderzoek door een medisch specialist of mammacare verpleegkundige. De telefonische follow-up (arm 2 en 4) vond plaats in de vorm van een open gesprek waarin gescreend werd voor een aantal belangrijke symptomen van een recidief. Daarnaast informeerde de verpleegkundige naar het algemeen welbevinden van de patiënt, haar gezinsleven en werkhervattin.

In arm 3 en 4 werden patiënten (en partners) uitgenodigd deel te nemen aan het EGP. Het EGP bestond uit twee sessies van ongeveer 2,5 uur en werd geleid door een gezondheidszorg psycholoog en mammacare verpleegkundige. Er werd informatie gegeven over mogelijke late bijwerkingen van de verschillende behandelingen en hormonale
therapie, symptomen van een eventueel recidief, evenals de mogelijke psychologische gevolgen van de diagnose en behandeling van borstkanker en hoe daar mee om te gaan. Het primaire eindpunt van de studie was gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op 12 maanden na behandeling, gemeten met de EORTC QLQ-C30 vragenlijst. Secundaire uitkomstmaten waren gevoelens van controle, angst, tevredenheid en kosten. Daarnaast werd een economische evaluatie vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd, waarin kosten en QALYs (voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren) van de vier follow-up strategieën werden vergeleken. Alle gegevens werden verzameld op 3, 6, 12 en 18 maanden na randomisatie.

In HOOFDSTUK 4 worden de resultaten van de gerandomiseerde studie beschreven wat betreft de effectiviteit van zowel de telefonische follow-up door de mammacare verpleegkundige als het EGP. De meeste ziekenhuis follow-up bezoeken in het eerste jaar na de behandeling konden vervangen worden door telefonische follow-up zonder een afname van kwaliteit van leven of een toename in angstgevoelens. Telefonische follow-up had ook geen negatieve invloed op emotioneel functioneren of controle gevoelens. Het toevoegen van een EGP aan de follow-up leidde niet tot significante verbetering in kwaliteit van leven of andere psychologische uitkomstmaten. Er werd geconcludeerd dat telefonische follow-up een effectieve en geaccepteerde follow-up strategie is, maar dat het EGP niet tot een betere kwaliteit van leven leidt.

De EQ-5D is een generieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst die gebruikt wordt in economische evaluaties van gezondheidsinterventies. Er is echter twijfel of de EQ-5D belangrijke verschillen in gezondheid kan identificeren. In HOOFDSTUK 5 worden de resultaten beschreven van een studie die de responsiviteit van de EQ-5D onderzocht in borstkankerpatiënten in het eerste jaar na behandeling. De subschaal ‘algemene gezondheid’ van de EORTC QLQ-C30 werd gebruikt als een referentiemaaat om veranderingen in gezondheidstoestand te bepalen en subgroepen te identificeren. Responsiviteit werd vervolgens geëvalueerd door het berekenen van de zgn. standardized response means (SRMs) en variantie analyse. De EQ-5D en EORTC QLQ-C30 waren ingevuld op 2 weken en 1 jaar na einde van de behandeling (n=192). SRMs van de EQ-5D utiliteits scores waren nagenoeg gelijk aan 0 in de subgroep die geen gezondheidsverandering liet zien volgens de referentiemaaat, en de SRMs namen gelijkmatig toe en af in de subgroepen die respectievelijk een verbetering of verslechtering in gezondheidstoestand lieten zien. Variantie analyse liet zien dat de EQ-5D in staat was om te differentiëren tussen subgroepen zonder gezondheidsverandering en subgroepen met een gemiddelde tot grote gezondheidsverandering. De EQ-5D lijkt een bruikbaar instrument voor economische evaluaties van gezondheidsinterventies voor patiënten na de behandeling van borstkanker.
HOOFDSTUK 6 beschrijft de economische evaluatie die uitgevoerd was binnen de gerandomiseerde studie om de meest kosteneffectieve follow-up strategie te bepalen. De economische evaluatie (n=299) vergeleek de kosten en effecten van de vier follow-up strategieën voor het eerste jaar na de behandeling, zoals beschreven in hoofdstuk 3. Zorggebruik was gemeten met behulp van kostendagboeken ingevuld door patiënten en de registratiesystemen van de ziekenhuizen. QALYs waren gemeten met de EQ-5D. Uitkomsten werden uitgedrukt in incrementele kosten-effectiviteitsratio’s (ICER) en kosten-effectiviteit-acceptatie grafieken. Resultaten lieten zien dat ziekenhuis follow-up met het EGP resulteerde in de meeste QALYs (0.776), maar ook de hoogste kosten met zich mee bracht (€4914). De ICER van ziekenhuis follow-up met EGP versus het volgend beste alternatief (telefonische follow-up met EGP) (0.772 QALYs en €3971) was €235.750/QALY. Ziekenhuis en telefonische follow-up zonder het EGP hadden beide hogere kosten en minder QALYs dan telefonische follow-up met EGP en werden als inferieure strategieën beschouwd. Uitgaande van een grenswaarde van €40.000 voor een QALY, werd ziekenhuis follow-up met EGP niet kosteneffectief beschouwd en was telefonische follow-up met EGP de geprefereerde strategie. De kans dat deze strategie het meest kosteneffectief was varieerde tussen de 49% en 62% voor verschillende grenswaarden van een QALY. Secundaire en gevoeligheidsanalyses lieten zien dat de resultaten robuust waren. Telefonische follow-up met EGP, in plaats van de traditionele ziekenhuis follow-up, kan tot significante kostenbesparingen in Nederland leiden.

Ondanks dat de economische evaluatie liet zien dat telefonische follow-up met EGP kosteneffectief was, kan het zijn dat beleidsmakers en/of verzekeringmaatschappijen ook andere factoren zoals patiënten tevredenheid en voorkeuren, mee laten wegen in hun beleidsbeslissing. HOOFDSTUK 7 beschrijft de tevredenheid van patiënten met telefonische follow-up vergeleken met de tevredenheid van patiënten met ziekenhuis follow-up, zoals gemeten in de RCT beschreven in hoofdstuk 3. Tevredenheidsscores werden verzameld op 3, 6, 9 en 12 maanden na de behandeling met de Nederlandse versie van Ware’s Patient Tevredenheidsvragenlijst, de PSQ III. Naast algemene tevredenheid met de PSQ III ook tevredenheid wat betreft technische competentie van zorgverleners, interpersoonlijke aspecten en toegang tot de zorg. Er werden geen betekenisvolle verschillen in patiënten tevredenheid gevonden tussen telefonische follow-up en follow-up in het ziekenhuis.

In HOOFDSTUK 8 wordt een keuze-experiment naar voorkeuren van patiënten voor de follow-up beschreven. Het keuze-experiment bestond uit een vragenlijst met 16 keuzesets en was ingevuld door 331 borstkanker patiënten. Elke keuzeset bestond uit twee hypothetische follow-up scenario’s voor het eerste jaar na de behandeling, waarin de volgende kenmerken van de follow-up beschreven stonden: deelname aan het EGP, frequentie van follow-up bezoeken, wachtijd, wijze van contact en het type zorgverlener. De resultaten lieten zien dat voor patiënten het type zorgverlener en wijze van contact
de belangrijkste kenmerken van follow-up waren. De medisch specialist was de meest geprefereerde zorgverlener voor de follow-up, maar een combinatie van (afwisselend) de medisch specialist en mammacare verpleegkundige was ook acceptabel. Er was een sterke voorkeur voor persoonlijk contact boven telefonisch contact. Preferenties waren duidelijk heteroogen, met name voor de zorgverlener (28% van participanten zou een verandering van medische specialist naar mammacare verpleegkundige als positief ervaren) en deelname aan het EGP (47% van participanten had een voorkeur voor deelname t.o.v. geen deelname). Een hogere leeftijd was geassocieerd met een voorkeur voor de medisch specialist. Daarnaast bleken participanten met een hogere leeftijd en een lager opleidingsniveau een minder sterke voorkeur te hebben voor deelname aan het EGP. Ervaring met bepaalde aspecten van follow-up (zoals de mammacare verpleegkundige en het EGP) resulteerde in significant sterkere voorkeuren voor deze aspecten. Behandelingsmodaliteit had geen invloed op de preferenties van patiënten. De sterke heterogeniteit in preferenties suggereert dat eenzelfde follow-up strategie voor iedereen niet de voorkeur heeft.

In HOOFDSTUK 9 worden de hoofdbevindingen van het proefschrift samengevat en enkele methodologische vraagstukken gerelateerd aan het verrichte onderzoek bediscussierd. De gerandomiseerde studie was pragmatisch van aard en vertegenwoordigde daarmee nauw de effectiviteit en costeneffectiviteit in de praktijk. Aangezien de QALY enkele niet-gezondheidsgerelateerde aspecten die van belang zijn in medische besliskunde negeert, zoals patiënten tevredenheid en voorkeuren voor logistieke aspecten van follow-up, werden deze aspecten apart onderzocht in dit proefschrift. Echter, patiënten tevredenheid en voorkeuren zijn moeilijk te meten en de validiteit van de gevonden resultaten werd in dit laatste hoofdstuk onder de loep genomen. Daarnaast werd ingegaan op de invloed van de resultaten van de economische evaluatie en het preferentie onderzoek op de klinische praktijk en beleid. Er werd aanbevolen de huidige richtlijn voor follow-up te veranderen van traditioneel ziekenhuis follow-up naar telefonische follow-up in combinatie met het EGP. Toekomstig onderzoek zou de haalbaarheid en kosteneffectiviteit van meer geïndividualiseerde follow-up moeten onderzoeken.