

# THERAPIETROUW AAN EEN LANGDURIGE BEHANDELING: EEN GROTE UITDAGING VOOR ARTS EN PATIENT

Een studie van de onafhankelijke ziekenfondsen



**Onafhankelijke**   
**Ziekenfondsen**

Deze brochure is een uitgave van de  
Onafhankelijke Ziekenfondsen

Redactie : H. CELIS, J. BENDA,  
C. CZERWONOGORA  
Zetwerk: Marinella CECALONI  
Foto's: FOTOSEARCH

Niets uit deze uitgave mag worden gereproduceerd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm, website of welk ander medium dan ook, zonder voorafgaandelijke schriftelijke toestemming van de uitgever.

Om praktische redenen werd in de teksten voornamelijk het mannelijke genus gebruikt. Uiteraard kan hij, zijn of hem ook als zij of haar gelezen worden.

Verantwoordelijke Uitgever:  
Pascal MERTENS  
Landsbond van de Onafhankelijke  
Ziekenfondsen,  
Sint-Huibrechtsstraat, 19 - 1150 Brussel.  
Website : [www.mloz.be](http://www.mloz.be)

© Copyright MLOZ  
Brussel, september 2008.

## INHOUD

---

- Inleiding ..... 7
- Belangrijkste resultaten van de studie ..... 10
- Aanbevelingen voor de klinische praktijk ..... 21
- Bijlage: methodologie ..... 23
- Bijlage: literatuurreferenties ..... 31



# Therapietrouw aan een langdurige behandeling: een grote uitdaging voor arts en patient

Bij vrouwen is borstkanker de meest voorkomende vorm van kanker en tevens de belangrijkste doodsoorzaak. Het volgen van een jarenlange hormonale nabehandeling met tamoxifen of een aromatase-inhibitor kan een herval van borstkanker op lange termijn voorkómen. Maar om maximaal effectief te zijn, dienen de patiënten deze nabehandeling zo therapietrouw mogelijk te volgen. In het kader van deze problematiek probeerden wij in een staal van vrouwelijke MLOZ leden die een borstkankeroperatie ondergingen, te achterhalen welke factoren het al dan niet therapietrouw zijn aan een behandeling met tamoxifen kunnen beïnvloeden. Vervolgens onderzochten we - mede aan de hand van de bekomen resultaten - een aantal mogelijke pistes om de therapietrouw aan de nabehandeling met tamoxifen (en meer algemeen aan de behandeling van chronische aandoeningen) te optimaliseren.

We namen 1470 patiënten op in onze studie. Duizend tweeënzestig patiënten (72%) waren therapietrouw: 49% ondergingen een borstkankeroperatie tussen 1 januari 2002 en 30 juni 2004 én namen sedert deze operatie gedurende 3 jaar ononderbroken tamoxifen in; 23% ondergingen een borstkankeroperatie na 30 juni 2004 én namen gedurende minstens 3 maanden ononderbroken tamoxifen in vóór 30 juni 2007. Vierhonderd en acht patiënten (28%) werden als niet-therapietrouw beschouwd: 6% hadden geen ononderbroken inname van tamoxifen gedurende 3 jaar én overleden vóór 30 juni 2007, 2% waren lost to follow-up op 30 juni 2007 en 20% stopten vroegtijdig de inname van tamoxifen vóór 30 juni 2007.

Logistieke regressie weerhield slechts 4 van de onderzochte potentiële determinanten van therapietrouw. Patiënten ouder dan 75 jaar vertoonden een hoger risico om vroegtijdig met tamoxifen te stoppen dan patiënten tussen 45 en 54 jaar (Odds ratio (OR) 1.79, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1.18-2.73). Hoe meer verschillende andere medicijnen een patiënte nam tijdens het eerste jaar van de behandeling met tamoxifen, hoe minder kans ze had deze behandeling vroegtijdig te stoppen (als voorbeeld: OR 0.5, 95% BI 0.38-0.73 voor de inname van meer dan 1 tot en met 3 verschillende medicijnen in vergelijking met de inname van 1 of minder verschillende medicijnen per maand). Patiënten die hun huisarts minstens 6 tot 11 keer (OR 1.46, 95% BI 1.06-2.02) of meer dan 24 keer (OR 2.44, 95% BI 1.28-4.65) bezochten gedurende het eerste jaar van de nabehandeling, vertoonden een groter risico deze vroegtijdig te stoppen dan degenen die slechts zelden contact hadden met hun huisarts (0 tot 5 keer per jaar). Tenslotte hadden de patiënten die minstens 1 langdurige opname doormaakten tijdens het jaar volgend op hun operatie een grotere kans de inname van tamoxifen te vroeg te stoppen in vergelijking met degenen zonder langdurige hospitalisatie (OR 1.53, 95% BI 1.10-2.12).

Overlevingsanalyse toonde aan dat slechts 6% van de studiepopulatie vroegtijdig de nabehandeling met tamoxifen stopte tijdens het eerste jaar van deze behandeling, maar na 3 jaar observatie was dit percentage opgelopen tot bijna 33%. Deze analyse maakte ook duidelijk dat voor de zeer oude patiënten het risico om vroegtijdig de inname van tamoxifen te stoppen sterk gerelateerd was aan de hogere waarschijnlijkheid van overlijden van deze patiënten.

Het resultaat van onze studie leidt ons dan ook tot het besluit dat, alhoewel een optimale therapietrouw aan de nabehandeling met tamoxifen noodzakelijk is om herval van borstkanker te voorkomen, toch een belangrijk aandeel van de betrokken patiënten deze behandeling vroegtijdig onderbreken. Het zijn niet zozeer de socio-demografische karakteristieken van de patiënten of het optreden van nevenwerkingen die het vroegtijdig stoppen van de inname van tamoxifen verklaren, maar veeleer de algemene gezondheidstoestand van de patiënte en/of de ernst van de kanker. Ook al onderbreken vooral oudere patiënten (>75 jaar) de nabehandeling met tamoxifen te vroeg, toch lijkt leeftijd niet zo'n grote invloed te hebben op de therapietrouw: het vroegtijdig stoppen van de inname van tamoxifen staat waarschijnlijk eerder in verband met het hogere risico dat deze patiënten lopen om vroeger te sterven dan met hun leeftijd op zich.

Uit de bestaande literatuur betreffende de medicamenteuze behandeling van chronische ziekten en uit onze eigen gegevens kunnen we een aantal kenmerken afleiden die kunnen geassocieerd zijn aan een slechtere therapietrouw. Indien de behandelende arts zich ervan bewust is dat patiënten met één of meerdere van deze kenmerken een verhoogd risico vertonen voor slechte therapietrouw, dan zouden deze patiënten meer intensief kunnen opgevolgd worden en kunnen eventuele interventies ter bevordering van de therapietrouw bij voorrang op hen gericht worden.

Er werden reeds verschillende methoden beschreven om de therapietrouw te bevorderen en de resultaten van een aantal studies hieromtrent zijn beloftevol. Er is echter nog veel onderzoek van goede kwaliteit nodig. Het is in elke geval duidelijk dat er een nood bestaat aan interventies ter bevordering van de therapietrouw bij chronische aandoeningen, die efficiënt en effectief zijn en vlot kunnen geïntegreerd worden in de klinische praktijk.

1 De hormonale, preventieve behandeling die plaatsvindt na de primaire, curatieve behandeling bestaande uit heelkunde en/of radiotherapie en/of chemotherapie.

## I. INLEIDING, ACHTERGROND EN CONTEXT

### 1.1 INLEIDING

Borstkanker is de meest voorkomende kanker bij vrouwen en tevens de belangrijkste doodsoorzaak<sup>2</sup>. Herval op langere termijn kan voorkómen worden door het volgen van een jarenlange hormonale nabehandeling. Om maximaal effectief te zijn moet deze behandeling optimaal gevolgd worden. De patiënten moeten zeer therapietrouw zijn.

### 1.2 ACHTERGROND

#### BORSTKANKER BIJ VROUWEN<sup>3</sup>

##### *Vóórkomen*

Eén op 9 vrouwen wordt tijdens haar leven door deze ziekte getroffen. Het risico voor het optreden van borstkanker neemt toe met de leeftijd, ongeveer 75% van de borstkankers ontstaan na het vijftigste levensjaar.

##### *Belang van oestrogenen*

Onderzoek toonde aan dat ongeveer 75% van de borstkankers hormoongevoelig is (vooral oestrogeengevoelig). Deze kankers bevatten op cellulair niveau oestrogeenreceptoren en binding van oestrogeen aan deze receptoren kan de groei van de borstkanker stimuleren. Dit mechanisme is al zeer lang bekend en leidde tot de ontwikkeling van verschillende hormonale behandelingen specifiek gericht op dit type van tumoren.

##### *Hormonale nabehandeling met tamoxifen*

Tot enkele jaren geleden was inname van tamoxifen (Nolvadex®) gedurende 5 jaar de standaard hormonale nabehandeling voor vroegtijdig gediagnosticeerde hormoon-gevoelige borstkanker. Momenteel wordt deze behandeling aangevuld met of vervangen door de inname van een aromatase-inhibitor.

**Rationale:** Tamoxifen treedt ter hoogte van de oestrogeenreceptor in competitie met oestrogeen, waardoor oestrogeen zich niet meer aan de receptor kan binden en de groei van de borstkanker geïnhibeerd wordt.

**Doel:** De nabehandeling met tamoxifen heeft als belangrijkste doelen het onder controle houden van nog niet ontdekte achterblijvende haarden van de ziekte, het reduceren van het hervalpercentage en het verbeteren van de overleving op langere termijn.

**Positieve gevolgen:** Bij vrouwen met hormoongevoelige borstkanker doet 5 jaar nabehandeling met tamoxifen het risico op herval met 39 à 46% afnemen en het risico op overlijden met 26 à 31%. Men schat dat door toediening van tamoxifen wereldwijd jaarlijks ongeveer 40.000 overlijdens gerelateerd aan borstkanker kunnen vermeden worden. Onderzoek toonde aan dat het beschermende effect op herval hoofdzakelijk optreedt tijdens de eerste 5 jaren na de diagnose, terwijl daarentegen de grootste afname van de borstkankermortaliteit zich pas nadien voordoet. Momenteel zijn er nog geen studies beschikbaar die 5 en 10 jaar nabehandeling met tamoxifen met elkaar vergelijken en voorlopig mag men dan ook aannemen dat het geen voordeel biedt tamoxifen langer dan 5 jaar toe te dienen. Indien tamoxifen echter minder dan 5 jaar (in studies wordt meestal 1 of 2 jaar vergeleken met 5 jaar) ingenomen wordt, ligt het percentage hervallen van borstkanker en overlijdens ten gevolge van borstkanker hoger.

**Negatieve gevolgen:** De inname van tamoxifen heeft echter niet enkel positieve gevolgen, want tamoxifen verhoogt het risico op endometriumkanker met 2.4 maal en het risico op een trombo-embolisch event met 1.9 maal. Bovendien heeft men ook geconstateerd dat na een nabehandeling van 5 jaar met tamoxifen zelfs nog tot meer dan 15 jaar nadien een herval kon optreden.

<sup>2</sup> Ter vergelijking: van alle tumoren bij de vrouw komt invasieve baarmoederhalskanker in België op de zevende plaats (na de tumoren van borst, dikke darm, eierstokken, endometrium, maag en longen) en wereldwijd is baarmoederhalskanker de tweede meest voorkomende tumor bij de vrouw.

<sup>3</sup> Zie literatuurreferenties 1 tot en met 6.

### **Alternatieve hormonale nabehandeling: de aromatase-inhibitoren**

Omwille van de bijwerkingen en het laattijdige optreden van recidieven werd gezocht naar een alternatieve of additionele nabehandeling die de borstkankermortaliteit meer kon doen dalen dan tamoxifen, en minder (ernstige) nevenwerkingen vertoonde en deze vond men in de aromatase-inhibitoren (anastrozol (Arimidex®), exemestan (Aromasin®), letrozol (Femara®)).

Aromatase is een enzyme dat androgeensubstraat uit de bijnier omzet tot oestrogeen in de perifere weefsels. Aromatase-inhibitoren blokkeren selectief het aromatase enzyme en dus de conversie van androgenen naar oestrogenen.

De huidige (3de) generatie van aromatase-inhibitoren kan de perifere oestrogeensynthese voor 97 à 99% inhiberen. Aangezien aromatase-inhibitoren geen invloed hebben op de oestrogeenproductie ter hoogte van het ovarium, kunnen ze enkel gebruikt worden door postmenopauzale vrouwen. Aromatase-inhibitoren zijn superieur aan tamoxifen voor de behandeling van vroegtijdige, gevorderde en metastatische borstkanker bij postmenopauzale vrouwen.

### **Huidige standaard voor hormonale nabehandeling**

Momenteel wordt bij vroegtijdig gediagnosticeerde borstkanker toediening van tamoxifen alléén niet meer beschouwd als de standaard nabehandeling. De nieuwe standaard is de volgende: ofwel 5 jaar anastrozol; ofwel 5 jaar tamoxifen gevolgd door 5 jaar letrozol; ofwel 2 à 3 jaar tamoxifen gevolgd door 3 à 2 jaar exemestan of anastrozol (in totaal dus 5 jaar).

## **THERAPIETROUW <sup>4</sup>**

Aangezien *'drugs don't work in patients who don't take them'* (CE Koop, MD), is het zeer belangrijk dat een behandeling die op grond van wetenschappelijke gegevens als de meest effectieve beschouwd wordt en ook als zodanig wordt aanbevolen door de behandelende arts, ook effectief door de patiënt gevolgd wordt. Dit noemt men 'adherence', 'getrouwheid' of 'therapietrouw'.

### **Definitie**

De huidige definitie van de WHO van 'getrouwheid aan een behandeling' of therapietrouw is 'de mate waarin het gedrag van een patiënt (betreffende het nemen van medicijnen, het volgen van een dieet of het aanpassen van de levenswijze) overeenkomt met de aanbevelingen van een verstrekker van gezondheidszorgen (arts, verpleegkundige, ...), met dien verstande dat beiden hierover tevoren eerst onderlinge overeenstemming hebben bereikt.'<sup>5</sup>

### **Belang van therapietrouw**

Indien de arts de graad van therapietrouw van zijn patiënt verkeerd beoordeelt, kan hij ten onrechte besluiten dat een geneesmiddel niet effectief is. Men schat dat in de Verenigde Staten tot bijna 70% van alle aan medicatie gerelateerde ziekenhuisopnames te wijten zijn aan slechte therapietrouw. De jaarlijkse kost hiervan wordt geschat op ongeveer 1 biljoen dollar!

### **Metten van therapietrouw**

Subjectieve beoordeling van de therapietrouw is onvoldoende betrouwbaar. En het meten van de therapietrouw is ook niet zo eenvoudig. Een mogelijke storende factor is het optreden van het Hawthorne-effect, dit wil zeggen dat het feit van de meting zelf een invloed heeft op wat men meet. Enkele van de meest gebruikte methoden om de therapietrouw te meten zijn:

- het continu observeren van de inname van de medicatie
- zelf rapporteren van de inname door de patiënt
- 'pill count' (het tellen van de overblijvende pillen)
- het gehalte van een geneesmiddel of een metaboliet hiervan bepalen in een serum- of urinestaal
- het meten van surrogaatmarkers of biologische effecten
- het gebruik van micro- elektronische monitoring systemen of MEMS
- een 'filled prescriptions analysis' (analyse van de afgehaalde voorschriften).

<sup>4</sup> Zie literatuurreferenties 7 tot en met 17.

<sup>5</sup> In het vervolg van deze tekst wordt met therapietrouw steeds therapietrouw betreffende de inname van medicijnen bedoeld.

### **Gouden standaard?**

Er bestaat geen gouden standaard voor wat niet of wel, goede of slechte, voldoende of onvoldoende therapietrouw betreft. In de meeste studies wordt een patiënt als therapietrouw beschouwd indien hij minstens tussen 80 en 95% van de aanbevolen medicamenteuze behandeling correct inneemt. (Goede) therapietrouw moet per situatie gedefinieerd worden. De parameters voor wel of niet therapietrouw zijn, moeten steeds vóór de studie expliciet afgelijnd worden en moeten geschikt zijn voor de medicamenteuze behandeling onder studie.

Niet therapietrouw zijn kan zich uiten ofwel door de voorgeschreven behandeling te vroeg te stoppen ofwel door een niet correcte inname van de medicatie (bijvoorbeeld inname van te lage of te hoge dosis, inname op het verkeerde tijdstip, innames overslaan, ...). Vermits het gebruik van een prescription refill gegevensbank ons niet toelaat de al of niet correcte inname van tamoxifen te evalueren, **kozen we er in deze analyse voor het niet therapietrouw zijn, gelijk te stellen aan het vroegtijdig stoppen van de inname van tamoxifen.**

### **Therapietrouw bij chronische aandoeningen**

Over het algemeen is de therapietrouw groter bij acute dan bij chronische aandoeningen, waar deze soms teelurettend laag kan zijn, vooral omdat vaak een dramatische daling optreedt na 6 maanden behandeling. Hoewel onder de chronische ziekten over het algemeen de hoogste therapietrouw vastgesteld wordt bij kanker (gemiddeld ongeveer 80%), toch kan deze zeer sterk schommelen en waarden tussen 20 en 100% werden gerapporteerd. Net bij chronische aandoeningen is een optimale therapietrouw echter belangrijk, want niet therapietrouw zijn leidt tot een slechter (klinisch) resultaat, een hoger aantal hospitalisaties en bijgevolg een hogere financiële kost voor de gezondheidszorg. Zo werd bijvoorbeeld bij borstkankerpatiënten die minder dan 85% van de voorgeschreven ondersteunende behandeling ontvingen, aangetoond dat ze een kortere hervolvrije overleving hebben.

### **Factoren die de therapietrouw beïnvloeden**

- 1) **Sociodemografische factoren** zoals leeftijd, geslacht, ras, inkomen, opleiding, ...
- 2) **Psychosociale factoren** zoals bepaalde kenmerken van het sociale netwerk (bijvoorbeeld praktische en emotionele sociale steun), de familiale toestand (behoren tot een sterk samenhangende familie of tot een familie in een conflictsituatie), gehuwd zijn of samenleven ten opzichte van single zijn, al of niet goed kunnen communiceren met vrienden en/of verwanten, ...
- 3) **Socio-emotionele factoren** zoals bijvoorbeeld gevoelens van schaamte of angst of depressie, makkelijk of moeilijk emoties tonen, ...
- 4) **Bepaalde specifieke aspecten van het behandelingsregime** zoals de complexiteit van de behandeling, het aantal in te nemen pillen, de mogelijke nevenwerkingen, de duur van de behandeling, de kostprijs van de medicatie, ...
- 5) **De ziekte waarvoor men behandeld wordt en de kenmerken van deze ziekte**, bijvoorbeeld de symptomen, de duur, de ernst (zowel de werkelijke als de door de patiënt ervaren ernst), het al dan niet optreden van invaliditeit, ...
- 6) **Bepaalde kenmerken van de verstrekker van de gezondheidszorgen** zoals de relatie en de communicatie tussen arts en patiënt, het al of niet tonen van medeleven, het al of niet delen van de verantwoordelijkheid betreffende de behandeling, ...
- 7) **De verwachtingen, overtuigingen, ... van de patiënt** betreffende zichzelf of zijn ziekte: wat is de patiënt bereid te aanvaarden als nevenwerking van de behandeling op korte termijn in verhouding tot de verwachte positieve effecten op lange termijn?

## **1.3 CONTEXT**

Onze keuze voor het analyseren van de therapietrouw aan de inname van tamoxifen als nabehandeling bij borstkankerpatiënten had verschillende redenen:

- 1) Het belang van de onderzochte aandoening: borstkanker is de meest voorkomende kanker bij vrouwen.
- 2) Het belang van therapietrouw zijn aan de onderzochte behandeling: de inname van tamoxifen te vroeg stoppen kan de kans op herval of overlijden ten gevolge van borstkanker doen toenemen.
- 3) De quasi zekerheid dat het onderzochte geneesmiddel enkel aangeschaft werd binnen het onderzochte circuit, aangezien tamoxifen voorschrijftplichtig is en enkel volledig vergoed wordt na een positief advies van een adviserend geneesheer.

## II. BELANGRIJKSTE RESULTATEN VAN DE STUDIE

### 2.1 STRUCTUUR EN DOEL VAN DE STUDIE

In dit deel stellen we de belangrijkste resultaten voor van onze verkennende studie in verband met de therapietrouw aan tamoxifen.

**De studie heeft als centraal doel de sociale en demografische gegevens en de consumptie van een welbepaalde studiepopulatie te bestuderen en een inzicht te krijgen in en een verklaring te vinden voor het niet naleven van de voorgeschreven behandeling (in dit geval, de toediening van tamoxifen).**

De resultaten worden voorgesteld op basis van de drie fases van de studie:

- ✓ De bepaling van de bestudeerde populatie.
- ✓ De beschrijvende analyse van de therapietrouwe en de niet therapietrouwe patiënten.
- ✓ De verklarende factoren voor het niet therapietrouw zijn.

### 2.2 DEFINITIE VAN DE STUDIEPOPULATIE EN VAN HET BESTUDEERDE ONDERWERP

De eerste fase van de studie houdt de selectie van de bestudeerde onderzoeksgroep in en de bepaling van het onderwerp van de studie: de therapietrouw aan tamoxifen.

#### *Keuze van de patiënten*

De bestudeerde studiepopulatie bestaat uit 1.470 vrouwelijke patiënten. Zij werden gekozen op basis van de volgende criteria:

- 1) De patiënte is aangesloten bij de Onafhankelijke Ziekenfondsen en heeft een heelkundige operatie ondergaan omwille van borstkanker tussen 01/01/2002 en 31/12/2005<sup>6</sup>.
- 2) De patiënte kreeg een eerste akkoord van de adviserend geneesheer voor tamoxifen, waarvan de geldigheidsperiode begon te lopen tussen de datum van de operatie en 40 dagen daarna (de patiënte had voordien nooit een akkoord gehad voor tamoxifen).
- 3) De patiënte heeft tamoxifen aangekocht in de 180 dagen na het akkoord.
- 4) Het gaat om een vrouwelijke patiënte. Om homogene resultaten te krijgen, die veralgemeend kunnen worden, hebben we de mannelijke patiënten uit de studiepopulatie verwijderd.
- 5) De kleine risico's van de patiënten worden terugbetaald door de verplichte verzekering. We kunnen zo het geheel van de medische consumptie volgen, zoals de bezoeken aan de arts en de consumptie van geneesmiddelen.

In bijlage, vindt u een schema met het geheel van het selectieproces.

#### *Definitie van therapietrouw*

Om een herval te vermijden, raadt men aan een patiënte die tamoxifen voorgeschreven krijgt, aan om die behandeling te volgen gedurende 5 jaar<sup>7</sup>. Om een voldoende grote studiepopulatie te krijgen van niet gecensureerde patiënten, bepaalt de studie de minimumduur van de therapietrouw op 3 jaar<sup>8</sup>.

De therapietrouw wordt dus onderzocht over een ononderbroken periode:

- ✓ We gaan na of de patiënte minimaal 1080 DDD<sup>9</sup> aangekocht heeft over een periode van 3 jaar.
- ✓ Als de observatieduur korter is dan 3 jaar (de patiënte werd geopereerd na 30/06/2004), dan gaan we na of het aantal aangekochte DDD's de geobserveerde periode dekt.

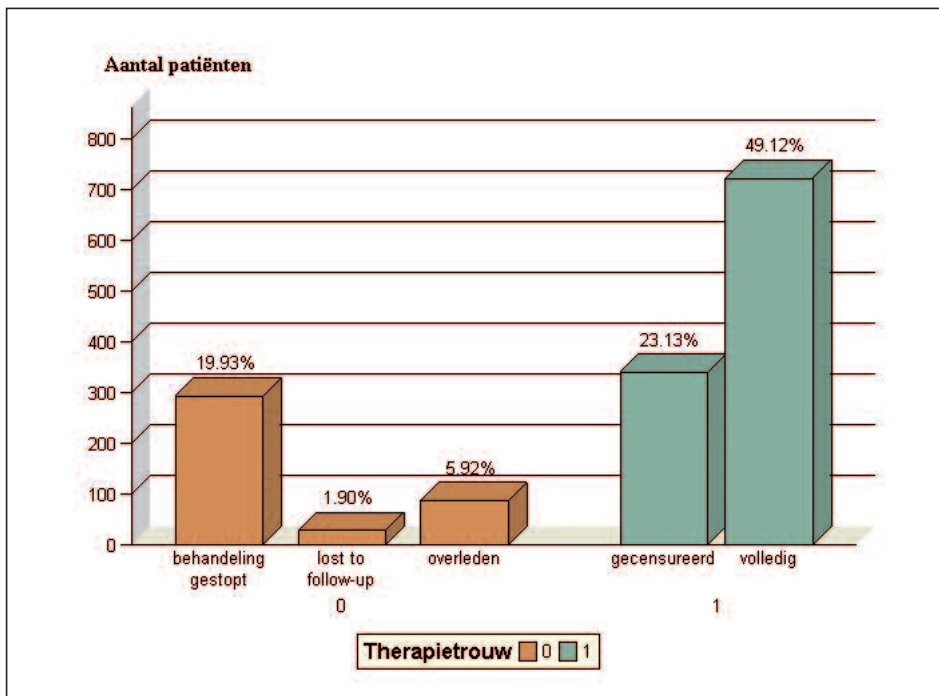
<sup>6</sup> Cf. In bijlage vindt u de gedetailleerde nomenclatuurcodes.

<sup>7</sup> Zie literatuurreferentie 3.

<sup>8</sup> De observatieduur van de consumptie van de patiënte omvat ten minste de geanalyseerde periode.

<sup>9</sup> De Wereldgezondheidsorganisatie heeft de kwantitatieve meeteenheid DDD (Defined Daily Dose) bepaald voor internationale studies over geneesmiddelen : één DDD stemt overeen met een dagelijkse standaarddosis voor de behandeling met een geneesmiddel in het kader van de voornaamste indicatie voor een volwassene ; 1080 DDD is het aantal DDD dat nodig is voor de inname van 1 DDD per dag gedurende 3 jaren.

**Grafiek 1:**  
verdeling van de therapietrouwe en de niet therapietrouwe patiënten



De bovenstaande grafiek beschrijft de twee grote groepen<sup>10</sup>:

1) de therapietrouwe patiënten (1062 patiënten, 72%)

- de personen die volledig therapietrouw zijn: 722 patiënten werden geopereerd tussen 01/01/2002 en 30/06/2004 en hebben tamoxifen of een aromatase-inhibitor genomen gedurende 3 jaar, te rekenen vanaf hun operatie (ten minste 1080 DDD's);
- de 'gecensureerde' patiënten: 340 patiënten werden geopereerd na 30/06/2004 en hebben tamoxifen of een aromatase-inhibitor genomen gedurende minder dan 3 jaar, maar zonder onderbreking tot 30/06/2007;

2) de niet therapietrouwe patiënten (408 patiënten, 28%)

- de overleden patiënten: 87 patiënten hebben tamoxifen genomen gedurende minder dan 3 jaar en zijn overleden vóór 30/06/2007;
- de 'lost to follow-up' patiënten: 28 personen waren niet in orde met hun verzekeraar tot 30/06/2007;
- de patiënten die de behandeling stopgezet hebben: 293 personen hebben de behandeling stopgezet vóór 30/06/2007, zonder dat ze 3 jaar (onafgebroken) tamoxifen ingenomen hebben.

<sup>10</sup> Zie oa. literatuurreferentie 3. Voor de indeling van de patiënten in een 'therapietrouwe' en 'niet therapietrouwe' groep, baseerden we ons gedeeltelijk op bovenvermelde literatuurreferentie. Hoewel we er ons van bewust zijn dat deze methode voor kritiek vatbaar is, kozen we er toch voor om de patiënten slechts in 2 grote groepen op te delen omwille van de volgende redenen:

- 1) Indeling in 3 of 4 groepen i.p.v. 2 groepen zou de statistische analyse veel ingewikkelder en moeilijker interpreteerbaar hebben gemaakt.
- 2) We wilden geen (groepen van) patiënten uit de studie sluiten.
- 3) De groep van de therapietrouwe patiënten diende met zo groot mogelijke zekerheid (liefst enkel) patiënten te bevatten die werkelijk therapietrouw zijn. Daarom omvat de groep van de niet therapietrouwe patiënten niet enkel degenen die zeker niet therapietrouw zijn (degenen die hun behandeling vroegtijdig stopzetten), maar ook degenen waarvan we niet zeker zijn dat ze wel therapietrouw zijn (de patiënten die lost to follow-up of overleden zijn). Dit zal echter ongetwijfeld geleid hebben tot inclusie van een aantal 'volledig' therapietrouwe (uit de groep van de lost to follow-up patiënten) en 'gecensureerd' therapietrouwe (uit de groep van de overleden patiënten) patiënten in de groep van de niet therapietrouwe patiënten. Aangezien we echter niet over de nodige informatie beschikten, was deze fout onvermijdelijk.

Van de patiënten in onze studiepopulatie stopten dus 19.9% voortijdig de inname van tamoxifen of een aromatase-inhibitor, waarvan 6.2% tijdens het eerste jaar van inname. In de literatuur worden therapietrouwpercentages met betrekking op antikankergeneesmiddelen vermeld die schommelen tussen 20 en 100%<sup>11</sup>. Deze zeer uiteenlopende resultaten zijn echter ongetwijfeld voor een groot deel te verklaren door het feit dat én zeer uiteenlopende definities voor therapietrouw gebruikt worden én therapietrouw via verschillende methodes kan gemeten worden. De invloed van deze laatste factor werd door Waterhouse<sup>12</sup> trouwens op zeer overtuigende wijze aangetoond. Deze onderzoeker toonde een bijna perfecte therapietrouw aan tamoxifen aan van 98 à 99% met zelfrapportering, afnemend tot 92% met pill count en zelfs tot 69% bij gebruik van MEMS (micro-electronisch monitoring systeem). In 2007 voerden Magai en collega's<sup>13</sup> een literatuuronderzoek uit en hieruit concludeerden ze dat 23 tot 50% van de borstkankerpatiënten hun ondersteunende hormonale behandeling onderbraken vóór het einde van de voorgeschreven behandelingsperiode. Tijdens de eerste 2 jaren lag het stopgehalte tussen 17 en 23% en dit kon oplopen tot 50% na 5 jaar. Bovendien startten tot 15% van de borstkankerpatiënten de voorgeschreven behandeling niet eens! De meeste metingen van therapietrouw vinden trouwens ook plaats binnen de context van een klinische studie, wat uiteraard ook een vertekend beeld kan opleveren. Het percentage niet therapietrouwe patiënten ligt meestal lager in klinische studies waar de deelnemende patiënten zorgvuldig geselecteerd en zeer gemotiveerd zijn en van zeer nabij gevolgd worden.

### 2.3 BESCHRIJVENDE ANALYSE VAN DE THERAPIETROUWE PATIENTEN VERSUS DE NIET THERAPIETROUWE PATIENTEN

In de tweede fase van de studie vergelijken we de twee subpopulaties. We bekijken de kenmerken die de groep van de therapietrouwe patiënten onderscheiden van de groep van de niet therapietrouwe patiënten<sup>14</sup>.

Deze beschrijvende analyse werd gemaakt van de onderzoeksgroep waarvoor wij zekerheid hebben over de situatie van de patiënten ten aanzien van het stopzetten van de behandeling: de patiënte heeft met zekerheid de behandeling wel of niet stopgezet vóór het einde van de 3 jaar.

Het gaat hier om 1102 patiënten : 1015 patiënten die we gedurende ten minste 3 jaar kunnen observeren hebben en 87 patiënten die overleden zijn vóór het einde van die periode van 3 jaar.

We hebben 3 soorten van variabelen gebruikt, om de twee groepen van patiënten te vergelijken :

- 1) **variabelen betreffende het profiel van de bevolking**: de leeftijd, het gewest, de provincie en de vraag of men al dan niet rechthebbende is op de verhoogde verzekeringstegemoetkoming;
- 2) **variabelen betreffende de consumptie van geneesmiddelen**<sup>12</sup>: de consumptie van antidepressiva, geneesmiddelen voor diabetespatiënten, geneesmiddelen tegen dementie of de ziekte van Parkinson, het gemiddelde aantal actieve stoffen per maand geconsumeerd tijdens het eerste jaar van de behandeling;
- 3) **variabelen betreffende de consumptie van geneeskundige verzorging** tijdens het eerste behandelingsjaar: aantal bezoeken/raadplegingen van de huisarts, het al dan niet raadplegen van een hartspecialist, een dermatoloog, een gynaecoloog, een oftalmoloog of een reumatoloog.

Onderstaande tabel geeft de kenmerken weer van de 1.102 patiënten uit de beschrijvende studie : de patiënten die een behandeling met tamoxifen gevolgd hebben naar aanleiding van een borstoperatie tussen januari 2002 en december 2005 en waarvan we gedurende ten minste 3 jaar de consumptie van geneeskundige verzorging en geneesmiddelen geobserveerd hebben.

11 Zie literatuurreferentie 10.

12 Zie literatuurreferentie 18.

13 Zie literatuurreferentie 14.

14 Cf. Methodologie in bijlage.

**Tabel 1:**  
**kenmerken van de bestudeerde bevolking**

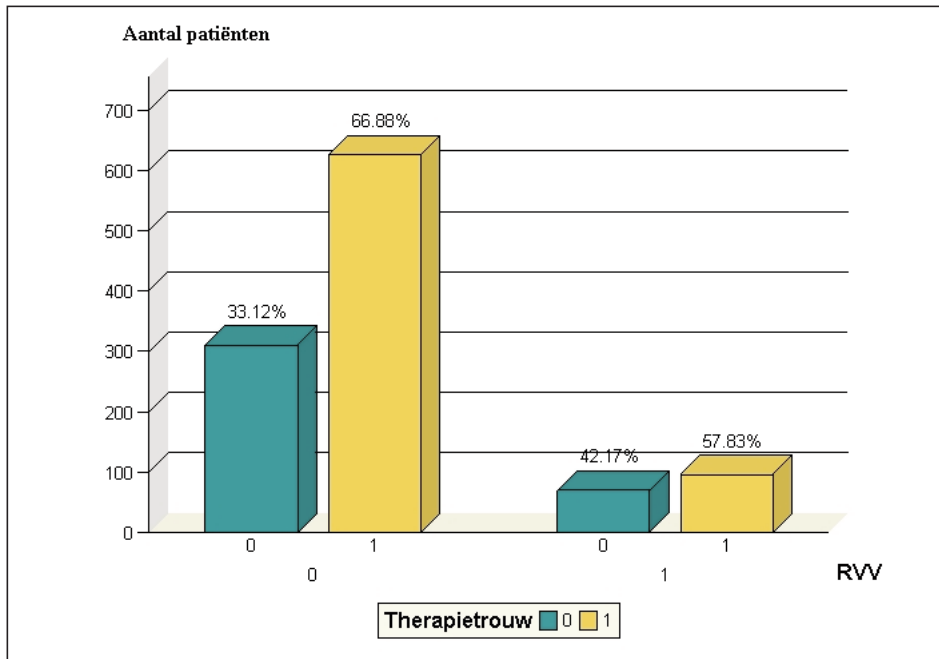
	Aantal patiënten	% van de studiepopulatie
<b>Leeftijd</b>		
25-44	60	5.4%
45-54	176	16.0%
55-64	303	27.5%
65-74	288	26.1%
+ 75	275	25.0%
<b>Rechthebbende op de Verhoogde Verzekeringstegemoetkoming</b>	166	15.1%
<b>Gewest</b>		
Brussel	273	24.8%
Vlaams gewest	414	37.6%
Waals gewest	413	37.5%
Buitenland	2	0.2%
<b>Provincie</b>		
Antwerpen	117	10.6%
Vlaams-Brabant	109	9.9%
Waals-Brabant	84	7.6%
Brussel	273	24.8%
Buitenland	2	0.2%
Henegouwen	128	11.6%
Luik	157	14.2%
Limburg	22	2.0%
Luxemburg	11	1.0%
Namen	33	3.0%
Oost-Vlaanderen	94	8.5%
West-Vlaanderen	72	6.5%
<b>Consumptie van geneesmiddelen*</b>		
Antidepressiva	464	42.1%
Middelen voor diabetespatiënten	113	10.3%
Geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson of dementie	46	4.2%
Gemiddeld aantal actieve stoffen per maand		
minder dan 1	316	28.7%
tussen 1 en 3	601	54.5%
tussen 3 en 5	156	14.2%
meer dan 5	29	2.6%
<b>Patiënte die ten minste 1 bezoek gebracht heeft aan*</b>		
een specialist	1022	92.7%
een hartspecialist	140	12.7%
een dermatoloog	181	16.4%
een gynaecoloog	873	79.2%
een internist	477	43.3%
een oftalmoloog	366	33.2%
een reumatholoog	62	5.6%
<b>Aantal contacten met een huisarts*</b>		
0-5	436	39.6%
6-11	361	32.8%
12-23	250	22.7%
meer dan 24	54	4.9%
<b>Patiënte die ten minste 1 keer langdurig gehospitaliseerd is geweest*</b>	208	18.9%

\* in de loop van het eerste behandelingsjaar.

### Profiel van de onderzoeksgroep

Uit de analyse blijkt dat de leeftijd de variabele is, die het niet therapietrouw zijn het meest beïnvloedt<sup>15</sup>. De gemiddelde leeftijd en de mediaanleeftijd van de niet therapietrouwe patiënten (respectievelijk 64,2 en 65 jaar) zijn hoger dan die van de therapietrouwe patiënten (respectievelijk 63,6 en 64 jaar). Uit de niet parametrische proeven blijkt overigens dat niet therapietrouwe patiënten ouder lijken te zijn dan therapietrouwe patiënten. Op onderstaande grafiek zien we ook duidelijk dat het aandeel van de niet therapietrouwe patiënten bij de rechthebbenden op de Verhoogde Verzekeringstegemoetkoming (42,2 %) hoger is dan bij degenen die geen recht hebben op de Verhoogde Verzekeringstegemoetkoming (33,1 %).

**Grafiek 2:**  
**verdeling van de steekproef op basis van het statuut RVV.**  
**Groep rechts RVV=1 : rechthebbende op de verhoogde verzekeringstegemoetkoming:**



De plaats waar de patiënt woont, heeft daarentegen geen invloed op de therapietrouw (noch het gewest, noch de provincie speelt een rol): er zijn geen significante verschillen tussen de therapietrouwe patiënten en de niet therapietrouwe patiënten, als we hun woonplaats als uitgangspunt nemen.

### Consumptie van geneesmiddelen

Alleen het gemiddelde aantal verschillende geneesmiddelen, dat per maand geconsumeerd wordt in de loop van het eerste jaar, heeft een invloed op de therapietrouw. Het is de hoeveelheid verschillende geneesmiddelen en niet de aard van het geneesmiddel (antidepressiva, middelen voor diabetespatiënten of geneesmiddelen tegen dementie of de ziekte van Parkinson) dat de therapietrouwe patiënten onderscheidt van de niet therapietrouwe patiënten.

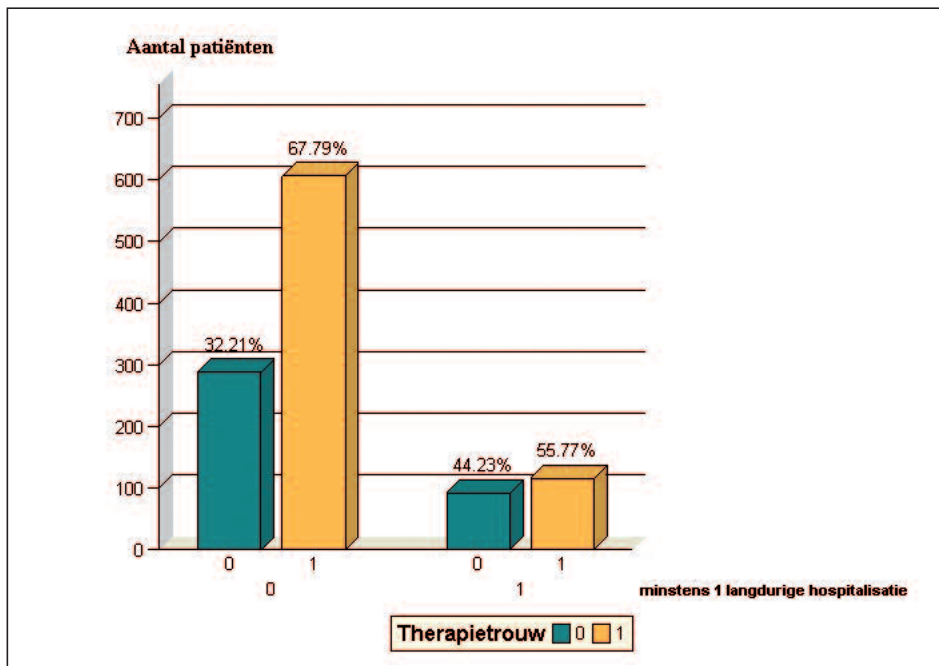
### Consumptie van gezondheidszorgen

Drie variabelen betreffende consumptie van geneeskundige verzorging in de loop van het eerste behandlingsjaar zijn bepalend voor het onderscheid tussen de twee groepen van patiënten:

- ✓ Het aantal contacten met een algemeen geneeskundige. Het gemiddelde en mediane aantal contacten met niet therapietrouwe patiënten (respectievelijk 9,58 en 8 contacten) is hoger dan met therapietrouwe patiënten (respectievelijk 8,97 en 7 contacten). Uit niet parametrische proeven blijkt dat het risico dat de patiënte de behandeling zal stopzetten, des te groter is naarmate ze meer contacten heeft met haar huisarts in het eerste jaar.
- ✓ Een hospitalisatie van meer dan 7 dagen tijdens het jaar na de operatie: indien de patiënte een dergelijk verblijf heeft gehad, dan is het gevaar groter dat ze de behandeling zal stopzetten. Onderstaande grafiek toont de proportionele verschillen.

15 In bijlage treft u de statistische resultaten aan van de vergelijkende analyses.

**Figuur 3:**  
**verdeling van de studiepopulatie op basis van langdurige ziekenhuisverblijven.**  
**Groep rechts = 1 : de patiënte heeft ten minste 1 hospitalisatie van meer dan 7 dagen gehad na de operatie**



- ✓ De vraag of men al dan niet bij de dermatoloog is geweest in het eerste jaar, heeft een invloed op de therapietrouw. De twee groepen van patiënten blijken daarentegen niet van elkaar te verschillen als ze ten minste 1 contact gehad hebben met de overige specialisten.

Als conclusie van deze vergelijkende analyse, kunnen we stellen dat de leeftijd de variabele is die de beste verklaring biedt voor de slechte therapietrouw. Er zijn nog vier andere variabelen die een invloed uitoefenen: het feit dat men rechthebbende is op de verhoogde verzekeringstegemoetkoming en, tijdens het eerste jaar van behandeling, het gemiddelde aantal verschillende geneesmiddelen dat geconsumeerd werd per maand, het aantal bezoeken aan de huisarts en het feit dat men ten minste 1 contact heeft gehad met een dermatoloog.

Om dit eerste verkennende resultaat te kunnen begrijpen en verklaren, moeten we de analyses voortzetten in een poging om de invloed van die verschillende variabelen te meten. Dit is het onderwerp van de derde studiefase, die gebaseerd is op verklarende analyses.

### 2.3 DE VERKLARENDE FACTOREN VAN SLECHTE THERAPIETROUW

De derde fase van de studie bestaat uit de bepaling van de verklarende factoren voor het niet therapietrouw zijn, dankzij twee verklarende statistische methodes<sup>16</sup>:

- ✓ Een logistische regressie, waarmee de invloed kan gemeten worden van verschillende verklarende variabelen op de waarschijnlijkheid om te behandeling vroegtijdig stop te zetten: welke leeftijdsgroep heeft het meeste invloed? Heeft een lang ziekenhuisverblijf weinig of juist heel veel invloed op de therapietrouw? Enz..
- ✓ Een overlevingsanalyse die het mogelijk maakt om de snelheid waarmee de behandeling stopgezet wordt, te bepalen én hieruit de verklarende factoren af te leiden.

Om de volledige draagwijdte van de verkregen resultaten te kunnen begrijpen, vergelijken we ze met de resultaten uit de literatuur, beschreven in het eerste deel van dit document.

16 Cf. Methodologie in bijlage.

### Modelvorming voor het stopzetten van de behandeling

Om te kunnen nagaan welke de potentieel bepalende punten zijn van het niet therapietrouw zijn en om de invloed daarvan te kunnen beoordelen, hebben wij met behulp van een logistische regressie<sup>17</sup> een model ontwikkeld voor het stopzetten van de behandeling na minder dan 3 jaar.

Hieronder stellen wij de voornaamste resultaten van die modelvorming voor: de 4 potentiële determinanten zijn:

- ✓ de leeftijd;
- ✓ tijdens het eerste jaar van de behandeling;
  - het gemiddelde aantal verschillende actieve stoffen (in geneesmiddelen), dat geconsumeerd wordt per maand;
  - het aantal contacten met een huisarts;
  - het feit dat men ten minste 1 langdurig ziekenhuisverblijf heeft gehad (meer dan 7 dagen).

Die 4 bepalende elementen en hun invloed worden voorgesteld in onderstaande tabel.

**Tabel 2 : Odds ratio, aangepast met de potentiële determinanten van het niet therapietrouw zijn**

	<b>Aangepaste odds ratio</b>	<b>95% Betrouwbaarheidsinterval</b>
<b>Leeftijd</b>		
25-44	1.1	0.58-2.05
45-54	Referentie	
55-64	0.75	0.5-1.13
65-74	1.00	0.66-1.51
75 +	1.79	1.18-2.73
<b>Gemiddeld aantal actieve stoffen per maand*</b>		
minder dan 1	Referentie	
tussen 1 en 3	0.53	0.38-0.73
tussen 3 en 5	0.47	0.29-0.75
5 +	0.43	0.17-1.00
<b>Aantal contacten met de huisarts*</b>		
0-5	Referentie	
6-11	1.46	1.06-2.02
12-23	1.27	0.87-1.86
24 +	2.44	1.28-4.65
<b>Ten minste 1 lange ziekenhuisopname gehad hebben*</b>		
neen	Referentie	
ja	1.53	1.10-2.12

\* in de loop van het eerste behandingsjaar.

### Invloed van de leeftijd

Enkel de patiënten die ouder zijn dan 75 jaar vertonen een hoger risico om hun nabehandeling met tamoxifen te stoppen in vergelijking met de referentiegroep van patiënten tussen 45 en 54 jaar (OR 1.79, 95% IC 1.18-2.73).

**Het is dus net deze oudste leeftijdscategorie die ervoor zorgt dat de niet therapietrouwe patiënten ouder zijn dan zij die wel therapietrouw zijn.**

Deze vaststelling roept vragen op naar de reële impact die de leeftijd zou kunnen hebben op de therapietrouw. In de literatuur wordt vaak vermeldt dat de therapietrouw slechter is bij ouderen en men zou kunnen veronderstellen dat deze personen vaker geïsoleerd leven of cognitieve of functionele beperkingen hebben, factoren waarvan bekend is dat ze aanleiding kunnen geven tot stoppen of slecht volgen van een behandeling. Er bestaan echter ook studies die een betere therapietrouw aantonen bij ouderen en deze verklaren door 'survivor bias': de patiënten die meer therapietrouw zijn, hebben een grotere kans langer te blijven leven, evenals studies waar leeftijd geen invloed heeft op de therapietrouw. Een ander vaak gerapporteerd feit, namelijk ook een slechtere therapietrouw bij de jongere leeftijdsklasse (<35 of <45 jaar), konden wij niet bevestigen in onze studie. Dit zou echter minstens gedeeltelijk kunnen te wijten zijn aan het feit dat de groep jonger dan 45 jaar slechts 60 personen bevatte.

Eigenlijk zouden we zelfs de invloed van de leeftijd nog in vraag kunnen stellen. In feite vertonen de oudste patiënten een groter risico om vroeger te sterven en dus de facto hun behandeling te stoppen vooraleer de 3 jaren na de borstoperatie verstreken zijn. Is het dan wel de (hogere) leeftijd die de mate van therapietrouw beïnvloedt? Of het (grotere) risico om te sterven vóór het einde van de observatieperiode?

### Invloed van het gemiddelde aantal actieve stoffen, geconsumeerd per maand

Net zoals in een aantal andere gelijkaardige studies<sup>18</sup>, toonden wij ook aan dat het risico om de nabehandeling met tamoxifen te stoppen, sterk afneemt naargelang het aantal andere geneesmiddelen dat men inneemt hoger is: **hoe meer andere geneesmiddelen op voorschrift een patiënte inneemt, hoe minder kans ze heeft de behandeling voortijdig te stoppen.**

Er werden reeds verschillende hypothesen voorgesteld om dit fenomeen te verklaren: Zo werd gesuggereerd dat patiënten die veel verschillende medicijnen innemen een bepaalde routine zouden ontwikkelen die de therapietrouw bevordert. Mogelijk speelt het 'healthy drug user effect' hierbij echter ook een rol. Hier gaat men er van uit dat patiënten die een gezondheidsbevorderend gedrag vertonen en vaker medische behandeling gaan zoeken en ontvangen voor bepaalde aandoeningen, ook die patiënten zijn die een goed gedrag betreffende medicatie-inname vertonen, m.a.w. therapietrouw zijn.

Volgens sommige studies zou het therapietrouwbevorderende effect van de inname van veel geneesmiddelen echter alleen gelden voor geneesmiddelen die men reeds inneemt bij de start van de nabehandeling met tamoxifen; indien men tijdens de nabehandeling met tamoxifen nog extra geneesmiddelen krijgt voorgeschreven, zou de therapietrouw weer afnemen!

### Invloed van het aantal contacten met een huisarts

Patiënten die 6 à 11 maal per jaar (OR 1.46, 95% CI 1.06-2.02) of meer dan 24 maal per jaar (OR 2.44, 95% CI 1.28-4.65) contact hebben met hun huisarts tijdens het eerste jaar van de nabehandeling met tamoxifen, vertonen een hoger risico hun tamoxifenbehandeling te stoppen dan patiënten die hun huisarts slechts zelden zien (= de referentiegroep, 0 à 5 contacten per jaar).

Het aantal contacten met de huisarts is dus een indicator voor de therapietrouw. Indien we de heterogene groep van patiënten die 'regelmatig' (12 à 23 contacten per jaar)<sup>19</sup> hun huisarts bezoeken buiten beschouwing laten, kunnen we zeggen dat **hoe vaker de patiënte contact heeft met haar huisarts, hoe groter de kans is dat ze haar behandeling onderbreekt tijdens het eerste jaar van de nabehandeling met tamoxifen.**

18 Barron et al. (2007) doen dezelfde vaststelling en citeren nog andere studies : Lash et al. (2006), Fink et al. (2004), Maurice et al. (2006).

19 We mogen niet stellen dat het risico toeneemt bij de groep van patiënten die hun huisarts regelmatig zien (12 à 23 contacten OR 1.27).

Daarvoor is de onderlinge variatie tussen de resultaten te groot: het 95% betrouwbaarheidsinterval bedraagt 0.87-1.86.

Als mogelijke verklaring hiervoor zien we twee mogelijke hypothesen die eventueel naast elkaar kunnen bestaan.

- 1) De patiënte ziet vaak haar huisarts omdat ze last heeft van nevenwerkingen en om die reden wordt ook de behandeling met tamoxifen stopgezet;
- 2) De patiënte heeft vaak contact met haar huisarts omdat ze in slechte gezondheid verkeert. Ze stopt dan de behandeling met tamoxifen omdat ze zeer ziek is en/of omdat haar borstkanker al te ver geëvolueerd is.

We willen hier echter ook opmerken dat uit de literatuur blijkt dat het vaker of sneller stoppen van de behandeling met tamoxifen niet steeds noodzakelijk geassocieerd is aan het optreden van nevenwerkingen. Zo zou men bijvoorbeeld kunnen verhinderen dat het optreden van nevenwerkingen de therapietrouw verlaagt, door de patiënte tevoren voldoende informatie te geven betreffende mogelijke nevenwerkingen of door het verschaffen van een meer patiëntgerichte zorg<sup>20</sup>.

### Ten minste 1 lange ziekenhuisopname gehad hebben

Het is zonneklaar dat patiënten die ten minste 1 ziekenhuisverblijf van meer dan 7 dagen gehad hebben in het jaar dat volgt op hun operatie, de behandeling eerder dreigen stop te zetten dan patiënten die geen lang verblijf gehad hebben. Uit dit resultaat lijken we te mogen afleiden dat het niet therapietrouw zijn te maken heeft met de slechte algemene gezondheidstoestand van de patiënte en/of de ernst van de kanker.

### Factoren die het stopzetten van de behandeling niet verklaren

De variabelen 'rechthebbende op een verhoogde verzekeringstegemoetkoming' en 'een dermatoloog geconsulteerd hebben' die in de beschrijvende analyse weerhouden werden, verdwijnen bij de verklarende analyse omdat hun invloed niet groot genoeg is.

Van de onderzochte sociodemografische factoren, blijkt enkel de leeftijd een invloed te hebben op de therapietrouw; noch de sociale status, noch de geografische situatie kunnen het al dan niet therapietrouw zijn verklaren. Bij sommige chronische aandoeningen werd wel een relatie gevonden tussen een lagere sociale status en slechte therapietrouw<sup>21</sup>, maar voor wat tamoxifen betreft vonden we hierover geen gegevens.

Daarentegen zijn de variabelen die betrekking hebben op het gebruik van gezondheidszorgen of die wijzen op de aanwezigheid van een bepaald type van pathologie (zoals bijvoorbeeld het gebruik van geneesmiddelen tegen dementie, depressie, diabetes, ziekte van Parkinson, ... of het bezoek bij een reumatoloog, oftalmoloog, ...) geen potentiële determinanten van de therapietrouw.

Nochtans vonden andere onderzoekers meestal wel een verband tussen het optreden van bepaalde ziekten zoals dementie, depressie, ... en een slechtere therapietrouw.<sup>22</sup> Het ontbreken van een relatie tussen de therapietrouw en een bezoek aan bepaalde specialisten zoals de reumatoloog, de oftalmoloog, de gynaecoloog, ... zou erop kunnen wijzen dat het niet het optreden van nevenwerkingen (bijvoorbeeld respectievelijk spier- of gewrichtspijn, visusstoornissen, warmteopwellingen, ...; allen mogelijke nevenwerkingen van tamoxifen of een aromatase-inhibitor) is dat het stoppen van de nabehandeling met tamoxifen zou kunnen verklaren.

### Mogelijke invloed van factoren die we niet onderzochten?

Vermits we voor ons onderzoek gebruik maakten van een 'prescription refill database', was het aantal voor evaluatie beschikbare variabelen beperkt. Heel wat factoren met een potentiële invloed op de therapietrouw, konden we niet onderzoeken. Een meer recent onderzoek toonde aan dat psychosociale en psycho-emotionele variabelen die betrekking hebben op bijvoorbeeld de relatie en de communicatie tussen zorgverstrekker en patiënt waarschijnlijk een grotere invloed hebben op de therapietrouw dan de 'traditionele' en specifieke aspecten van het behandelingsregime. En dit is een factor waarmee we bij de praktische toepasbaarheid van onze resultaten uiteraard ook rekening moeten houden.

20 Zie literatuurreferentie 19.

21 Zie literatuurreferentie 15.

22 Zie literatuurreferenties 3, 10, 14 en 15.

**Uit het logistische model** kunnen we de volgende conclusies trekken:

- ✓ uit de studie blijkt duidelijk dat er een factor is die de therapietrouw gunstig beïnvloedt : het aantal verschillende geneesmiddelen dat men slikt per maand;
- ✓ uit de resultaten waarover we beschikken, blijkt dat het niet zo zeer sociodemografische kenmerken of de invloed van welbepaalde secundaire effecten zouden zijn die de best mogelijke verklaring bieden voor het stopzetten van de behandeling, maar eerder de algemene gezondheidstoestand en/of de ernst van de kanker;
- ✓ de leeftijd heeft misschien niet zoveel invloed als men zou verwachten : het stopzetten van de behandeling heeft misschien niet zozeer te maken met de leeftijd, maar wel met een onderliggende factor: een oudere patiënte loopt een groter risico om binnenkort te sterven.

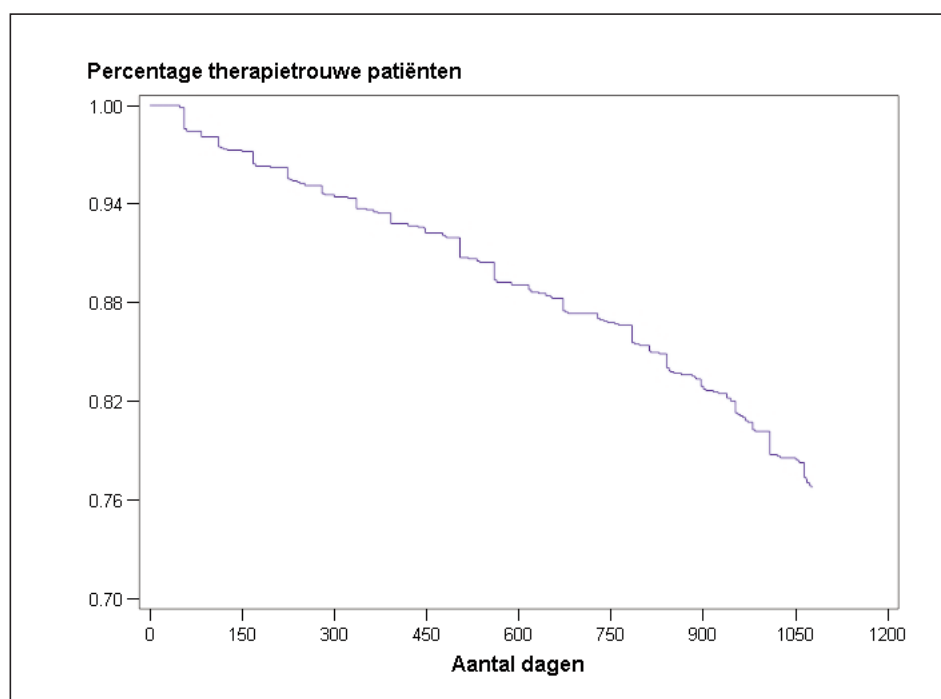
Het is deze derde vaststelling die ons aanspoort tot de realisatie van een andere soort van studie: de analyse van de overlevingskansen. Deze heeft als doel de snelheid te bepalen waarmee de behandeling stopgezet wordt en hieruit de verklarende factoren af te leiden.

## 2.4 SNELHEID WAARMEE MEN DE BEHANDELING STOPZET

### *Therapietrouw*

De overlevingscurve van Kaplan-Meier<sup>23</sup> voorgesteld in de volgende grafiek, bevat een schatting van het aantal patiënten die op een bepaald moment hun behandeling nog niet stopgezet hebben.

**Figuur 4:**  
**Overlevingscurve van Kaplan-Meier voor patiënten die een behandeling met tamoxifen begonnen zijn tussen januari 2002 en december 2005**



Volgens de resultaten van de studie, zet het overgrote deel van de patiënten de behandeling niet stop in het begin, maar veel later.

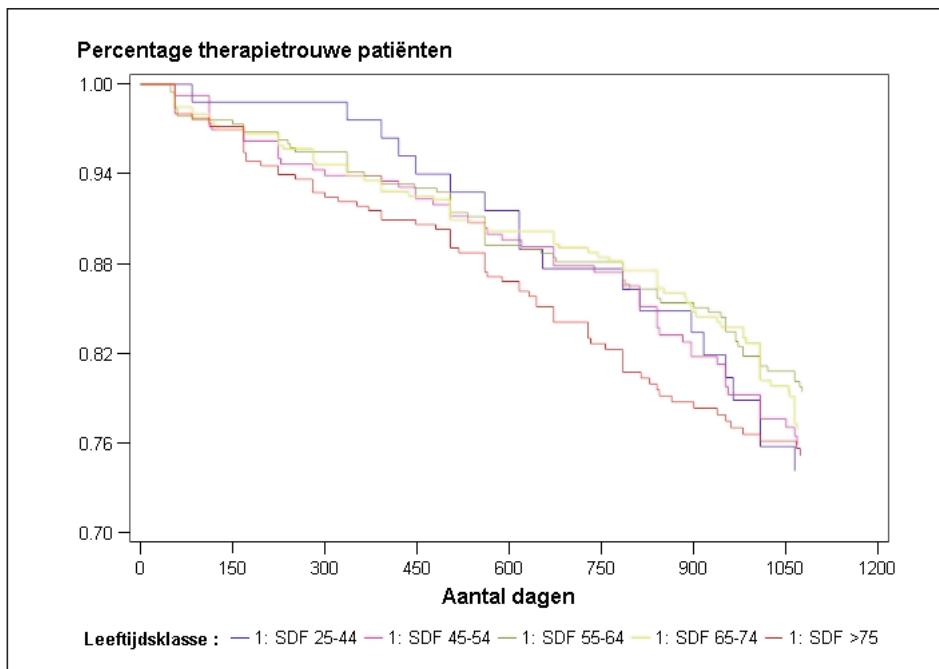
Na 1 jaar (360 dagen), had slechts 6,5 % van de patiënten de behandeling al stopgezet. Men moet 814 dagen (meer dan 2 jaar) wachten om een stopzetting te zien bij 15 % van de patiënten. Het percentage niet therapie-trouw patiënten bedraagt, tot slot, 32,8 % op het einde van de periode van 3 jaar.

23 Cf. Methodologie.

### Invloed van de levensverwachting op de therapietrouw

Onderstaande grafiek toont de evolutie van het aantal therapietrouwe patiënten, in verschillende leeftijdsgroepen. We zien duidelijk dat de curve van de oudste personen (ouder dan 75 jaar) die in het rood aangeduid staat, systematisch lager ligt dan de curve van de overige leeftijdsgroepen.

**Figuur 5:**  
**Overlevingscurves van Kaplan-Meier voor patiënten die een behandeling met tamoxifen begonnen zijn tussen januari 2002 en december 2005, per leeftijdsgroep**



Om de invloed van de leeftijd en van het overlijden op de therapietrouw te kunnen analyseren, hebben we meerdere testen uitgevoerd. De resultaten worden in detail voorgesteld in bijlage.

We presenteren hier de drie voornaamste vaststellingen:

- 1) De homogeniteitstest van de verschillende groepen toont aan dat de overlevingscurves gelijkaardig verlopen, ongeacht de leeftijd.
- 2) De tendentesten daarentegen tonen duidelijk aan dat de waarschijnlijkheid therapietrouw te zijn (de waarschijnlijkheid van 'overleven') des te groter is (op elk moment in de tijd) naarmate de patiënte jonger is.
- 3) Nochtans tonen de tendentesten ook duidelijk aan dat het overlijden het voortijdig stoppen van de behandeling beïnvloedt.

**Als conclusie van de overlevingsstudie**, kunnen we het volgende stellen:

- ✓ Na 1 jaar, had slechts 6,5 % van de patiënten de behandeling stopgezet. Dit percentage bedroeg echter 32,8% na 3 jaar.
- ✓ In onze studie, is het niet zozeer de leeftijd, maar vooral de levensverwachting die van invloed is op het niet therapietrouw zijn. Vooral bij bejaarde personen, is het risico dat de behandeling stopgezet zal worden nauw verbonden met de waarschijnlijkheid (sneller) te overlijden.

## III. AANBEVELINGEN VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK

### 3.1 IDENTIFICATIE VAN PATIENTEN MET VERHOOGD RISICO OP SLECHTE THERAPIETROUW

#### *Risicofactoren voor slechte therapietrouw bij chronische aandoeningen*<sup>24</sup>

Uit de bestaande literatuur betreffende de medicamenteuze behandeling van chronische ziekten, kunnen we een aantal variabelen weerhouden die kunnen geassocieerd zijn aan een slechte therapietrouw:

- 1) **Patiënt-gerelateerde variabelen:** mannelijk geslacht, niet-blanke ras, oudere leeftijd (er bestaan echter ook studies die een betere therapietrouw vinden bij ouderen!), alleen leven, laag inkomen, lage geletterdheid, moeite met tonen van emoties, weinig sociale steun, ...
- 2) **Behandeling-gerelateerde variabelen:** complex behandelingschema, hogere kostprijs van de behandeling, minder geneesmiddelen innemen, (zware) neveneffecten van de behandeling (er wordt echter niet steeds een relatie gevonden tussen neveneffecten en therapietrouw!), ...
- 3) **Ziekte-gerelateerde variabelen:** mentale ziekte (bijvoorbeeld depressie), cognitieve achteruitgang (bijvoorbeeld bij dementie), geen andere (chronische) aandoeningen, geen inzicht in de ziekte, geen vertrouwen in de behandeling van de ziekte, asymptomatische ziekte, ...
- 4) **Variabelen gerelateerd aan de relatie patiënt-zorgverstreker:** slechte communicatie, geen vertrouwen in de zorgverstreker, ...

#### *Risicofactoren voor slechte therapietrouw bij een specifieke chronische aandoening*<sup>25</sup>

Als we meer specifiek het onderwerp van onze studie – namelijk therapietrouw aan de hormonale nabehandeling met tamoxifen bij borstkanker – bekijken, en onze gegevens toevoegen aan wat reeds bekend was, dan kunnen nog een aantal bijkomende risicofactoren voor slechte therapietrouw geïdentificeerd worden:

- 1) **Patiënt-gerelateerde variabelen:** extremen van de leeftijd (<35 jaar en oudere leeftijd (>65, 75, 85 jaar)), gevoelens van angst en schaamte, ...
- 2) **Behandeling-gerelateerde variabelen:** nieuwe medicatie starten tijdens de behandeling met tamoxifen, geen oncoloog consulteren vóór de nabehandeling, herhaaldelijk de huisarts consulteren of een hospitalisatie die langer duurt dan 7 dagen tijdens het eerste jaar van de nabehandeling, negatieve of neutrale opvattingen betreffende het nut van de behandeling, ernstige neveneffecten (van bij de start van de nabehandeling), ...
- 3) **Ziekte-gerelateerde variabelen:** voorgeschiedenis van mastectomie, voorgeschiedenis van veel positieve lymfeklieren, voorgeschiedenis van chemotherapie, ...

#### **Besluit:**

1. Indien de behandelende arts zich ervan bewust is dat patiënten met één of meerdere van bovengenoemde kenmerken een verhoogd risico vertonen voor slechte therapietrouw aan chronisch toegediende medicatie, zouden deze patiënten meer intensief kunnen opgevolgd worden en zouden eventuele interventies ter bevordering van de therapietrouw bij voorrang op hen kunnen gericht worden.
2. We dienen er echter rekening mee te houden dat het niet mogelijk is om enkel op basis van onze studiegegevens een risicopopulatie voor slechte therapietrouw te bepalen. Er zijn immers nog veel andere factoren die de therapietrouw beïnvloeden, die we in onze studie niet maten en die waarschijnlijk veel belangrijker zijn, bijvoorbeeld psychosociale factoren zoals de relatie met de zorgverstreker, en socio-emotionele factoren. Daarom is het momenteel aangewezen de interventies ter bevordering van de therapietrouw op de gehele behandelde patiëntenpopulatie te richten.

<sup>24</sup> Zie literatuurreferenties 2, 3, 7, 14, 15, 17, 20-23.

<sup>25</sup> Zie literatuurreferenties 3, 14, 19-21, 24.

### 3.2 BEVORDEREN VAN DE THERAPIETROUW

#### *Bestaan er methodes om de therapietrouw te bevorderen?*<sup>26</sup>

Er gebeurde al heel wat onderzoek naar mogelijke interventies om de therapietrouw te verbeteren. Men kan de interventies om de therapietrouw te verbeteren onderverdelen in verschillende categorieën:

- 1) De **technische interventies** zijn voornamelijk gericht op het vereenvoudigen van het medicatieregime. Voorbeelden hiervan zijn: het aantal inname per dag verminderen, het aantal verschillende geneesmiddelen verminderen (bijvoorbeeld door te werken met 'fixed-dose' combinaties), het gebruik van 'pill-organizers' of verpakkingen met kalenderdata, ...
- 2) Voorbeelden van **gedragsinterventies** zijn 'geheugensteuntjes' voor patiënten aangereikt via post, telefoon, computer of huisbezoek, het monitoren van de inname via kalenders of dagboeken, het geven van feedback, steun of beloningen (eventueel geldelijk) aan de patiënt, ...
- 3) **Opvoedkundige interventies** bestaan essentieel uit het onderwijzen en aanreiken van kennis, zowel aan de patiënt zelf (patient empowerment) als aan bijvoorbeeld familieleden. Dit kan individueel gebeuren of in groep, audiovisueel of met geschreven tekst, per telefoon, per e-mail of via huisbezoeken.
- 4) **Complexe of multifactoriële interventies** bevatten meestal én gedrags- en affectieve componenten.

#### *Zijn interventies ter bevordering van de therapietrouw effectief?*<sup>27</sup>

- 1) Interventies om de therapietrouw bij chronische aandoeningen te bevorderen zijn meestal veel minder effectief dan (eenvoudige) interventies bij kortdurende behandelingen.
- 2) Zelfs de meest effectieve interventies leiden niet tot grote verbeteringen van de therapietrouw.
- 3) Het effect van een interventie lijkt na het stopzetten hiervan af te nemen of zelfs te verdwijnen. Of het verlengen van de duur van de interventie of het organiseren van 'boostersessies' effectief is, is nog onvoldoende onderzocht.
- 4) Interventies ter bevordering van de therapietrouw aan chronische behandelingen zijn vaak zeer complex, zeer arbeidsintensief, zeer ingewikkeld en bijgevolg nauwelijks bruikbaar in de routine klinische praktijk.
- 5) Studies betreffende interventies om de therapietrouw te bevorderen zijn vaak van slechte kwaliteit.
- 6) Het einddoel van een verbetering van de therapietrouw is het bereiken van een beter klinisch resultaat (in onze studie zou dit erin bestaan dat een betere therapietrouw aan de inname van tamoxifen op langere termijn zou leiden tot een lager hervalpercentage en aantal overlijdens ten gevolge van borstkanker). Bij heel wat interventies die een verbetering van de therapietrouw aantoonde, vond men nochtans geen verbetering van het 'klinisch' eindresultaat. Enkel multifactoriële interventies scoren hier beter – vooral als ze bestaan uit een combinatie van opvoedkundige en gedragsinterventies – , maar daar kan men dan weer niet uitmaken welke component het meest effectief is.

**Tot besluit**<sup>28</sup>: De resultaten van een aantal studies naar methoden om de therapietrouw te bevorderen zijn beloftevol, maar er is nog veel onderzoek nodig van goede kwaliteit: met een meer uitgebreide en langere follow-up, met gebruik van een interventie- en van een controlegroep, met gebruik van valide en betrouwbare methoden om de therapietrouw te meten, ... Het is in elk geval duidelijk dat er een nood bestaat aan interventies ter bevordering van de therapietrouw bij chronische aandoeningen die efficiënt en effectief zijn en vlot kunnen geïntegreerd worden in de klinische praktijk.

<sup>26</sup> Zie literatuurreferenties 7, 11, 13, 25-27.

<sup>27</sup> Zie literatuurreferenties 7, 11, 13, 16.

<sup>28</sup> Zie literatuurreferentie 27.

## IV. BIJLAGE: METHODOLOGIE

### 4.1 SELECTIE VAN DE STUDIEPOPULATIE

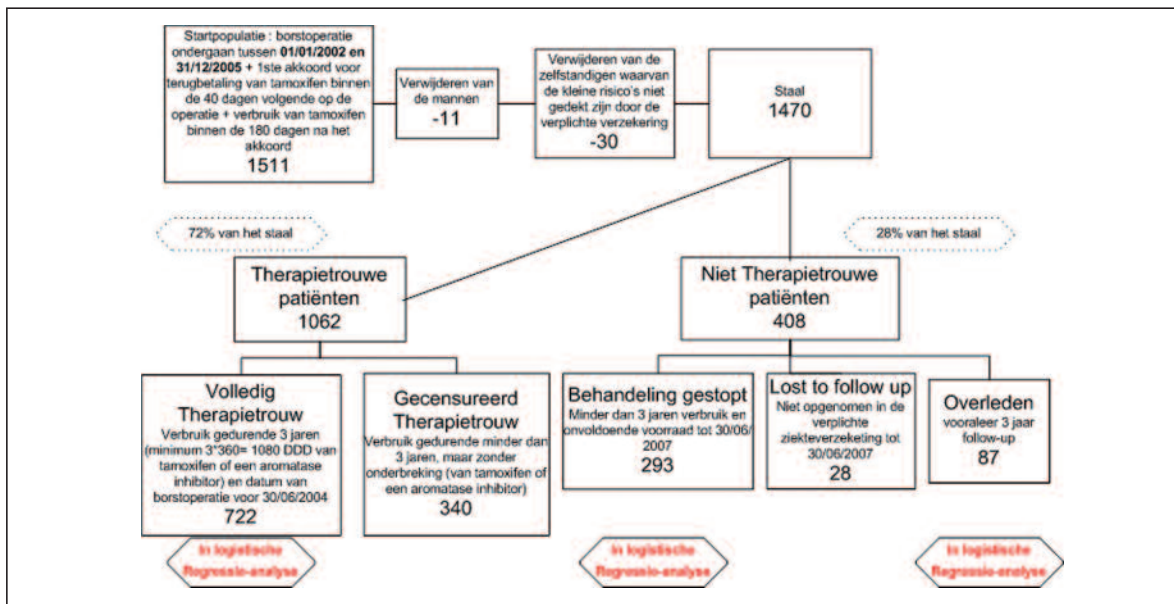
Onderstaande tabel bevat de nomenclatuurcodes van de borstheekkundige interventies die gebruikt werden om de onderzoeksgroepen te selecteren.

**Tabel 3 :**  
**lijst van de geselecteerde nomenclatuurcodes**

Nomenclatuurcode	Omschrijving	
226936	226940	Uitruiming van okselklieren
226951	226962	Ingrep volgens Urban
226973	226984	Ingrep volgens Halsted of Pattey met peroperatief pathologisch-anatomisch onderzoek
226995	227006	Ingrep volgens Halsted of Pattey
227032	227043	Verwijderen van een gezwel of cyste uit de borstklier
227054	227065	Gedeeltelijke mammectomie of tumorectomie, geassocieerd met een uitruiming van de okselklieren

Onderstaand schema bevat het volledige selectieproces en het resultaat van die selectie.

**Figuur 6:**  
**proces voor de selectie van de studiepopulatie**



Voor de patiënten die we geen 3 jaar hebben kunnen observeren (geopereerd na 30/06/2004), berekenen we de voorraad op 30/06/2007, om uit te maken of de patiënte al genoeg geneesmiddelen gekocht had om haar behandeling voort te zetten. Die voorraad wordt als volgt berekend : het aantal aangekochte DDD's is hoger dan het aantal dagen tussen 30/06/2007 en de datum van de eerste aankoop, plus 1 dag. Als het aantal aangekochte DDD's lager is, dan wordt de patiënte beschouwd als niet therapietrouw.

## 4.2 BESCHRIJVENDE ANALYSE: VERGELIJKING VAN DE TWEE AFZONDERLIJKE PATIENTENGROEPEN

### *Keuze van de bestudeerde variabelen*

De bestudeerde variabelen werden gekozen op basis van meerdere criteria:

- hun beschikbaarheid in de databases van de Onafhankelijke Ziekenfondsen : sociale en demografische gegevens van de verzekerden en gegevens over de consumptie van zorg en geneesmiddelen, aangerekend en terugbetaald door de verplichte verzekering;
- de vraag of zij relevant zijn in vergelijking met de literatuur : een deel van die variabelen werd al getest in de literatuur, zoals bijvoorbeeld, de antidepressiva of de geneesmiddelen tegen dementie of de ziekte van Parkinson;
- de vraag of ze relevant zijn in vergelijking met de secundaire effecten, vermeld in de literatuur, zoals bijvoorbeeld, de effecten op dermatologisch en gynaecologisch gebied, enz.

### *Opbouw van de variabelen voor de consumptie van geneesmiddelen*

Wij gaan na of de patiënte ten minste 1 doos van een bepaalde soort van geneesmiddelen aangekocht heeft. De bestudeerde geneesmiddelen worden geklasseerd in drie categorieën : de antidepressiva, de middelen tegen diabetes en de geneesmiddelen tegen dementie of de ziekte van Parkinson.

Voor het gemiddelde aantal actieve stoffen per maand in het eerste jaar, gebruiken wij de ATC-classificatie (Anatomical Therapeutic Chemical), dit is het classificatiesysteem van de geneesmiddelen op basis van de actieve stof, bepaald door de Wereldgezondheidsorganisatie voor internationale studies over geneesmiddelen. Wij berekenen het aantal verschillende ATC's (niveau 5, 7de positie) per maand in de eerste 12 maanden na de operatie en we nemen het gemiddelde over 12 maanden.

### *Statistische hulpmiddelen*

De analyse heeft betrekking op de kenmerken die de groep van de therapietrouwe patiënten onderscheiden van de groep van de niet-therapietrouwe patiënten (293, die de behandeling stopzetten en 87 overleden personen)<sup>29</sup>.

We gebruiken meer statistische testen voor de vergelijking van de twee afzonderlijke groepen van patiënten:

- voor de continue variabelen, (de leeftijd en het aantal contacten met een huisarts) : de niet-parametrische proeven van de mediaan en de som van de rangen van Wilcoxon;
- voor de discrete variabelen: de onafhankelijkheidstest voor de berekening van de p-waarde met behulp van de Chi<sup>2</sup> van Pearson.

Alle testen werden gerealiseerd met behulp van de SAS Enterprise Guide. De gebruikte drempel voor de bepaling van het statistisch significante karakter is 0,05.

29 Cf. De grafiek op de vorige bladzijde.

## Resultaten

Onderstaande tabel bevat de statistische resultaten van de niet parametrische testen voor de continue variabelen.

**Tabel 4:**  
**resultaten van de niet parametrische testen op continue variabelen**

	<b>Statistic</b>	<b>Z</b>	<b>One-Sided P-value &gt; Z</b>	<b>Two-Sided P-value &gt;  Z </b>
<b>Test van de mediaan</b>				
Leeftijd	217.74	3.5627	0.0002	0.0004
Aantal contacten met een huisarts	206.82	2.22	0.0134	0.0268
<b>Test van Wilcoxon</b>				
Leeftijd	230844	4.2375	< 0.001	< 0.001
Aantal contacten met een huisarts	218800.5	1.8409	0.0328	0.0656
<b>Som van de rangen van Wilcoxon</b>		<b>Gemiddelde rang</b>		
Niet-therapietrouw zijn	N	<b>Leeftijd</b>	<b>Aantal contacten met een huisarts</b>	
0	722	522.034626	538.715374	
1	380	607.484211	575.790789	

De P-waarden van de Chi<sup>2</sup> van Pearson voor de onafhankelijkheidstesten voor de discrete variabelen staan vermeld in onderstaande tabel.

**Tabel 5:**  
**Resultaten van de onafhankelijkheidstesten**

	<b>Significante invloed</b>	<b>DF</b>	<b>Chi<sup>2</sup> Pearson</b>	<b>P-value</b>
Leeftijdsgroep	Ja	4	29.7066	< 0.0001
Tranche van het aantal contacten met een huisarts*	Ja	3	12.5885	0.0056
Rechthebbende op de verhoogde verzekeringstegemoetkoming	Ja	1	5.1103	0.0238
Gewest	Neen	2	0.1610	0.9227
Provincie	Neen	11	4.4091	0.9564
Consumptie van geneesmiddelen*				
Antidepressiva	Neen	1	0.4119	0.5210
Middelen tegen diabetes	Neen	1	0.6864	0.4074
Geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson of dementie	Neen	1	0.4590	0.4981
Gemiddeld aantal actieve stoffen per maand	Ja	3	8.1706	0.0426
Patiënt met ten minste 1 bezoek bij*				
Een specialist	Neen	1	3.2792	0.0702
Een cardioloog	Neen	1	0.5023	0.4785
Een dermatoloog	Ja	1	5.2649	0.0218
Een gynaecoloog	Neen	1	2.9708	0.0848
Een internist	Neen	1	0.9246	0.3363
Een oogarts	Neen	1	0.8356	0.3607
Een reumatoloog	Neen	1	0.0109	0.9169
Patiënt die ten minste 1 lange hospitalisatie heeft gehad*	Ja	1	10.7840	0.0010

\* in het eerste behandelingsjaar

## 4.3 MODEL VOOR HET NIET THERAPIETROUW ZIJN: LOGISTIEKE REGRESSIE

### *Herhaling van de theorie*

In de logistische regressie is het belangrijk om te weten of de onafhankelijke variabelen(n)  $X_i$  kunnen voorspellen of men behoort tot deze of gene categorie van de variabele  $Y$ . Men berekent eigenlijk de bijdrage van de onafhankelijke variabelen aan de waarschijnlijkheid van het voorkomen van één van de categorieën van de variabele  $Y$ . Als de afhankelijke variabele  $Y$  binair is, dan heeft men het over binomiale logistische regressie. Deze techniek vereist geen normale verdeling van voorspellende waarden en ook geen homogeniteit van de veranderlijke grootheden, in tegenstelling tot wat het geval is voor de meervoudige regressie en de discriminerende analyse. Deze techniek veronderstelt daarentegen wel een identieke observatietijd voor alle individuen. Het is om deze reden dat de techniek enkel toegepast wordt op niet-gecensureerde gegevens. De geraamde parameters meten het effect van elke variabele. De quoteringsverhouding (Odds ratio) is de exponentiële functie van deze schattingsgrootte. Ze meet het verschil in effect tussen de categorieën. In het geval van een binomiale logistische regressie, voor een welbepaalde categorie, is het zo dat, als de quoteringsverhouding hoger is dan 1, het risico dat de gebeurtenis zich zal voordoen, hoger is voor deze categorie in vergelijking met de referentiecategorie.

### *Doel van het model*

Het model onderzocht de waarschijnlijkheid van het stopzetten van de behandeling met tamoxifen vóór het einde van de periode van 3 jaar. Eigenlijk bestudeert het model de redenen om geen tamoxifen of een aromatase-inhibitor te nemen gedurende een doorlopende periode van 3 jaar.

### *Gegevensbank*

Het model gebruikt 75 % van de observaties van onze gekozen doelgroep, nl. van 1.102 patiënten. Het zijn de vrouwelijke patiënten die een behandeling met tamoxifen gevolgd hebben, naar aanleiding van borstchirurgie tussen januari 2002 en december 2005 en waarvan we gedurende minstens 3 jaren de consumptie van gezondheidszorgen en medecijnen konden opvolgen.

Wij observeren ten minste 3 jaar hun consumptie van geneeskundige verzorging en geneesmiddelen.

**Als we de informatie over de therapietrouw van de patiënte niet kennen, dan wordt ze uit de onderzoeksgroep verwijderd (gecensureerde gegevens):** het gaat hier om de lost to follow-up patiënten die we uit het oog verloren hebben : we weten niet of deze 28 patiënten hun behandeling stopgezet hebben. Ze zijn niet in orde met hun verzekeraarheid tot 30/06/2007 en we hebben dus geen volledig beeld van hun consumptie van geneesmiddelen.

De patiënten die geopereerd werden na 30/06/2004 (340 patiënten). Zij hebben gedurende minder dan 3 jaar tamoxifen of een aromatase-inhibitor geconsumeerd zonder onderbreking tot 30/06/2007. We weten niet of deze patiënten hun behandeling zullen stopzetten vóór het einde van de periode van 3 jaar, omdat de observatie eindigt op 30/06/2007.

### *Validering van de geraamde parameters*

Onderstaande tabel vat de statistische significantie samen van de in het model gekozen variabelen (met een waarschijnlijkheid op een fout van het type I ( $\alpha < 0,05$ )).

**Tabel 6:**  
**Analyse van de effecten van de variabelen**

Effect	DF	Wald Chi <sup>2</sup>	P-value
Leeftijdsgroep	4	22.795	0.0001
Tranche van het aantal contacten met een huisarts*	3	9.9256	0.0192
Gemiddeld aantal actieve stoffen per maand*	3	17.4220	0.0006
Patiënte die ten minste een lange ziekenhuisopname heeft gekend*	1	6.3627	0.0117

\* in de loop van het eerste behandelingsjaar

De testen van de hypothesen, voorgesteld in de volgende tabel, laten ons toe te besluiten dat de geraamde parameters verschillen van 0 (met een waarschijnlijkheid op een fout van het type I ( $\alpha < 0,05$ )). Op te merken valt evenwel dat bepaalde effecten niet significant zijn. Dit is meer bepaald het geval voor:

- ✓ de tranche van het "aantal contacten met een huisarts tussen 12 en 23", die zeer heterogeen is;
- ✓ alle leeftijdsgroepen, behalve de leeftijdsgroep >75 jaar. Dit resultaat roept heel wat vragen op voor wat het reële effect van de leeftijd op de slechte therapietrouw betreft.

**Tabel 7:**  
**Analyse van de effecten van de parameters**

Parameters	DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi <sup>2</sup>	P-value
<b>Intercept</b>	1	-0.5685	0.1843	9.5154	0.002
<b>Leeftijd</b>					
25-44 versus 45-54	1	0.0924	0.3231	0.0818	0.7749
55-64 versus 45-54	1	-0.2922	0.2097	1.9421	0.1634
65-74 versus 45-54	1	-0.00162	0.2099	0.0001	0.9939
> 75 versus 45-54	1	0.5819	0.2132	7.4471	0.0064
<b>Gemiddeld aantal actieve stoffen per maand*</b>					
Tussen 1 en 3 versus minder dan 1	1	-0.6392	0.1623	15.5073	< 0001
Tussen 3 en 5 versus minder dan 1	1	-0.7537	0.2381	10.0209	0.0015
Meer dan 5 versus minder dan 1	1	-0.8465	0.4437	3.6395	0.0564
<b>Patiënt met ten minste 1 lange ziekenhuisopname*</b>	1	0.4236	0.1679	6.3627	0.0117

\* in het eerste behandelingsjaar

### **Verklarend en voorspellend vermogen van het model**

Het verklarend vermogen werd bekomen door de  $R^2$  van Nagelkerke, dit is de variantie van de afhankelijke variabele, verklaard door het model. De waarde hiervan bedraagt 0,0709. Dit is zeer gering, zoals vaak het geval is in modellen over geneeskundige verzorging, vooral ingevolge het niet opnemen in het model van een groot aantal variabelen, zoals de pathologie of de ernst van die pathologie.

Dit model was overigens ook belangrijk, om te kunnen uitmaken of de onafhankelijke variabele(n) kunnen voorspellen of een patiënte deel uitmaakt van de groep van de therapietrouwe patiënten of van die van de niet therapietrouwe patiënten. Jammer genoeg, is het voorspellende vermogen van het model, net zoals het verklarende vermogen, zeer middelmatig : slechts 66,1 % van de patiënten is juist geklasseerd. De specificiteit van het model is hoog (92,1 %). De sensitiviteit is daarentegen zeer gering (16,6 %). Het is goed mogelijk om met het model de echt therapietrouwe patiënten op te sporen, maar er is weinig kans dat men ook de echt niet therapietrouwe patiënten hiermee kan opsporen. Het aantal vergissingen van het type I (vals negatief) en type II (vals positief) is daarenboven hoog : 32,3 % en 47,5 %.

### **Conclusie van de modelvorming**

Die zwakke resultaten in termen van verklarend en voorspellend vermogen, bevestigen één van de voornaamste vaststellingen van de studie : van alle potentiële verklarende elementen van de slechte therapietrouw, die geanalyseerd werden in deze studie, zijn er maar heel weinig daadwerkelijk significant. Het zijn niet zozeer de sociale en demografische kenmerken of de impact van secundaire effecten die de beste verklaring zouden bieden voor het stopzetten van de behandeling, maar eerder de algemene gezondheidstoestand en/of de ernst van de kanker of andere kenmerken die niet gemeten worden in deze studie.

Welnu, deze gezondheidstoestand is kwantitatief moeilijk te bepalen. Wij baseren ons op gegevens in verband met de facturering van de consumptie van gezondheidszorgen en beschikken dan ook niet over de pathologie, noch over de ernst van de centrale pathologie van de studie (in dit geval, kanker).

Uit dit model blijkt overduidelijk dat de gezondheidstoestand van de patiënt een essentiële rol speelt bij de therapietrouw.

## **4.4 MODEL IN VERBAND MET DE SLECHTE THERAPIETROUW: ANALYSE VAN DE OVERLEVINGSKANSEN**

### **Herhaling van de theorie**

Bij de analyse van de overlevingskansen meet men de snelheid van optreden van een bepaald fenomeen. Die link wordt voorgesteld door een overlevingscurve die een raming bevat van het aandeel van de individuen die het bestudeerde fenomeen op een bepaald moment niet vertoond hebben (na een bepaalde termijn, te rekenen vanaf het begin van de observatie van het individu). Dit aandeel wordt overlevingspercentage genoemd.

Om een overlevingscurve op te bouwen zet men in de teller het aantal overlevenden op tijdstip  $t$ . In de noemer verschijnt het aantal overlevenden op tijdstip  $t-1$ .

Om de analyse te verfijnen, kan men meerdere overlevingscurves opbouwen op basis van één of meer variabelen. Dit is wat we gedaan hebben in deze studie. We bouwen er immers een overlevingscurve op per leeftijdsgroep. Het is de bedoeling om deze overlevingscurves te vergelijken, met het oog op de opsporing van de invloed van de variabele(n) op het overlevingspercentage. De homogeniciteitstesten (Logrank en Wilcoxon rank) en de tendenstesten die in deze studie gebruikt worden, hebben het voordeel onafhankelijk te zijn van het gebruikte model. Het principe van de homogeniciteitstesten is het volgende: men vergelijkt of de groepen ten opzichte van elkaar een verschillend voorkomen vertonen. Als er een verschil bestaat, dan wil dat zeggen dat de variabele een invloed heeft op het voorkomen van het fenomeen. De tests van Wilcoxon kennen iets meer gewicht toe aan de eerste mislukkingen (recentere stopzettingen van de behandeling) en kennen dus minder gewicht toe aan de uiterste gevallen dan de Log-Rank proeven.

### **Overlevingsanalyses, betreffende de therapietrouw aan tamoxifen**

De overlevingscurves geven de graad van therapietrouw weer, dit is het aandeel van de patiënten die op een bepaald moment de behandeling nog niet stopgezet hebben. Om de invloed van de leeftijd op de stopzetting van de behandeling te kunnen observeren, worden de curves berekend voor alle leeftijdsgroepen.

**Er worden drie proeven gedaan:** een test van de homogeniciteit van de verschillende leeftijdsgroepen, een tendenstest op de leeftijdsgroepen en een tendenstest op de leeftijdsgroepen met een controle van de variabele 'overleden/niet overleden'.

De homogeniteitstest tussen leeftijdsgroepen, "test of equality over strata" van de volgende tabel, toont aan dat de overlevingscurves er hetzelfde uitzien, ongeacht de leeftijdsgroep : in elke leeftijdsgroep evolueert de therapietrouw over verloop van tijd op dezelfde manier.

**Tabel 8:**  
**Homogeniteitstest tussen de leeftijdsgroepen**

<b>Test of Equality over Strata Test</b>	<b>DF</b>	<b>Chi<sup>2</sup></b>	<b>P-value</b>
Logrank	4	1.2330	0.8726
Wilcoxon	4	2.4497	0.6537

Grafisch konden we vaststellen dat de overlevingscurve van de oudere patiënten systematisch lager lag dan de andere curves<sup>30</sup>. De tendenstest op de leeftijdsgroepen bevestigt dat er wel degelijk een onderlinge volgorde is (drempel van 0,05). De volgende tabel bevat de waarden voor de Chi2 van Wilcoxon en Logrank.

**Tabel 9:**  
**Tendenstest voor de leeftijdsgroepen**

<b>Trend Tests Test</b>	<b>TestStatistic</b>	<b>Standard Error</b>	<b>z-Score</b>	<b>Pr &gt; z </b>
Logrank	59.9565	43.2022	1.3878	0.1652
Wilcoxon	113382.000	38191.4897	2.9688	0.0030

Op te merken valt dat het verschil significant is tussen de leeftijdsgroepen, als men zich baseert op de test van Wilcoxon (drempel van 0,05), dit is als men meer gewicht toekent aan de eerste gebeurtenissen. Dit wil zeggen dat de leeftijd vooral een invloed heeft bij het begin van de observatie, maar niet noodzakelijk voor de uiterste gevallen.

Met de derde test kan men de invloed van het overlijden en de verschillende leeftijdsgroepen nagaan: men isoleert de variabele van het overlijden, om na te gaan of de volgorde behouden blijft. Men observeert, volgens de resultaten van de volgende tabel, dat er geen significant verschil meer is tussen de leeftijdsgroepen. Het is dus wel degelijk het overlijden dat een invloed heeft op de verschillen tussen de leeftijdsgroepen. We concluderen hier dus uit dat het vooral de levensverwachting is die een invloed heeft op de stopzetting van de behandeling. De eigenlijke leeftijd speelt dus een minder grote rol.

**Tabel 10:**  
**Tendenstest voor de leeftijdsgroepen waarbij de overlidensfactor geïsoleerd wordt**

<b>Trend Tests voor de overlevenden (overleden = 0)</b>				
<b>Test</b>	<b>TestStatistic</b>	<b>Ecart-Type</b>	<b>z-Score</b>	<b>Pr &gt; z </b>
Logrank	-17.1134	40.9634	-0.4178	0.6761
Wilcoxon	22017.0000	33167.1675	0.6638	0.5068
<b>Trend Tests voor de overledenen (overleden = 1)</b>				
<b>Test</b>	<b>TestStatistic</b>	<b>Ecart-Type</b>	<b>z-Score</b>	<b>Pr &gt; z </b>
Logrank	8.8572	10.0094	0.8849	0.3762
Wilcoxon	690.0000	707.0230	0.9759	0.3291

## V. BIJLAGE: LITERATUURREFERENTIES

1. Altundag K et al. Aromatase inhibitors in breast cancer : an overview. *The Oncologist* 2006 ; 11 : 553-562.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
3. Barron TI et al. Early discontinuation of tamoxifen. A lesson for oncologists. *Cancer* 2007 ; 109 : 832-839.
4. Wheler J et al. Adjuvant therapy with aromatase inhibitors for postmenopausal women with early breast cancer : evidence and ongoing controversy. *Semin Oncol* 2006; 33: 662-680.
5. Ulcickas et al. Mortality impact of less-than-standard therapy in older breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 66-75.
6. Forbes JF et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(1): 8-10.
7. Kelly et al. Improving adherence to endocrine therapies : the role of advanced practice nurses. *Oncology* 2006; 20 (10 suppl Nurs Ed): 50-55.
8. Osterberg et al ; Adherence to medication. *N Eng J Med* 2005 ; 353 : 487-497.
9. Vitolins MZ et al. Measuring adherence to behavioural and medical interventions. *Controlled Clinical Trials* 2000; 21: 188S-194S.
10. Partridge AH et al. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Nat Cancer Inst* 2002; 94: 652-661.
11. Van Dulmen S et al. Patient adherence to medical treatment : a review of reviews. *BMC Health Services Research* 2007; 7: 55-
12. Partridge AH. Non-adherence to endocrine therapy for breast cancer. *Annals of Oncol* 2006; 17: 183-184.
13. Kripalani S et al. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540-550.
14. Magai et al. Common psychosocial factors underlying breast cancer treatment adherence : a conceptual review and synthesis. *Journal of Women's Health* 2007; 16 (1): 11-23.
15. Alliotta SL et al. Enhancing adherence to long-term medical therapy, a new approach to assessing and treating patients. *Advances in Therapy* 2004; 21 (4) : 214-231.
16. Simpson RJ. Challenges for improving medication adherence. *JAMA* 2006; 296 (1) : 2614-2616.
17. Chia LR et al. Effect of personal and cultural beliefs on medication adherence in the elderly. *Drugs Aging* 2006; 23 (3) : 191-202
18. Chlebowski RT et al. Adherence to endocrine therapy for breast cancer. *Oncology* 2006; 71: 1-9.
19. Kahn et al. Patient-centred experiences in breast cancer. Predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med Care* 2007; 45: 431-439.
20. Partridge AH et al. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 602-606.
21. Lash et al. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006; 99: 215-220.
22. Kennedy J et al. Prescription noncompliance due to cost among adults with disabilities in the United States. *Am J Public Health* 2002; 92 (7): 1120-1124.
23. Lopez-Sanroman A et al. Review article : how to control and improve adherence to therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (suppl 3): 45-49.
24. Fink A et al. Patient beliefs and tamoxifen discontinuance in older women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3309-3315.
25. Russell CL et al. Older adult medication compliance : integrated review of randomized controlled trials. *Am J Health Behav* 2006; 30 (6): 636-650.
26. Lindenmeyer A et al. Interventions to improve adherence to medication in people with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature on the role of pharmacists. *J Clin Pharmacol Ther* 2006; 31: 409-419.
27. Krousel-Wood M et al. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Cur Opin Cardiol* 2005; 20: 296-300.



# Onafhankelijke Ziekenfondsen

de landsbond van de onafhankelijke ziekenfondsen groepeert

