

Regionale verschillen in voorschrijfgedrag trastuzumab opnieuw getoetst

G. Klappe-Sabadi ^a, F.G.A. Jansman ^{b*}, H.A. Honkoop ^c, R. Otter ^d, P.H.B. Willemse ^e en J.R.B.J. Brouwers ^f

^a Ziekenhuisapotheker i.o., Afdeling Klinische farmacie, Isala klinieken, Zwolle.

^b Ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog, Afdeling Klinische farmacie, Deventer ziekenhuizen, Deventer; Basiseenheid Farmacotherapie en farmaceutische patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

^c Internist-oncoloog, Afdeling Medische oncologie, Isala klinieken, Zwolle.

^d Directeur, internist n.p., Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, Groningen.

^e Internist-oncoloog, Afdeling Interne oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^f Ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog, Basiseenheid Farmacotherapie en farmaceutische patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: f.g.a.jansman@dz.nl.

Kernpunten

- Onderbehandeling met trastuzumab en niet navolgen van richtlijnen zouden volgens de Borstkanker Vereniging Nederland gevolgen zijn van verschillen in vergoeding en van beleidskeuzen van ziekenhuizen.
- Van de ziekenhuizen in twee regio's bestaan in 50% geen belemmeringen voor de toepassing van trastuzumab. Dit percentage verschilt niet tussen de regio's ($p > 0,05$). In regio B is het aandeel van ziekenhuizen met 15% of minder HER2-neu-positieve patiënten significant hoger dan in regio A. Het niet navolgen van de richtlijn vervalt daarmee als argument.
- Ziekenhuizen in regio B blijken een veel hogere vergoeding voor trastuzumab te hebben gekregen dan ziekenhuizen in regio A.

In 2005 werd in het Karolinska Instituut in Zweden een pan-Europees onderzoek uitgevoerd naar de toegankelijkheid van innovatieve oncologische medicijnen, zoals trastuzumab (Herceptin). Analyse van de gegevens toonde grote landelijke verschillen aan. Hiervoor is een aantal oorzaken aan te wijzen, zoals de verplichting tot kosteneffectiviteitsstudies en de strikte gezondheidszorgbudgetten in bepaalde landen [1]. In hetzelfde jaar verrichte de Borstkanker Vereniging Nederland (BVN) onderzoek naar de voorschrijfgedrag van trastuzumab in Nederland in 2004. Het aantal vrouwen die in 2004 zijn behandeld met trastuzumab, is bepaald aan de hand van verkoopgegevens die IMS Health (<http://www.imshealth.com>) landelijk verzamelt. Uit het genoemde BVN-onderzoek bleek dat van de vrouwen die volgens de richtlijn van de Vereniging van Integrale Kankercentra en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO met trastuzumab

Abstract

Regional differences in trastuzumab prescription revisited

Objective

To determine the factors that influenced prescription rates of oncologists in regions with lowest versus highest use of trastuzumab in The Netherlands.

Design

Observational/descriptive study.

Methods

Oncologists, pathologists and hospital pharmacists working in the mid-north (lowest use) and south-west (highest use) of The Netherlands have been interviewed. Data were retrieved from January 2000 until December 2005.

Results

In both regions the time-consuming centralized procedure by the Committee for Human Medicinal Products (CHMP), additional national procedures and budgetary limitations have obstructed the use of trastuzumab in 50% of the hospitals. Other factors were responsible for the lower use in the mid-north region: restricted local guidelines, diagnostic limitations and a lower percentage of HER2-neu-positive breast cancer patients.

Conclusion

In both regions trastuzumab was used according to the Dutch guidelines as a second line treatment for metastatic breast cancer. However, in the region with the highest use (south-west), trastuzumab treatment was initiated ahead of treatment guidelines for HER2-neu-positive breast cancer.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(7):154-158

behandeld hadden moeten worden, slechts 39% dit middel daadwerkelijk gekregen heeft. Bovendien verschilde dit percentage sterk per provincie. Het laagste verbruik werd gemeten in Noord-Nederland en Midden-Nederland en het hoogste verbruik in Zuidwest-Nederland [2]. De BVN stelde dat de onderbehandeling en het niet navolgen van de richtlijn gevolgen waren van de verschillende vergoedingen door de zorgverzekeraars en door de beleidskeuze van ziekenhuizen voor dure geneesmiddelen. De bevindingen van het Zweedse onderzoek en het BVN-onderzoek vormden de aanleiding voor het onderhavige onderzoek, dat erop gericht is op retrospectieve wijze antwoord te vinden op de volgende vragen.

- Welke factoren spelen een rol in het voorschrijfgedrag aangaande trastuzumab in de regio's met de laagste en de hoogste toepassingsgraad?

Figuur 1

Factoren die oncologen in Zuidwest-Nederland (regio A) en in Midden- en Noord-Nederland (regio B) noemden als beperkingen voor het voorschrijven van trastuzumab



- Wat zijn de oorzaken van de door de BVN vastgestelde regionale verschillen tussen Zuidwest- en Noord- en Midden-Nederland in het toepassen van trastuzumab?
- Speelt de vergoedingsregeling voor dure geneesmiddelen hierbij een rol?

Methoden

Nederland kent negen regionale Integrale Kankercentra (IKC's). Een belangrijke taak van de IKC's is de ontwikkeling en de implementatie van richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg. De BVN baseert zich in haar rapport op deze richtlijnen. Onderwerp van het onderzoek vormen daarom de ziekenhuizen die zijn aangesloten bij de IKC's die opereren in de regio's met de twee hoogste scores (Integraal Kankercentrum Rotterdam en Integraal Kankercentrum West, verder te noemen regio A) en de twee laagste scores (Integraal Kankercentrum Noord en Integraal Kankercentrum Midden-Nederland, verder te noemen regio B) uit het BVN-onderzoek [2]. Het onderzoek duurde van januari 2000 tot en met december 2005. De volgende variabelen zijn onderzocht: aantal HER2-neu-positieve patiënten; aantal trastuzumabpatiënten; indicatie trastuzumab; aantal trials; leeftijdsverdeling patiënten; gebruikte chemotherapie-schema's; vergoedingsregeling; bepalingsmethode HER2-neu-status; incidentie (gemetastaseerd) mammacarcinoom uit registratiegegevens ziekenhuis; aantal ER- en/of PR-positieve patiënten; aantal gemetastaseerde mammacarcinoompatiënten behandeld met aromataseremmers of antihormonen; aanwezigheid multidisciplinair mammacare-team; aantal betrokken behandelaars bij diagnose en behandeling van borstkanker; belemmeringen bij voorschrijven trastuzumab; behandelrichtlijnen gemetastaseerd mammacarcinoom; aanwezigheid comorbiditeit bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom; aantal patiënten die therapie met trastuzumab hebben geweigerd of daarvoor niet in aanmerking kwamen.

Om de gegevens te verzamelen zijn twee vragenlijsten ontworpen: een voor de ziekenhuisapotheker en een voor de internist-oncoloog en de patholoog-anatoom. In totaal zijn 52 ziekenhuizen benaderd. Door een interview op locatie zijn de gegevens in de tweede helft

van 2006 verzameld. Vervolgens is de informatie weergegeven in tabellen. Alle interviews zijn door dezelfde onderzoeker afgenomen en verwerkt.

Het computerprogramma SPSS versie 14 is gebruikt voor de analyse van de gegevens. Voor de vergelijking van dichotome variabelen is de chikwadraattoets gebruikt.

Resultaten

In het onderzoek zijn 48 ziekenhuizen geïncludeerd; 4 ziekenhuizen zijn geëxcludeerd omdat ze geen mammatumoren behandelen. Van de oncologen en de ziekenhuisapothekers nam 92% respectievelijk 96% deel aan het onderzoek.

In 50% van de ziekenhuizen in de regio's A en B waren geen belemmeringen voor de toepassing van trastuzumab. Dit verschilde niet tussen de regio's ($p > 0,05$). Figuur 1 geeft per regio weer welke factoren een rol hebben gespeeld in het voorschrijfgedrag van de oncologen in de ziekenhuizen waar een beperkt gebruik gold. De oncologen in regio A beschouwden de *Regeling dure geneesmiddelen* als de meest beperkende factor in hun voorschrijfgedrag. In regio B waren dat de afwijkende richtlijnen van het Integraal Kankercentrum Noord (figuur 2). Zowel in regio A als in regio B bedroeg in de helft van de ziekenhuizen de vergoeding voor trastuzumab 75%. Maar in 40% van de ziekenhuizen in regio A respectievelijk 12% in regio B bedroeg de vergoeding voor trastuzumab 50% of minder.

Vanaf 2004 werd trastuzumab in regio A bij 70% van de vrouwen als eerstelijnsbehandeling gegeven in combinatie met reguliere chemotherapie. In regio B vond pas in 2005 de verschuiving naar de eerste lijn plaats. In beide regio's werd trastuzumab tot en met 2004 voornamelijk toegepast als tweedelijns- en derdelijnsbehandeling voor gemetastaseerd mammacarcinoom.

In 30% tot 40% van de pathologisch-anatomische laboratoria was het in 2000 mogelijk de HER2-neu-status te bepalen met behulp van immunohistochemie. Vanaf 2004 werd deze bepalingsmethode in 80% respectievelijk 50% van de ziekenhuizen in de regio's A en B toegepast. In regio B nam de kans op gebruik van trastuzumab toe met het aantal jaren dat de HER2-neu-status met immunohisto-

Figuur 2

Tijdspad 2000-2005: geregistreerde indicaties voor trastuzumab en opname in behandelrichtlijnen voor mammacarcinoom

	augustus 2000	maart 2002	2003
Registratietekst	• palliatief • bij IHC3-positief		
VIKC-richtlijnen	• eerste lijn: in combinatie met paclitaxel bij patiënten voor wie antracyclinetherapie niet geschikt is • tweede/derde lijn: monotherapie bij patiënten die niet (meer) reageren op hormoontherapie (door beroepsgroep verworpen als indicatie)	• palliatief • bij IHC3-positief • tweede/derde lijn: combinatie van trastuzumab en paclitaxel kan worden overwogen met name bij agressieve groei en resistentie voor de gebruikelijke systemische therapie • monotherapie: terughoudendheid in acht nemen bij toepassing als monotherapie bij intensief voorbehandelde patiënten	
IKN-richtlijnen [□]			• palliatief bij IHC3-positief • tweede lijn: overwegen, bij voorkeur in combinatie met paclitaxel

[□] IKMN en IKR/W volgen VIKC-richtlijnen en zijn niet apart vermeld
blauw: doorlopende richtlijn/registratietekst
rood: wijziging richtlijn/registratietekst

IHC3-positief: HER2-neu3-positief met immunohistochemie; FISH: *fluorescence in situ hybridization*; CISH: *chromogenic in situ hybridization*;
 VIKC: Vereniging van Integrale Kankercentra; IKN: Integraal Kankercentrum Noord; IKMN: Integraal Kankercentrum Midden Nederland;
 IKR/W: Integraal Kankercentrum Rotterdam/Integraal Kankercentrum West

chemie bepaald kon worden. Dit gold niet voor regio A. In de onderzochte regio's heeft gemiddeld 15% van de borstkankerpatiënten een HER2-neu-positieve tumor. In regio B is het aantal ziekenhuizen met 15% of minder HER2-neu-positieve patiënten significant hoger dan in regio A. Ondanks het feit dat in evenveel ziekenhuizen in beide regio's de toepassing van trastuzumab vrij was, kende regio B een lager trastuzumabverbruik (aantal flacons per 1000 inwoners). Dit is geassocieerd met: afwijkende regionale (Integraal Kankercentrum Noord) behandelrichtlijnen ($p < 0,001$), diagnostische beperkingen voor het bepalen van de HER2-neu-status ($p < 0,001$) en een lager percentage HER2-neu-positieve patiënten ($p = 0,027$). Een onverwachte bevinding van dit onderzoek is het grote aantal uitvallers in de adjuvante setting. Veel oncologen gaven aan dat 10-25% van hun patiënten wegens een te sterke daling van de

linkerventrieklejectiefractie (meer dan 10 ejectiepunten ten opzicht van de basale waarde en beneden 50%) voortijdig de behandeling met trastuzumab moest staken. Het is niet bekend bij hoeveel van deze patiënten de linkerventrieklejectiefractie verbeterde na stoppen met de therapie en of een rechalleng met trastuzumab mogelijk was.

Uit dit onderzoek blijkt tevens dat oncologen niet altijd dezelfde criteria hanteren om patiënten niet te behandelen met trastuzumab bij het bestaan van een bepaalde comorbiditeit. Zo worden verschillende leeftijdsgrenzen en performanscores gehanteerd.

Beschouwing

Trastuzumab werd in Midden- en Noord-Nederland tot 2005 in meer dan 90% van de ziekenhuizen volgens de toen geldende richtlijn toegepast: als tweedelijns- en derdelijnsbehandeling voor gemeta-

juni 2004	december 2004	september 2005
	ook bij FISH/CISH-positief	
ook in eerste lijn in combinatie met docetaxel		
	ook bij FISH-positief ook in eerste lijn in combinatie met taxaan	
	monotherapie voor eerste lijn is in onderzoek	
		adjuvant
		volg VIKC-richtlijnen

staseerd mammacarcinoom. Pas in december 2004 behoorde trastuzumab volgens de landelijke richtlijn tot de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom [3-5]. Men kan stellen dat de oncologen die werkzaam zijn in de regio Zuidwest-Nederland vooruitliepen op de nog te ontwikkelen richtlijnen. Trastuzumab werd al in 2003 in meer dan de helft van die ziekenhuizen toegepast als eerstelijnsbehandeling. Het door oncologen in Midden- en Noord-Nederland niet navolgen van de richtlijn in 2004 – wat de BVN postuleerde – vervalt daarmee als argument. Bovendien blijken ziekenhuizen in de regio's Midden- en Noord-Nederland een veel hogere vergoeding voor trastuzumab te hebben gekregen dan ziekenhuizen in Zuidwest-Nederland. Een opvallende onderzoeksuitkomst is het grote regionale verschil in het percentage HER2-neu-positieve patiënten. Als mogelijke

verklaring hiervoor noemen de oncologen een relatief oude populatie (Integraal Kankercentrum Noord en provincie Zeeland) en een allochtone populatie (Integraal Kankercentrum Midden-Nederland). De negatieve correlatie tussen HER2-neu-overexpressie en leeftijd is in de literatuur beschreven. Vrouwen jonger dan 50 jaar hebben in vergelijking met vrouwen tussen 60 en 70 jaar veel vaker een tumor met HER2-neu-overexpressie [6]. Maar uit de gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek blijkt dat er geen sprake is van een relatief oude populatie in de noordoostelijke provincies – uitgezonderd Drenthe – ten opzichte van andere in het onderzoek geïnccludeerde provincies [7]. De verklaring moet dus ergens anders worden gezocht.

Naar de mate van HER2-neu-overexpressie tussen de verschillende bevolkingsgroepen is een aantal studies verricht. Elledge e.a. vonden in hun onderzoek onder de Amerikaanse bevolking geen verschillen in de mate van HER2-neu-overexpressie tussen de Afro-Amerikanen, de Hispanics en hun Kaukasische tegenhangers [8]. Choi e.a. daarentegen hebben wel een groot verschil in vroege HER2-neu-positieve borstkanker aangetoond tussen de blanke Amerikaanse vrouwen en de in Amerika geboren Koreaanse vrouwen. Maar liefst 47,5% van de Koreaanse vrouwen had een positieve HER2-neu-status ten opzichte van maar 15,8% van de blanke Amerikaanse vrouwen [9]. Een relatie tussen het ras en de mate van HER2-neu-overexpressie in mammacarcinomen is dus wel degelijk mogelijk. Voor de onderhavige onderzoeksresultaten lijkt dit echter niet relevant. In januari 2007 heeft de BVN nieuwe gegevens gepubliceerd. Hieruit blijkt dat 81% van de patiënten die in aanmerking kwamen voor behandeling met trastuzumab dit middel daadwerkelijk gekregen heeft. Wederom trekt de BVN de conclusie dat er sprake is van onderbehandeling en dat de beschikbaarheid van trastuzumab in Midden- en Noord-Nederland nog steeds achterblijft ten opzichte van de andere regio's [10].

De BVN maakt echter op basis van een verondersteld aantal gemetastaseerde HER2-neu-positieve patiënten van 25% een aanzienlijke overschatting van het aantal patiënten die trastuzumab hadden moeten krijgen. Onze studie toont aan dat in de onderzochte regio's gemiddeld 15% van de patiënten een positieve HER2-neu-tumor heeft; in het noorden van het land is dit percentage in het merendeel van de ziekenhuizen zelfs lager dan 15%. Verder onderzoek naar de oorzaken van regionale verschillen in HER2-neu-status is gewenst.

Een beperking van deze studie is de afwezigheid van registratiesystemen in de onderzochte ziekenhuizen. In het merendeel van de ziekenhuizen zijn incidentiegegevens van *de novo* en gemetastaseerd mammacarcinoom niet beschikbaar, waardoor het aantal patiënten die trastuzumab hadden moeten krijgen niet exact te berekenen is. Tevens is in meer dan 90% van de centra geen systeem aanwezig voor de registratie van het aantal ER- en/of PR-positieve patiënten, het aantal patiënten die met aromataseremmers of

antihormonen worden behandeld, de aard van de comorbiditeit enzovoort. Wel worden deze gegevens voor elke patiënt individueel vastgelegd in het medisch patiëntendossier. Bijna alle oncologen gaven aan dat ze een goede registratie onontbeerlijk vinden en hiervoor meer aandacht wensen.

Nagaan of de kankerregistratiegegevens van de Integrale Kankercentra gekoppeld kunnen worden aan de informatie van de ziekenhuisapothekers is aanbevelenswaardig. Een continue registratie zal een adequate uitspraak over het doelmatig gebruik van deze dure geneesmiddelen in de oncologie mogelijk maken.

Gebaseerd op de registratielezing van G. Klappe-Sabadi.

Wij danken alle internist-oncologen, pathologen en ziekenhuisapothekers die deze studie mogelijk maakten. Daarnaast willen wij dr. B.J. Kollen, klinisch epidemioloog, verbonden aan de Isala klinieken te Zwolle, bedanken voor het uitvoeren van de statistische analyse.

LITERATUUR

- 1 Wilking N, Jönsson B. A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs. Stockholm: Karolinska Institutet in collaboration with Stockholm school of economics; 2005. http://ki.se/content/1/c4/33/52/Cancer_Report.pdf.

- 2 Rapport onderbehandeling van borstkankerpatiënten met uitgezaaide HER2-positieve tumoren. Utrecht: Borstkankervereniging Nederland; 2005.
- 3 Richtlijn Behandeling van het mammacarcinoom 2002. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO; 2002.
- 4 Richtlijn Behandeling van het mammacarcinoom 2004. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO; 2004.
- 5 Richtlijn Behandeling van het mammacarcinoom 2005. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO; 2005.
- 6 Seo BK, Pisano ED, Kuzimac CM, et al. Correlation of HER2/neu overexpression with mammography and age distribution in primary breast carcinomas. *Acad Radiol*. 2006;13:1211-8.
- 7 Statline databank [update 1 maart 2007]. Voorburg: Centraal Bureau voor de Statistiek. <http://statline.cbs.nl/statweb/>.
- 8 Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, et al. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(9):705-12.
- 9 Choi DH, Shin DB, Lee MH, et al. A comparison of five immunohistochemical biomarkers and HER2/neu gene amplification by fluorescence in situ hybridization in white and Korean patients with early-onset breast carcinoma. *Cancer*. 2003;98(8):1587-95.
- 10 Beschikbaarheid van trastuzumab voor borstkankerpatienten met HER2-positieve tumoren. Utrecht: Borstkanker Vereniging Nederland; 2007.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Longitudinale patronen in de preventie van corticosteroïdegeïnduceerde osteoporose

Wilma Denneboom

Verschillende studies hebben van osteoporosepreventie onderbehandeling laten zien bij personen die langdurig orale corticosteroïden gebruiken. De hier beschreven studie had als doel te bepalen of er trends bestaan in de preventie van osteoporose bij corticosteroïdegebruikers in de periode 2001-2005 in Nederland. Daarbij zijn de aflevergegevens van negen openbare apotheken gebruikt. Ook is gekeken naar de mogelijke aanwezigheid van voorspellende factoren voor preventief gebruik van bisfosfonaten.

Alle corticosteroïdedoseringen zijn omgerekend naar 'prednisolon-equivalenten'. Daarna is bepaald of er sprake was van langdurig corticosteroïdegebruik (≥ 90 dagen) in de volgende groepen: mannen > 70 jaar en postmenopauzale vrouwen met 7,5-15 mg prednisolon-equivalenten per dag en gebruikers van meer dan 15 mg prednisolonequivalenten per dag, onafhankelijk van leeftijd en geslacht. Voor deze categorieën patiënten is volgens de destijds geldende NHG-richtlijn uit 2002 profylaxe met een bisfosfonaat vereist. In deze groepen zijn 615 corticosteroïdegebruikers geïdentificeerd

die volgens de NHG-richtlijn profylactisch behandeld zouden moeten worden. In de periode 2001-2005 nam het gebruik van bisfosfonaten toe van 38% tot 54% ($p = 0,001$). Aan vrouwen werd in 2005 vaker een preventief geneesmiddel voor osteoporose (bisfosfonaten, calcium en/of vitamine D) voorgeschreven (72% versus 45%; $p < 0,001$) dan aan mannen. Ook voor bisfosfonaten alleen was dit verschil aanwezig (61% versus 39%; $p = 0,002$).

Multivariate logistische regressie liet zien dat langduriger gebruik van corticosteroïden en gebruik van *disease-modifying antirheumatic drugs* onafhankelijke voorspellers waren voor het gebruik van bisfosfonaten. Het gebruik van medicatie voor het ademhalingsstelsel daarentegen was een negatieve voorspeller voor bisfosfonaatgebruik.

Duyvendak M, Naunton M, Atthobari J, van den Berg PB, Brouwers JR. Corticosteroid-induced osteoporosis prevention: longitudinal practice patterns in The Netherlands 2001-2005. *Osteoporos Int*. 2007;18(10):1429-33.