

Leibniz Institute
for Prevention Research and
Epidemiology – BIPS GmbH

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS

Ergänzung zum Abschlussbericht

Studie zum Vergleich der Krankheitsverläufe von Krebspatientinnen und -patienten („Alte Apotheke Bottrop“ vs. andere Apotheken)

Fördermittelgeber:

Ministerium für Gesundheit, Soziales, Frauen und Familie des Landes Nordrhein-Westfalen

Studienleitung:

Prof. Dr. Ulrike Haug

haug@leibniz-bips.de, Telefon: 0421 - 218 56862

Adresse:

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS

Achterstraße 30

28359 Bremen

<https://www.bips-institut.de/home.html>

Gliederung

1.	Hintergrund und Ziele	3
2.	Ergebnisse.....	4
2.1	Ursprüngliche Analysen mit erweitertem Beobachtungszeitraum	4
2.1.1	Brustkrebspatientinnen.....	4
2.1.2	Patientinnen und Patienten mit nicht-soliden Tumoren.....	7
2.2	Beschreibung der Patientinnen und Patienten, die von der Apotheke Bottrop zu einer anderen Apotheke wechselten	9
2.3	Auftreten von möglichen Nebenwirkungen der Krebstherapie in der Gruppe Apotheke Bottrop und in der Vergleichsgruppe	10
2.3.1	Brustkrebspatientinnen.....	10
2.3.1	Patientinnen und Patienten mit nicht-soliden Tumoren.....	13
3.	Diskussion	16

1. Hintergrund und Ziele

Im April 2021 wurden die Ergebnisse der Studie zum Vergleich der Krankheitsverläufe von Krebspatientinnen und -patienten, die parenterale Krebstherapeutika aus der Alten Apotheke Bottrop bzw. aus anderen Apotheken erhielten, vorgestellt. Im Fokus der Studie standen das Auftreten von Rezidiven bei Brustkrebspatientinnen sowie das Versterben von Patientinnen und Patienten mit nicht-soliden Tumoren (NST). Für die Auswertungen wurden Krankenkassendaten der Jahre 2004 bis 2016 (AOK Nordwest) bzw. der Jahre 2004 bis 2017 (pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank GePaRD) genutzt. Es zeigte sich, dass die Anzahl an Tagen, an denen individuell hergestellte Krebstherapeutika abgegeben wurden, in der Gruppe Apotheke Bottrop signifikant höher war als in der Vergleichsgruppe, d. h. die Patientinnen und Patienten mussten länger therapiert werden. Für die Gesamtgruppe der Brustkrebspatientinnen wurde hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven bzw. für die Gesamtgruppe der NST-Patientinnen und -Patienten hinsichtlich der Häufigkeit des Versterbens kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Bei den Brustkrebspatientinnen fiel jedoch auf, dass die Zeit bis zum Wiederauftreten in der Gruppe Apotheke Bottrop im Median kürzer war als in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant. Einschränkend bei der Interpretation der Studienergebnisse war jedoch die begrenzte Beobachtungszeit. Dies betraf insbesondere Patientinnen und Patienten, die in den späteren Jahren diagnostiziert wurden. So wurden 61% der Brustkrebspatientinnen und 36% der NST-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2012 oder später diagnostiziert, d. h. für diese Patientinnen und Patienten war die Beobachtungszeit größtenteils deutlich kürzer als fünf Jahre. Dementsprechend erschien es – um noch aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten – sinnvoll, den Beobachtungszeitraum zu erweitern.

Gefördert durch das Ministerium für Gesundheit, Soziales, Frauen und Familie des Landes Nordrhein-Westfalen wurde deshalb die Studie um die Daten bis einschließlich 2019 erweitert und die Analysen wurden basierend auf dieser erweiterten Beobachtungszeit erneut durchgeführt. Darüber hinaus sollten spezielle weitere Fragestellungen, die von den betroffenen Patientinnen und Patienten vorgeschlagen wurden, bearbeitet werden.

Konkret ergaben sich folgende Ziele:

- 1) Aktualisierung der ursprünglichen Analysen basierend auf einem verlängerten Beobachtungszeitraum (Daten bis Ende 2019) inkl. Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten, die 2012 oder später diagnostiziert wurden,
- 2) Beschreibung der Patientinnen und Patienten, die zunächst über die Apotheke Bottrop versorgt wurden und dann zu einer anderen Apotheke wechselten,

- 3) Untersuchung des Auftretens von möglichen Nebenwirkungen der Krebstherapie in der Gruppe Apotheke Bottrop und in der Vergleichsgruppe.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser zusätzlichen Analysen dargestellt und diskutiert. Hinsichtlich Methodenbeschreibung sei auf den Abschlussbericht verwiesen.

2. Ergebnisse

2.1 Ursprüngliche Analysen mit erweitertem Beobachtungszeitraum

2.1.1 Brustkrebspatientinnen

Wie im Abschlussbericht dargestellt, umfassten die Auswertungen zu Brustkrebs insgesamt 1234 Patientinnen. Davon erhielten 255 Patientinnen die erste parenterale Krebstherapie aus der Apotheke Bottrop und 979 Patientinnen aus einer anderen Apotheke (gematchte Kontrollen). In der Gruppe Apotheke Bottrop erhielten 36 Patientinnen (14%) im weiteren Verlauf auch parenterale Krebstherapeutika aus einer anderen Apotheke (s. Abschnitt 2.2).

Tabelle S.1 zeigt die Ergebnisse zum Verlauf der Brustkrebspatientinnen bis zum Ende der erweiterten Beobachtungszeit (Ende 2019). Der Anteil der Brustkrebspatientinnen mit einem Wiederauftreten der Erkrankung während des erweiterten Zeitraums 3 (lokales Wiederauftreten und/ oder Lymphknotenmetastasen und/ oder Fernmetastasen) ist von ursprünglich 26% (s. Abschlussbericht Tabelle 4) auf 30% in der Gruppe Apotheke bzw. 31% in der Vergleichsgruppe angestiegen, d. h. der Anteil war in beiden Gruppen weiterhin nahezu gleich. Während des erweiterten Zeitraums 3 sind insgesamt 11,4% (Apotheke Bottrop) bzw. 14,2% (Vergleichsgruppe) der Patientinnen verstorben. Die ursprünglichen Anteile betragen 9,8% bzw. 11,3%.

Für den Vergleich der beiden Gruppen ergab sich ein Hazard Ratio von 1,03 (95%-Konfidenzintervall: 0,79–1,34). In Abbildung S.1 ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs ab dem Indexdatum für beide Gruppen basierend auf dem erweiterten Beobachtungszeitraum graphisch veranschaulicht. Abbildung S.2 zeigt die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens für Patientinnen, die im Jahr 2012 oder später diagnostiziert wurden.

Während sich die Zeit bis zum Wiederauftreten oder bis zur Zensierung (inkl. Tod) in den ursprünglichen Auswertungen zwischen beiden Gruppen im Median statistisch signifikant unterschied (Apotheke Bottrop: 1054 Tage, Vergleichsgruppe 1217 Tage), glich sich diese Zeit durch den erweiterten Beobachtungszeitraum an (s. Tabelle S.1). Sie betrug in der Gruppe Apotheke Bottrop im Median 1751 Tage und in der Vergleichsgruppe 1776 Tage. Dieser Unterschied war basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest statistisch nicht signifikant.

Die Anzahl an Tagen insgesamt, an denen individuell zubereitete Krebstherapeutika abgegeben wurden, war in der Gruppe Apotheke Bottrop im Median weiterhin um ein Drittel höher als in der Vergleichsgruppe (s. Tabelle S.1). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Anzahl an Tagen, an denen individuell zubereitete Krebstherapeutika abgegeben wurden, erwies sich auch mit dem erweiterten Beobachtungszeitraum basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest als statistisch signifikant.

Tabelle S.1: Beschreibung des Verlaufs der Brustkrebspatientinnen basierend auf Daten bis Ende 2019

	Brustkrebspatientinnen Apotheke Bottrop	Andere Brustkrebspatientinnen (Vergleichsgruppe)
Anzahl, N	255	979
Anzahl Patientinnen mit Wiederauftreten (N, %)	79 (31,0%)	310 (31,7%)
Zeit bis zum Wiederauftreten oder Zensierung (inkl. Tod) (in Tagen)		
Median (Q1;Q3)	1751 (883; 2720)	1776 (1098; 2779)
Zeit bis zum Wiederauftreten (in Tagen)		
Median (Q1;Q3)	627 (190; 1289)	785 (342; 1466)
Verstorben	29 (11,4%)	139 (14,2%)
Zeit bis Tod (in Tagen)		
Median (Q1;Q3)	1053 (593; 1439)	1173 (717; 1918)
Anzahl Tage, an denen individuell zubereitete Krebstherapeutika abgegeben wurden (insgesamt)		
Mittelwert (SD)	17,7 (18,92)	15,1 (14,54)
Median (Q1;Q3)	16 (7; 19)	12 (6; 18)

Q1: Perzentile 25, Q3: Perzentile 75

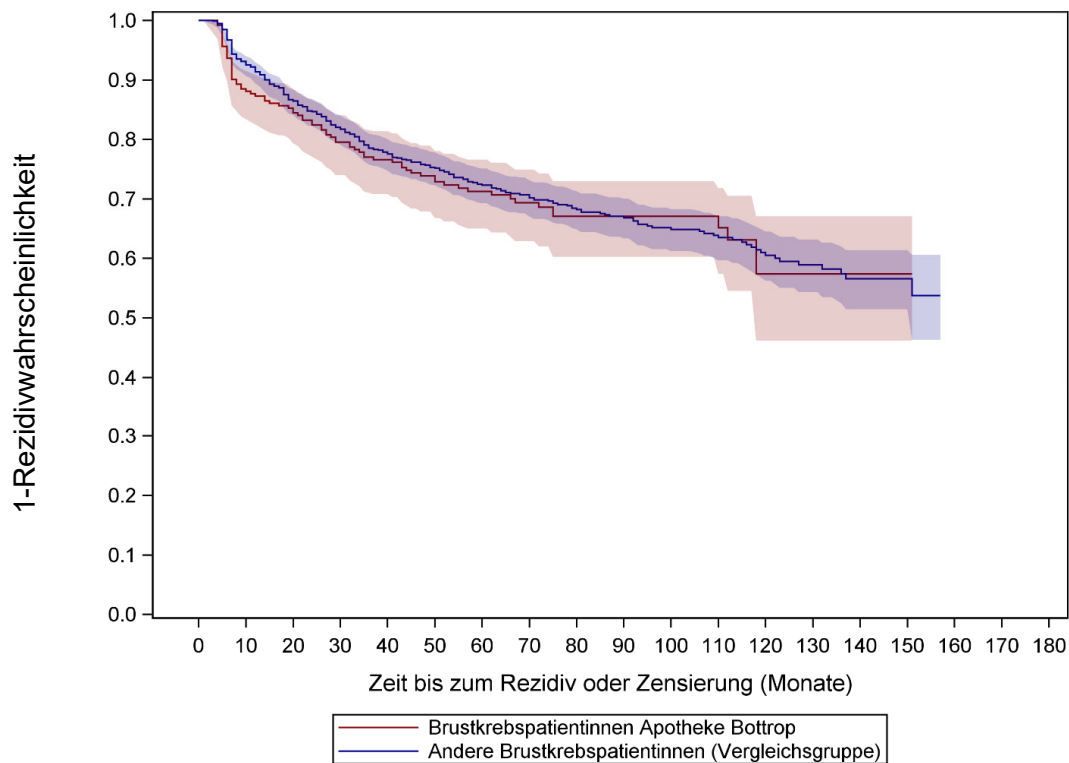
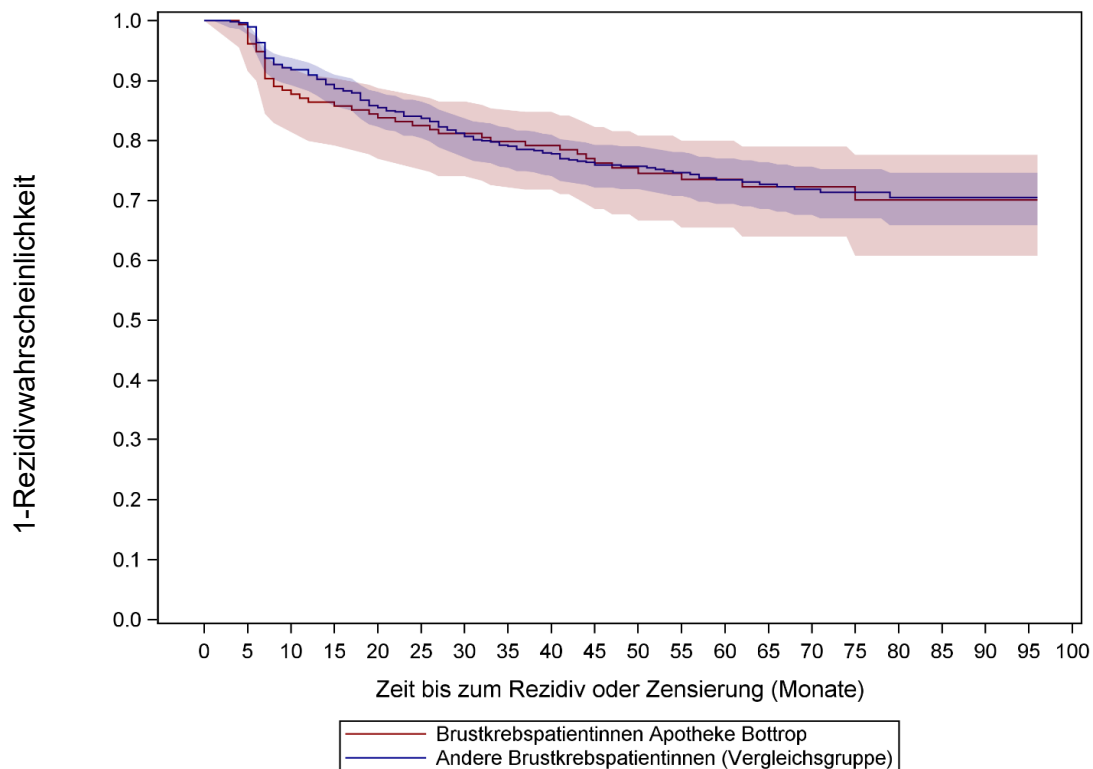


Abbildung S.1 (oben): Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs in der Gruppe Apotheke Bottrop und der Vergleichsgruppe nach Monat seit Indexdatum (die dargestellten Flächen entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall der jeweiligen Linien)

Abbildung S.2 (unten): wie Abbildung S.1, doch Beschränkung auf Patientinnen mit Diagnosejahr ab 2012



2.1.2 Patientinnen und Patienten mit nicht-soliden Tumoren

Wie im Abschlussbericht dargestellt, umfassten die Auswertungen zu nicht-soliden Tumoren (NST) insgesamt 730 Patientinnen und Patienten. Davon erhielten 149 Patientinnen und Patienten die erste parenterale Krebstherapie aus der Apotheke Bottrop und 581 Patientinnen und Patienten aus einer anderen Apotheke (gematchte Kontrollen). In der Gruppe Apotheke Bottrop erhielten 22 Patientinnen und Patienten (15%) im weiteren Verlauf auch parenterale Krebstherapeutika aus einer anderen Apotheke (s. Abschnitt 2.2).

Tabelle S.2 zeigt die Ergebnisse zum Verlauf der NST-Patientinnen und -Patienten bis zum Ende der erweiterten Beobachtungszeit (Ende 2019). Während des Zeitraums 3 sind insgesamt 36,2% (Gruppe Apotheke Bottrop) bzw. 42,3% (Vergleichsgruppe) der Patientinnen und Patienten verstorben. Ursprünglich betragen diese Anteile 30,2% bzw. 37,2%. Die Zeit bis zum Versterben betrug in der Gruppe Apotheke Bottrop im Median 1744 Tage und in der Vergleichsgruppe 1706 Tage. Für den Vergleich der beiden Gruppen ergab sich ein Hazard Ratio von 0,85 (95%-Konfidenzintervall: 0,61–1,19). In Abbildung S.3 ist die Wahrscheinlichkeit des Versterbens ab dem Indexdatum für beide Gruppen graphisch veranschaulicht. Abbildung S.4 zeigt die Wahrscheinlichkeit des Versterbens für Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2012 oder später diagnostiziert wurden.

Die Anzahl an Tagen insgesamt, an denen individuell zubereitete Krebstherapeutika abgegeben wurden, war in der Gruppe Apotheke Bottrop im Median 43% höher (17 Tage vs. 12 Tage) als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Anzahl an Tagen, an denen individuell zubereitete Krebstherapeutika abgegeben wurden, erwies sich basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest als statistisch signifikant.

Tabelle S.2: Beschreibung des Verlaufs der NST-Patientinnen und -Patienten basierend auf Daten bis Ende 2019

	NST-Patienten/-innen Apotheke Bottrop	Andere NST-Patienten/-innen (Vergleichsgruppe)
Anzahl, N	149	581
Anzahl Verstorbener (N, %)	54 (36,2%)	246 (42,3%)
Zeit bis Tod oder Zensierung (in Tagen)		
Median (Q1;Q3)	1744 (706; 2826)	1706 (678; 2740)
Anzahl individuell zubereiteter Krebstherapeutika insgesamt		
Mittelwert (SD)	26,3 (30,7)	19,1 (23,5)
Median (Q1;Q3)	17 (11; 29)	12 (6; 22)

Q1: Perzentile 25, Q3: Perzentile 75

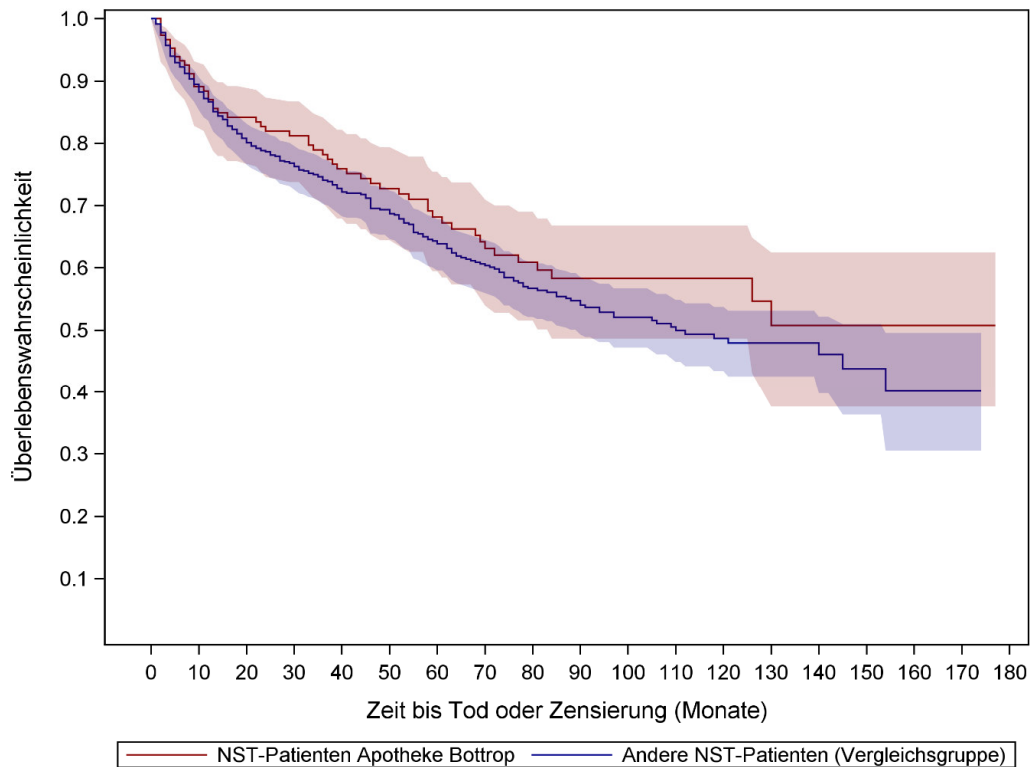
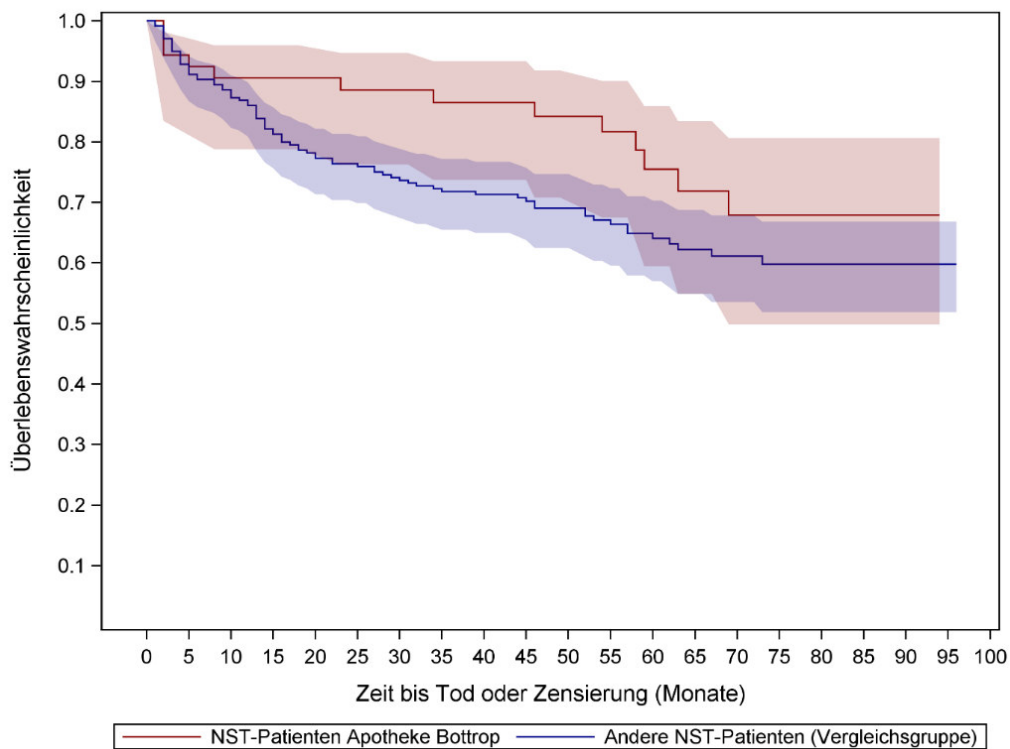


Abbildung S.3 (oben): Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppe Apotheke Bottrop und der Vergleichsgruppe nach Monat seit Indexdatum (die dargestellten Flächen entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall der jeweiligen Linien)

Abbildung S.4 (unten): wie Abb. S.3, doch Beschränkung auf Patienten/-innen mit Diagnosejahr ab 2012



2.2 Beschreibung der Patientinnen und Patienten, die von der Apotheke Bottrop zu einer anderen Apotheke wechselten

In den zuvor beschriebenen Auswertungen waren in der Gruppe Apotheke Bottrop auch Patientinnen und Patienten enthalten, die ihre Krebstherapeutika zunächst von der Apotheke Bottrop erhielten, später aber dann über einer andere Apotheke versorgt wurden. Im Rahmen der Diskussion der Ergebnisse des ursprünglichen Abschlussberichts kam in dem Zusammenhang die Frage auf, ob es in den Daten möglicherweise Hinweise gebe, dass diese Patientinnen und Patienten aufgrund der ausbleibenden Wirkung wechselten. Aus diesem Grund wurden für diese Personen nun zusätzliche Analysen durchgeführt.

Was Brustkrebs betrifft, umfasste die Gruppe der Wechslerinnen insgesamt 36 Patientinnen. Es zeigte sich, dass bei diesen Patientinnen der Anteil derjenigen, die im Jahr 2016 diagnostiziert wurden, deutlich höher war als bei den Patientinnen, die durchgehend über die Apotheke Bottrop versorgt wurden (44% vs. 5%). Der Grund für den Wechsel bei diesen Patientinnen war vermutlich die Schließung der Apotheke Bottrop im Jahr 2016. Auch bei weiteren Patientinnen war die Initialtherapie im Oktober 2016 noch nicht abgeschlossen. Insgesamt lag der Anteil der Patientinnen, die vermutlich aufgrund der Apothekenschließung wechselten, bei 64%. Hinsichtlich der prognostischen Faktoren zu Beginn der Therapie enthielt die Gruppe der Wechslerinnen mehr Frauen mit Lymphknotenbefall als die Gruppe derer, die durchgehend über die Apotheke Bottrop versorgt wurde (33% vs. 22%). Zum Wiederauftreten der Erkrankung kam es bei 50% der Wechslerinnen und bei 28% der nicht-Wechslerinnen.

Was NST betrifft, umfasste die Gruppe der Wechsler 22 Patientinnen und Patienten. Auch hier war der Anteil derer, die im Jahr 2016 diagnostiziert wurden, bei den Wechslern höher als bei denjenigen, die durchgehend über die Apotheke Bottrop versorgt wurden (14% vs. 5%). Insgesamt sind bei den Wechslern 41% während des Nachbeobachtungszeitraums gestorben. Bei der Gruppe, die durchgehend über die Apotheke Bottrop versorgt wurde, lag dieser Anteil bei 35%.

2.3 Auftreten von möglichen Nebenwirkungen der Krebstherapie in der Gruppe Apotheke Bottrop und in der Vergleichsgruppe

Um das Auftreten von potentiellen Nebenwirkungen der Krebstherapie in der Gruppe Apotheke Bottrop und in der Vergleichsgruppe zu untersuchen, wurden relevante Diagnosecodes im Zeitraum 3 betrachtet (s. Abschlussbericht, Gliederungspunkt 2.2), d. h. im Zeitraum zwischen der ersten Abgabe eines individuell zubereiteten parenteralen Krebstherapeutikums und dem Ende des Beobachtungszeitraums. Bei der Auswahl von Codes wurden jegliche Diagnosen einbezogen, die als unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Krebstherapeutika im weitesten Sinne relevant sein könnten. Dies beinhaltete auch Diagnosen, die von Patienten und Patientinnen im zeitlichen Zusammenhang mit der Krebstherapie berichtet wurden (z. B. Arthrose). Die Diagnosen wurden getrennt danach betrachtet, ob sie mindestens einmal im Krankenhaus codiert wurden oder mindestens zweimal im ambulanten Bereich. Im Folgenden sind die Ergebnisse getrennt für Brustkrebspatientinnen und NST-Patientinnen und -Patienten dargestellt.

2.3.1 Brustkrebspatientinnen

Wie aus Tabelle S.3 ersichtlich, gab es eine Reihe von stationär codierten Diagnosen, die bei Patientinnen der Gruppe Apotheke Bottrop seltener auftraten als in der Vergleichsgruppe. Dies zeigte sich beispielsweise für die Agranulozytose, die in der Vergleichsgruppe doppelt so häufig vorkam wie in der Gruppe Apotheke Bottrop (11,0% vs. 5,5%). Eine Sepsis wurde in der Vergleichsgruppe 2,8-mal so häufig stationär codiert wie in der Gruppe Apotheke Bottrop. Auch Diagnosen wie Arthrose, toxische Gastroenteritis und Thrombozytopenie wurden mindestens doppelt so häufig in der Vergleichsgruppe als in der Gruppe Apotheke Bottrop codiert. Einzelne, meist seltenere Diagnosen wurden in der Gruppe Apotheke Bottrop häufiger stationär codiert, wie beispielsweise Erkrankungen der Leber (0,8% vs. 0,3%). Letzteres war allerdings im ambulanten Bereich umgekehrt (s. Tabelle S.4). Im ambulanten Bereich zeigte sich insgesamt ein ähnliches Bild, nämlich dass Diagnosen, die zu den typischen Nebenwirkungen der Krebstherapie zählen, zum Teil häufiger in der Vergleichsgruppe als in der Gruppe Apotheke Bottrop codiert wurden (z. B. Übelkeit und Erbrechen, Neutropenie).

Tabelle S.3: Häufigkeit und Art von möglichen Nebenwirkungen bei Brustkrebspatientinnen; hier: mind. eine stationär codierte Diagnose der entsprechenden Erkrankung im Zeitraum 3

	Brustkrebspatientinnen Apotheke Bottrop N=255	Andere Brustkrebspatientinnen (Vergleichsgruppe) N=979
Agranulozytose	14 (5,5%)	108 (11,0%)
Anämie	17 (6,7%)	79 (8,1%)
Arthralgie	4 (1,6%)	14 (1,4%)
Arthritis	0 (0,0%)	4 (0,4%)
Arthrose	3 (1,2%)	30 (3,1%)
Blasenentzündung	2 (0,8%)	16 (1,6%)
Toxische Enzephalopathie	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Toxische Gastroenteritis / Kolitis / funktionelle Diarrhoe	2 (0,8%)	17 (1,7%)
Haarausfall	1 (0,4%)	2 (0,2%)
Hauteruption durch Arzneimittel	2 (0,8%)	14 (1,4%)
Infektion durch Herpesviren	1 (0,4%)	8 (0,8%)
Immunkompromittierung nach Therapie	2 (0,8%)	30 (3,1%)
Toxische Leberkrankheit / chronische Hepatitis	2 (0,8%)	3 (0,3%)
Krankheit der Leukozyten	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Orale Mukositis	4 (1,6%)	13 (1,3%)
Mundtrockenheit	1 (0,4%)	1 (0,1%)
Onycholysis / Krankheit der Nägel	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Neutropenie	4 (1,6%)	15 (1,5%)
Obstipation	3 (1,2%)	12 (1,2%)
Pilzerkrankung	13 (5,1%)	47 (4,8%)
Pneumonie	16 (6,3%)	73 (7,5%)
Polyneuropathie	5 (2,0%)	37 (3,8%)
Pruritus	1 (0,4%)	4 (0,4%)
Sepsis	4 (1,6%)	44 (4,5%)
Thrombozytopenie	3 (1,2%)	29 (3,0%)
Vergiftung mit Antineoplastika / sonst. Arzneimitteln	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Unerwünschte Nebenwirkungen (allgemeiner Code)	18 (7,1%)	68 (6,9%)
Übelkeit und Erbrechen	31 (12,2%)	145 (14,8%)
Herpes Zoster	1 (0,4%)	8 (0,8%)

Tabelle S.4: Häufigkeit und Art von möglichen Nebenwirkungen bei Brustkrebspatientinnen; hier: mind. zwei ambulant codierte Diagnosen der entsprechenden Erkrankung im Zeitraum 3

	Brustkrebspatientinnen Apotheke Bottrop N=255	Andere Brustkrebspatientinnen (Vergleichsgruppe) N=979
Agranulozytose	1 (0,4%)	12 (1,2%)
Anämie	30 (11,8%)	111 (11,3%)
Arthralgie	29 (11,4%)	174 (17,8%)
Arthritis	5 (2,0%)	11 (1,1%)
Arthropathie	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Arthrose	93 (36,5%)	322 (32,9%)
Blasenentzündung	22 (8,6%)	72 (7,4%)
Toxische Gastroenteritis / Kolitis / funktionelle Diarrhoe	1 (0,4%)	3 (0,3%)
Gicht	9 (3,5%)	15 (1,5%)
Haarausfall	11 (4,3%)	45 (4,6%)
Hauteruption durch Arzneimittel	2 (0,8%)	5 (0,5%)
Infektion durch Herpesviren	4 (1,6%)	9 (0,9%)
Immunkompromittierung nach Therapie	0 (0,0%)	10 (1,0%)
Toxische Leberkrankheit / chronische Hepatitis	1 (0,4%)	8 (0,8%)
Krankheit der Leukozyten	5 (2,0%)	8 (0,8%)
Mononukleose	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Orale Mukositis	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Mundtrockenheit	1 (0,4%)	1 (0,1%)
Onycholysis / Krankheit der Nägel	2 (0,8%)	8 (0,8%)
Neutropenie	5 (2,0%)	37 (3,8%)
Obstipation	0 (0,0%)	5 (0,5%)
Pilzerkrankung	38 (14,9%)	159 (16,2%)
Pneumonie	7 (2,7%)	12 (1,2%)
Polyneuropatie	47 (18,4%)	186 (19,0%)
Pruritus	17 (6,7%)	45 (4,6%)
Sepsis	0 (0,0%)	3 (0,3%)
Thrombozytopenie	1 (0,4%)	14 (1,4%)
Unerwünschte Nebenwirkungen (allgemeiner Code)	1 (0,4%)	18 (1,8%)
Übelkeit und Erbrechen	4 (1,6%)	58 (5,9%)
Herpes Zoster	5 (2,0%)	42 (4,3%)

2.3.1 Patientinnen und Patienten mit nicht-soliden Tumoren

Bei nicht-soliden Tumoren zeigten sich hinsichtlich stationär codierter Diagnosen insgesamt geringere Unterschiede zwischen der Gruppe Apotheke Bottrop und der Vergleichsgruppe. Ein mindestens zweifacher Unterschied in der Häufigkeit zeigte sich lediglich für gastroenterologische Diagnosen, die in der Gruppe Apotheke Bottrop dreimal so häufig vorkamen (11,4% vs. 3,4%) sowie für die seltener codierten Erkrankungen der Leber, die ebenfalls häufiger in der Gruppe Apotheke Bottrop vorkamen (2,0% vs. 0,9%). Der allgemeine Code für unerwünschte Nebenwirkungen hingegen wurde doppelt so häufig in der Vergleichsgruppe als in der Gruppe Apotheke Bottrop codiert (10,8% vs. 5,4%).

Im ambulanten Bereich (s. Tabelle S.6) zeigte sich ein deutlicher Unterschied, was die Codierung von Krankheiten der Leukozyten betrifft. Diese wurden häufiger in der Gruppe Apotheke Bottrop als in der Vergleichsgruppe codiert (18,8% vs. 5,5%). Ein Unterschied in diese Richtung, wenn auch weniger ausgeprägt, war auch im stationären Bereich zu beobachten (3,4% vs. 1,7%). Ansonsten zeigten sich im ambulanten Bereich insgesamt weniger Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle S.5: Häufigkeit und Art von möglichen Nebenwirkungen bei NST-Patientinnen und -Patienten; hier: mind. eine stationär codierte Diagnose der entsprechenden Erkrankung im Zeitraum 3

	NST-Patienten/innen Apotheke Bottrop N=149	Andere NST-Patienten/ -innen (Vergleichsgruppe) N=581
Agranulozytose	38 (25,5%)	149 (25,6%)
Anämie	47 (31,5%)	170 (29,3%)
Arthralgie	2 (1,3%)	6 (1,0%)
Arthritis	0 (0,0%)	3 (0,5%)
Arthrose	4 (2,7%)	10 (1,7%)
Blasenentzündung	8 (5,4%)	38 (6,5%)
Toxische Enzephalopathie	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Toxische Gastroenteritis / Kolitis / funktionelle Diarrhoe	17 (11,4%)	20 (3,4%)
Gicht	0 (0,0%)	3 (0,5%)
Hauteruption durch Arzneimittel	3 (2,0%)	18 (3,1%)
Infektion durch Herpesviren	5 (3,4%)	23 (4,0%)
Immunkompromittierung nach Therapie	18 (12,1%)	67 (11,5%)
Toxische Leberkrankheit / chronische Hepatitis	3 (2,0%)	5 (0,9%)
Krankheiten der Leukozyten	5 (3,4%)	10 (1,7%)
Mononukleose	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Orale Mukositis	20 (13,4%)	51 (8,8%)
Mundtrockenheit	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Onycholysis / Krankheit der Nägel	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Neutropenie	9 (6,0%)	47 (8,1%)
Obstipation	1 (0,7%)	2 (0,3%)
Pilzerkrankung	35 (23,5%)	94 (16,2%)
Pneumonie	47 (31,5%)	160 (27,5%)
Polyneuropathie	6 (4,0%)	25 (4,3%)
Pruritus	2 (1,3%)	4 (0,7%)
Sepsis	25 (16,8%)	118 (20,3%)
Thrombozytopenie	42 (28,2%)	165 (28,4%)
Vergiftung mit Antineoplastika / sonst. Arzneimitteln	1 (0,7%)	2 (0,3%)
Unerwünschte Nebenwirkungen (allgemeiner Code)	8 (5,4%)	63 (10,8%)
Übelkeit und Erbrechen	28 (18,8%)	106 (18,2%)
Herpes Zoster	9 (6,0%)	32 (5,5%)

Tabelle S.6: Häufigkeit und Art von möglichen Nebenwirkungen bei NST-Patientinnen und -Patienten; hier: mind. zwei ambulant codierte Diagnosen der entsprechenden Erkrankung im Zeitraum 3

	NST-Patienten/-innen Apotheke Bottrop N=149	Andere NST-Patienten/ -innen (Vergleichsgruppe) N=581
Agranulozytose	3 (2,0%)	14 (2,4%)
Anämie	47 (31,5%)	217 (37,3%)
Arthralgie	20 (13,4%)	90 (15,5%)
Arthritis	8 (5,4%)	19 (3,3%)
Arthropathie	2 (1,3%)	2 (0,3%)
Arthrose	59 (39,6%)	208 (35,8%)
Blasenentzündung	17 (11,4%)	61 (10,5%)
Toxische Gastroenteritis / Kolitis / funktionelle Diarrhoe	1 (0,7%)	7 (1,2%)
Gicht	5 (3,4%)	30 (5,2%)
Haarausfall	8 (5,4%)	22 (3,8%)
Hauteruption durch Arzneimittel	2 (1,3%)	9 (1,5%)
Infektion durch Herpesviren	10 (6,7%)	33 (5,7%)
Immunkompromittierung nach Therapie	2 (1,3%)	12 (2,1%)
Toxische Leberkrankheit / chronische Hepatitis	1 (0,7%)	7 (1,2%)
Krankheiten der Leukozyten	28 (18,8%)	32 (5,5%)
Mononukleose	0 (0,0%)	2 (0,3%)
Orale Mukositis	0 (0,0%)	4 (0,7%)
Mundtrockenheit	2 (1,3%)	2 (0,3%)
Onycholysis / Krankheit der Nägel	4 (2,7%)	4 (0,7%)
Neutropenie	9 (6,0%)	30 (5,2%)
Obstipation	1 (0,7%)	4 (0,7%)
Pilzkrankung	44 (29,5%)	139 (23,9%)
Pneumonie	26 (17,4%)	82 (14,1%)
Polyneuropathie	30 (20,1%)	113 (19,4%)
Pruritus	12 (8,1%)	46 (7,9%)
Sepsis	0 (0,0%)	6 (1,0%)
Thrombozytopenie	6 (4,0%)	62 (10,7%)
Vergiftung mit Antineoplastika / sonst. Arzneimitteln	1 (0,7%)	5 (0,9%)
Unerwünschte Nebenwirkungen (allgemeiner Code)	1 (0,7%)	6 (1,0%)
Übelkeit und Erbrechen	12 (8,1%)	52 (9,0%)
Varizellen	1 (0,7%)	0 (0,0%)
Herpes Zoster	29 (19,5%)	83 (14,3%)

3. Diskussion

In den hier beschriebenen Auswertungen basierend auf dem bis Ende 2019 erweiterten Beobachtungszeitraum wurde – wie bereits in den ursprünglichen Analysen – für die Gesamtgruppe der Personen in der Gruppe Apotheke Bottrop im Vergleich zu der jeweiligen Vergleichsgruppe kein häufigeres Auftreten von Brustkrebsrezidiven bzw. bei NST kein häufigeres Versterben beobachtet. Insbesondere bei Brustkrebspatientinnen trugen die zusätzlichen Daten dazu bei, dass sich ein noch klareres Bild darstellte. Dies zeigt sich beispielsweise im Vergleich von Abbildung S.1 mit der ursprünglichen Abbildung zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs ab dem Indexdatum. Gegen Ende der Beobachtungszeit verlaufen die Kurven nun nahezu identisch, sowohl bei Betrachtung aller Patientinnen als auch bei Betrachtung der Patientinnen mit Diagnosejahr ab 2012. Außerdem verschwand der Unterschied, was die Zeit bis zum Wiederauftreten oder bis zur Zensierung (inkl. Tod) betraf. Es liegt nahe, dass dieser Unterschied auf die in den ursprünglichen Analysen unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume der beteiligten Krankenkassen zurückzuführen war (s. Methodenteil: AOK Nordwest bis Ende 2016, GePaRD bis Ende 2017). Da in der AOK Nordwest überproportional viele Patientinnen der Apotheke Bottrop vertreten waren, ergab sich durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume offenbar ein Gruppenunterschied in der Zeit bis zur Zensierung, der sich durch die nun einheitlichen Beobachtungszeiträume bis Ende 2019 aufgelöst hat. Bei denjenigen mit Wiederauftreten war der Zeitraum bis zum Wiederauftreten in der Gruppe Apotheke Bottrop zwar kürzer, doch sollte dieser Zeitraum aus methodischer Sicht nicht isoliert betrachtet werden. Dem kürzeren Zeitraum bis zum Wiederauftreten stand ein höherer Anteil Verstorbener in der Vergleichsgruppe gegenüber (deren Beobachtungszeit sich aufgrund des Todes verkürzt), so dass sich insgesamt kein Unterschied in der Zeit bis zum Wiederauftreten oder bis zur Zensierung (inkl. Tod) ergab. Bei den Ergebnissen zu NST zeigten die Ergebnisse der ursprünglichen Analysen bereits sehr eindeutig kein häufigeres Auftreten des Endpunkts (Versterben) in der Gruppe Apotheke Bottrop, was sich auch mit den zusätzlichen Daten bestätigte. Dies galt auch für die Auswertung, die sich auf die Patientinnen und Patienten mit Diagnose ab 2012 beschränkte.

Durch den verlängerten Beobachtungszeitraum erhöhte sich die Anzahl an Tagen, an denen individuell hergestellte Krebstherapeutika abgegeben wurden, in beiden Gruppen. Der in den ursprünglichen Auswertungen beobachtete Unterschied, nämlich dass in der Gruppe Apotheke Bottrop die Anzahl statistisch signifikant höher war als in der Vergleichsgruppe, blieb sowohl bei den Brustkrebs-Patientinnen als auch bei den NST-Patientinnen und -Patienten bestehen, d. h. auch hier konnten die ursprünglichen Ergebnisse bestätigt werden. Bei Brustkrebs-Patientinnen lag der Unterschied im Median der Tage, an denen individuell

hergestellte Krebstherapeutika abgegeben wurden, weiterhin bei einem Drittel; bei NST-Patientinnen und -Patienten erhöhte er sich geringfügig.

Die Auswertungen zu den Patientinnen und Patienten der Apotheke Bottrop, die im weiteren Verlauf auch parenterale Krebstherapeutika aus einer anderen Apotheke erhielten, legen nahe, dass der Wechsel häufig durch die Schließung der Apotheke Bottrop bedingt war. Bei Brustkrebspatientinnen fiel außerdem auf, dass der Anteil derer mit von vornherein ungünstigeren prognostischen Faktoren bei den Wechslerinnen höher war als bei den Patientinnen, die durchgehend über die Apotheke Bottrop versorgt wurden. Da prognostisch ungünstigere Faktoren häufiger mit einem Wiederauftreten einhergehen und die erneute Therapie die Wahrscheinlichkeit eines Apothekenwechsels erhöht, waren diese Frauen bei den Wechslerinnen vermutlich überrepräsentiert. Somit ist es plausibel, dass der Anteil mit Wiederauftreten bei den Wechslerinnen höher war. Beim Vergleich der Anteile zwischen beiden Gruppen muss jedoch auch die geringe Fallzahl bedacht werden, d. h. die Unterschiede können auch durch Zufall entstanden sein. Dies betrifft auch den Anteil der Verstorbenen unter den NST-Patientinnen und -Patienten, die die Apotheke gewechselt haben. Insgesamt gab es somit keine Hinweise, dass die Patientinnen und Patienten aufgrund der ausbleibenden Wirkung von der Apotheke Bottrop zu einer anderen Apotheke wechselten, was selbstverständlich nicht ausschließt, dass dies in Einzelfällen dennoch vorkam.

Die Ergebnisse der Auswertungen zum Auftreten von möglichen Nebenwirkungen bekräftigen den Verdacht, dass die Gruppe Apotheke Bottrop tatsächlich niedrigeren Krebstherapie-Dosen ausgesetzt war als die Vergleichsgruppe. Insbesondere bei Brustkrebspatientinnen, aber auch bei NST-Patientinnen und -Patienten traten einige Diagnosen, die zu den typischen Nebenwirkungen der Krebstherapie zählen, deutlich häufiger in der Vergleichsgruppe als in der Gruppe Apotheke Bottrop auf. Dies galt vor allem auch für stationär codierte Diagnosen, die eine höhere Validität als ambulant codierte Diagnosen aufweisen und in der Regel mit einem höheren Schweregrad einhergehen. Hinsichtlich NST könnte die Tatsache, dass in der Gruppe Apotheke Bottrop deutlich häufiger Krankheiten der Leukozyten codiert wurden als in der Vergleichsgruppe, ein Hinweis auf die aufgrund einer Unterdosierung zunächst ausbleibende Wirkung sein. Auf Testverfahren zur Untersuchung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen, was die Häufigkeit von codierten Diagnosen betrifft, haben wir aus methodischen Gründen verzichtet. So steigt mit zunehmender Anzahl statistischer Tests (multiples Testen) die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ergebnis rein zufällig signifikant wird – die Irrtumswahrscheinlichkeit steigt über die häufig definierte 5%-Grenze.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Analysen basierend auf dem erweiterten Beobachtungszeitraum die bisherigen Ergebnisse untermauern. So war die Anzahl an Tagen, an denen individuell hergestellte Krebstherapeutika abgegeben wurden, in der Gruppe

Apotheke Bottrop weiterhin signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Wie bereits im Abschlussbericht diskutiert, könnte dies erklären, warum für die Gesamtgruppe der Brustkrebspatientinnen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven bzw. für die Gesamtgruppe der NST-Patientinnen und -Patienten hinsichtlich der Häufigkeit des Versterbens keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe Apotheke Bottrop und der jeweiligen Vergleichsgruppe zu beobachten waren. Was Brustkrebs betrifft, verschwand durch den erweiterten und für alle beteiligten Krankenkassen nun einheitlichen Beobachtungszeitraum auch der ursprünglich beobachtete Unterschied bzgl. der Zeit bis zum Wiederauftreten oder bis zur Zensierung (inkl. Tod). Die Auswertungen zu den Patientinnen und Patienten, die von der Apotheke Bottrop zu einer anderen Apotheke wechselten, lieferten keine Hinweise, dass der Wechsel aufgrund der ausbleibenden Wirkung stattgefunden hat, was nicht ausschließt, dass dies in Einzelfällen dennoch vorkam. Die Ergebnisse der Auswertungen zum Auftreten von möglichen Nebenwirkungen bekräftigen den Verdacht, dass die Gruppe Apotheke Bottrop tatsächlich niedrigeren Krebstherapie-Dosen ausgesetzt war als die Vergleichsgruppe. Insbesondere bei Brustkrebspatientinnen, aber auch bei NST-Patientinnen und -Patienten traten einige Diagnosen, die zu den typischen Nebenwirkungen der Krebstherapie zählen, deutlich häufiger in der Vergleichsgruppe als in der Gruppe Apotheke Bottrop auf.