

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

Studienleitung: Prof. Dr. Ulrike Haug, Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen

Zusammenfassung unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Erweiterungsstudie

Hintergrund:

Im Herbst 2016 wurde bekannt, dass in der „Alten Apotheke Bottrop“ (im Folgenden Apotheke Bottrop) über Jahre hinweg parenterale Krebstherapeutika hergestellt und abgegeben wurden, die eine reduzierte Wirkstoffmenge oder keinen Wirkstoff enthielten. Der volle Umfang bleibt bis heute unklar. So ist nicht bekannt, ob bereits vor 2012 entsprechende Zubereitungen abgegeben wurden, wie viele Patientinnen und Patienten betroffen waren und welcher Anteil der Zubereitungen unterdosiert bzw. wirkstofffrei war. Bei den 117 Zubereitungen, die am Tag der Verhaftung des verantwortlichen Apothekers sichergestellt wurden, enthielten 44% den ärztlich verschriebenen Wirkstoffgehalt. Die übrigen 66 Zubereitungen (56%) enthielten nur 10–20% des verordneten Wirkstoffgehalts, keinen Wirkstoff oder einen falschen Wirkstoff.

Die Möglichkeiten, den aus dem Betrug entstandenen gesundheitlichen Schaden zu untersuchen, sind sehr begrenzt, v. a. was die individuelle Ebene betrifft. Da in Versichertendaten die Information enthalten ist, aus welcher Apotheke Krebspatientinnen und -patienten parenterale Krebstherapeutika erhalten haben, bieten diese Daten die Möglichkeit, Krankheitsverläufe zwischen Patientengruppen (Versorgung über „Alte Apotheke Bottrop“ vs. andere Apotheken) zu vergleichen. Dementsprechend hat die AOK Rheinland/Hamburg im Jahr 2018 anhand ihrer Daten erste grobe Auswertungen durchgeführt. Dabei zeigte sich in der Gruppe Apotheke Bottrop bei Patientinnen und Patienten mit nicht-soliden Tumoren eine höhere Sterberate und bei Brustkrebspatientinnen eine höhere Rezidivrate als in der Kontrollgruppe. Allerdings basierten diese Auswertungen auf einer geringen Fallzahl und wiesen methodische und konzeptionelle Schwächen auf. **Primäres Ziel dieser Studie** war es deshalb, diese Gruppenvergleiche basierend auf einer größeren Datenbasis und einer fundierten Methodik durchzuführen, d. h. konkret sollten

- 1) das Auftreten von Rezidiven bei Brustkrebspatientinnen und
- 2) das Versterben von Patientinnen und Patienten mit nicht-soliden Tumoren (NST),

die individuell zubereitete Krebstherapeutika aus der Apotheke Bottrop vs. anderen Apotheken erhalten haben, verglichen werden. Darüber hinaus wurden die beiden Gruppen hinsichtlich weiterer Aspekte des Krankheits- bzw. Therapieverlaufs verglichen.

Methodik:

Als Datengrundlage diente die pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank GePaRD, die Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenversicherungen enthält und ungefähr 20% der deutschen Allgemeinbevölkerung abdeckt. Zusätzlich wurden die Daten der AOK Nordwest herangezogen, um den Abdeckungsgrad in den vermutlich am stärksten betroffenen Landkreisen zu erhöhen. Zunächst wurden für die Auswertungen die Daten der Jahre 2004 bis 2016 (AOK Nordwest) bzw. der Jahre 2004 bis 2017 (GePaRD) genutzt. Im Rahmen einer Erweiterungsstudie wurde der Beobachtungszeitraum bis Ende 2019 ausgedehnt.

Bei der Studie handelt es sich um eine sog. gematchte Kohortenstudie. Zunächst wurden alle Personen mit Brustkrebs bzw. NST selektiert, die ihr erstes individuell zubereitetes Krebstherapeutikum aus der Apotheke Bottrop erhielten. Im Anschluss wurden für jede dieser

Personen bis zu vier passende Kontrollen ausgewählt, d. h. Personen mit der gleichen Diagnose, die ihr erstes individuell zubereitetes Krebstherapeutikum aus einer anderen Apotheke erhielten. Neben der Diagnose wurden bei der Auswahl der Kontrollen zahlreiche weitere sog. Matching-Kriterien angesetzt (z. B. Alter, Jahr der Diagnose etc.), um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen bei Therapiebeginn bestmöglich sicherzustellen. Beide Gruppen wurden dann hinsichtlich des Krankheits- bzw. Therapieverlaufs nach Abgabe des ersten individuell zubereiteten Krebstherapeutikums beschrieben und verglichen, wobei der Fokus auf der Häufigkeit von Rezidiven (Brustkrebs) bzw. des Versterbens (NST) lag (primäre Endpunkte dieser Studie).

Ergebnisse:

Insgesamt wurden nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien und nach dem Matching 1.234 Brustkrebspatientinnen (Apotheke Bottrop: 255, Kontrollen: 979) und 730 NST-Patientinnen und -Patienten (Apotheke Bottrop: 149, Kontrollen: 581) eingeschlossen. Sowohl bei den Brustkrebspatientinnen, als auch bei den NST-Patientinnen und -Patienten war die Gesamtzahl an Tagen, an denen individuell zubereitete Krebstherapeutika abgegeben wurden, in der Gruppe Apotheke Bottrop im Median um ein Drittel höher als in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant.

Was die Brustkrebspatientinnen betrifft, kam es während der Nachbeobachtungszeit sowohl in der Gruppe Apotheke Bottrop als auch in der Kontrollgruppe zunächst bei 26% zu einem Wiederauftreten, d. h. dahingehend war kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festzustellen. Durch den erweiterten Beobachtungszeitraum stieg dieser Anteil auf 30% in der Gruppe Apotheke bzw. 31% in der Vergleichsgruppe, d. h. der Anteil blieb in beiden Gruppen nahezu gleich. Für den Vergleich der beiden Gruppen ergab sich ein Hazard Ratio von 1,03 (95%-Konfidenzintervall: 0,79–1,34), d. h. es lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Auch die Subgruppenanalysen, beschränkt auf Patientinnen mit Diagnosejahr ab 2012, lieferten keine Hinweise für Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen den Gruppen. In den ursprünglichen Analysen fiel auf, dass die Zeit bis zum Wiederauftreten oder bis zur Zensurierung (inkl. Tod) in der Gruppe Apotheke Bottrop im Median kürzer war als in der Kontrollgruppe. Basierend auf dem erweiterten und nun für alle beteiligten Krankenkassen einheitlichen Beobachtungszeitraum war dahingehend kein statistisch signifikanter Unterschied mehr festzustellen.

Bei den NST-Patientinnen und -Patienten verstarben zunächst 30% in der Gruppe Apotheke Bottrop und 37% in der Vergleichsgruppe. Durch den erweiterten Beobachtungszeitraum stieg dieser Anteil auf 36% (Gruppe Apotheke Bottrop) bzw. 42% (Vergleichsgruppe). Für den Vergleich der beiden Gruppen ergab sich ein Hazard Ratio von 0,85 (95%-Konfidenzintervall: 0,61–1,19), d. h. es lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Auch hier lieferten die Subgruppenanalysen beschränkt auf NST-Patientinnen und -Patienten mit Diagnosejahr ab 2012 keine Hinweise für Unterschiede bzgl. Versterben zwischen den Gruppen.

Im Rahmen der Erweiterungsstudie wurden zusätzlich Auswertungen zu möglichen Nebenwirkungen der Krebstherapie durchgeführt. Einige Diagnosen, die zu den möglichen Nebenwirkungen zählen, kamen in der Vergleichsgruppe zum Teil doppelt so häufig vor wie in der Gruppe Apotheke Bottrop (z. B. Agranulozytose, Sepsis, gastroenterologische Nebenwirkungen).

Diskussion:

Bei der Interpretation der Studie erscheint es wichtig, die einzelnen Ergebnisse in der Gesamtschau zu betrachten. Besonders auffallend war, dass in der Gruppe Apotheke Bottrop

die Gesamtzahl an Tagen, an denen individuell zubereitete Krebstherapeutika abgegeben wurden, statistisch signifikant höher war als in der Kontrollgruppe. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte sein, dass bei den klinischen Verlaufskontrollen in der Gruppe Apotheke Bottrop häufiger ein noch nicht ausreichender Therapieeffekt beobachtet wurde und deshalb länger therapiert wurde. Die oben erwähnten Erkenntnisse vom Tag der Festnahme des Apothekers legen nahe, dass knapp die Hälfte der in der Apotheke Bottrop hergestellten Krebstherapeutika den ärztlich verschriebenen Wirkstoffgehalt aufwies. Wenn es der Apotheker bei der Unterdosierung nicht gezielt auf bestimmte Patientinnen oder Patienten abgesehen hatte, wovon derzeit auszugehen ist, wäre es ein gewisser Zufallsprozess gewesen, welche Person wie oft eine Zubereitung erhielt, die nicht den ärztlich verschriebenen Wirkstoffgehalt aufwies. Dementsprechend hätte sich bei einer Verlängerung der Therapie die Chance erhöht, dass die Person Zubereitungen mit normalem Wirkstoffgehalt erhielt. Dies könnte erklären, warum die Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven (Brustkrebs) bzw. des Versterbens (NST) in der Gruppe Apotheke Bottrop nicht höher war als in der Kontrollgruppe. An dieser Stelle sei jedoch explizit darauf hingewiesen, dass es sich hier um die Ergebnisse des Gruppenvergleichs handelt. Es kann daraus nicht geschlossen werden, dass die unterdosierten Zubereitungen aus der Apotheke Bottrop bei keiner bzw. keinem der betroffenen Patientinnen bzw. Patienten das Versterben (NST) bzw. die Entstehung eines Rezidivs (Brustkrebs) begünstigt haben, d. h. für Einzelfälle kann keine Aussage getroffen werden. Die Ergebnisse der Auswertungen zum Auftreten von möglichen Nebenwirkungen der Krebstherapie bekräftigen den Verdacht, dass die Gruppe Apotheke Bottrop tatsächlich niedrigeren Krebstherapie-Dosen ausgesetzt war, da in der Gruppe Apotheke Bottrop einige typische Nebenwirkungen seltener vorkamen als in der Vergleichsgruppe.