

QoLiTax

Methodologie

Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Studie, die nach den Empfehlungen des Verbandes der forschenden Arzneimittelhersteller (VfA) zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien vom 31. Januar 2007 und nach den gemeinsamen Empfehlungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 09. Mai 2007 (Entwurf) durchgeführt wird.

Analysierte Anzahl der Patienten: 2659

Diagnose und Einschlusskriterium

- Metastasiertes Mammakarzinom
- Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)
- Metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom
- Metastasiertes Adenokarzinom des Magens
- Lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom im Kopf-Halsbereich

wirkliche Dauer: Januar 2008 bis Juni 2011

Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen

Partielle Remission (34.2%) war das häufigste beste Ansprechen über alle Zyklen pro Patient, gefolgt von Stabile Erkrankung (26.6%) und Progression (11.9%). Eine komplette Remission lag bei 3.3% der Patienten vor. Weiterhin war in 4.9% der Fälle das beste Ansprechen nicht beurteilbar und wurde für 19.1% der Patienten nicht dokumentiert.

In der Retrospektive des Arztes war das häufigste beste Ansprechen Partielle Remission mit 35.1%, gefolgt von Progression (23%) und einem nicht beurteilbaren Ansprechen (19.3%). Weiterhin gab es in 121 Fällen eine Komplette Remission, was einem Anteil von 4.7% entspricht und 462 Stabile Erkrankungen (17.9%).

Die Zeit bis zum Progress (TTP) wurde für 2331 Patienten ausgewertet. Es gab 846 Progresse und die mediane Zeit bis zum Progress betrug 275 Tage. Das Gesamtüberleben (OAS) wurde für 2528 Patienten ausgewertet, von welchen 419 Patienten verstorben sind. Die mediane Zeit bis zum Tod betrug 2973 Tage, d.h. 8.1 Jahre.

In der vorliegenden Studie gab es 450 Todesfälle. Die Todesursache war hauptsächlich tumorbedingt (47.1%) und in 37.6% der Fälle wurden zu der Ursache keine Angaben gemacht. Weiterhin starben 28 Patienten an anderen Ursachen, bei 35 Patienten war die Ursache unbekannt und in 6 Fällen war ein Therapieeinfluss möglich, was einen Anteil von 1.3% ausmacht.

Sicherheit

Es wurden relevante Daten zur Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse, Zusammenhang, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) erhoben und für alle Patienten, die die Therapie mindestens einmal erhielten, dokumentiert.

Andere

Zusätzlich zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden demographische Daten, Therapieangaben und Lebensqualität analysiert.

Methoden

Die statistische Analyse wird mit Methoden der deskriptiven Statistik durchgeführt.

Fehlende Werte werden nicht ersetzt. Werte, die unplausibel sind, werden auf „fehlend“ gesetzt.

Im Fall von kontinuierlichen Variablen werden Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum oder Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25., 75., 1. und 99. Perzentil dokumentiert. Bei kategoriellen Variablen werden Häufigkeit und Prozentzahl angegeben.

Die primäre Studienhypothese wird mittels des Chi²-Tests geprüft. Es ist davon auszugehen, dass der primäre Endpunkt durch Kovariablen im Sinne eines „Confounding“ stark beeinflusst wird. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, kommt eine stratifizierte Variante des Tests (Mantel-Haenszel-Adjustierung) zur Anwendung. Stratifizierungsparameter sind Tumortyp, Therapieart (mono/Kombination), Performance Status (ECOG 0-1 / 2-4), Alter (\leq / $>$ 65 Jahre), Leukopenie Grad 3/4 bzw. Leukopenie mit Fieber.

Alle Ergebnisse statistischer Tests haben ausnahmslos explorativen Charakter.

Ergebnisse zur Sicherheit

Insgesamt traten bei 2378 Patienten (89.4%) unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren „Blood and lymphatic system disorders“ bei 66% der Patienten, „General disorders and administration site conditions“ bei 63.6%, „Gastrointestinal disorders“ bei 52.2% und „Skin and subcutaneous tissue disorders“ bei 51.7%.

Auf Eventbasis traten insgesamt 50175 unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Lediglich 3.73% der UE wurden als schwerwiegend eingeschätzt. 27.2% der UE bezogen sich auf „Blood and lymphatic system disorders“, 21.5% auf „General disorders and administration site conditions“, 19.6% auf „Skin and subcutaneous tissue disorders“ und 16.4% auf „Gastrointestinal disorders“.

Ferner traten bei 2184 Patienten (82.1%) unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) auf. Die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen waren „Blood and lymphatic system disorders“ bei 58.5% der Patienten, „Skin and subcutaneous tissue disorders“ bei 48.4%, „General disorders and administration site conditions“ bei 48.4% und „Gastrointestinal disorders“ bei 47.5%. Die übrigen dokumentierten unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen traten jeweils bei weniger als 20% der Patienten auf.

Auf Eventbasis traten insgesamt 38310 unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) auf. 28.3% der UAW bezogen sich auf „Blood and lymphatic system disorders“, 23.2% auf „Skin and subcutaneous tissue disorders“ 18.5% auf „Gastrointestinal disorders“ und 17.3% auf „General disorders and administration site conditions“.

Ergebnisse zu anderen Parametern

Die relative Chance (odds ratio) für die Wirkung von Leukopenie Grad 3/4 oder Leukopenie mit Fieber auf die Globalskala der Lebensqualität betrug 1.024. Ferner zeigte sich, dass sich der Global Health Status der Patienten mit den genannten Toxizitäten nach der 8. Therapiewoche mehr verschlechterte als der der Patienten ohne diese schweren Toxizitäten (Woche 40, $p=0.004$, Wilcoxon-Test).

Die Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Auswertung erfolgte sowohl für die Gesamtgruppe als auch nach Diagnose, nach Geschlecht, nach Alter bei Erstdiagnose, nach erhaltenem Schema und nach Leukopenie Grad $\frac{3}{4}$ bzw. febriler Leukopenie Diese Unterteilung in die Subgruppen wurde auch bei der Auswertung der Symptome nach EORTC QLQ-C30 vorgenommen.

Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre, 72.8% der Patienten waren männlich. In

den meisten Fällen lag der ECOG bei 1 (43.9%). Weiterhin lag die mediane Größe bei 172 cm und das mediane Gewicht bei 77 kg. Die mediane Körperoberfläche betrug 1.9 m².

Die überwiegende Tumordiagnose war Prostatakarzinom (48.1%), gefolgt von Mammakarzinom (17.1%) und Bronchialkarzinom (15.8%). Am häufigsten trat das T-Stadium 3 auf (20.1%), N0 war mit 22.9% das häufigste N- und M0 mit 42.4% das häufigste M-Stadium.

In knapp der Hälfte der Fälle handelte es sich bei der Histologie um ein Adeno-Karzinom (49,8%). Weiterhin bestand das aktuelle Tumorstadium hauptsächlich aus Fernmetastasen (62.6%) und die Metastasen wurden zu 38.8% in den Knochen lokalisiert.

Neben sonstigen Begleiterkrankungen (32.5%), betraf ein Großteil der Begleiterkrankungen das Herz (29.8%) oder es handelte sich bei der Erkrankung um Diabetes (11.3%).

Bei 57.3% der Patienten war eine Operation durchgeführt worden, wobei es sich meistens um eine Primäroperation handelte (84.3%). Der Anteil der sonstigen tumorchirurgischen Eingriffe betrug 38.5%.

Eine Radiotherapie war bei 44.9% der Patienten durchgeführt worden, wobei es sich in 55.2% der Fälle um eine (neo-)adjuvante Radiotherapie handelte. Die mediane Dauer der hierbei betrug 60 Tage und die mediane Gesamtdosis lag bei 60 Gy.

Bei 56.5% der Patienten, bei denen eine Radiotherapie durchgeführt wurde, war diese palliativ. Die mediane Dauer betrug 31 Tage und die mediane Gesamtdosis lag bei 40 Gy.

Bei knapp mehr als der Hälfte der Patienten war eine Hormontherapie durchgeführt worden (53.5%), in deren Rahmen die Patienten bis zu 72 Zyklen erhielten. Weiterhin war die Hormontherapie in der Mehrzahl der Fälle palliativ (43.8%), die mediane Dauer betrug 487 Tage und sie war, soweit dokumentiert, in allen Fällen noch nicht beendet.

Eine Chemotherapie war zuvor bei 46.6% der Patienten durchgeführt worden. Neben anderen Schemata (18.5%) war 5-Fluorouracil mit 12.1% die meist verwendete Substanz. Einige Patienten hatten bis zu 55 Zyklen erhalten. Weiterhin war der Typ der Chemotherapie meistens palliativ (57.4%), die mediane Dauer betrug 92 Tage und es lag in nahezu allen Fällen keine Angabe vor, ob die Chemotherapie noch fortgesetzt wurde (99.9%).

Bei nur 6.1% der Patienten wurde eine Antikörpertherapie durchgeführt. Die Antikörpertherapie war größtenteils palliativ (77.6%) und hatte eine mediane Dauer von 122.5 Tagen.

Im Verlauf der Behandlung erhielten 78.8% der Patienten einen bis sechs Zyklen, wobei das Maximum an Zyklen bei 24 lag. Bei der Beurteilung des Tumoransprechens zeigte sich, dass eine partielle Remission das häufigste beste Ansprechen über alle Zyklen pro Patient war (34.2%), gefolgt von Stabile Erkrankung (26.6%) und Progression (11.9%). Allerdings wurde das beste Ansprechen bei knapp jedem fünften Patienten nicht dokumentiert (19.1%).

74.9% der Patienten hatten einen Kurs, 14.6% zwei Kurse und 10.5% drei Kurse erhalten. Die mediane Dosis von Taxotere/Docetaxel im Verlauf, bezogen auf mg/m², lag im ersten Kurs bei 75mg/m² und im zweiten und dritten Kurs noch bei 35mg/m². Weiterhin gab es über alle Kurse insgesamt 1942 Dosisreduktionen, was einem Anteil von 9.8% entspricht.

Neben 5-Fluorouracil (25.4%) handelte es sich bei den anderen Zytostatika um Cisplatin (15.3%), Oxaliplatin (15.1%) und andere Zytostatika (12.6%). Die restlichen Zytostatika hatten jeweils einen Anteil von weniger als 10%.

Zum Zeitpunkt der Abschlusserhebung war die Therapie bei 6.1% der Patienten noch nicht beendet. Handelte es sich um eine beendete Therapie, so war die Hauptursache für die Beendigung das Erreichen der geplanten Zyklenzahl (37.4%). Weitere Ursachen waren u.a. Rezidiv (21.6%), andere Ursachen (14.8%) und Patientenwunsch (11.3%). Die mediane Zeit bis zum Progression betrug 275 Tage.

Laut Arzt war das häufigste beste Ansprechen eine partielle Remission mit 35.1%, gefolgt von Progression (23%) und einem nicht beurteilbaren Ansprechen (19.3%). Weiterhin gab es in 121 Fällen eine komplette Remission, was einem Anteil von 4.7% entspricht.

Die Begleitmedikation erfolgte meistens gemäß Fachinformation und als Anschlusstherapie wurde in 40% der Fälle eine Chemotherapie durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Abschlusserhebung waren 17% der Patienten verstorben. Die Todesursache war hauptsächlich tumorbedingt (47.1%).

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Lebensqualität (Global Health Status) der Patienten Schwankungen unterliegt. Nach Therapiebeginn verschlechterte sie sich zunächst, verbesserte sich aber zwischenzeitlich wieder. Die beste Lebensqualität war um Woche 36 nach Therapiebeginn zu beobachten, danach erfolgte meist wieder ein Abfall unter den Ausgangswert, wobei zu beachten ist, dass nach Woche 40 keine Daten mehr erhoben wurden.