

ERSTE DATEN ZUR PATIENTENBEFRAGUNG BEI MYRIAM (REGISTERPLATTFORM MM)

MYLIFE: GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT BEI PATIENTEN MIT MULTIPLEM MYELOM

Engelhardt M.¹,
Knauf W.²,
Lipke J.³,
Zahn M.-O.⁴,
Dörfel S.⁵,
Bittrich M.⁶,
Reiser M.⁷,
Sauer A.⁸,
Aubele P. O.⁹,
La Rosée P.¹⁰,
Houet L.¹¹,
Medinger T.¹¹,
Jänicke M.¹¹,
Marschner N.¹²,
Dechow T.¹³,
Einsele H.⁶

EINLEITUNG

„Weiche“ (subjektive) patientenrelevante Endpunkte wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben in der klinischen Forschung in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen: So werden in der Onkologie inzwischen Lebensqualität oder andere Patient-Reported Outcome (PRO) als sekundäre(r) Endpunkt(e) in klinischen Prüfungen untersucht. Auch bei der gesundheitspolitischen Bewertung des medizinischen Zusatznutzens neuer Therapien sind mittlerweile neben sogenannten „harten“ (objektiven) Endpunkten wie Mortalität (Gesamtüberleben) oder Nebenwirkungsrate, auch die Lebensqualität oder durch PRO bestimmte Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) als patientenrelevante Endpunkte wichtig (IQWiG, 2017).

Daten zu PROs außerhalb klinischer Studien sind selten und in der Onkologie aufgrund des speziellen Patientenkollektivs auch eine große Herausforderung. Ziel des Satellitenprojektes „MyLife“ ist es, diese Lücke zu schließen und Aussagen von Patienten aus dem „Real Life“ in Bezug zu setzen zum Verlauf ihrer Erkrankung und zur Therapie.

PATIENTEN UND METHODEN

Seit September 2017 werden im Rahmen von MYRIAM, der Registerplattform Multiples Myelom (MM), Patienten aus ca. 150 Kliniken/Praxen niedergelassener Hämato-/Onkologen aus ganz Deutschland zu Beginn ihrer ersten oder zweiten (systemischen) Therapie eingeschlossen. Dabei werden Anamnesedaten, u.a. auch für den MM-spezifischen Risikofaktor (Revised Myeloma Comorbidity Index, R-MCI; Engelhardt et al. (2017)), sowie Daten zum Krankheitsverlauf über fünf Jahre (oder bis zum Tod des Patienten) dokumentiert.

Patienten, die vor der ersten Gabe ihrer Therapie zustimmen, können sich zusätzlich an der Patientenbefragung „MyLife“ beteiligen. Über die gesamte Projektlaufzeit werden sie zu ihrer allgemeinen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt: Dazu erhalten sie insgesamt an (bis zu) 15 Zeitpunkten (bei Einschluss, alle drei Monate über die ersten beiden Jahre, danach halbjährlich; **Abbildung 1**) die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30+MY20 und Brief Pain Inventory.

Für das Projekt liegen positive Voten der zuständigen Ethikkommissionen vor; MYRIAM ist bei Clinicaltrials.gov (NCT03308474) registriert. Datenstand der vorliegenden Analysen: 30. April 2019.

Abbildung 1

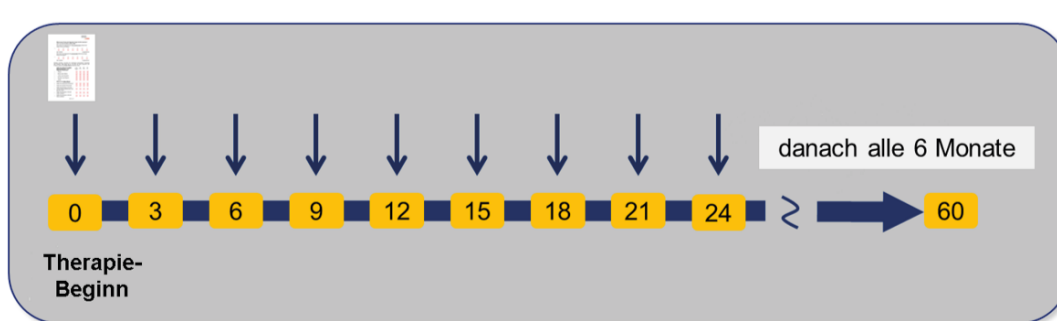


Abbildung 1: Design - Fragebogenversand

ERGEBNISSE

Patienten in MyLife

326 der aktuell insgesamt 560 in MYRIAM registrierten Patienten gaben ihre Zustimmung zum Projekt vor Therapiebeginn und erfüllten somit auch die Voraussetzung zur Teilnahme an der Patientenbefragung (potentielle MyLife-Teilnehmer). 293 davon haben sich entschlossen, MyLife zu unterstützen, was 90% der potentiellen MyLife-Teilnehmer, und 52% aller MYRIAM-Teilnehmer entspricht.

80% (n=234) der Teilnehmer wurden zu Beginn ihrer Erstlinie, 20% (n=59) zu Beginn ihrer Zweitlinie (**Tabelle 1**) eingeschlossen. Das Alter bei Patienten der Erstlinie lag im Median bei 71 Jahren (78% waren älter als 60 Jahre), bei Patienten der Zweitlinie bei 74 Jahren (**Tabelle 1**). Unabhängig von der Einschlusslinie war das Geschlechterverhältnis in etwa ausgeglichen (♂: 53% bzw. 51%); auch Allgemeinzustand (ECOG 0: 33% bzw. 31%) und Vorliegen von Begleiterkrankungen (79% bzw. 81%) waren in beiden Gruppen ähnlich (**Tabelle 1**). Bei 41% der Patienten der Erstlinie und 14% der Patienten der Zweitlinie war bei Therapiebeginn eine Stammzelltransplantation geplant (**Tabelle 1**).

Für den Baseline-Zeitpunkt lagen zum Zeitpunkt der aktuellen Auswertung 234 (80%) der ausgegebenen Fragebögen auswertbar vor; für die anderen Zeitpunkte sind die aktuellen Fragebogen-Rücklaufraten (58%-80%) der **Abbildung 2** zu entnehmen. Hierbei ist zu beachten, dass die Rekrutierungs- und Beobachtungszeit andauert und weitere Fragebögen im Projektverlauf noch zurückgesandt werden können und somit die Anzahl und der Anteil auswertbarer Fragebögen noch steigen wird.

PROs bei Baseline

Bei den Patienten in MyLife lag die mittlere globale Lebensqualität mit 51 Punkten im mittleren Bereich; unter den Funktionsfähigkeitsdimensionen zeigte die kognitive Funktionsfähigkeit mit durchschnittlich 82 Punkten den höchsten, die Rollenfunktion mit 54 Punkten den niedrigsten Wert (**Abbildung 3**). All diese Werte sind deutlich ungünstiger als bei der nicht an Krebs erkrankten

europäischen bzw. deutschen Referenzpopulation (Allgemeinbevölkerung), (Hinz et al., 2014; Schwarz et al., 2001; **Abbildung 3**).

Im Vergleich zu der von der EORTC benannten Referenzpopulation von Patienten mit MM (Scott et al., 2008), waren die aktuellen Baselinewerte der Patienten in MyLife ähnlich. Für die Funktionsskalen „emotionale Funktion“ und „Rollenfunktion“ (**Abbildung 3**) waren die Baselinewerte etwas geringer, was für etwas schlechtere Lebensqualität spricht. Dyspnoe (33 vs. 26 Punkte) und Insomnie (39 vs. 29 Punkte) wurden von den MyLife-Teilnehmern etwas häufiger berichtet als von der MM Referenz (**Abbildung 4a**). Teilnehmer der MM-Referenzpopulation waren jünger als MyLife-Teilnehmer (74% vs. 47% jünger als 70 Jahre), was diese geringen Unterschiede erklären könnte.

Über alle Patienten betrachtet wurden Symptome bei Baseline als nicht bis wenig ausgeprägt eingeschätzt; die mittleren Werte lagen unter 50 von 100 Punkten (**Abbildung 4**). Die teilweise hohen Standardabweichungen deuten jedoch darauf hin, dass einige Patienten unter sehr starken Symptomen leiden. Fatigue (48 ± 30 Punkte), Schmerzen (44 ± 36 Punkte) und Insomnie (39 ± 38 Punkte) wurden von den MyLife-Teilnehmern am häufigsten als Beschwerden bei Baseline genannt.

PROs 3 Monate nach Therapiebeginn

Aufgrund der noch verhältnismäßig kleinen Fallzahlen und somit möglicher Verzerrungseffekte werden Daten zum Verlauf hier noch nicht dargestellt. Die derzeit vorliegenden Daten zu nachfolgenden Zeitpunkten deuten auf eine Zunahme der Beschwerden im Therapieverlauf hin: Drei Monate nach Therapiebeginn (T1) lag der mittlere Punktwert bei allen Symptomen des QLQ-C30 höher als bei Baseline; Obstipation (von 18 auf 31 Punkte), Diarrhoe (von 9 auf 20 Punkte) und Fatigue (von 48 auf 59 Punkte) zeigten dabei die größte Zunahme.

FAZIT

Patienten mit MM haben bei Therapiebeginn eine im Vergleich zur nicht erkrankten Allgemeinbevölkerung verminderte Lebensqualität und berichten vor allem über Fatigue- und Schmerzsymptome. MyLife ist nach unserem Wissen die erste sektorenübergreifende, multizentrische, longitudinale Erfassung von Daten zur Lebensqualität aus dem Behandlungsalltag von Patienten mit MM. Die bislang gewonnenen Ergebnisse zur Baseline sind mit der EORTC-Referenzpopulation vergleichbar. Das Projekt wird einen wesentlichen Einblick in das Leben mit MM aus Patientensicht bieten. Die Erkenntnisse sollen helfen, die Routinebehandlung im Hinblick auf patientenrelevante Maßnahmen weiter zu verbessern.

Tabelle 1

	Einschluss zur 1. Therapielinie	Einschluss zur 2. Therapielinie
Patienten (N)	234	59
Geschlecht männlich n (%)	124 (53%)	30 (51%)
Geschlecht weiblich n (%)	110 (47%)	29 (49%)
Alter bei Therapiebeginn		
Mittelwert ± Standardabweichung (Jahre)	69,6 ± 11,03	72,0 ± 10,61
Median (Jahre)	71	74
≥ 60 Jahre n (%)	183 (78%)	51 (86%)
ECOG Performance Status		
ECOG 0 n (%)	78 (33%)	18 (31%)
ECOG 1 n (%)	92 (39%)	21 (36%)
ECOG ≥2 n (%)	24 (10%)	6 (10%)
ECOG unbekannt / ohne Angabe n (%)	40 (17%)	14 (24%)
Begleiterkrankungen vorliegend		
Ja n (%)	186 (79%)	48 (81%)
Nein n (%)	48 (21%)	10 (17%)
Ohne Angabe n (%)	0 (0%)	1 (2%)
Charlson Komorbiditätsindex		
CCI 0 n (%)	165 (71%)	41 (69%)
CCI 1 n (%)	27 (12%)	7 (12%)
CCI ≥2 n (%)	42 (18%)	10 (17%)
CCI unbekannt / ohne Angabe n (%)	0 (0%)	1 (2%)
Therapieintention bei Einschluss		
Stammzelltransplantation geplant n (%)	95 (41%)	8 (14%)
Stammzelltransplantation nicht geplant n (%)	139 (59%)	51 (86%)

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Abbildung 2

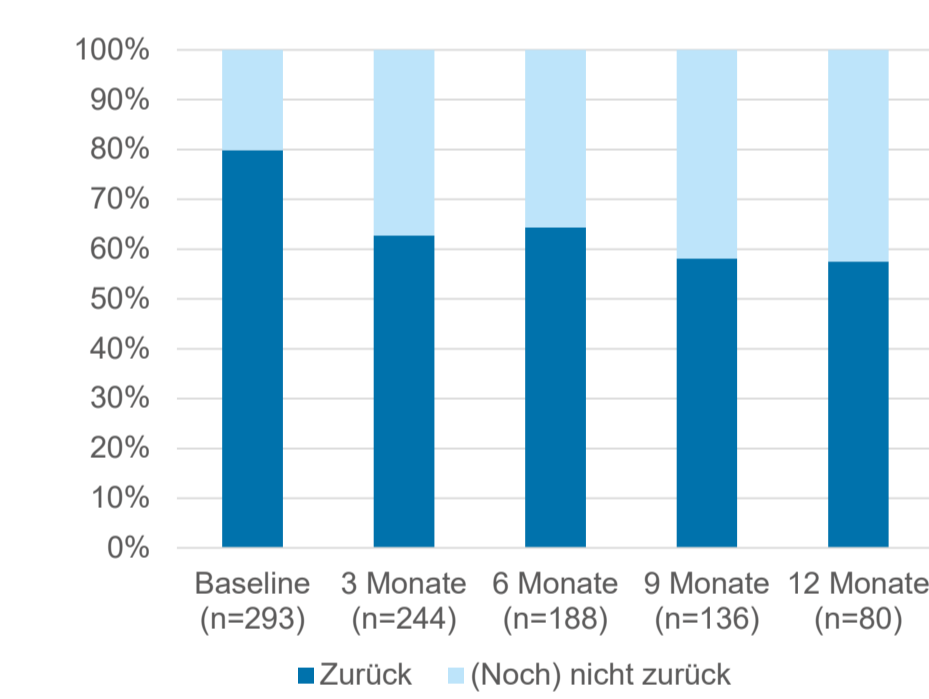


Abbildung 2: Aktueller Fragebogen-Rücklauf

Abbildung 3

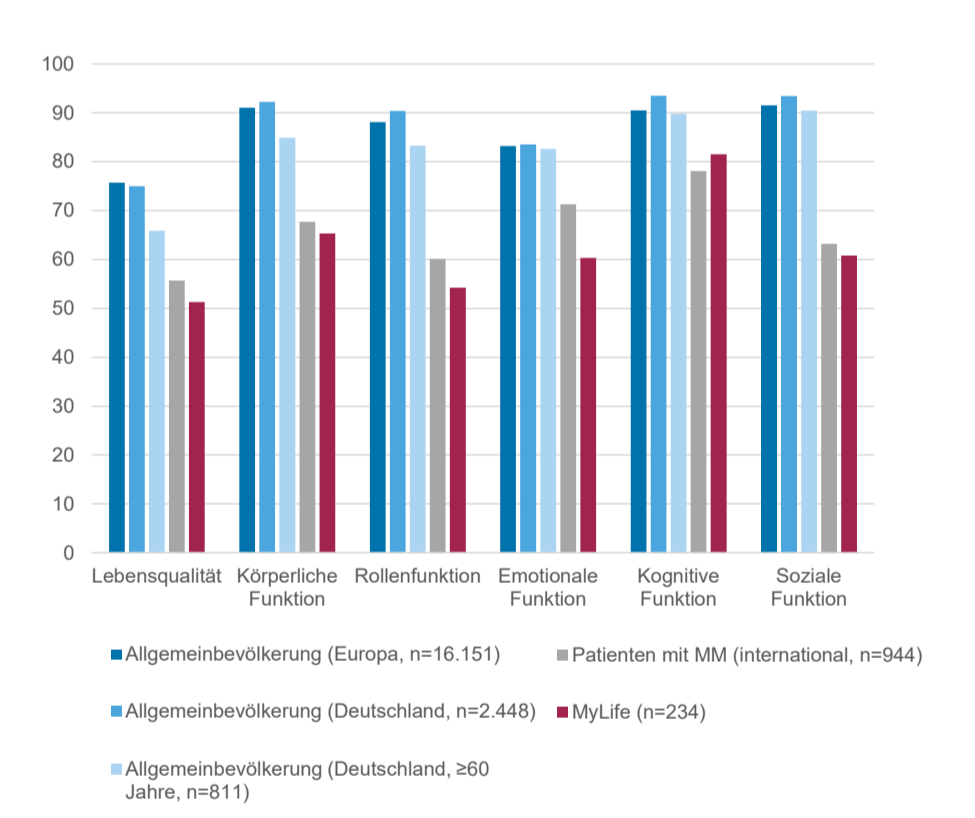


Abbildung 3: Mittlere EORTC QLQ-C30 Scores (bei Baseline)
Skalen Lebensqualität und Funktionsfähigkeit: Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.

Referenzen:
Allgemeinbevölkerung / EORTC QLQ-C30; Hinz et al. (2014) (blaue Balken)
Patienten mit MM / EORTC QLQ-C30; Scott et al. (2008) (graue Balken)

Abbildung 4

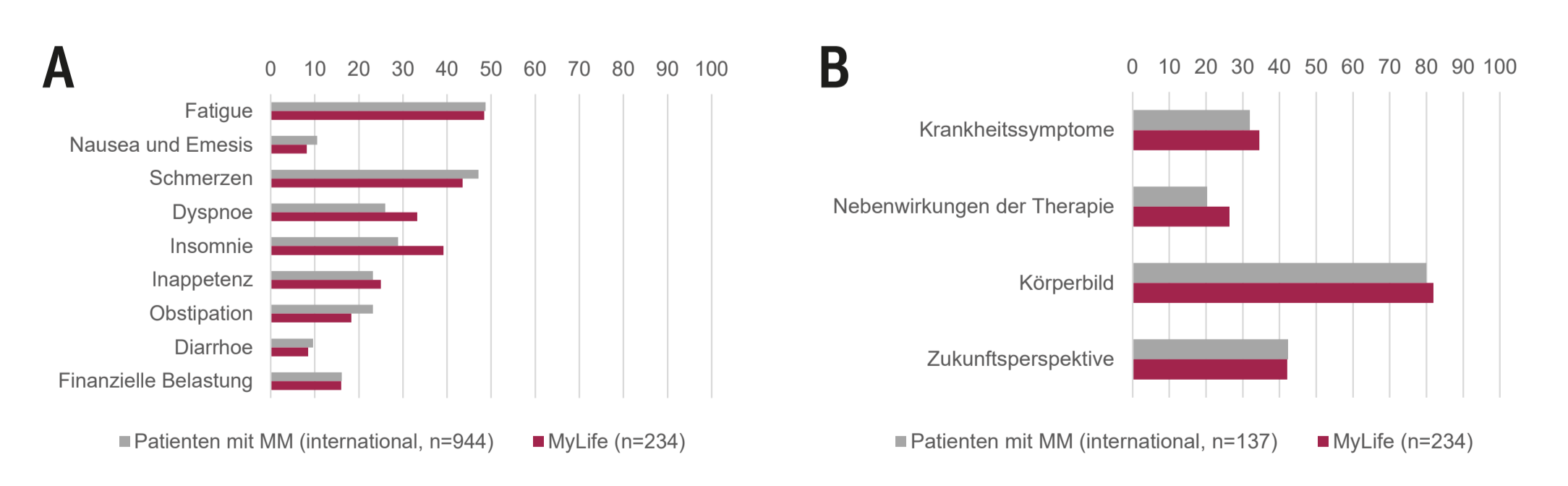


Abbildung 4: Mittlere EORTC QLQ-C30/MY20 Scores bei Baseline

Abbildung 4A: Skalen zu Beschwerden: Höhere Werte bedeuten stärkere Beschwerden. Referenz: Patienten mit MM / EORTC QLQ-C30; Scott et al. (2008)

Abbildung 4B: Skala Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Therapie: Höhere Werte bedeuten eine höhere Belastung; Skala Körperbild und Zukunftsperspektive: Höhere Werte bedeuten besseres Körperbild bzw. Zukunftsperspektive

Referenz: Patienten mit MM / EORTC QLQ-MY20 Cocks et al. (2007)

1 Universitätsklinikum Freiburg
2 Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien, Frankfurt a.M.
3 Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Dortmund
4 Überörtliche Berufsausübungsgemeinschaft MVZ Onkologische Kooperation Harz, Goslar
5 Onkologisches Zentrum Dresden/Freiburg, Dresden
6 Universitätsklinikum Würzburg
7 PDIH - Praxis Internistische Onkologie und Hämatologie, Köln
8 Medizinisches Versorgungszentrum für Blut- und Krebserkrankungen, Potsdam
9 Klinikum Harlaching, München
10 Schwarzwald-Baar Klinikum, Villingen-Schwenningen
11 IOMEDICO Freiburg
12 Praxis für Interdisziplinäre Onkologie und Hämatologie, Freiburg
13 Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Ravensburg

Abkürzungen:
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer | MM: Multiples Myelom | PRO: Patient-reported outcomes | R-MCI: Revised Myeloma Comorbidity Index

Referenzen
(1) Engelhardt M, Domm A-S, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017;102(5):910-21.
(2) Hinz A, Singer S, Brähler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol*. 2014 Jan 23;
(3) Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer*. 2001 Jul;37(11):1345-51.
(4) Scott N, Fayers P, Aaronson N, Bottomley A, de Graeff A, Groenwold M, et al. EORTC QLQ-C30 reference values [Internet]. Brussels; 2008. (EORTC Publications).
(5) Cocks K, Cohen D, Wislöff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1670-8.
(6) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2017.

Danksagung:
MYRIAM ist ein Kooperationsprojekt von Hämatologen / Onkologen und der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM).
Ärztliche Leitung: Prof. Dr. Tobias Dechow / Ravensburg, Prof. Dr. Hermann Einsele / Würzburg, Prof. Dr. Monika Engelhardt / Freiburg, Prof. Dr. Wolfgang Knauf / Frankfurt, Dr. Nils-Martin Marschner / Freiburg.
Wir danken allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten und deren Angehörigen, Ärztinnen und Ärzten der MYRIAM-Studiengruppe mit deren Studienteams für ihr Engagement im Rahmen von MYRIAM sowie den pharmazeutischen Partnern Amgen GmbH, Celgene GmbH und Janssen-Cilag GmbH für die finanzielle Unterstützung des Projekts.

Sponsor, Konzeption, Management und Analyse von MYRIAM: IOMEDICO.
Interessenskonflikte:
M. Engelhardt: Honorare/Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen Amgen, Celgene, Janssen, Novartis und Takeda. HE Beratungs-/Gutachtertätigkeit/Honorare/Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: Amgen, BMS, Celgene, Janssen, Novartis, Takeda

H. Einsele: Anstellungsverhältnis oder Führungsposition: Keine; Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: Celgene, Janssen, Amgen, BMS, Novartis, Takeda; Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds: Keine; Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz: Keine; Honorare: Celgene, Janssen, Amgen, BMS, Novartis, Takeda; Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: Celgene, Janssen, Amgen; Andere finanzielle Beziehungen: Keine
Referenz:
Engelhardt M., Knauf W., Lipke J., Zahn M.-O., Dörfel S., Bittrich M., Reiser M., Sauer A., Aubele P.O., La Rosée P., Houet L., Medinger T., Jänicke M., Marschner N., Dechow T., Einsele H., 2019. MyLife: Longitudinal assessment of health-related quality of life in patients with multiple myeloma in Germany - First patient-reported outcomes data from MYRIAM, the prospective, national, intersectoral cohort study for treatment and outcome of myeloma patients. *Oncol Res Treat* 42 (suppl 4)(P713), 193.