



Zusammenfassung des Studienprotokolls

- Die Zusammenfassung soll so abgefasst sein, dass sie auch für die interdisziplinär zusammengesetzte Forschungsethikkommission (d.h. für medizinische Laien) verständlich ist.
- Die einzelnen Punkte treffen nicht auf jeden Studientyp zu.
- Die Vorlage ist deshalb geschlechtsspezifisch zu verwenden.

Titel des Gesuchs:	A structured early palliative care intervention for patients with advanced cancer – a randomized controlled trial with a nested qualitative study (SENS-Trial)
GesuchstellerIn:	Dr.med. Steffen Eychmüller
Weitere Mitarbeiter/Innen:	Monica Fliedner, MSN
Gesuchsversion/Datum:	1.1/ 15.08.2013

Achtung: Diese initiale Version berücksichtigt nicht allfällige Protokoll-Amendments!

Hintergrund der Studie:

Menschen, die an einer fortschreitenden Krebserkrankung leiden, stellen sich sehr viele Fragen und sind häufig massivem Stress ausgesetzt :

- Welche körperlichen Beeinträchtigungen kommen auf mich zu?
- Was kann ich selbst tun, damit ich nicht hilflos dastehe?
- Wieviel Zeit bleibt mir, und womit möchte ich diese ausfüllen?
- Welche medizinischen Behandlungen stehen zur Verfügung, und was kann ich von diesen Massnahmen erwarten?
- Wo kann und will ich die verbleibende Lebenszeit verbringen ?
- Welche Unterstützung/ Helfer sowohl professionell als auch privat brauche ich?
- Wo können meine Angehörigen Unterstützung und "Energie" bekommen?

Dieses Studienprojekt, der SENS-Trial, möchte untersuchen, inwiefern eine systematische Diskussion dieser Fragen, zu einem möglichst frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf zu einer erkennbaren Stressreduktion sowohl bei den Patienten, aber auch bei den Angehörigen führt.

Hypothese:

Es wird vermutet, dass ein strukturiertes, im Krankheitsverlauf frühzeitiges Assessment nach SENS und das Einleiten entsprechender Massnahmen, einen positiven Einfluss auf das Distress-Niveau der Patienten hat.

Ziel dieser Studie:

Anhand eines Dokuments werden vier wesentliche Themenbereiche "SENS" im Rahmen einer oder mehrerer Konsultationen mit einem Fachteam der Palliative Care parallel zur üblichen onkologischen Behandlung bearbeitet:

- **Symptom – Management:** welche Symptome stehen im Vordergrund und bereiten Sorgen? Was muss für die Hilfe zur Selbsthilfe erlernt werden?
- **Entscheidungsfindung:** welche individuellen Ziele werden definiert, und wie sind sie am ehesten zu erreichen? Welche Massnahmen möchte man nicht mehr?
- **Netzwerk:** wer steht zur Verfügung für die Betreuung am Ort der Wahl? Was fehlt? Was macht man im Notfall?
- **Support:** wer aus dem Umfeld braucht Unterstützung, wer hat ein hohes Risiko, Überforderung zu erleben?

Die Auswahl zu diesem Vorgehen erfolgt nach dem Zufallsprinzip = sog. randomisierte Studie. Eine Fachperson der Palliative Care (Pflege oder Ärztin/ Arzt) diskutiert im Rahmen der onkologischen Konsultation offene Fragen anhand des oben beschriebenen Dokuments. Das Dokument ist als Arbeitsblatt über einen längeren Zeitraum gedacht und im Besitz der betroffenen Person. Die StudienteilnehmerInnen erhalten jeden Monat einen Brief mit einem kurzen Fragebogen zu ihrem Befinden insbesondere bezüglich der Lebensqualität. Diese Daten werden anonymisiert, und für die Studiauswertung aufgearbeitet.

Datei	Autor	Datum	Version	Seite
Zusammenfassung_Protokoll	SE/MFI	August 2013	1.1	1 von 4

Primärer Endpunkt:

Bestimmen der Effektivität einer frühzeitigen Palliative Care Intervention strukturiert durch SENS (ein systematisches, problem-basiertes Assessment) zusätzlich zur normalen onkologischen Betreuung und Behandlung verglichen mit der normalen onkologischen Betreuung und Behandlung allein in Bezug auf das Distressniveau bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor am Ende des Lebens.

Sekundäre Endpunkte:

Bestimmen, ob die Einführung des SENS die Lebensqualität verbessert, das Überleben verlängert, die Gesundheitskosten und Benutzung von medizinischen Ressourcen reduziert.

Studiendesign:

Multizentrische, zweiarmige randomisierte kontrollierte Studie mit einer eingebetteten qualitativen Studie

Ein- und Ausschlusskriterien Versuchspersonen:

Einschlusskriterien

1. Patienten mit einem der folgenden Tumorentitäten:
 - 1.1. Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) in jedem Stadium, oder
 - 1.2. Metastasiertes und lokal fortgeschrittenes nicht-operables kolonrektales Karzinom, oder
 - 1.3. Metastasiertes Androgenrefraktäres Prostatakarzinom, oder
 - 1.4. Fortgeschrittenes Mammakarzinom mit viszeral und/oder Hirnmetastasen
2. Mindestens 18 Jahre alt zum Zeitpunkt des Studienbeginns
3. Unterschriebene Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien

1. Vorliegen eines Delirs, Demenz oder anderer Erkrankung die eine informierte Zustimmung ausschliesst
2. Unzureichende Deutschkenntnisse
3. Mangel die experimentelle Natur der Studie zu verstehen oder die eigenen Wünsche/Vorstellungen zu artikulieren

Studienablauf:

Experimentalarm: Strukturierte palliative Betreuung (SENS Modell) basierend auf dem bio-psycho-sozial-spirituellen Betreuungsmodell, der WHO-Definition von palliativer Betreuung sowie den Richtlinien für palliative Betreuung des amerikanischen National Comprehensive Cancer Networks (NCCN). Das Modell unterstützt die umfassende Beurteilung von Sorgen und Anliegen aus Sicht des/der betroffenen PatientInnen, setzt entsprechend Prioritäten und strukturiert die entsprechend benötigte Unterstützung. Die Betreuung wird durch eineN PalliativmedizinerIn und eine Pflegefachkraft zusammen durchgeführt. Das Modell wird bei Einschluss angewendet und nach Bedarf bei jeder weiteren regulären medizinischen Visite (stationär oder ambulant). PatientInnen im Experimentalarm erhalten zusätzlich onkologische Betreuung nach aktuellem Standard (siehe unten).

Kontrollarm: PatientInnen im Kontrollarm erhalten onkologische Betreuung nach aktuellem Standard. Dies schliesst Routinebeurteilungen nach dem Standard der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung mit ein. Dies beinhaltet eine Beurteilung der Allgemeinsymptomatik. Eine palliativmedizinische Betreuung gemäss aktuellem Standard (d.h., ohne SENS) steht allen PatientInnen zur Verfügung.

Die Endpunkte werden in den ersten sechs Monaten alle zwei Monate direkt bei den PatientInnen schriftlich erhoben. Bei Nichtantworten werden die Endpunkte telefonisch erhoben beziehungsweise nachgefragt. Nach sechs Monaten wird über die nächsten 18 Monate alle sechs Monate nur noch der Überlebensstatus erhoben.

Statistisches Auswertungskonzept:

Alle kontinuierlichen Endpunkte werden mittels Kovarianzanalyse (korrigiert für Ausgangswerte) analysiert. Überlebenszeiten werden mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt und mit Cox Regression verglichen. Gesundheitskosten werden deskriptiv analysiert.

Begründung der Patientenzahl:

Dies ist eine Überlegenheitsstudie. Folgende Parameter wurden für die Berechnung der Stichprobengrösse angenommen: 1) durchschnittlicher Wert auf dem NCCN Stress Thermometer bei Studieneinschluss ist 3.5

mit einer Standardabweichung von 2.5; 2) klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen von 1 ist klinisch relevant. Basierend auf einer Varianzanalyse, welche für Basiswerte korrigiert und mit 3 Werten für Nachbeobachtungszeit, einer Korrelation von 0.5 zwischen allen Messzeitpunkten, einer Power von 90% und einem zwei-seitigem Alpha von 0.05 berechneten wir einen Stichprobengrösse von 55 Patienten pro Gruppe. Um Studienausschlüsse in der Nachbeobachtungszeit zu berücksichtigen, legten wir die Studiengrösse auf 75 Patienten pro Gruppe (150 insgesamt) fest.

Risiken/ Belastungen/Unannehmlichkeiten:

Im Vergleich zur normalen klinischen Praxis werden die eingeschlossenen Patienten zusätzliche Beurteilungen ihres Gesundheitszustandes haben. Diese Beurteilungen sind sämtlich nicht-invasiv und die Erhebung der Information erfolgt ausschliesslich schriftlich oder telefonisch um jegliche Belastungen zu minimieren. Patienten in der Kontrollgruppe haben keine zusätzlichen Belastungen. Patienten in der Experimentalgruppe haben mindestens einen zusätzlichen Termin mit einem Palliativmediziner. Die Intervention sieht vor, dass jeder zusätzliche Termin nur auf Veranlassung des Patienten erfolgt.

Referenzen:

1. Ferris FD, von Gunten CF, Emanuel LL. Competency in end-of-life care: last hours of life. *J Palliat Med.* 2003;6:605-13.
2. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, Cummings C, Currow D, et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2009;27:3052-8.
3. Levy MH, Back A, Bazargan S, Benedetti C, Billings JA, et al. Palliative care. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4:776-818.
4. Strasser F, deWolf-Linder S, Blum D, Widmer C, Omlin AG, et al. Early palliative cancer care. *J Clin Oncol* 2011;29:abstr e 19547.
5. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol.* 2012;30:880-7.
6. Bruera E, Yennurajalingam S. Palliative care in advanced cancer patients: how and when? *Oncologist.* 2012;17:267-73.
7. Tan IB, Pang GS, Yee A, Tan SH, Tan EH, et al. Exploring the Benefits of Early Access to Palliative Care in Advanced Lung Cancer: Living Better, Living Longer, or Both? *J Clin Oncol.* 2012.
8. Temel JS, Greer JA, Admane S, Gallagher ER, Jackson VA, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol.* 2011;29:2319-26.
9. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;363:733-42.
10. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52:69-77.
11. Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ.* 2009;338:b2393.
12. Zhang B, Wright AA, Huskamp HA, Nilsson ME, Maciejewski ML, et al. Health care costs in the last week of life: associations with end-of-life conversations. *Arch Intern Med.* 2009;169:480-8.
13. Clayton JM, Natalia C, Butow PN, Simpson JM, O'Brien AM, et al. Physician endorsement alone may not enhance question-asking by advanced cancer patients during consultations about palliative care. *Support Care Cancer.* 2012;20:1457-64.
14. Dimoska A, Butow PN, Lynch J, Hovey E, Agar M, et al. Implementing patient question-prompt lists into routine cancer care. *Patient Educ Couns.* 2012;86:252-8.
15. Steinhauser KE, Alexander SC, Byock IR, George LK, Olsen MK, et al. Do preparation and life completion discussions improve functioning and quality of life in seriously ill patients? Pilot randomized control trial. *J Palliat Med.* 2008;11:1234-40.
16. Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, McNeilly M, McIntyre L, et al. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. *JAMA.* 2000;284:2476-82.
17. Walshe C, Caress A, Chew-Graham C, Todd C. Implementation and impact of the Gold Standards Framework in community palliative care: a qualitative study of three primary care trusts. *Palliat Med.* 2008;22:736-43.
18. Mahmood-Yousuf K, Munday D, King N, Dale J. Interprofessional relationships and communication in primary palliative care: impact of the Gold Standards Framework. *Br J Gen Pract.* 2008;58:256-63.
19. Baken DM, Woolley C. Validation of the Distress Thermometer, Impact Thermometer and combinations of these in screening for distress. *Psychooncology.* 2011;20:609-14.

20. Bauwens S, Baillon C, Distelmans W, Theuns P. The 'Distress Barometer': validation of method of combining the Distress Thermometer with a rated complaint scale. *Psychooncology*. 2009;18:534-42.
21. Levy MH, Back A, Benedetti C, Billings JA, Block S, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:436-73.
22. Head BA, Schapmire TJ, Keeney CE, Deck SM, Studts JL, et al. Use of the Distress Thermometer to discern clinically relevant quality of life differences in women with breast cancer. *Qual Life Res*. 2012;21:215-23.
23. Eychmuller S. [SENS is making sense - on the way to an innovative approach to structure Palliative Care problems]. *Ther Umsch*. 2012;69:87-90.
24. WHO, <http://www.who.int/cancer/palliative/en/>. Accessed at on 08.06.2012, 2012.
25. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, Peabody E, Scher HI, et al. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer*. 1998;82:1904-8.
26. Hawkes AL, Hughes KL, Hutchison SD, Chambers SK. Feasibility of brief psychological distress screening by a community-based telephone helpline for cancer patients and carers. *BMC Cancer*. 2010;10:14.
27. Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA, Bjordal K, Sperner-Unterweger B, et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. *Qual Life Res*. 1996;5:309-20.
28. Bausewein C, Fegg M, Radbruch L, Nauck F, von Mackensen S, et al. Validation and clinical application of the german version of the palliative care outcome scale. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30:51-62.
29. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall; 1991.
30. Harel O, Zhou XH. Multiple imputation: review of theory, implementation and software. *Stat Med*. 2007;26:3057-77.
31. Vonesh EF, Greene T, Schluchter MD. Shared parameter models for the joint analysis of longitudinal data and event times. *Stat Med*. 2006;25:143-63.
32. Lin H, McCulloch CE, Mayne ST. Maximum likelihood estimation in the joint analysis of time-to-event and multiple longitudinal variables. *Stat Med*. 2002;21:2369-82.
33. Faucett CL, Thomas DC. Simultaneously modelling censored survival data and repeatedly measured covariates: a Gibbs sampling approach. *Stat Med*. 1996;15:1663-85.
34. Royston P, Sauerbrei W. A new approach to modelling interactions between treatment and continuous covariates in clinical trials by using fractional polynomials. *Stat Med*. 2004;23:2509-25.
35. Seoul, KoreaWorld Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2008, World Medical Association: Seoul, Korea.
36. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). London, UK: International Conference on Harmonisation; 1996.
37. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of Research: Authorship and Contributorship. Accessed at http://www.icmje.org/ethical_1author.html on Jun 17, 2010.
38. Steinhauser KE, Barroso J. Using qualitative methods to explore key questions in palliative care. *J Palliat Med*. 2009;12:725-30.
39. Maloney C, Lyons K, Li Z, Hegel M, Ahles TA, et al. Patient perspectives on participation in the ENABLE II randomized controlled trial of a concurrent oncology palliative care intervention: Benefits and burdens. *Palliat Med*. 2013 Apr;27(4):375-83.