

## Ethikantrag

### **Retrospektive Analyse der Inzidenz und der Kosten medikamentöser Antitumorthérapie (Chemotherapie, „Small Molecules“, zielgerichtete Antikörpertherapie, Immuncheckpoint-Inhibitoren) in der letzten Lebensphase bei Patienten mit soliden Tumoren in Niederösterreich (Zeitraum 2014 – 2019): Eine explorative Studie**

Diese wissenschaftliche Arbeit soll als Masterarbeit für den „45. Universitätslehrgang „Health Care Management“ an der Donau-Universität Krems von Priv. Doz. Dr. Gudrun Kreye eingereicht werden.

Autor: Priv. Doz. Dr. Gudrun Kreye<sup>1</sup>

Co-Autoren: Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Pecherstorfer<sup>1</sup>  
Dr. Josef Singer<sup>1</sup>  
Mag. Elisabeth Zwickl-Traxler<sup>1</sup>  
Prim. Dr. Peter Errhalt<sup>2</sup>  
Mag. Sandra Gottsauner-Wolf<sup>3</sup>  
Mag. Dr. Claudia Fischer<sup>4</sup>  
**Dr. Michael Weber<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Abteilung für Innere Medizin 2, Hämatologie/Onkologie, Gastroenterologie/Hepatology, Palliativmedizin, Universitätsklinikum Krems, Mitterweg 10, 3500 Krems

<sup>2</sup>Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinikum Krems, Mitterweg 10, 3500 Krems

<sup>3</sup>Landeskliniken-Holding Niederösterreich

<sup>4</sup>Medizinische Universität Wien, Zentrum für Public Health, Abteilung für Gesundheitsökonomie, Kinderspitalgasse 15/, 1090 Wien, Österreich

<sup>5</sup> **Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, Dr.-Karl-Dorrek-Straße 30, 3500 Krems**

Korrespondenz - Email: [gudrun.kreye@kreams.lknoe.at](mailto:gudrun.kreye@kreams.lknoe.at) ; 06768581434434

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Hintergrund/Rationale</b>	<b>3</b>
<b>2. Ziel der Studie</b>	<b>7</b>
<b>3. PatientInnen</b>	<b>9</b>
<b>4. Parameter/Untersuchungsgegenstand</b>	<b>10</b>
<b>5. Methodik</b>	<b>11</b>
<b>6. Statistik</b>	<b>12</b>
<b>7. Datenschutz</b>	<b>12</b>
<b>8. Nutzen Risiko Evaluierung</b>	<b>12</b>
<b>9. Publikationsstrategie</b>	<b>12</b>
<b>10. Beteiligte Personen</b>	<b>13</b>

## 1. Hintergrund/Rationale

Das Ziel einer medikamentösen Antitumorthherapie bei einer fortgeschrittenen, metastasierten Krebserkrankung ist meistens nicht Heilung, sondern Symptomkontrolle und Verlängerung des Überlebens.

Nur wenige Antitumorthérapien sind in den letzten sechs Lebensmonaten sinnvoll oder zugelassen, vor allem dann, wenn die Anwendung mehr Schaden als Nutzen bringt(1).

In den letzten 30 Tagen vor dem Tod erhalten zwischen 20 – 50% aller Patienten mit unheilbarer Krebserkrankung noch eine Antitumorthérapie, obwohl es immer mehr Evidenz dafür gibt, dass dies in den meisten Fällen weder effizient noch sinnvoll ist(2, 3).

Vor einiger Zeit wurden von der „American Society for Clinical Oncology“ Empfehlungen abgegeben, Antitumorthérapie am Lebensende nicht nach dem Gießkannenprinzip zu verabreichen, sondern die empfohlenen Richtlinien einzuhalten(4). Diese Richtlinien empfehlen, bei Patienten mit weit fortgeschrittenen soliden Tumoren keine Antitumorthérapie mehr zu verabreichen, wenn der Performance-Status ECOG 3 -4 ist, kein Benefit vorangegangener evidenzbasierter Therapiemaßnahmen zu beobachten war, die Patienten nicht für eine klinische Studie in Frage kommen oder voraussichtlich die Aussicht auf Erfolg als sehr gering einzustufen ist(4). Viele Studien konnten bereits in der Vergangenheit zeigen, dass Patienten, auf die die oben genannten Kriterien zutreffen, nicht von einer Antitumorthérapie profitieren(4, 5). Ausnahmen stellen Patienten dar, die zum Beispiel spezielle Krankheitscharakteristika aufweisen (z.B. gewisse Mutationen), welche ein besonderes Ansprechen auf Therapiemaßnahmen vermuten lassen. Auf jeden Fall sollten bei Patienten mit fortgeschrittener metastasierter Krebserkrankung supportive und palliative Maßnahmen implementiert werden(4).

Auch von der europäischen Gesellschaft medizinischer Onkologen gibt es Empfehlungen, Antitumorthérapie in der letzten Lebensphase nicht mehr zu applizieren und Patienten auch rechtzeitig palliative Betreuungsmaßnahmen zukommen zu lassen(6).

Bereits in den frühen 80ern gab es Empfehlungen, Patienten mit schlechtem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -Performancestatus (ab ECOG 3, siehe Tabelle 1: WHO-ECOG-Performancestatus(7)) keine Chemotherapie zu geben. Ein schlechter Performancestatus spricht in den meisten Fällen für schlechteres Ansprechen, kürzeres Überleben und vermehrte Toxizität durch Chemotherapie(8, 9).

Wenig bis kaum Daten gibt es über die optimale Therapiedauer von neuen onkologischen Therapieformen, i.e. „Small Molecules“, zielgerichtete Antikörpertherapien oder die Gruppe der Immuncheckpointinhibitoren(10). Infolge der jüngsten Fortschritte mit Immuncheckpointinhibitoren erhalten nun viele Patienten, die keine Kandidaten mehr für eine traditionelle Chemotherapie sind, eine Behandlung mit diesen neuen Therapien, durchwegs auch ältere Patienten mit schlechtem Performancestatus, auch kurz vor dem Lebensende(10). In einer rezenten, durchaus kritischen Publikation wurde dieses Vorgehen auch als „Verzweiflungsonkologie“ bezeichnet(11). Eine Studie von Glisch et al. untersuchte retrospektiv den Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren am Lebensende und kam zu dem Schluss, dass diese Medikamente bei schlechtem Performancestatus eingesetzt wurden und daher wenig Benefit aufwiesen(12).

**Tabelle 1: Karnofsky-Performance-Status/WHO-ECOG-Performancestatus (Karnofsky, ECOG Literatur):**

Karnofsky-Index	ECOG-Index	Beschreibung
100 %	0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90 %		Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80 %	1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70 %		Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60 %	2	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50 %		Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40 %	3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30 %		Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20 %	4	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10 %		Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0 %	5	Tod.

Es gibt auch wenig Evidenz für Behandlungserfolge bei Patienten mit schlechtem Performancestatus, da sehr viele Studien, die neue Medikamente überprüfen, diese meist nur an Patienten mit gutem Allgemeinzustand testen(4).

Bei einigen Tumorentitäten wurde bereits die Sinnhaftigkeit von Therapien, die über eine Drittlinie hinausgehen, in Frage gestellt.

Für Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IV konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Patienten mit schlechtem Performancestatus weniger Benefit haben als Patienten, denen es besser geht(13). Eine Studie konnte zwar zeigen, dass auch Patienten mit schlechtem Performancestatus (ECOG 3 – 4) von einer Chemotherapie profitierten, jedoch in einem geringen Ausmaß(14). Das mediane Gesamtüberleben war mit Erstlinientherapie 10.8 Monate versus 5.8 Monate ohne Chemotherapie. Patienten mit schlechtem Performancestatus hatten mit Erstlinienchemotherapie ein Gesamtüberleben von 4.8 Monaten versus 2.4 Monate ohne Chemotherapie(14). Somit kann man sich in etwa die Chancen einer Viertlinientherapie bei Patienten mit schlechtem Performancestatus ausrechnen. Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zeigt sich in der Drittlinientherapie ein Therapieansprechen von 2% und in der Viertlinie von 0%(15).

Es gibt zwar einige Studien bei Patienten mit schlechtem Performancestatus, die neue Medikamente versus „Best Supportive Care“ vergleichen, aber kaum Studien, die Chemotherapie versus Chemotherapie mit „Best Supportive Care“ evaluieren(4). Zudem gibt es kaum Studien, die sich auf neue Antitumorthérapien beziehen(16).

Wöchentliche Gabe von Docetaxel, Gemcitabine oder Vinorelbine führte zwar bei 63 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und ECOG 3 zu einer 19%-Responserate, das Gesamtüberleben betrug jedoch auch hier nur etwa die Hälfte im Vergleich zu Patienten mit ECOG 1-2 (1.8 versus 3.4 Monate medianes Gesamtüberleben) (13).

Für andere solide Tumorentitäten gibt es kaum Daten zum Einsatz von Chemotherapie bei Patienten mit schlechtem Performancestatus(15).

Bei den meisten Patienten mit soliden metastasierten Tumoren ist nach erfolgloser Drittlinientherapie die Chance auf Behandlungserfolg sehr gering, die Wahrscheinlichkeit von Toxizität dafür umso höher. Daher empfehlen die ASCO-Guidelines keine weitere Antitumorthherapie nach erfolgloser Drittlinie(4).

Die derzeitige Datenlage beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom spricht nicht dafür, bei Versagen des zuvor verwendeten Regimes und dem Neuauftreten von Metastasen eine Folgetherapie anzuschließen(17).

Beim metastasierten Mammakarzinom konnte gezeigt werden, dass für Eribulin in der Viertlinie ein Benefit besteht, allerdings waren in dieser Studie Patientinnen mit schlechtem Performancestatus exkludiert(18).

Obwohl recht wenig Evidenz für Viert-, Fünft-, Sechstlinientherapien und so weiter besteht, werden diese nicht selten verabreicht. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass 26% aller Patienten, die in einer onkologischen Praxis behandelt wurden, eine Viertlinientherapie erhielten(19), hiervon 20% in den letzten zwei Lebenswochen. In einem deutschen Zentrum erhielten 10% aller Patienten eine Viertlinientherapie(20). An einer großen universitären Einrichtung in Michigan erhielten sogar 50% aller Patienten mit soliden Tumoren eine Chemotherapie in ihren letzten zwei Lebenswochen(21).

Es stellt sich die Frage, was die Motivation für die Verabreichung von Antitumorthherapie bis zum Schluss ist. Sind es finanzielle Beweggründe? Oder aber viel mehr vielleicht der Wunsch der Onkologen, ihren Patienten, zu denen sie monatelang, ja oft Jahre, eine Beziehung aufgebaut haben, das Leben zu verlängern oder die Lebensqualität zu verbessern?(3) Die Ohnmacht der behandelnden Ärzte, den Patienten und sich selber einzugestehen, dass eine weitere Antitumorthherapie für die Patienten meist keinen Benefit mehr erbringt?

Wiederum beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom konnte gezeigt werden, dass Patienten, die in den letzten zwei Lebenswochen eine Chemotherapie erhielten, nicht länger lebten als Patienten, bei denen die palliative Chemotherapie schon früher beendet wurde(22). Eine weitere Studie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom fand sogar ein besseres Gesamtüberleben für jene Patienten, die in den letzten zwei Lebensmonaten weniger Chemotherapie erhalten hatten(23).

Zwei Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und metastasiertem Kolonkarzinom konnten beobachten, daß weniger Verabreichung von Viertlinienchemotherapie nicht zu kürzerem Gesamtüberleben führte, jedoch ein erhebliches Ausmaß an Kosten gespart werden konnte(24, 25).

Obwohl es wie bereits oben erwähnt kaum Studien bei Patienten mit metastasierter Krebserkrankung und herabgesetztem Performancestatus gibt, sprechen sich die

Expertenpanels bei Kolon(26)-, Lungen(27, 28)- und Mammakarzinom(29) gegen eine Antitumorthherapie bei schlechtem Allgemeinzustand aus.

Besonders unterstützt wird von der „American Society for Clinical Oncology“ die Integration palliativmedizinischer Maßnahmen in die Betreuungskonzepte von Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung(30). Wichtig ist hier auch die genaue Definierung von Vorteilen einer weiteren Antitumorthherapie im Vergleich zu nicht-chemotherapie-basierten palliativmedizinischer Behandlung(31).

Die oben angeführten ASCO-Richtlinien sprechen dezidiert von „Cancer-Directed Therapies“, also von Antitumorthherapie, und beziehen sich mit diesem Begriff nicht nur auf Chemotherapie(4). Die Empfehlungen leiten sich jedoch fast ausschließlich von Chemotherapiestudien ab. Es gibt jedoch kaum Studien, die untersucht haben, wann es sinnvoll ist, eine Therapie mit den neuen, sogenannten zielgerichteten Medikamenten, seien es nun Antikörper oder orale Präparate wie zum Beispiel die Tyrosinkinaseinhibitoren aufgrund der oben genannten Kriterien abubrechen. Gerade mit den neuen oralen Therapien wird im Vergleich zu intravenöser Chemotherapie oft rascher begonnen und später abgesetzt. Ein systematischer Literaturreview hat insgesamt 49 Studien in Bezug auf Antitumorthherapie am Lebensende evaluiert(32). Keine der Studien gab Kriterien für Beendigung einer oralen Antitumorthherapie an. Meistens wurde die Therapie abgesetzt, wenn intolerable Nebenwirkungen auftraten. Aber auch die persönlichen Erfahrungswerte der behandelnden Ärzte mit den jeweiligen Präparaten beeinflussten die Fortführung der Therapie. In einigen Studien wurde die Entscheidung des Therapieabbruchs von den Patienten getroffen. In anderen Studien wurde die Entscheidung der Fortführung der Therapie von den Ärzten getroffen, orientierend am Therapieerfolg.

Dieser Literaturreview konnte zeigen, dass der Bedarf für genaue Richtlinien für Beendigung einer Antitumorthherapie absolut gegeben ist und dass für die neue Generation an Medikamenten, wie zum Beispiel die TKIs noch überhaupt keine ausreichenden Studien diesbezüglich vorliegen. Gerade für die neuen Therapiemaßnahmen, vor allem die oralen Antitumorthérapien sind Studien zur Ermittlung von Kriterien der Therapiedauer absolut notwendig(32).

Nicht immer führt die längere Verabreichung einer palliativen Chemotherapie zu verlängertem Überleben, sie kann nicht selten sogar eher schaden als nützen. Greer et al. konnten in einer Studie zeigen, dass Patienten mit metastasiertem Lungenkrebs davon profitierten, wenn zusätzlich zur Chemotherapie gleich zu Beginn palliative Maßnahmen eingeschaltet wurden(23). Die Patienten, die auch palliativ betreut wurden, erhielten im Vergleich zur Gruppe der Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten, in den letzten Lebenswochen deutlich weniger Chemotherapie. Durchschnittlich beendeten die palliativ betreuten Patienten die Chemotherapie zwei Monate früher, wiesen aber dennoch ein verlängertes medianes Gesamtüberleben auf(23). Ähnliches konnte in der Studie von Temel et al. beobachtet werden. Auch hier lebten Patienten mit gleichzeitig palliativer Betreuung deutlich länger(33).

Eine 2014 publizierte Studie aus den USA konnte zeigen, dass Patienten mit metastasierter Krebserkrankung und schlechtem Allgemeinzustand, die in den letzten Lebensmonaten noch eine Chemotherapie erhalten, am Lebensende viel häufiger intensivmedizinischen Maßnahmen (Beatmung, Reanimation oder beides) unterzogen werden als Patienten, die

keine Chemotherapie mehr erhalten(34) . Zudem wurden die Chemotherapie-Patienten erst sehr spät in ein Hospiz transferiert oder starben seltener zu Hause. Sowohl die intensivmedizinischen Maßnahmen als auch die späte Transferierung ins Hospiz sind mit einer schlechteren Lebensqualität am Lebensende assoziiert(35).

Es bestand jedoch kein Unterschied im Hinblick auf das Gesamtüberleben in den zwei Patientengruppen. Man kann hieraus nicht generell schließen, dass eine Chemotherapie bei schwer kranken Patienten in fortgeschrittenen Stadien aussichtslos ist, sollte jedoch immer im Auge behalten, dass eine rein palliative Symptomkontrolle im Sinne von „Best Supportive Care“ für sehr viele Patienten eine gute Option darstellt.

Sehr viele Patienten haben trotz ausführlicher Aufklärungsgespräche unrealistische Erwartungen in Hinblick auf ihre Prognose und ihre Überlebenschancen(36). Es ist für die betreuenden Ärzte oft sehr schwer, den Patienten realistisch ihre Situation zu schildern, ohne ihnen die Hoffnung zu nehmen(37). Eine gute Kommunikationsbasis und viele Gespräche sind daher sehr wichtig, um den Patienten zu helfen, ihre Situation gut einzuschätzen. Wichtig ist es, bei Patienten mit metastasierter Krebserkrankung offen über die Heilungschancen (fast immer Null) zu sprechen und sie ausreichend über Antitumorthherapie, deren Wirkungen und Nebenwirkungen zu informieren. Bereits zum Beginn einer metastasierten Krebserkrankung sollten die Patienten auch Zugang zu palliativmedizinischer Betreuung erhalten. Diese Gespräche bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind zwar einerseits für die Patienten sehr belastend, helfen aber, zu den behandelnden Ärzten (Onkologen und Palliativmedizinern) eine bessere Vertrauensbasis zu bilden und erleichtern meistens später den Übergang von aktiver Antitumorthherapie zu rein palliativen und supportiven Maßnahmen.

## 2. Ziel der Studie

Anhand der Datenbank „Onkologisches Informationssystem“ (OIS) wollen wir die Patienten, die wegen einer soliden Krebserkrankung in Niederösterreich behandelt wurden und zwischen dem 1. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2019 verstorben sind identifizieren.

Folgende Informationen sollen erhoben werden:

1. Wie viele Patienten haben in den letzten zwei Lebenswochen noch eine Antitumorthherapie erhalten?
2. Charakteristika dieser Patienten? (Massa et al)
3. Wie viele Patienten haben in den letzten 30 bzw. 90 Tagen vor dem Tod eine Antitumorthherapie erhalten?
4. Welche Antitumorthapien haben die Patienten in den letzten zwei Lebenswochen erhalten? Gibt es Unterschiede zwischen Chemotherapie, „Small Molecules-Therapie“, zielgerichteter Antikörpertherapie und Immuncheckpointinhibitor-Therapie?
5. Wie hoch ist der Zusammenhang zwischen dem Karnofsky-Performance-Status und der Verabreichung von Therapie in den letzten zwei Lebenswochen?
6. Wie sind die durchschnittlichen Kosten der Antitumorthherapie in den letzten zwei Lebenswochen?

## *Datenbank*

Wir werden die Datenbank „Onkologisches Informationssystem“ (OIS) verwenden, die lokale Gesundheitsdaten von Krebspatienten in Niederösterreich enthält. Die OIS-Datenbank enthält Informationen zu allen Antitumorthérapien, die die Patienten erhalten.

Die Patienten, die wegen der Primärdiagnose einer soliden Krebserkrankung in Niederösterreich behandelt wurden und zwischen dem 1. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2019 starben, werden wir durch Verknüpfung der OIS-Daten mit den aus der Statistik Austria abgeleiteten Sterbedaten identifizieren. Persönliche Identifikationsnummern in der OIS-Datenbank werden **pseudonymisiert**, bevor sie analysiert werden. Die Diagnosen werden gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten - 10. Revision (ICD-10) codiert.

### *1) Zeiträume für die Verabreichung von Antitumorthérapie*

Zur Evaluation des Zeitpunktes der Verabreichung der Antitumorthérapie werden wir uns an Vorarbeiten von Earl et al.(38) sowie Glisch et al.(10) wie folgt orientieren und folgende Parameter analysieren:

- a) Anteil der Patienten die eine Antitumorthérapie in den letzten 30 Lebenstagen erhalten. Geschätzte Referenzschwelle als Standard ist < 10% (38) bzw. < 2% (10)
- b) Anteil der Patienten die eine Antitumorthérapie in den letzten 14 Lebenstagen erhalten. Geschätzte Referenzschwelle als Standard ist < 10% (38) bzw. < 2% (10)
- c) Anteil der Patienten die eine Antitumorthérapie in den letzten 90 Lebenstagen erhalten. Geschätzte Referenzschwelle als Standard ist < 10% (38) bzw. < 2% (10)

### *2) Kosten für die medizinische Versorgung mit Antitumorthérapeutika pro Patienten*

Es ist geplant, die Kosten für die ermittelten Patienten für 14 Tage vor dem Tod zu extrahieren. Wir werden die durchschnittliche Anzahl stationärer und ambulanter Tage sowie die Behandlungskosten pro Patient nach Krebserkrankung und Aufenthaltsort (stationär vs. ambulant) berechnen.

## **Forschungsfragen:**

- 1) Evaluation der Prävalenz von Antitumorthérapie für Patienten mit soliden Tumoren in Niederösterreich
  - In den letzten 14 Tagen vor dem Tod
  - In den letzten 30 Tagen vor dem Tod
  - In den letzten 90 Tagen vor dem Tod (Glisch et al)
  - In Relation zum Karnofsky-Index
  - Im internationalen Vergleich



- 2) Evaluation der Kosten der Antitumorthherapie für Patienten mit soliden Tumoren
  - In den letzten 14 Tagen vor dem Tod
  - In den letzten 30 Tagen vor dem Tod
  - In den letzten 90 Tagen vor dem Tod(10)
  - Jeweils für Chemotherapie, „Small Molecules“, zielgerichtete Antikörpertherapie, Immuncheckpointinhibitor-Therapie.
  
- 3) Evaluation der Präsenz von palliativmedizinischen Diensten
  - In den letzten 14 Tagen vor dem Tod
  - In den letzten 30 Tagen vor dem Tod
  - In den letzten 90 Tagen vor dem Tod

### 3. PatientInnen

Alle erwachsenen Patientinnen und Patienten, die wegen einer soliden Krebserkrankung in Niederösterreich behandelt wurden und zwischen dem 1. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2019 verstorben sind und mit dem onkologischen Informationssystem erfasst wurden.

#### 4. Parameter/Untersuchungsgegenstand

Im folgenden Abschnitt sind die Daten, welche in die Auswertung einfließen, angeführt:

##### 1. Demographische Daten

- a. Alter zum Todeszeitpunkt (metrische Variable, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Quartile)
- b. Geschlecht (nominal)
- c. Ethnische Zugehörigkeit (nominal)
- d. Status (verheiratet, geschieden, verwitwet, Single) (nominal)

##### 2. Krankheitsparameter

- a. Histologie (nominal)
- b. Tumorentität (nominal)
- c. Stadium (nominal)
- d. Karnofsky-Performance-Status (metrisch)
- e. Komorbiditäten (ja oder nein: nominale Daten)

##### 3. Therapie

- a. Supportive Therapie (nominal, ja nein)
- b. Antitumorspezifische Therapie (unterteilt in Medikamentenklassen, nominal)
  - i. Chemotherapie (Arten, nominal)
  - ii. „Small molecules“: „kleine Moleküle“ (nominal)
  - iii. Zielgerichtete Antikörpertherapie (nominal)
  - iv. Immuncheckpointinhibitoren (nominal)
- c. Anzahl der Therapielinien (metrisch, aber mit Median beschrieben)
- d. Palliativmedizinische Dienste (ja/nein, nominal)
  - i. In den letzten 14 Tagen vor dem Tod
  - ii. In den letzten 30 Tagen vor dem Tod
  - iii. In den letzten 90 Tagen vor dem Tod

##### 4. Start der Therapie in Tagen vor dem Tod (metrische Daten)

- a. Innerhalb der letzten 14 Tage vor dem Tod
- b. Innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Tod
- c. Innerhalb der letzten 90 Tage vor dem Tod
- d. Länger als 90 Tage vor dem Tod
- e. Gar keine Therapie vor dem Tod
- f. Wie viele Tage vor dem Tod erfolgte die letzte Therapie

##### 5. Ende der Therapie in Tagen vor dem Tod (metrische Daten)

##### 6. Kosten (metrische Variable)

## 5. Methodik

Datenerhebung unter Verwendung der Daten im Onkologischen Informationssystem.

Patientinnen und Patienten mit solider Krebserkrankung, welche zwischen 1.1.2014 und 31.1.2019 an den Landeskliniken der Holding in Niederösterreich behandelt wurden, nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zum **Stichtag XXXX** (Vorliegen des Ethikvotums).

## 6. Statistik

### Allgemeines

Die erwartete Patientenzahl liegt bei zirka 1000 behandelten Patienten (Zeitraum 2014 – 2019). Ziel ist, alle Patientinnen und Patienten, welche im oben erwähnten Zeitraum behandelt wurden zu erfassen. Zur Beschreibung der Daten wird eine deskriptive Statistik verwendet.

Für nominale Daten werden zur Deskription absolute Häufigkeiten, Prozentsätze und 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Für metrische Daten werden entweder Mittelwert und Standardabweichungen oder Median und Quartile berechnet (je nachdem, ob von Normalverteilung der Daten ausgegangen werden kann oder nicht).

Alle nominalen Variablen werden wir mit Häufigkeiten und Prozent angeben (alle nominalen Variablen angeben).

### Kosten

Die mittleren Antitumor-Therapie -Kosten wurden definiert als der Durchschnitt der Antitumortherapiekosten pro Patienten bei Patienten mit Antitumortherapie, die mit Antitumortherapie behandelt wurden. Der Mittelwert, Median und die Standardabweichung (SD) werden für alle kontinuierlichen Variablen berechnet. Alle Analysen werden mit IBM-SPSS Statistik Version 24® durchgeführt werden.

## 7. Datenschutz

Am Universitätsklinikum Krems und über die HOLDING (Sandra Gottsauner-Wolf) werden über das OIS die Patientendaten im Zugangsbeschränkten EDV-System erfasst. Zugriffe zu den Patientendaten werden via Zugriffsberechtigungen (personalisiert) jederzeit erfasst. Die für die Studie relevanten Patientendaten werden **pseudonymisiert** innerhalb des EDV-Systems des Universitätsklinikums Krems kompiliert und ausgewertet. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten. Die an der Studie teilnehmenden Patienten erhalten eine laufende Nummer (001 – 02---). Die Auswertung der Studienbezogenen Daten erfolgt nur über diese **Pseudonymisierungsnummer**.

## 8. Nutzen Risiko Evaluierung

Die eingeschlossenen Patienten haben keinen direkten Nutzen von der Datenerhebung. Da es sich um eine retrospektive Datenerhebung handelt, ist allerdings auch kein Risiko zu erwarten. Das einzige Risiko, das Bekanntwerden von sensiblen Patientendaten, wird durch die Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkungen minimiert. Die Ergebnisse können zu einem besseren Verständnis des Krankheitsbildes beitragen.

## 9. Publikationsstrategie

Am Universitätsklinikum Krems ist Frau Priv. Doz. Dr. Gudrun Kreye für die Korrektheit, sowie **pseudo**onymisierte Auswertung der Patienten Daten verantwortlich. Gemäß den internationalen Publikationsrichtlinien analysieren und interpretieren der PI und SI in Zusammenarbeit mit den

Koordinatoren die erhobenen Daten für etwaige Publikationen. Alle Entscheidungen zur Publikation sind im Konsens zu treffen.

#### 10. Beteiligte Personen

- Priv. Doz. Dr. Gudrun Kreye: Verfasserin der Masterarbeit
- Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Pecherstorfer: wissenschaftlicher Beirat
- Dr. Josef Singer: wissenschaftlicher Mitarbeiter
- Mag. Elisabeth Zwickl-Traxler: Koordinatorin
- Prim. Dr. Peter Errhalt: wissenschaftlicher Beirat
- Mag. Sandra Gottsauner-Wolf: Verantwortliche für das Onkologische Informationssystem, Koordinatorin
- **Dr. Michael Weber: Statistik**
- Mag. Dr. Claudia Fischer: Ansprechperson für gesundheitsökonomische Aspekte

## Literatur

1. Gyawali B, Niraula S. Cancer treatment in the last 6 months of life: when inaction can outperform action. *Ecancermedicalsecience*. 2018;12:826.
2. Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, Gazelle G, Saynina O, Ash AS. Chemotherapy use among Medicare beneficiaries at the end of life. *Annals of Internal Medicine*. 2003;138(8):639-43.
3. Braga S. *Why do our patients get chemotherapy until the end of life?* : Oxford University Press; 2011.
4. Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1715-24.
5. Caires-Lima R, Cayres K, Protasio B, Caires I, Andrade J, Rocha L, et al. Palliative chemotherapy outcomes in patients with ECOG-PS higher than 1. *Ecancermedicalsecience*. 2018;12:831.
6. Cherny NI. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii143-52.
7. Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer*. 1990;65(8):1864-6.
8. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1980;65(1):25-32.
9. Pater JL, Loeb M. Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung. A multivariate analysis. *Cancer*. 1982;50(2):326-31.
10. Glisch C, Hagiwara Y, Gilbertson-White S, Gao Y, Lyckholm L. Immune Checkpoint Inhibitor Use Near the End of Life Is Associated With Poor Performance Status, Lower Hospice Enrollment, and Dying in the Hospital. *The American journal of hospice & palliative care*. 2019:1049909119862785.
11. Kolata G. Desperation oncology': when patients are dying, some cancer doctors turn to immunotherapy. *The New York Times* The New York Times. 2018.
12. Glisch C, Saeidzadeh S, Snyders T, Gilbertson-White S, Hagiwara Y, Lyckholm L. Immune Checkpoint Inhibitor Use Near the End of Life: A Single-Center Retrospective Study. *Journal of palliative medicine*. 2019.
13. Leong SS, Toh CK, Lim WT, Lin X, Tan SB, Poon D, et al. A randomized phase II trial of single-agent gemcitabine, vinorelbine, or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer who have poor performance status and/or are elderly. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(3):230-6.
14. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE. Survival among non-small cell lung cancer patients with poor performance status after first line chemotherapy. *Lung Cancer*. 2012;77(3):545-9.

15. Massarelli E, Andre F, Liu D, Lee J, Wolf M, Fandi A, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung cancer*. 2003;39(1):55-61.
16. Massa I, Nanni O, Foca F, Maltoni M, Derni S, Gentili N, et al. Chemotherapy and palliative care near end-of life: examining the appropriateness at a cancer institute for colorectal cancer patients. *BMC palliative care*. 2018;17(1):86.
17. Zietemann V, Duell T. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;73(1):70-7.
18. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet*. 2011;377(9769):914-23.
19. Murillo JR, Koeller J. Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. *The oncologist*. 2006;11(10):1095-9.
20. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;68(2):273-7.
21. Nappa U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(11):2375-80.
22. Saito AM, Landrum MB, Neville BA, Ayanian JZ, Earle CC. The effect on survival of continuing chemotherapy to near death. *BMC palliative care*. 2011;10(1):14.
23. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Muzikansky A, Lennes IT, Heist RS, et al. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):394-400.
24. Neubauer MA, Hoverman JR, Kolodziej M, Reisman L, Gruschkus SK, Hoang S, et al. Cost effectiveness of evidence-based treatment guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer in the community setting. *Journal of oncology practice*. 2010;6(1):12-8.
25. Hoverman JR, Cartwright TH, Patt DA, Espirito JL, Clayton MP, Garey JS, et al. Pathways, outcomes, and costs in colon cancer: retrospective evaluations in two distinct databases. *Journal of oncology practice*. 2011;7(3S):52s-9s.
26. Engstrom PF, Benson AB, Chen YJ, Choti MA, Dilawari RA, Enke CA, et al. Colon cancer clinical practice guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2005;3(4):468-91.
27. Azzoli CG, Temin S, Giaccone G. 2011 focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *Journal of oncology practice*. 2011;8(1):63-6.
28. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney RT, et al. Non-small cell lung cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2010;8(7):740-801.

29. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. Invasive breast cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN. 2011;9(2):136-222.
30. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112.
31. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, DeBono DJ, Berry SR, Wollins DS, et al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):755-60.
32. Clarke G, Johnston S, Corrie P, Kuhn I, Barclay S. Difficult decision-making at the end of life: stopping oral palliative anticancer treatment. A systematic literature review and narrative synthesis. *BMJ supportive & palliative care*. 2014;4(Suppl 1):A27-A8.
33. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):733-42.
34. Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g1219.
35. Wright AA, Zhang B, Ray A, Mack JW, Trice E, Balboni T, et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *Jama*. 2008;300(14):1665-73.
36. Donovan RJ, Carter OB, Byrne MJ. People's perceptions of cancer survivability: implications for oncologists. *The Lancet Oncology*. 2006;7(8):668-75.
37. Smith TJ, Dow LA, Virago E, Khatcheressian J, Lyckholm LJ, Matsuyama R. Giving honest information to patients with advanced cancer maintains hope. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2010;24(6):521-5.
38. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Souza JM, Weeks JC, Block SD, et al. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *International Journal for Quality in Health Care*. 2005;17(6):505-9.