

# Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

<b>Konsortialführung:</b>	Prof. Dr. med. Christiane Bieber, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Heidelberg
<b>Förderkennzeichen:</b>	01VSF18047
<b>Akronym:</b>	PEF-Immun
<b>Projekttitel:</b>	Partizipative Entscheidungsfindung zur Immuntherapie in der Onkologie – prospektive, randomisiert kontrollierte Studie
<b>Autoren:</b>	Christiane Bieber, Jessica Hassel, Friedegund Meier, Pia Grabbe
<b>Förderzeitraum:</b>	1. Januar 2019 – 31. Dezember 2022

## Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	2
II.	Abbildungsverzeichnis.....	3
III.	Tabellenverzeichnis.....	3
1.	Zusammenfassung.....	4
2.	Beteiligte Projektpartner.....	4
3.	Projektziele.....	5
4.	Projektdurchführung.....	7
5.	Methodik.....	8
6.	Projektergebnisse.....	13
7.	Diskussion der Projektergebnisse.....	18
8.	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung.....	20
9.	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen.....	21
10.	Literaturverzeichnis.....	21
11.	Anhang.....	23
12.	Anlagen.....	23

**I. Abkürzungsverzeichnis**

B	Nicht standardisierter Regressionskoeffizient
beta	Standardisierter Regressionskoeffizient
CC	Complete-Case Analyse
CG	Kontrollgruppe
CPS	Control Preferences Scale (dt. = Mitbestimmungspräferenzen)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ C30	EORTC Core Quality of Life Questionnaire
F	F-Testwert im Rahmen von Regressionsanalysen
H	Hypothese
IPDAS	International Patient Decision Aid Standards
IG	Interventionsgruppe
IMBI	Institut für medizinische Biometrie
IT	Immuntherapie
ITT	intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
M	Mittelwert
Max	Maximaler Wert
Min	Minimaler Wert
MM	Metastasiertes Melanom
n	Stichprobenumfang Substichprobe
N	Stichprobenumfang Gesamtstichprobe
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
NVKH	Nationale Versorgungskonferenz Hautkrebs
OR	Odds Ratio
PEF	Partizipative Entscheidungsfindung
PP	Per-Protocol
PtDA	Patient Decision Aid (dt. = Entscheidungshilfe)
R <sup>2</sup>	Multipler Determinationskoeffizient
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SDM	Shared Decision-Making (dt.= Partizipative Entscheidungsfindung)
SwD	Satisfaction with Decision (dt. = Entscheidungszufriedenheit)
T	Therapie

---

TAU	treatment-as-usual
UCC	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
UKHD	Universitätsklinikum Heidelberg
$\chi^2$	Chi2-Testwert (logistische Regression)

---

## II. Abbildungsverzeichnis

1	Studienablauf	9
2	Differenz zwischen subjektiver Einschätzung und objektiver Ansprechrate der Mono- und Kombinationstherapie in den beiden Gruppen	15
3	Differenz zwischen subjektiver Einschätzung und objektivem Nebenwirkungsrisiko der Mono- und Kombinationstherapie in den beiden Gruppen	16

## III. Tabellenverzeichnis

1	Projektbeteiligte	5
2	Messverfahren und Messzeitpunkte	11
3	Stichprobenbeschreibung	13
4	Dropout Gründe	14
5	Multiple Regression Genauigkeit Risiko- und Nutzeinschätzung	15
6	Behandlungsentscheidung	16
7	Logistische Regression zur Vorhersage der Behandlungsentscheidung	17
8	Zusammenhang zwischen Behandlungsempfehlung der Ärzt*innen und Behandlungsentscheidung	17
9	Fragebogen zur Benutzerfreundlichkeit und Akzeptanz der PtDA	18

## 1. Zusammenfassung

### 1.1. Hintergrund

Durch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren konnten die mittleren Überlebenszeiten von Patient\*innen mit metastasiertem Melanom (MM) deutlich erhöht werden. Die zugelassenen Substanzen unterscheiden sich dabei hinsichtlich Ihrer Ansprechraten (45-60%), Wirksamkeit und Verträglichkeit. Das Risiko für schwere autoimmune Nebenwirkungen (15-50%) wird von Patient\*innen oft unterschätzt. Patient\*innen und ihre Behandler\*innen sind mit einer präferenzsensitiven, schwerwiegenden Entscheidung konfrontiert. Durch eine web-basierte, medizinische Entscheidungshilfe (Patient Decision Aid - PtDA) soll der Entscheidungsfindungsprozess unterstützt werden.

### 1.2. Methodik

Im 1. Projektabschnitt erfolgte die Entwicklung einer PtDA zu Firstline Behandlungsoptionen beim MM gemäß international anerkannter Qualitätsstandards. Im 2. Projektabschnitt erfolgte die Implementierung und Evaluation der PtDA an den beiden Nationalen Centren für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und Dresden im Rahmen einer bizenrischen, prospektiven, randomisiert kontrollierten Studie. Dabei wurde der Einsatz der PtDA (Interventionsgruppe, IG) gegen treatment-as-usual (TAU, Kontrollgruppe, CG) untersucht. Erhebungen fanden vor der Intervention (T0), nach Zugang zur PtDA und dem Gespräch mit dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin (T1) und drei Monate nach der Intervention (T2) statt. Ärztliche Beratungsgespräche wurden audioaufgezeichnet und transkribiert. Primärer Endpunkt war die Informiertheit der Entscheidung (zu T1). Sekundäre Endpunkte waren die realistische Nutzen-Risikobewertung (zu T1), partizipative Entscheidungsfindung im Arztgespräch (T1) und Entscheidungszufriedenheit (T2). Explorativ wurde untersucht, ob eine höhere Informiertheit mit der Wahl einer bestimmten Behandlungsoption (zu T1) einher geht.

### 1.3. Ergebnisse

Von 02/2020 bis 8/2022 wurden 128 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen, 120 Datensätze konnten ausgewertet werden (60% männlich, 65 J. Durchschnittsalter). Zur Baseline (T0) war das Wissen der Patient\*innen um die Behandlungsoptionen gering. In der IG wurde eine signifikant höhere Informiertheit über Behandlungsoptionen erreicht (T1), die Risikobewertung fiel nicht realistischer aus (T1). Unterschiede bezüglich partizipativer Entscheidungsfindung (T1) und Entscheidungszufriedenheit (T2) wurden nicht gefunden. Patient\*innen der IG bewerteten die PtDA als sehr hilfreich. Eine höhere Informiertheit war nicht mit der Wahl einer bestimmten Behandlungsoption assoziiert.

### 1.4. Diskussion

Die PtDA führte bei Patient\*innen mit MM zu besserer Informiertheit nach dem, entscheidungsrelevanten Gespräch mit ihren Behandler\*innen. Der fehlende Effekt auf die partizipative Entscheidungsfindung deutet darauf hin, dass PtDAs alleine nicht die volle Wirkung entfalten und durch ein begleitendes Ärzt\*innentraining in Shared Decision-Making (SDM) ergänzt werden sollten. Ein Konzept zur Übernahme der entwickelten PtDA in die Standardversorgung wurde entwickelt.

## 2. Beteiligte Projektpartner

Die Projektdurchführung erfolgte unter Leitung von Frau Prof. Dr. med. Christiane Bieber (Principal Investigator) und im Verlauf waren verschiedene Partner\*innen eingebunden, die in der nachfolgenden Tabelle 1 mit Kontaktdaten und Aufgabenfeldern aufgelistet sind.

**Tabelle 1** Projektbeteiligte

<b>Name</b>	<b>Institution</b>	<b>Telefon, Fax, E-Mail</b>	<b>Verantwortlichkeit / Rolle</b>
<b>Christiane Bieber,</b> Prof. Dr. med.	Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik, Zentrum für Psychosoziale Medizin	Tel: 06221/56-38657 Fax: 06221/56-5330 e-mail: <a href="mailto:Christiane.Bieber@med.uni-heidelberg.de">Christiane.Bieber@med.uni-heidelberg.de</a>	Gesamtprojektleitung/ Konsortialführung (Fachexpertin Psychoonkologie und PEF, Entwicklung der PtDA, Rekrutierung)
<b>Jessica Hassel,</b> Prof. Dr. med.	Universitätsklinikum Heidelberg, Hautklinik, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen – NCT	Tel.: 06221/56-38503 Fax.: 06221/56-4798 e-mail: <a href="mailto:Jessica.Hassel@med.uni-heidelberg.de">Jessica.Hassel@med.uni-heidelberg.de</a>	Mittragstellerin (Fachexpertin Dermatoonkologie, PtDA-Entwicklung, Rekrutierung, Durchführung der Beratungsgespräche)
<b>Imad Maatouk,</b> Prof. Dr. med.	Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik, Zentrum für Psychosoziale Medizin	Tel: 06221/56-37585 Fax: 06221/56-5988 e-mail: <a href="mailto:Imad.Maatouk@med.uni-heidelberg.de">Imad.Maatouk@med.uni-heidelberg.de</a>	Mittragsteller (Fachexperte Psychoonkologie, Entwicklung der PtDA)
<b>Beate Wild</b> Prof. Dr. sc. hum. Dipl. Psych. Dipl. Math.	Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik, Zentrum für Psychosoziale Medizin	Tel: 06221 / 56-8663 Fax: 06221/56-5988 e-mail: <a href="mailto:Beate.Wild@med.uni-heidelberg.de">Beate.Wild@med.uni-heidelberg.de</a>	Biometrie, Mittragstellerin (Zuständigkeit Daten und Methoden)
<b>Friedegund Meier,</b> Prof. Dr. med.	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden,  Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitäts-Krebszentrum -UCC/ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)	Tel: 0351-458 3677 Fax: 0351-458-4338 e-mail: <a href="mailto:Friedegund.Meier@uniklinikum-dresden.de">Friedegund.Meier@uniklinikum-dresden.de</a>	Konsortialpartnerin (Fachexpertin Dermatoonkologie PtDA-Entwicklung, Rekrutierung, Durchführung der Beratungsgespräche)
<b>Marietta Kirchner, Dr.</b>	Institut für medizinische Biometrie (IMBI), Marsilius-Arkaden, Turm West Im Neuenheimer Feld 130.3 69120 Heidelberg	<a href="mailto:kirchner@imbi.uni-heidelberg.de">kirchner@imbi.uni-heidelberg.de</a>	Datenauswertung

### 3. Projektziele

Die Inzidenz für schwarzen Hautkrebs (Melanom) nimmt in Deutschland in den letzten Jahren kontinuierlich zu (1). Im metastasierten Zustand (d.h. Stadium IIIC und Stadium IV) ist das Melanom für mehr als 90 % der hautkrebsbedingten Todesfälle verantwortlich (2). Die Fünf-

Jahres-Überlebensrate für Melanome im Stadium IV lag zwischen 2016 und 2018 in Deutschland bei 25,5 % (1).

Erfreulicherweise haben sich die Behandlungsmöglichkeiten des metastasierten Melanoms (MM) in den letzten Jahren drastisch weiterentwickelt. Ein wichtiger Meilenstein war die Einführung der Immuntherapien im Jahr 2011. Im gleichen Jahr wurde zudem die zielgerichtete Therapie als weitere Behandlungsoption für Patient\*innen zugelassen, deren Melanome eine Mutation des BRAFV600-Gens aufweisen, was bei ca. der Hälfte der Melanome der Fall ist (3). Diese neuen Behandlungsmöglichkeiten sind der bisher angewandten Chemotherapie deutlich überlegen, sind aber auch mit verschiedenen Risiken verbunden.

Die Immuntherapie mit zwei kombinierten Wirkstoffen (*Kombinationstherapie*), weist mit 60 % die bisher höchste Ansprechrate der zugelassenen Therapien auf (4-6). Jedoch sind schwerwiegende Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie deutlich häufiger als bei der Immuntherapie mit nur einem Wirkstoff (*Monotherapie*) (7). Die autoimmunen Nebenwirkungen der Immuntherapie sind teils irreversibel und können im schlimmsten Fall zum Versagen lebenswichtiger Organe führen (8). Zusätzlich muss die Immuntherapie bei der Hälfte der Melanome auch gegen die zielgerichtete Therapie mit Tabletten abgewogen werden. Diese zeigt eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate (19 %) im Vergleich zur Immuntherapie (9), ihre Nebenwirkungen sind nach Absetzen der Tabletten jedoch reversibel sowie weniger lebensbedrohlich als bei der Immuntherapie (10).

Die aktuelle S3-Behandlungsleitlinie für das MM weist auch ausdrücklich darauf hin, dass die individuellen Präferenzen der Patient\*innen bei der Abwägung der Behandlungsoptionen berücksichtigt werden sollten (2). Untersuchungen zeigen, dass Melanompatient\*innen in Behandlungsentscheidungen einbezogen werden wollen (11), sich aber nicht ausreichend informiert fühlen, um aktiv an der Entscheidungsfindung teilzunehmen (12). Krebspatient\*innen hegen große Hoffnungen in Bezug auf die neuen Immuntherapien und unterschätzen systematisch ihr Risiko für Nebenwirkungen (13, 14). Daher ist eine gute und verständliche Aufklärung über die Risiken und Chancen aller Behandlungsmethoden von großer Bedeutung. Sie bildet die Grundlage dafür, dass Patient\*innen ihre eigenen Einstellungen und Präferenzen mit den behandelnden Ärzt\*innen teilen und diskutieren können und zu einer gemeinsamen Entscheidung kommen.

Projektziel ist daher, Patient\*innen mit MM, die sich mit schwerwiegenden Therapieentscheidungen bzgl. Immuntherapie konfrontiert sehen, zu einer Partizipativen Entscheidungsfindung (engl. Shared Decision Making, SDM) gemeinsam mit ihren Ärzt\*innen zu befähigen. Dazu soll eine interaktive, webbasierte Entscheidungshilfe für Patient\*innen (*Patient Decision Aid - PtDA*) zur Immuntherapie entwickelt werden, die evidenzbasierten Informationen zu den Behandlungsoptionen und weitere Denkanstöße zur Vorbereitung auf das ärztliche Beratungsgespräch bietet. Im zweiten Projektschritt soll die PtDA mittels einer bizenstrischen, prospektiven randomisiert kontrollierten Studie evaluiert sowie ein Konzept zur deutschlandweiten Dissemination erarbeitet werden.

#### **Primäre Hypothese:**

**H1:** Durch den Einsatz der oben genannten PtDA zu Behandlungsoptionen beim MM kann bei Patient\*innen zu T1 (unmittelbar nach dem entscheidungsrelevanten Gespräch mit der Ärzt\*in) eine höhere Informiertheit zu Nutzen und Risiken der verschiedenen Behandlungsoptionen erreicht werden als bei Patient\*innen der Kontrollgruppe.

#### **Sekundäre Hypothesen:**

**H2:** Durch den Einsatz der PtDA kann bei Patient\*innen eine stärkere Entscheidungszufriedenheit im weiteren Verlauf der Behandlung (T2) erreicht werden.

**H3:** Der Einsatz der PtDA führt zu einer stärkeren Involviertheit der Patient\*innen in den Entscheidungsfindungsprozess.

**H4:** Durch den Einsatz der PtDA kann bei den Patient\*innen der Unterschied zwischen allgemeiner und subjektiver Nutzen- und Risikowahrnehmung angeglichen und so eine realistischere Risikowahrnehmung erreicht werden.

### **Explorative Hypothese:**

**H5:** Explorativ soll untersucht werden, ob eine höhere Informiertheit die Entscheidung zu Gunsten einer Behandlungsoption beeinflusst.

## **4. Projektdurchführung**

Während das erste Förderjahr maßgeblich der Entwicklung und Konzeption der web-basierten Patientenentscheidungshilfe (PtDA) gewidmet war, stand in den Förderjahren zwei bis vier die bizenrische randomisiert-kontrollierte Studie zur Evaluation der Effektivität der PtDA im Fokus.

### **4.1 Intervention**

Die PtDA richtet sich an Patient\*innen mit metastasiertem, inoperablem Melanom im Stadium III oder IV, die sich mit schwerwiegenden Therapieentscheidungen bzgl. Immuntherapie konfrontiert sehen. Die PtDA soll die Patient\*innen informieren und zum SDM mit ihren Ärzt\*innen befähigen. Die Erstellung der PtDA erfolgte inhaltsverantwortlich durch die Fachexpert\*innen für Psychoonkologie, SDM und Dermatoonkologie, in technischer und redaktioneller Zusammenarbeit mit der Firma TAKEPART Media & Science GmbH. Die Entwicklung der PtDA erfolgte in einem iterativen fünfstufigen Prozess:

- (1) Sammlung der neuesten medizinischen Evidenz für die in der PtDA darzustellenden Behandlungsoptionen.
- (2) Entwicklung eines Konzepts für die Struktur der PtDA.
- (3) Übersetzung der medizinischen Inhalte in patientenfreundliche Sprache und Darstellungsformen (z.B. Videoclips).
- (4) Präsentation eines Prototyps der PtDA in zwei Fokusgruppen, bestehend aus Patient\*innen bzw. Expert\*innen.
- (5) Überarbeitung des Prototyps anhand der Rückmeldungen aus den Fokusgruppen.

Die Entwicklung der PtDA richtete sich nach den Qualitätskriterien *der International Patient Decision Aids (IPDAS) Collaboration*(15).

Ein erster Prototyp der PtDA wurde auf Grundlage einer umfangreichen Literaturrecherche erstellt. An der Literaturrecherche beteiligt waren drei Ärzt\*innen sowie eine Psychologin. Bezogen auf Nebenwirkungsrisiken und Erfolgchancen der Behandlungsoptionen wurden aktuellste randomisiert kontrollierte Studien sowie die aktuelle S3-Richtlinie zur Behandlung des metastasierten Melanoms herangezogen. Dieser erste Prototyp der PtDA wurde anschließend im Rahmen von zwei Fokusgruppen evaluiert. Die erste Fokusgruppe setzte sich aus vier Patient\*innen und einer Patientenvertreter\*in zusammen. Die zweite Fokusgruppe setzte sich aus fünf ärztlichen Expert\*innen zusammen. Auf der Grundlage des Feedbacks der Fokusgruppen wurde die finale Version der PtDA erstellt. Hierbei übernahm die Medienfirma TAKEPART Media & Science GmbH die technische Umsetzung und Programmierung der webbasierten-Entscheidungshilfe. Diese ist verfügbar unter: [www.melanom-entscheidung.de](http://www.melanom-entscheidung.de). Der Entwicklungsprozess der Entscheidungshilfe kann detailliert auch dem veröffentlichten Studienprotokoll entnommen werden (16). Die PtDA wurde nach Abschluss des Projekts (Ende 2022) inhaltlich nochmals geringfügig aktualisiert, da neue Studienergebnisse vorlagen. Auszüge aus der PtDA (ursprüngliche Version) sind in Anlage 1 dargestellt.

Der Zeitaufwand für die Nutzung der PtDA beträgt ca. 30-40 Minuten. Die Nutzung der PtDA soll vor dem ärztlichen Beratungsgespräch erfolgen. Patient\*innen sollten zu diesem Zeitpunkt bereits über ihre Diagnose aufgeklärt sein und wissen, dass eine Behandlungsentscheidung ansteht. Im Rahmen der Studie erfolgte die Nutzung der PtDA auf einem Tablet direkt vor dem ärztlichem Beratungsgespräch im Wartebereich der Ambulanzen. Im Rahmen der Studie wurde den Patient\*innen das Tablet vom Studienpersonal ausgehändigt, welches die Zugangsdaten zum Login auf der Webseite bereits eingegeben hatte. Für die zukünftige Implementierung in die Regelversorgung soll die PtDA ohne



Zugangsdaten von den eigenen internetfähigen Endgeräten abrufbar sein. Im Rahmen der Studie wurde zusammen mit dem Tablet eine papierbasierte Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte der PtDA ausgehändigt (siehe Anlage 2), sowie ein Blatt Papier für Notizen und Fragen (siehe Anlage 3).

Die PtDA umfasst die folgenden Module (siehe Anlage 1), welche aufeinander aufbauen und daher linear bearbeitet werden sollen (das Überspringen einzelner Inhalte ist möglich):

1. Informationen über die Struktur und die Ziele der PtDA
2. Informationen über das MM und dessen Behandlungsmöglichkeiten
3. Informationen über die Wirkweise von Immuntherapien und den allgemeinen Behandlungsablauf
4. Informationen über die Unterschiede zwischen Immuntherapie als Monotherapie und als Kombinationstherapie mit Erfolgsaussichten und Risiken (Einfluss auf Tumorwachstum, Fortschreiten der Erkrankung, Häufigkeit von Nebenwirkungen)
5. Art der Nebenwirkungen und Lebensqualität unter Immuntherapien
6. Optionale Informationen über zielgerichtete Therapien für Patient\*innen mit BRAF-Mutation (Wirkweise, Behandlungsverlauf, Ansprechraten, Nebenwirkungen)
7. Informationen über andere Behandlungsmöglichkeiten (Teilnahme an klinischen Studien, komplementäre Behandlungen, best supportive care)
8. Vorbereitung und Beratung für das anstehende ärztliche Beratungsgespräch
9. Interaktives Modul zur Klärung persönlicher Werte und Präferenzen in Hinblick auf die Behandlungsoptionen

Die Ergebnisse des interaktiven Moduls 9 können am Ende per Mail an die behandelnde Ärztin/Arzt versandt werden (für ein Beispiel einer solchen Ergebnisdarstellung siehe Anlage 4). Bei der zukünftigen Implementierung in die Regelversorgung wird das Ergebnisblatt nicht mehr versandt, sondern kann direkt vom Nutzer als pdf ausgedruckt und weiter im Behandlungsverlauf oder für das ärztliche Gespräch genutzt werden. Die PtDA kann ohne Schulung des Klinikpersonals angewandt werden.

## 5. Methodik

### 5.1 Studiendesign

Die prospektive, bizenrische, randomisiert-kontrollierte Studie zur Evaluation der PtDA wurde von 2020-2022 in den dermatoonkologischen Ambulanzen der Nationalen Centren für Tumorerkrankungen (NCTs) in Heidelberg und in Dresden durchgeführt.

### 5.2 Rekrutierung und Ein- und Ausschlusskriterien

Die Aufklärung und der Einschluss der Patient\*innen in die Studie erfolgte in beiden Zentren durch die behandelnden Ärzt\*innen. Eingeschlossen wurden First-line-Therapie-Patient\*innen mit nicht operablem MM in Stadium III und IV, die mindestens 18 Jahre waren und ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache aufwiesen. Ausschlusskriterien waren eine eingeschränkte Geschäftsfähigkeit, kognitive oder körperliche Beeinträchtigungen, die die Bearbeitung der PtDA stark erschweren (z.B. eingeschränktes Sehvermögen) sowie schwere psychiatrische oder psychische Erkrankungen. Studienteilnehmenden war es freigestellt, während der Studienteilnahme an weiteren Studien oder Unterstützungsangeboten (z.B. psychoonkologische Beratung) teilzunehmen. Auf diese Weise wird eine hohe ökologische Validität der Studienergebnisse gewährleistet.

### 5.3 Randomisierung und Verblindung

Nach der schriftlichen Einwilligung in die Studienteilnahme wurden die Patient\*innen durch das Studienpersonal in den jeweiligen Zentren randomisiert und im Verhältnis 1:1 der PtDA Bedingung (IG) und der Treatment as usual Bedingung (TAU, CG) zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Studienzentrum unter Verwendung einer zentralisierten webbasierten Anwendung (*Randomizer* Software, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz,



[www.randomizer.at](http://www.randomizer.at)). Da die Intervention dieser Studie in der Nutzung der PtDA besteht, auf die auch im anschließend erfolgenden ärztlichen Aufklärungsgespräch Bezug genommen werden soll, war weder die Verblindung der Patient\*innen noch der Ärzt\*innen möglich.

#### 5.4 Studienarme

Patient\*innen in der PtDA-Bedingung (IG) erhielten kurz vor ihrem ärztlichen Beratungsgespräch Zugang zur PtDA auf einem Tablet. Zusätzlich zum Tablet erhielten die Patient\*innen einen Flyer mit einer Zusammenfassung der wichtigsten Informationen aus der PtDA zu den Behandlungsoptionen (siehe Anlage 2) und ein Notizblatt (siehe Anlage 3), um Fragen und Gedanken zur Klärung im ärztlichen Beratungsgespräch festzuhalten. Die Nutzung der PtDA dauerte ca. 30-40 Min und durfte gemeinsam mit einem Angehörigen erfolgen. Im Anschluss daran fand, analog zur TAU-Bedingung (CG), das ärztliche Beratungsgespräch statt (siehe Abb. 1).

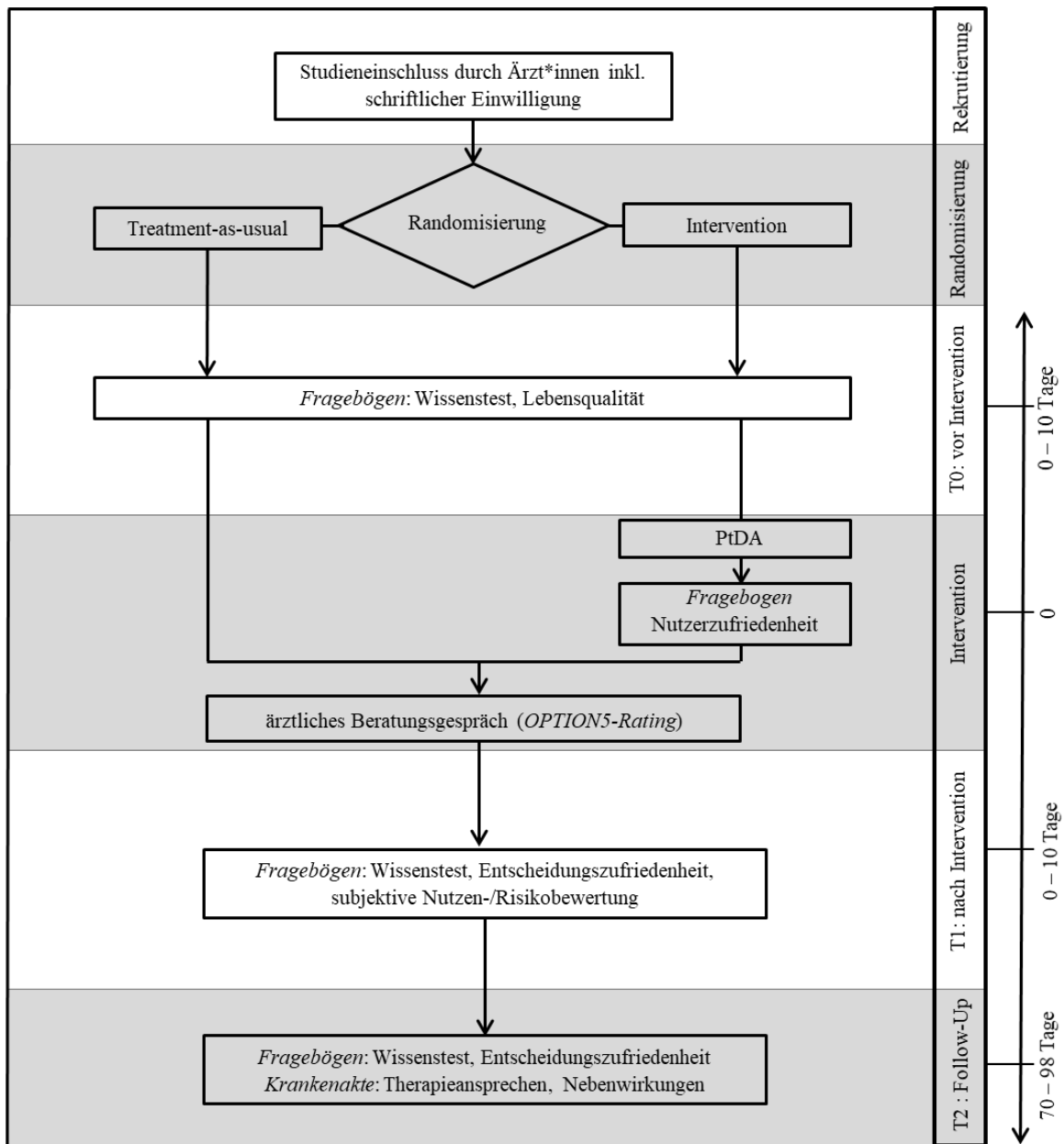


Abbildung 1 Studienablauf

## 5.5 Erhebungsinstrumente

### **Haupt und Nebenzielkriterien**

Zur Erfassung der Haupt- und Nebenzielkriterien wurden zu den Messzeitpunkten T0 (Baseline, unmittelbar vor Einsatz der PtDA in der Interventionsgruppe (IG), bzw. unmittelbar vor dem Behandlungsgespräch in der Kontrollgruppe (CG, TAU)), T1 (0 bis 10 Tage nach Intervention, bzw. nach dem Behandlungsgespräch mit dem Arzt / der Ärztin) und T2 (Follow-up 70-98 Tage nach der Intervention/dem Behandlungsgespräch) verschiedene Fragebögen eingesetzt (siehe Tabelle 2). Der Abstand zwischen T0 und T1 liegt in der IG (n=51) bei durchschnittlich 0.51 Tagen (SD=1.99), der Abstand zwischen T1 und T2 bei durchschnittlich 89.07 Tagen (SD=23.33, n=41). In der CG (n=57) beträgt der Abstand zwischen T0 und T1 durchschnittlich 0.47 Tage (SD=2.34) und der Abstand zwischen T0 und T2 durchschnittlich 87.35 Tagen (SD=14.28, n=38). Alle Fragebögen wurden in Papierform bearbeitet und vom Studienpersonal ausgegeben bzw. zum Follow-up optional per Post versendet. Zusätzlich zu den Selbsteinschätzungsinstrumenten erfolgte ein Fremdeinschätzungsrating der partizipativen Entscheidungsfindung des audioaufgezeichneten und verbatim transkribierten ärztlichen Beratungsgespräch mittels des Ratingsystems Observer OPTION-5 (17).

Die **Informiertheit der Entscheidung (Hypothese 1)** wurde mit einem selbstentwickelten und im Rahmen des Projekts pilotiertem Wissenstest erfasst. Der Messgegenstand wurde als „Wissen über Behandlungsmöglichkeiten beim metastasierten Melanom“ definiert.

Das Konstrukt umfasst folgende Komponenten:

(1) Ziele der Behandlungsmöglichkeiten, (2) Wirkweise der Behandlungsmöglichkeiten, (3) Ablauf der Behandlungsmöglichkeiten, (4) Vor- und Nachteile der Behandlungsmöglichkeiten (Ansprechrate, Nebenwirkungen). Mittels der erfahrungsgeliteten-intuitiven Methode (Top-Down-Prozess) wurden im interdisziplinären Projektteam Multiple-Choice Fragen zur Pilotierung eines entsprechenden Wissenstests formuliert. Diese wurde einigen Expert\*innen zur Prüfung von Verständlichkeit und Eindeutigkeit vorgelegt. Die daraufhin überarbeitete Version des Fragebogens wurde im Rahmen einer Pilotstudie eingesetzt, um eine deskriptivstatistische Evaluation der Items (Itemanalyse) und Testwertverteilungen zu prüfen.

Die Pilotstudie folgte einem within-subjects Design (d.h. Messung des Wissensstandes vor und nach Einsatz der PtDA) und wurde an der Hautklinik des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD) durchgeführt (10-11/2019). Es wurden 24 Proband\*innen eingeschlossen (50 % weiblich). Auf Grundlage der Ergebnisse der Pilotstudie wurden 3 Items aus dem Test ausgeschlossen (zu hohe/niedrige Itemschwierigkeit u./o. zu geringe Trennschärfe), sodass der finale Test aus 10 Items besteht. Der Wissenstest erfasst Wissen zum Ansprechen, zu den Nebenwirkungen und zum Ablauf der Therapieoptionen beim MM (siehe Anlage 5). Die 10 Multiple-Choice-Fragen haben eine (Item 1-3) oder mehrere richtige Antworten (Item 4-10). Für jede richtige Antwort der Items 1-3 werden 2 Punkte vergeben. Pro richtige Antwort der Items 4-10 wird 1 Punkt vergeben. Bei falschen Antworten werden keine Punkte abgezogen. Die Punktzahlen der Items 1 und 7 werden mit 2 gewichtet, da das Wissen bezogen auf diese Items von den beteiligten Expert\*innen als besonders relevant erachtet wird. Die erreichten Punkte pro Item werden zu einer Gesamtpunktzahl addiert, die zwischen 0 und 40 liegt. Die Reliabilität des Tests liegt laut der unveröffentlichten Pilotstudie ( $N = 24$ ) bei Cronbachs Alpha  $>.8$  und gilt somit als gut. In der Hauptstudie ( $N = 120$ ) zeigte sich Cronbachs Alpha stabil bei  $>.8$ .

Die **Entscheidungszufriedenheit (Hypothese 2)** wurde mittels der *Satisfaction with Decision Scale* (SwD; 18) erfasst, welche aus sechs Items besteht und zur Erfassung der Zufriedenheit mit gesundheitsbezogenen Entscheidungen entwickelt wurde. Es wurde eine deutsche Übersetzung der Skala verwendet (19). Für die statistische Analyse wurde der Summenscore der Items, welcher zwischen 6 und 30 liegt, verwendet.

Um die Auswirkung der PtDA auf den **Prozess der partizipativen Entscheidungsfindung (Hypothese 3)** zu messen, wurden die ärztlichen Beratungsgespräche per Audiogerät

aufgenommen und die Transkripte durch zwei geschulte Rater\*innen mittels der deutschen validierten Version (20) des OPTION5-Verfahrens (17) bewertet. Bei diesem Verfahren wird das ärztliche Kommunikationsverhalten anhand von fünf Items auf einer Skala von 0 (kein Bestreben) bis 4 (musterhaftes Bestreben) bewertet. Der Summencore der Items wurde transformiert, sodass der Score zwischen 0 und 100 Punkten beträgt.

Zur **Erfassung der subjektiven Nutzen- und Risikobewertung (Hypothese 4)** sollten Patient\*innen auf einer visuellen Analogskala von 0-100 angeben, wie hoch sie die Chance bzw. das Risiko einschätzen, dass die von Ihnen gewählte Behandlung anspricht (subjektive Nutzenbewertung) bzw. schwere Nebenwirkungen verursacht (subjektive Risikobewertung). Für die statistische Analyse wurde der Betrag der Differenz zwischen der subjektiven Nutzen-/Risikobewertung und dem objektiven Therapieansprechen/Nebenwirkungsrisiko für die Immuntherapien gebildet. Die Berechnung dieses Differenzwertes ist in Anhang 1 dargestellt. Das objektive Ansprechen/Nebenwirkungsrisiko entsprach den in der Entscheidungshilfe vermittelten Wahrscheinlichkeiten nach aktueller Studienlage (7).

### Weitere Erhebungsinstrumente

Die **krankheitsbezogene Lebensqualität** wurde mittels des *EORTC QLQ C30* (21) erhoben. Der Fragebogen beinhaltet 30 Fragen und beurteilt die Lebensqualität onkologischer Patient\*innen multidimensional über 10 Subskalen. Für die Studie wurde die Skala „Globaler Gesundheitszustand“ (Item 29, 30) verwendet.

Zudem wurde die **Control Preferences Scale** (CPS) (22) eingesetzt, um zu untersuchen, welche Art der Entscheidungsfindung sich die Patient\*innen wünschen. Die CPS erfasst mittels einer Frage 5 verschiedene Präferenzen der Entscheidungsfindung mit der Behandler\*in, welche zu den Kategorien „aktiv“, „kollaborativ“ und „passiv“ zusammengefasst werden.

Der Fragebogen zur **Benutzerfreundlichkeit und Akzeptanz** der PtDA ist eine selbstentwickelte Skala mit 5 Items zur Evaluation der PtDA durch die Patient\*innen in der PtDA-Bedingung (siehe Tabelle 9). Die Items wurden durch das Studienteam in Anlehnung an das Modell der User Experience nach Thüring und Malke (2007) entwickelt. Berücksichtigt wurden die *aufgabenbezogenen Komponenten* (Usability und Inhalt) sowie die Komponente *emotionale Reaktion* (23). Zwei der Items wurden aus dem Fragebogen zur Wahrnehmung von Website-Inhalten entnommen (WWI, Thielsch, 2008 (24)), genauer der Skala „Qualität und Nutzen“.

Alle eingesetzten Messverfahren und Messzeitpunkte sind im Überblick in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2** Messverfahren und Messzeitpunkte

	Messzeitpunkte		
	Baseline (T <sub>0</sub> )	nach Arztgespräch (T <sub>1</sub> )	Follow-up (T <sub>2</sub> )
<b>Primäres Outcomekriterium</b>			
- Informiertheit der Entscheidung (Wissenstest)	●	●	●
<b>Nebenzielkriterien</b>			
- Entscheidungszufriedenheit (SwD)		●	●
- partizipative Entscheidungsfindung (OPTION5-Rating)		●	
- subjektive Nutzen-/Risikobewertung		●	
- Therapiewahl		●	
<b>Kovariaten</b>			
- Krankheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-30)	●		●
- Therapieansprechen/Nebenwirkungen*			●

---

### Stichprobenbeschreibung

- Soziodemographische Daten
- Control Preferences Scale (CPS)
- Medizinische Daten\*

---

### Evaluation der PtDA

- PtDA Benutzerfreundlichkeit u. Akzeptanz
  - Nur in PtDA-Bedingung
- 

\* Erfassung über Krankenakte

## 5.6 Power-Analyse

Laut einem Cochrane-Review verbessern PtDAs das Wissen über die Behandlungsoptionen mit einer Effektgröße von  $d = 0.60$  (25). Auf der Grundlage eines Gruppenvergleichs (t-Test für unabhängige Stichproben) und einem  $\alpha$ -Fehler von 5% (zweiseitig) wurde mittels G-Power Version 3.1.9.2 berechnet, dass eine Fallzahl von  $n=45$  Teilnehmenden pro Gruppe (insgesamt = 90) ausreichend ist, um einen statistisch signifikanten Effekt von  $d = 0,6$  mit einer Power von 80% zu entdecken. Unter Berücksichtigung eines erwarteten Dropouts von etwa 40 % wurde eine Fallzahl von  $N=128$  angestrebt.

## 5.7 Statistische Analyse

Die Testung der Hypothesen 1-3, welche die zentralen Outcomes Informiertheit der Entscheidung, Entscheidungszufriedenheit und partizipative Entscheidungsfindung untersuchen, erfolgte nach dem *intention-to-treat* (ITT) Prinzip. Das bedeutet, dass alle randomisierten Fälle in der Analyse berücksichtigt wurden, lediglich Fälle, bei denen gar keine Daten erhoben worden waren, wurden ausgeschlossen. Die Patient\*innen wurden entsprechend der randomisierten Gruppe ausgewertet, unabhängig davon, ob Protokollverletzungen auftraten (z.B. zugewiesene Intervention nicht oder nur unvollständig durchgeführt) oder sie die Studie vorzeitig abbrachen (z.B. aufgrund von einer Verschlechterung des Gesundheitszustands). Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation ersetzt (*fully conditional specification method*, vgl. (26)). Als Sensitivitätsanalysen wurde die Datenauswertung zusätzlich zur ITT-Analyse auch einmal nach Ausschluss von Patient\*innen mit Protokollverletzungen (sog. *Per-Protocol Analyse; PP Analyse*) und nach Ausschluss von Fällen mit fehlenden Werten (sog. *Complete-Case Analyse; CC Analyse*) durchgeführt.

In den jeweiligen Datensets wurden für die Hypothese 1-3 multiple Regressionsanalysen durchgeführt, die jeweils den Vergleich adjustierter Mittelwerte zwischen der Experimentalgruppe und der Kontrollgruppe zu T1 (Informiertheit, partizipative Entscheidungsfindung), bzw. T2 (Entscheidungszufriedenheit) ermöglichten.

Bei Hypothese 1 wurde adjustiert für Informiertheit zu T0, Alter, Bildung und Studienzentrum. Bei Hypothese 2 (Entscheidungszufriedenheit) wurde adjustiert für: Alter, Studienzentrum, krankheitsbezogene Lebensqualität zu T0 (EORTC QLQ30, (21)).

Bei Hypothese 3 (partizipative Entscheidungsfindung) wurde adjustiert für Dauer des Behandlungsgesprächs, Alter, Bildung und Studienzentrum.

Zur Testung der vierten Hypothese wurden zwei multiple Regressionen gerechnet. Im ersten Modell war die absolute Differenz zwischen der subjektiven Einschätzung des Risikos für schwere Nebenwirkungen und der objektiven Wahrscheinlichkeit für schwere Nebenwirkungen die abhängige Variable, im zweiten Modell die Differenz zwischen der subjektiven Einschätzung der Chance auf Therapieansprechen und der objektiven Ansprechwahrscheinlichkeit. Es wurden nur Fälle eingeschlossen, die sich für die Immuntherapie als Behandlung entschieden haben ( $n = 72$ ), da nur für die Immuntherapien Studienergebnisse zur objektiven Ansprechwahrscheinlichkeit und Nebenwirkungsrisiko vorliegen, welche auch in der PtDA berichtet werden. In beiden Modellen war die Gruppe (PtDA vs. TAU) die unabhängige Variable, kontrolliert wurde für Alter, Bildung, Informiertheit

zu T1 sowie für die Behandlungsentscheidung (Mono-Immuntherapie vs. Kombi-Immuntherapie).

Zur Testung der fünften, explorativen Hypothese wurde eine nominal logistische Regression gerechnet. Abhängige Variable war die Behandlungsentscheidung (Mono-Immuntherapie, Kombi-Immuntherapie, zielgerichtete Therapie, Studientherapie). Als Referenzkategorie wurde die Kombi-Immuntherapie als risikoreichste Option unter den Standardbehandlungen gewählt. Abhängige Variable war die Informiertheit zu T1. Das Modell kontrollierte für Alter und Lebensqualität zu T0.

Zusätzlich wurden deskriptive Statistiken erstellt und stratifiziert nach der randomisierten Gruppe dargestellt. Darüber hinaus wurden deskriptive Statistiken zum Fragebogen zur Benutzerfreundlichkeit und Akzeptanz der PtDA erstellt.

## 6. Projektergebnisse

### 6.1 Stichprobenbeschreibung und Drop-Out

Insgesamt 128 Patient\*innen gaben von 02/2020-08/2022 in den beiden Studienzentren ihr Einverständnis und wurden randomisiert. 2 Patient\*innen wurden fälschlicherweise randomisiert, was zu 126 gültigen Randomisierungen führte. 120 Patient\*innen füllten den Baseline-Fragebogen aus und bilden die endgültige Stichprobe für die ITT-Analyse. Davon waren 59 Patient\*innen in der PtDA-Bedingung und 61 Patient\*innen in der TAU-Bedingung (Consort Flow Diagramm siehe Anhang 2). Die Baseline-Charakteristika der beiden Gruppen sind in Tabelle 3 dargestellt. Eine Übersicht über die deskriptive Statistik aller Endpunkte zu den verschiedenen Messzeitpunkten findet sich in Anhang 3.

**Tabelle 3** Stichprobenbeschreibung

	Alle	TAU (CG)	PtDA (IG)
<b>Studienzentrum</b>			
- Heidelberg	85 (70.8%)	44 (72.1%)	41 (69.5%)
- Dresden	35 (29.2%)	17 (27.9%)	18 (30.5%)
<b>Alter [Jahre]</b>			
- M +/- SD	65.3 +/- 14.7	65.3 +/- 14.8	65.3 +/- 14.7
- Min, Max	20.0, 91.0	26.0, 91.0	20.0, 87.0
<b>Geschlecht</b>			
- männlich	71 (59.2%)	39 (63.9%)	32 (54.2%)
- weiblich	48 (40.0%)	22 (36.1%)	26 (44.1%)
- divers	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
<b>Bildung</b>			
- Abschluss nach <10 Schuljahre	23 (21.9%)	14 (25.0%)	9 (18.4%)
- Abschluss nach 10/11 Schuljahre	61 (58.1%)	32 (57.1%)	29 (59.2%)
- Abschluss nach >11 Schuljahre	21 (20.0%)	10 (17.9%)	11 (22.4%)
- fehlende Werte	15	5	10
<b>Partnerschaft</b>			
- nein	22 (22.0%)	10 (18.5%)	12 (26.1%)
- ja	78 (78.0%)	44 (81.5%)	34 (73.9%)
- fehlende Werte	20	7	13

	Alle	TAU (CG)	PtDA (IG)
<b>EORTC Globaler Gesundheitsstatus</b>	117	59	58
- M +/- SD	56.6 +/- 25.7	55.6 +/- 24.4	57.6 +/- 27.0
- Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
- fehlende Werte	3	2	1
<b>Control Preferences</b>			
- aktiv	32 (29.4%)	14 (25.9%)	18 (32.7%)
- kollaborativ	44 (40.4%)	21 (38.9%)	23 (41.8%)
- passiv	33 (30.3%)	19 (35.2%)	14 (25.5%)
- fehlende Werte	11	7	4
<b>Informiertheit zu T0 (Wissenstest)</b>			
- M +/- SD	10.3 +/- 9.1	9.7 +/- 9.0	10.8 +/- 9.3
- Min, Max	0.0, 34.0	0.0, 34.0	0.0, 33.0
- fehlende Werte	4	4	0

Anmerkung: Die Informiertheit zu T0 unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht signifikant,  $t(58)=0.65$ ,  $p>.05$ .

Der Follow-Up-Fragebogen zu T2 wurde von 46 Patient\*innen in der PtDA-Bedingung und 41 Patient\*innen in der TAU-Bedingung ausgefüllt. Die Dropout-Rate liegt somit bei 27,5%. Die Dropout-Gründe sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4** Dropout Gründe

Gründe	Alle	TAU (CG)	PtDA (IG)
Tod	16	11	5
Verschlechterung Gesundheitszustand	7	3	4
Lost-to-follow-up	5	3	2
Rückzug der Einwilligung	5	3	2
Summe	33	20	13

## 6.2 Hypothese 1: höhere Informiertheit

Anhang 4 gibt einen Überblick über die Effekte auf Basis der ITT –Analyse, der CC Analyse und der PP Analyse. In der ITT-Analyse (imputierter Datensatz) war die adjustierte, mittlere Informiertheit in der PtDA-Bedingung ( $M = 27.98$ ) signifikant höher ( $p < .05$ ) als in der TAU-Bedingung ( $M = 24.76$ ).

## 6.3 Hypothese 2: stärkere Entscheidungszufriedenheit

Anhang 5 gibt einen Überblick die Effekte auf Basis der ITT –Analyse, der CC-Analyse und der PP-Analyse. In der ITT-Analyse unterschied sich die adjustierte mittlere Entscheidungszufriedenheit ( $M=25.96$ ) in der PtDA-Bedingung nicht signifikant von der TAU-Bedingung ( $M=25.56$ ).

## 6.4 Hypothese 3: stärkere Involviertheit

Anhang 6 gibt einen Überblick die Effekte auf Basis der ITT –Analyse, der CC-Analyse und der PP-Analyse. In der ITT-Analyse (imputierter Datensatz) unterschied sich die adjustierte, mittlere Involviertheit in der PtDA-Bedingung ( $M = 41.43$ ) nicht signifikant von der Involviertheit in der TAU-Bedingung ( $M = 39.64$ ). Die Interraterreliabilität lag bei 0.89.

## 6.5 Hypothese 4: realistischere Risikowahrnehmung

Die Gruppenzugehörigkeit (IG vs. CG) hatte einen Einfluss auf die Genauigkeit der Einschätzung des Nebenwirkungsrisikos,  $F(6,48) = 6.192$ ,  $p < .05$ ,  $n = 55$ . In der PtDA-Bedingung



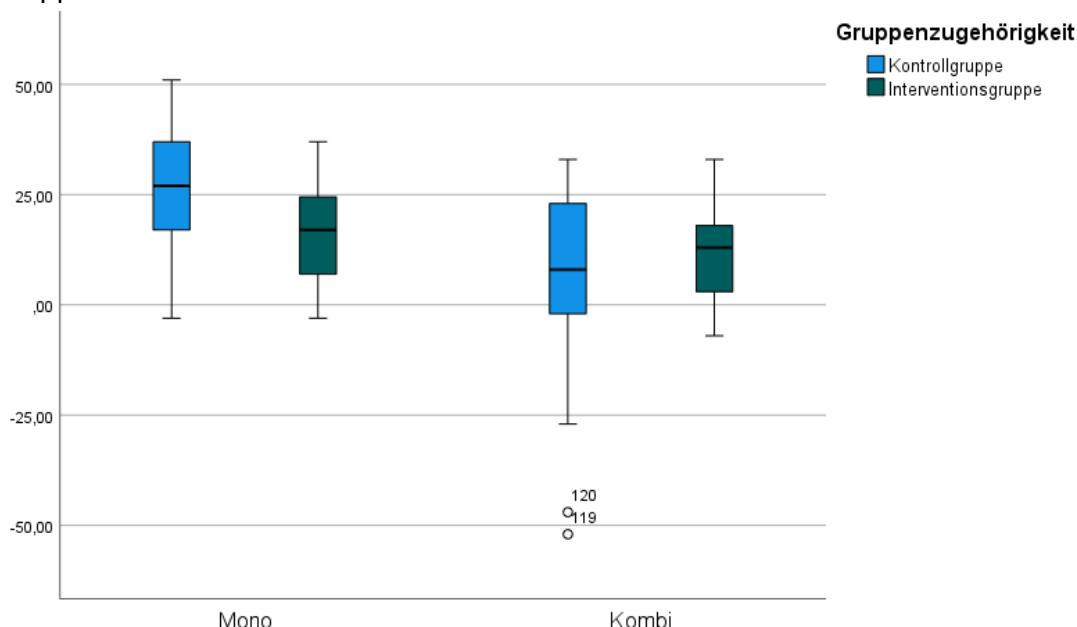
war die Differenz zwischen objektiver Wahrscheinlichkeit und subjektiver Einschätzung durchschnittlich 10.17 % größer, adjustiert für die anderen Modellvariablen in der multiplen Regressionsanalyse. 37% der Streuung in der untersuchten Differenz wurde durch die Modellvariablen erklärt (siehe Tabelle 5). Die Gruppenzugehörigkeit hat hingegen keinen Einfluss auf die Genauigkeit der Einschätzung der Ansprechwahrscheinlichkeit,  $F(6,47) = 1.672$ ,  $p > .05$ , korrigiertes  $R^2 = 0.71$ ,  $n = 54$ .

**Tabelle 5** Multiple Regression Genauigkeit Risiko- und Nutzeinschätzung

	Genauigkeit Risikoeinschätzung (n=55)			Genauigkeit Nutzeinschätzung (n=54)		
	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>beta</i>	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>beta</i>
IG (PtDA-Bedingung)	10.17*	3.72	0.30	-6.83	3.62	-0.26
Bildung niedrig	9.95	5.35	0.25	-10.46*	5.11	-0.34
Bildung mittel	7.57	4.61	0.22	-7.26	4.39	-0.27
Alter	-0.34*	0.13	-0.32	-0.10	-0.12	-0.85
Informiertheit zu T1	-0.19	0.22	-0.10	0.43	0.22	0.19
Monotherapie	18.53*	4.06	0.54	4.87	3.94	1.24
	Korrigiertes $R^2 = .37$			Korrigiertes $R^2 = .07$		

Anmerkungen: Referenzgruppe: CG (TAU-Bedingung), Bildung hoch(>11y), Kombitherapie, \* $p < .05$

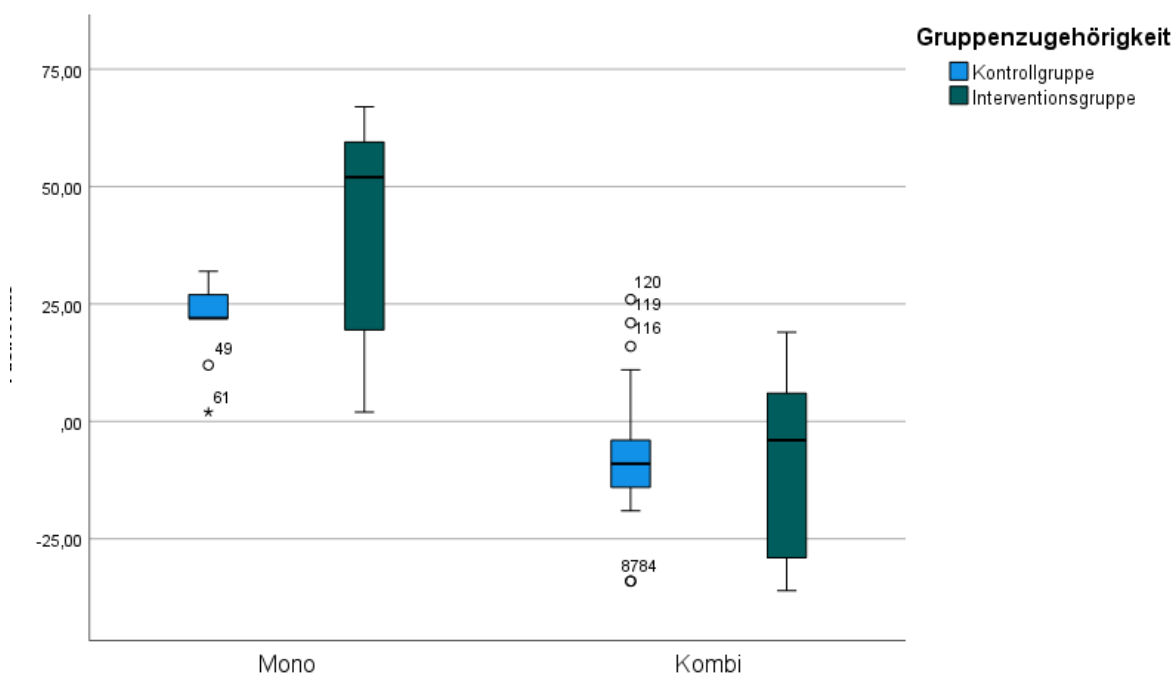
Die folgende Abbildung 2 veranschaulicht die durchschnittliche Abweichung der subjektiven Einschätzung zur objektiven Ansprechrate bzgl. Mono- und Kombinationstherapie in beiden Gruppen.



**Abbildung 2** Differenz zwischen subjektiver Einschätzung und objektiver Ansprechrate

Die folgende Abbildung 3 veranschaulicht die durchschnittliche Abweichung der subjektiven Einschätzung zum objektiven Nebenwirkungsrisiko bzgl. Mono- und Kombinationstherapie in beiden Gruppen.





**Abbildung 3** Differenz zwischen subjektiver Einschätzung und objektivem Nebenwirkungsrisiko

### 6.6 Hypothese 5: Zusammenhang zwischen Informiertheit und gewählter Behandlung

Die gewählte Entscheidung der Patient\*innen, die der PtDA-Bedingung (IG) bzw. der TAU-Bedingung (CG) zugewiesen worden waren, ist in Tabelle 6 dargestellt. Das mittlere Überleben und das progressionsfreie Überleben in der Stichprobe sind in Anhang 7 dargestellt.

**Tabelle 6** Behandlungsentscheidung

	Alle	TAU (CG)	PtDA (IG)
Mono-Immuntherapie	33 (28.2%)	15 (25.4%)	18 (31.0%)
Kombinations-Immuntherapie	39 (33.3%)	22 (37.3%)	17 (29.3%)
Zielgerichtete Therapie	8 (6.8%)	3 (5.1%)	5 (8.6%)
Studientherapie	31 (26.5%)	17 (28.8%)	14 (24.1%)
Andere	2 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (3.4%)
Entscheidung gegen kurative Behandlung	4 (3.4%)	2 (3.4%)	2 (3.4%)
Fehlende Werte	3	2	1

Zur Testung der Hypothese 5 sollte jedoch der Einfluss der Informiertheit auf die Behandlungsentscheidung untersucht werden. Das Regressionsmodell war statistisch signifikant,  $\chi^2(9) = 18.4$ ,  $p < .05$ , mit einer geringen Varianzaufklärung von Nagelkerkes  $R^2 = .18$ , gemäß den Empfehlungen von Backhaus, Erichson (27). Die Informiertheit zu T1 zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Behandlungsentscheidung, kontrolliert für die anderen Modellvariablen (siehe Tabelle 7). Die Kontrollvariable Alter beeinflusste die Entscheidung Monotherapie vs. Kombinationstherapie, jüngeres Alter war mit der Entscheidung für die Kombinationstherapie assoziiert ( $OR = 1.08$ ,  $p < .001$ ).

**Tabelle 7** Logistische Regression zur Vorhersage der Behandlungsentscheidung

		<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>OR</i>	<i>95% KI</i>
Mono- Immuntherapie	Informiertheit zu T1	0.02	0.03	1.02	[0.97;1.08]
	Alter	0.07	0.02	1.08**	[1.03;1.13]
	Lebensqualität zu T0	0.00	0.01	1.00	[0.98;0.98]
Zielgerichtete Therapie	Informiertheit zu T1	0.05	0.05	1.05	[0.95;1.16]
	Alter	0.00	0.03	1.00	[0.94;1.05]
	Lebensqualität zu T0	0.01	0.02	1.01	[0.98;1.05]
Studientherapie	Informiertheit zu T1	0.01	0.03	1.01	[0.96;1.06]
	Alter	-0.01	0.02	0.99	[0.96;1.03]
	Lebensqualität zu T0	-0.01	0.01	0.99	[0.97;1.01]

Nagelkerke's  $R^2$  = .18

Referenzkategorie: Kombinationstherapie,  $n = 99$ , \*\* $p < .001$

Die Varianzaufklärung des Modells konnte deutlich erhöht werden, indem die ärztliche Behandlungsempfehlung zur Kombinationstherapie als zusätzliche Modellvariable aufgenommen wurde (Nagelkerke's  $R^2 = .61$ , großen Effekt gemäß Backhaus et al.). Die Ergebnisse sind in Anhang 6 dargestellt.

Tabelle 8 verdeutlicht den großen Zusammenhang nach Cohen (1988) zwischen ärztlicher Behandlungsempfehlung und Behandlungsentscheidung, Cramer's  $V = .77$  ( $p < .001$ ). Die Empfehlung wurde jeweils in über 80 % der Fälle übernommen.

**Tabelle 8** Zusammenhang zwischen Behandlungsempfehlung der Ärzt\*innen und Behandlungsentscheidung

		Behandlungsentscheidung				
		IT Mono	IT Kombi	Zielgerichtet e T.	Studie	Gesamt
Empfehlung Mono	IT	<b>17 (81.0 %)</b>	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.0%)	19 (22.9%)
Empfehlung Kombi	IT	3 (14.3%)	<b>25 (80.6%)</b>	1 (16.7%)	2 (8.0%)	31 (37.3%)
Empfehlung zielgerichtete T.		0 (0%)	1 (3.2%)	<b>5 (83.3%)</b>	0 (0%)	6 (7.2%)
Empfehlung Studientherapie		1 (4,8%)	5 (16.1%)	0 (0%)	<b>21 (84.0%)</b>	27 (32.5%)
<b>Gesamt</b>		<b>21 (100%)</b>	<b>31 (100%)</b>	<b>6 (100%)</b>	<b>25 (100%)</b>	<b>83 (100%)</b>

IT = Immuntherapie, T. = Therapie

### Evaluation der PtDA

Wie in Tabelle 9 dargestellt, bewerteten die Nutzer\*innen der PtDA ( $N=48$ ) die 5 Items zur Benutzerfreundlichkeit und Akzeptanz der PtDA sehr positiv. Der Mittelwert der Items 1-4 ist  $>5$ , wobei eine Bewertung mit 7 den höchsten Punktwert der Likert-Skala darstellt („stimme

voll zu“). Bei Item 5 entspricht ein geringer Punktwert einer positiven Bewertung, i.S. einer niedrigen Überforderung ( $M=3.4$ ).

**Tabelle 9** Fragebogen zur Benutzerfreundlichkeit und Akzeptanz der PtDA

	M +/- SD	Min, Max	fehlend
1. Ich finde die Informationen auf der Website nützlich.	6.4 +/- 1.0	3.0, 7.0	11
2. Ich finde die Informationen auf der Website gut verständlich.	6.6 +/- 0.8	3.0, 7.0	11
3. Die Inhalte der Website erscheinen mir so wichtig, dass ich sie mir ausdrucken oder speichern würde.	5.6 +/- 1.6	1.0, 7.0	13
4. Die Informationen auf der Website helfen mir dabei, eine Behandlungsentscheidung zu treffen.	5.6 +/- 1.7	1.0, 7.0	11
5. Die Informationen auf der Website lösen bei mir ein Gefühl der Überforderung aus.	3.4 +/- 2.1	0.0, 7.0	11

$n=48$

## 7. Diskussion der Projektergebnisse

Wir entwickelten eine webbasierte PtDA für Patient\*innen mit MM, die über die Behandlungsoptionen, insbesondere mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, aufklärt und auf das ärztliche Beratungsgespräch vorbereiten soll. Die Effektivität der PtDA wurde in einem bizenrischen, prospektiven randomisiert kontrolliertem Studiendesign untersucht. Es zeigte sich, dass die Nutzung der PtDA die Informiertheit der Entscheidung (primärer Endpunkt) signifikant erhöht.

### Primärer Endpunkt

Das Hauptergebnis, der Wissenszuwachs, entspricht vorherigen Studienergebnissen, die zeigen, dass PtDAs signifikant die Informiertheit der Patient\*innen erhöhen (25). Die Effektgröße (mean difference = -3.22, 95% KI-6.32; -0.12) ist als mittel einzuordnen. Bei der Einordnung der Effektgröße ist zu beachten, dass das Studiendesign eine strenge Kontrollbedingung vorsah. Während andere Autoren das Wissen nach Nutzung der Entscheidungshilfe mit dem Wissen ohne Nutzung einer Entscheidungshilfe verglichen haben (28) wurde in der vorliegenden Studie der Wissensstand nach dem ärztlichen Beratungsgespräch in beiden Gruppen verglichen.

### Nebenzielkriterien

Die Entscheidungszufriedenheit nach 3 Monaten unterschied sich nicht zwischen der PtDA-Bedingung und der TAU-Bedingung (Hypothese 2). Unsere Analysen kontrollierten für potentielle Einflüsse auf die Entscheidungszufriedenheit wie die krankheitsbezogene Lebensqualität und das Auftreten von Nebenwirkungen. Bisherige Forschung deutet darauf hin, dass PtDAs die Entscheidungszufriedenheit onkologischer Patient\*innen verbessern können (25).

Die Nutzung der PtDA zeigte keinen Einfluss auf die partizipative Entscheidungsfindung, gemessen über das Fremdratingverfahren OPTION-5 (Hypothese 3). Dies lässt sich damit erklären, dass die Studienärzt\*innen keinerlei Schulung in SDM-basierter Gesprächsführung erhalten haben. Es verdeutlicht, dass der Zugang zu einer PtDA allein nicht ausreicht, um SDM effektiv zu fördern, sondern dass es notwendig ist, auch Behandler\*innen entsprechend zu sensibilisieren. Ärzt\*innen sollten im Beratungsgespräch Bezug auf die PtDA nehmen, damit Gedanken, die sich die Patient\*innen im Vorfeld gemacht haben, im Gespräch besprochen sowie in die Entscheidung integriert werden können.

Die Nutzung der PtDA verbesserte die Genauigkeit der Einschätzung des Nebenwirkungsrisikos (Hypothese 4) nicht. Der Betrag der Differenz zwischen objektiver Wahrscheinlichkeit und subjektiver Einschätzung des Nebenwirkungsrisikos war bei

Nutzer\*innen der PtDA durchschnittlich 10.17 % größer als bei Patient\*innen in der TAU-Bedingung. Bisherige Studien zeigten, dass MM Patient\*innen das Risiko für Nebenwirkungen unterschätzen (13, 14). Es wurde kein Einfluss von der PtDA-Nutzung auf die Genauigkeit der Einschätzung der Ansprechwahrscheinlichkeit gefunden. Die vierte Hypothese wurde somit nicht bestätigt.

Die explorative Analyse (Hypothese 5) ergab, dass eine höhere Informiertheit bezüglich der Behandlungsoptionen nicht mit der Wahl einer bestimmten Behandlungsmethode assoziiert ist. Die Behandlungsentscheidung war dagegen stark von der ärztlichen Behandlungsempfehlung beeinflusst, welche jeweils in über 80 % der Fälle übernommen wurde.

### **Weitere Ergebnisse**

Die Ergebnisse des selbstentwickelten Fragebogens zur Benutzerfreundlichkeit und Akzeptanz der PtDA zeigen, dass die Nutzer\*innen die Verständlichkeit und Nützlichkeit der präsentierten Informationen äußerst positiv bewerteten.

Diese subjektive Einschätzung der Anwender\*innen passt zu den objektiven Befunden, dass die PtDA das Wissen der Anwender\*innen signifikant erhöht (H1). Zusätzliche explorative deskriptive Analysen zeigen, dass dennoch in beiden Studiengruppen (PtDA-Bedingung und TAU-Bedingung) Patient\*innen mit Monotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie ihr Nebenwirkungsrisiko und ihr Therapieansprechen tendenziell überschätzen. Diese Ergebnisse lassen sich dadurch erklären, dass starke Nebenwirkungen der Monotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie seltener sind und die Ansprechrate der Monotherapie niedriger ist (7) und sollten in zukünftigen Studien mit größeren Stichproben inferenzstatistisch geprüft werden.

Des Weiteren konnten zusätzliche explorative Analysen zeigen, dass sich die meisten Patient\*innen bei ihrer Behandlungsentscheidung an der ärztlichen Empfehlung orientieren. Dies deutet auf ein eher paternalistisches Verständnis der Arzt-Patienten-Beziehung hin, das vorsieht, dass sich Patient\*innen letztlich vor allem nach der Expert\*innenmeinung richten. Diese Beobachtung passt zu den eher niedrig ausgeprägten OPTION-5-Ratings der SDM-Qualität in den ärztlichen Beratungsgesprächen (Hypothese 3). Interessanterweise gaben 40% der Patient\*innen bei der Baseline-Befragung jedoch an, sich eine kollaborative Entscheidungsfindung mit ihren Behandler\*innen zu wünschen und 29 % bevorzugten laut CPS sogar eine aktive Rolle im Entscheidungsprozess. Es besteht somit möglicherweise eine Diskrepanz zwischen dem gewünschten und erlebten Einbezug der Patient\*innen in die Entscheidungsfindung.

### **Stärken und Limitationen**

Durch die erfolgreiche Randomisierung waren relevante Variablen (z.B. Alter) in beiden Gruppen gleich verteilt. Dadurch wurde das Risiko minimiert, dass die berichteten Effekte durch Störeinflüsse zustande gekommen sein könnten. Es ist darüber hinaus von einer hohen externen Validität der berichteten Effekte auszugehen, da das Studiendesign an die klinischen Abläufe in den beiden Zentren angepasst war und Patient\*innen, die an der Studie teilnahmen, z.B. auch weitere Unterstützungsangebote (psychoonkologische Beratung, weitere Studienangebote) in Anspruch nehmen durften. Zudem war die untersuchte Stichprobe in Bezug auf soziodemografische Merkmale ausreichend heterogen sowie repräsentativ für die Population der MM Patient\*innen. 59% der untersuchten Personen waren männlich, was die erhöhte Inzidenz des MM bei Männern widerspiegelt (1). Auch die Sterblichkeitsraten in unserer Stichprobe entsprechen den in anderen Studien berichteten Zahlen (siehe Anhang 6). Die Stabilität des berichteten Effekts auf die Informiertheit wird zudem durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen gestützt (siehe Anhang 3). Möglicherweise ist der gefundene Effekt eine Unterschätzung des realen Effekts der PtDA auf die Informiertheit, da Patient\*innen sowohl in der PtDA-Bedingung als auch in der TAU-Bedingungen eine sehr ausführliche Aufklärung zu ihren Behandlungsoptionen durch die Studienärzt\*innen erhielten. Das ärztliche Beratungsgespräch dauerte in der PtDA-Bedingung (IG) im Mittel 23,5 Minuten und in der TAU-Bedingung (CG) 24,7 Minuten. Die Ärzt\*innen

wussten, dass ihre Gespräche aufgezeichnet wurden und nahmen sich möglicherweise besonders viel Zeit dafür (sog. *Hawthorneffekt* [39]).

Mit Fokus auf die eingesetzten Messinstrumente weist der OPTION-5 als Instrument zur Erfassung der SDM Qualität Schwächen auf. SDM wird als Austausch auf Augenhöhe zwischen Patient\*innen als Expert\*innen für ihr Leben und Behandler\*innen als Expert\*innen der Medizin konzeptualisiert (29). Im OPTION-Fremdrating finden jedoch nur die Verhaltensweisen der Behandler\*innen Berücksichtigung (30). Dass Patient\*innen, womöglich durch die Beschäftigung mit den PtDA-Inhalten, im ärztlichen Beratungsgespräch viel fragen und sich aktiv einbringen, wird durch das OPTION Rating nicht abgebildet.

## 8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Der Beitrag der Ergebnisse des Projekts zur Entwicklung und Evaluation einer webbasierten PtDA für MM Patient\*innen für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Das Bereitstellen einer webbasierten PtDA hat einen signifikanten Einfluss auf die Informiertheit der Patient\*innen über ihre Behandlungsoptionen. Die Verständlichkeit und Nützlichkeit der in der PtDA aufbereiteten Informationen wurden von den Patient\*innen überwiegend sehr positiv bewertet. Unsere Untersuchung konnte des Weiteren bestätigen, dass der Einbezug in die Behandlungsentscheidung durch die MM-Patient\*innen selbst gewünscht ist.

Das Angebot einer webbasierten PtDA reichte in der Evaluationsstudie allerdings alleine nicht aus, um die partizipative Entscheidungsfindung (PEF/ SDM) mit den Behandler\*innen sowie die Entscheidungszufriedenheit der Patient\*innen zu verbessern. Allerdings ist es denkbar, dass sich der Effekt der Nutzung der PtDA auf die Arzt-Patienten-Beziehung durch das verwendete Fremdratingsystem OPTION-5 (mit starkem Beobachtungsfokus auf dem ärztlichen Verhalten) nicht adäquat abbilden ließ. Zur effektiven Verbesserung der partizipativen Entscheidungsfindung mit MM-Patient\*innen sollten ergänzend spezielle Ärzt\*innen-Trainings angeboten werden, die Ärzt\*innen in einer SDM-Grundhaltung sowie spezifischen Umsetzungsschritten schulen. Solche spezifischen SDM-Trainings sind verfügbar und werden mittlerweile zunehmend im Medizinstudium angeboten, in der ärztlichen Weiterbildung finden sie jedoch bislang nur auf freiwilliger Basis und meist im Rahmen von Forschungsprojekten statt.

Die Effektivität der PtDA wurde in einer bizenrischen Studie in West- und Ostdeutschland untersucht. Die eingeschlossenen Patient\*innen waren dabei repräsentativ für die Gesamtpopulation der deutschen MM-Patient\*innen. Es ist somit davon auszugehen, dass sich die Projektergebnisse auch auf andere Kliniken und Regionen übertragen lassen, in denen die PtDA zukünftig eingesetzt wird.

Aufgrund der positiven Evaluation der PtDA durch die Nutzer\*innen und ihrer Effektivität in der Vermittlung von Wissen ist eine breite Nutzung der entwickelten PtDA wünschenswert. Zu diesem Zwecke entwickelten wir ein Konzept, wie die PtDA zukünftig deutschlandweit von MM-Patient\*innen genutzt werden kann:

Ziel ist es, dass MM-Patient\*innen zukünftig von ihren eigenen Endgeräten (Tablet, Mobiltelefon, PC) von zu Hause aus oder von einer Klinik/Praxis aus auf die Webseite zugreifen können. Dazu wird die Webseite zukünftig nicht mehr passwortgeschützt, sondern frei zugänglich aufrufbar sein.

Aktuell wird die deutschlandweite Online-Verbreitung der PtDA über das Infoportal Hautkrebs der NVKH (Nationale Versorgungskonferenz Hautkrebs) vorbereitet, um möglichst viele Pat. zu erreichen und zu unterstützen. Die PtDA ist unter der Schirmherrschaft der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) über die Webseite Infoportal Hautkrebs ([www.infoportal-hautkrebs.de](http://www.infoportal-hautkrebs.de)) der Nationalen Versorgungskonferenz (NVKH) öffentlich für alle MM-Pat. deutschlandweit zugänglich (<https://melanom-entscheidung.de/>).

Des Weiteren ist geplant, Hautkrebszentren, Kliniken und Praxen über das Angebot zu informieren. Flyer mit dem Link und QR-Code zur Webseite sollen in Wartebereichen ausgelegt oder persönlich an Pat. übergeben werden.

## 9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

### *Erfolgte Veröffentlichungen:*

Grabbe, P., Gschwendtner, K. M., Maatouk, I., Strobel, S. B., Salzmann, M., Bossert, J., Eich, W., Wild, B., Meier, F., Hassel, J.C., Bieber, C. (2021). Development and validation of a web-based patient decision aid for immunotherapy for patients with metastatic melanoma: study protocol for a multicenter randomized trial. *Trials* 22, 294. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05234-4>

### *Geplante Veröffentlichung (Manuskript accepted):*

Grabbe, P., Borchers, M. S., Gschwendtner, K. M., Strobel, S., Wild, B., Kirchner, M., Kälber, K., Rendon, A., Steininger, J., Meier, F., Hassel, J- C., Bieber, C. (accepted *Deutsches Ärzteblatt International*). Online-Entscheidungshilfe für Menschen mit metastasiertem Melanom - Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie "PEF-Immun"

## 10. Literaturverzeichnis

1. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
2. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2013;11(s6):1-116.
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2507-16.
4. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbe C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):226-35.
5. Hassel JC. Ipilimumab plus nivolumab for advanced melanoma. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1471-2.
6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(16):1535-46.
8. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology*. 2018;4(12):1721-8.
9. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2019;381(7):626-36.



10. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO open*. 2019;4(3):e000491.
11. Albrecht KJ, Nashan D, Meiss F, Bengel J, Reuter K. Shared decision making in dermatology: preference for involvement of melanoma patients. *Melanoma research*. 2014;24(1):68-74.
12. Brütting J, Bergmann M, Garzarolli M, Rauschenberg R, Weber C, Berking C, et al. Unmet information needs of patients with melanoma in Germany. *Melanoma research*. 2019;29(2):196-204.
13. Ihrig A, Richter J, Grüllich C, Apostolidis L, Horak P, Villalobos M, et al. Patient expectations are better for immunotherapy than traditional chemotherapy for cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;in press.
14. Wong A, Billett A, Milne D. Balancing the Hype with Reality: What Do Patients with Advanced Melanoma Consider When Making the Decision to Have Immunotherapy? *The oncologist*. 2019;24(11):e1190-e6.
15. Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(4).
16. Grabbe P, Gschwendtner KM, Maatouk I, Strobel SB, Salzmann M, Bossert J, et al. Development and validation of a web-based patient decision aid for immunotherapy for patients with metastatic melanoma: study protocol for a multicenter randomized trial. *Trials*. 2021;22(1):1-11.
17. Elwyn G, Grande SW, Barr P. *Observer OPTION 5 Manual*. Dartmouth: The Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice. 2016.
18. Holmes-Rovner M, Kroll J, Schmitt N, Rovner DR, Breer ML, Rothert ML, et al. Patient satisfaction with health care decisions: the satisfaction with decision scale. *Med Decis Making*. 1996;16(1):58-64.
19. Härter M, Buchholz A, Nicolai J, Reuter K, Komarahadi F, Kriston L, et al. Partizipative Entscheidungsfindung und Anwendung von Entscheidungshilfen. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112:672-9.
20. Kölker M, Topp J, Elwyn G, Härter M, Scholl I. Psychometric properties of the German version of Observer OPTION 5. *BMC health services research*. 2018;18(1):74.
21. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European-Organization-for-Research-and-Treatment-of-Cancer QLQ-C30 - a Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical-Trials in Oncology. *J Natl Cancer I*. 1993;85(5):365-76.
22. Degner LF, Sloan JA, Venkatesh P. The control preferences scale. *Canadian Journal of Nursing Research Archive*. 1997;29(3).
23. Thüring M, Mahlke S. Usability, aesthetics and emotions in human–technology interaction. *International Journal of Psychology*. 2007;42(4):253-64.
24. Thielsch MT. *Ästhetik von Websites. Wahrnehmung von Ästhetik und deren Beziehung zu Inhalt, Usability und Persönlichkeitsmerkmalen* Münster: MV Wissenschaft. 2008.



25. Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(4).
26. van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Statistical methods in medical research*. 2007;16(3):219-42.
27. Backhaus K, Erichson B, Weiber R. *Fortgeschrittene multivariate Analysemethoden: eine anwendungsorientierte Einführung*: Springer-Verlag; 2015.
28. Sundaresan P, Ager B, Turner S, Costa D, Kneebone A, Pearse M, et al. A randomised controlled trial evaluating the utility of a patient Decision Aid to improve clinical trial (RAVES 08.03) related decision-making. *Radiotherapy and Oncology*. 2017;125(1):124-9.
29. Charles C, Whelan T, Gafni A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *Bmj*. 1999;319(7212):780-2.
30. Entwistle V, Prior M, Skea ZC, Francis JJ. Involvement in treatment decision-making: its meaning to people with diabetes and implications for conceptualisation. *Social science & medicine*. 2008;66(2):362-75.

## 11. Anhang

- Anhang 1 **Erfassung der subjektiven Nutzen- und Risikobewertung**
- Anhang 2 **CONSORT Flow Diagramm**
- Anhang 3 **Deskriptive Statistik Endpunkte**
- Anhang 4 **Ergebnisse Hypothese 1**, gesperrt bis 30.06.2024
- Anhang 5 **Ergebnisse Hypothese 2 und 3**, gesperrt bis 30.06.2024
- Anhang 6 **Ergebnisse Hypothese 5 Regressionsmodell erweitert**
- Anhang 7 **Überlebensraten**, gesperrt bis 30.06.2024

## 12. Anlagen

- Anlage 1 **Einblicke Entscheidungshilfe-Webseite**
- Anlage 2 **Ergänzungsflyer Entscheidungshilfe**
- Anlage 3 **Notizblatt zur Entscheidungshilfe**
- Anlage 4 **Ergebnisdarstellung Entscheidungshilfe**
- Anlage 5 **Wissenstest**

## Anhang 1 Erfassung der subjektiven Nutzen- und Risikobewertung

Zur Berechnung des Unterschieds zwischen objektivem und subjektiv eingeschätzten Nutzen- und Risiko werden die in der PtDA präsentierten Informationen herangezogen:

- Die Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen der Immuntherapie liegt laut Studien bei 48 % für die Mono-Therapie und bei 62% für die Kombitherapie<sup>1</sup>.
- Die Wahrscheinlichkeit für schwere Nebenwirkungen beträgt für die Monotherapie 23% und für die Kombitherapie 59%<sup>1</sup>.

Demensprechend wird die Differenz zwischen dem subjektiven und objektiven Ansprechen („diffansprechabs“) wie folgt gebildet:

SPSS Syntax

```
IF (Entscheidung = 1) diffansprechabs=ABS(SNRE_1-48) .
```

```
IF (Entscheidung = 2) diffansprechabs=ABS(SNRE_1-62) .
```

```
EXECUTE .
```

\*Entscheidung = 1 = Monotherapie.

\*Entscheidung = 2 = Kombitherapie.

\*SNRE\_1=subjektives Ansprechen abgebildet auf einer visuellen Analogskala

\*ABS = Betragsfunktion in SPSS

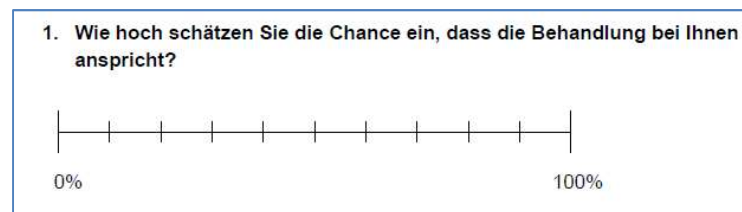


Abbildung 1 Erfassung des subjektiven Nutzens

Die Differenz zwischen dem subjektiven und objektiven Risiko für schwere Nebenwirkungen („diffnwabs“) berechnet sich wie folgt:

SPSS Syntax

```
IF (Entscheidung = 1) diffnwabs=ABS(SNRE_2-23) .
```

```
IF (Entscheidung = 2) diffnwabs=ABS(SNRE_2-59) .
```

```
EXECUTE .
```

\*SNRE\_2=subjektive Einschätzung des Risikos für schwere Nebenwirkungen abgebildet auf einer visuellen Analogskala

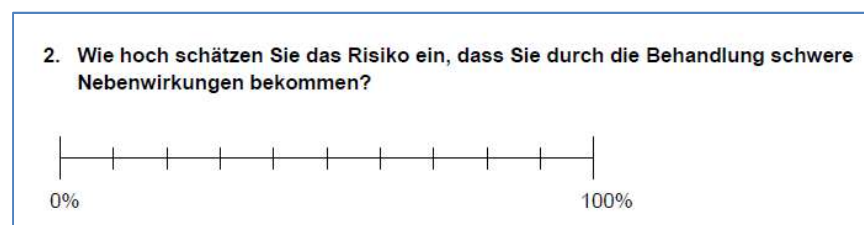
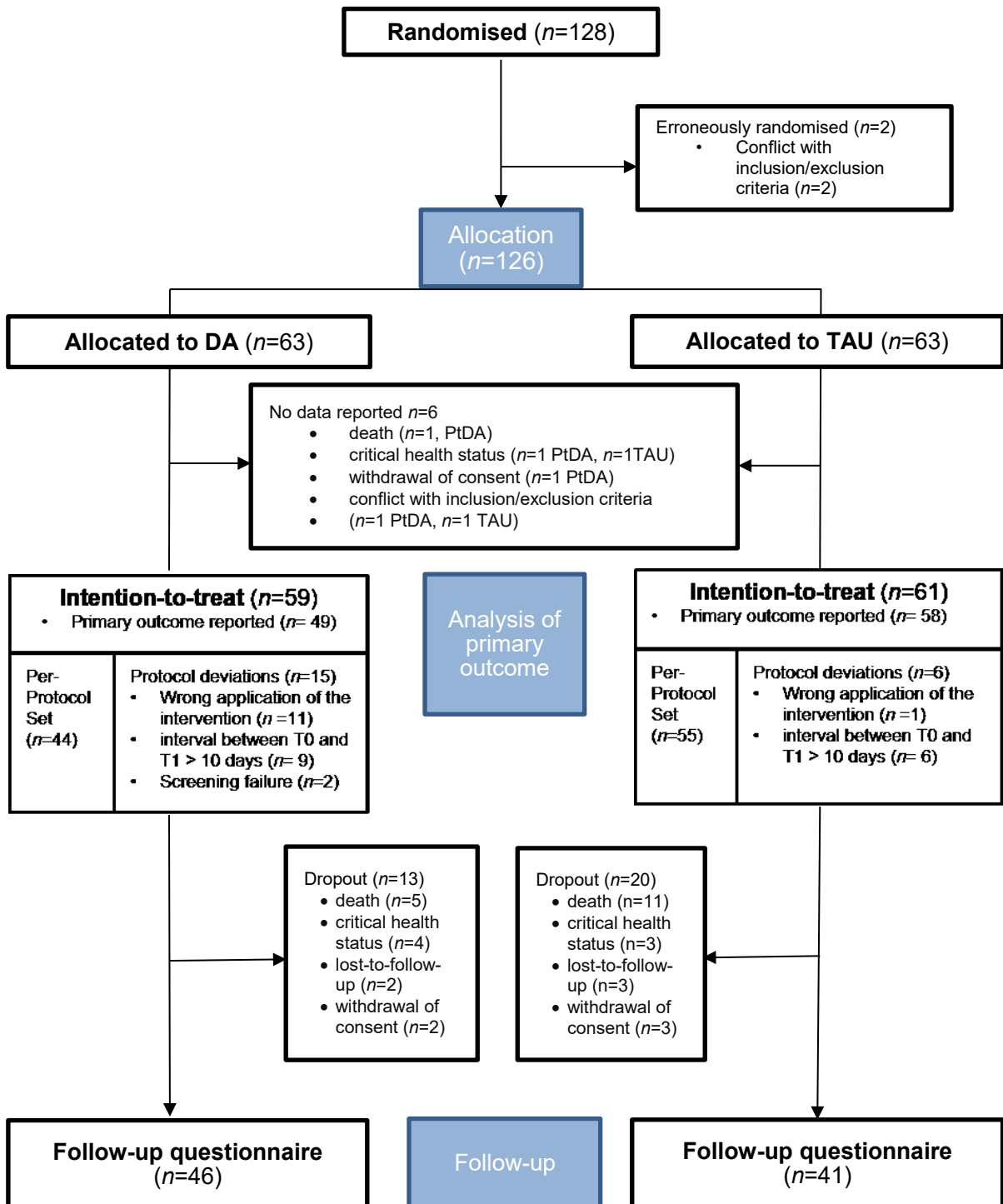


Abbildung 2 Erfassung des subjektiven Risikos

<sup>1</sup>Larkin, J., et al., Five-year survival with combined Nivolumab and Ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med, 2019. 381(16): p.1535-1546.

Anhang 2 CONSORT Flow Diagramm



**Figure 1** Flow diagram of a bicentric trial

Note: ITT = Intention-to-treat

Protocol deviations are depicted for the per-protocol-analysis of the primary outcome

## Anhang 3 Deskriptive Statistik Endpunkte zu allen Messzeitpunkten

**Tabelle 1** Deskriptive Statistik Endpunkte Baseline (T0)

	All	TAU	PtDA
Wissenstest T0 (N)	116	57	59
- M +/- SD	10.3 +/- 9.1	9.7 +/- 9.0	10.8 +/- 9.3
- Median (Q1, Q3)	9.5 (2.0,16.0)	8.0 (2.0,14.0)	10.0 (3.0,18.0)
- Min, Max	0.0, 34.0	0.0, 34.0	0.0, 33.0
Missing	4	4	0
Subjektive Informiertheit T0 (N)	111	56	55
- M +/- SD	37.0 +/- 31.6	34.2 +/- 30.1	39.8 +/- 33.1
- Median (Q1, Q3)	25.0 (5.0,65.0)	25.0 (5.0,60.0)	30.0 (5.0,70.0)
- Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 95.0	0.0, 100.0
Missing	9	5	4
EORTC: Global Health T0 (N)	117	59	58
- M +/- SD	56.6 +/- 25.7	55.6 +/- 24.4	57.6 +/- 27.0
- Median (Q1, Q3)	58.3 (33.3,75.0)	58.3 (41.7,75.0)	54.2 (33.3,83.3)
- Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Missing	3	2	1
EORTC: Körperliche Belastbarkeit T0 (N)	18	9	9
- M +/- SD	68.9 +/- 32.3	71.1 +/- 33.8	66.7 +/- 32.7
- Median (Q1, Q3)	76.7 (33.3,100.0)	86.7 (53.3,100.0)	66.7 (33.3,100.0)
- Min, Max	6.7, 100.0	6.7, 100.0	26.7, 100.0
Missing	102	52	50
Control Preference (CPS)			
- Decide on it myself (DM)	3 (2.8%)	2 (3.7%)	1 (1.8%)
- DM after consider physician's opinion	29 (26.6%)	12 (22.2%)	17 (30.9%)
- Decide on it in joint responsibility	44 (40.4%)	21 (38.9%)	23 (41.8%)
- Physician decides but takes my opinion into account	28 (25.7%)	16 (29.6%)	12 (21.8%)
- Physician decides	5 (4.6%)	3 (5.6%)	2 (3.6%)
- missing	11	7	4
CPS with 3 categories			
- Active approach	32 (29.4%)	14 (25.9%)	18 (32.7%)
- Collaborative approach	44 (40.4%)	21 (38.9%)	23 (41.8%)
- Passive approach	33 (30.3%)	19 (35.2%)	14 (25.5%)
- missing	11	7	4
Dauer Behandlungsgespräch (N)		55	54
- M +/- SD		24.7 +/- 10.9	23.5 +/- 9.4
- Median (Q1, Q3)		23.9 (16.8,32.1)	23.1 (15.6,30.6)
- Min, Max		0.8, 50.1	9.1, 46.8
Missing		6	5

**Tabelle 2** Deskriptive Statistik Endpunkte T1 &/T2

	All	TAU	PtDA
Behandlungsentscheidung			
- Immuntherapie Mono	33 (28.2%)	15 (25.4%)	18 (31.0%)
- Immuntherapie Kombi	39 (33.3%)	22 (37.3%)	17 (29.3%)
- zielgerichtete Therapie	8 (6.8%)	3 (5.1%)	5 (8.6%)
- Studientherapie	31 (26.5%)	17 (28.8%)	14 (24.1%)
- andere Option	2 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (3.4%)
- Entscheidung gegen Behandlung	4 (3.4%)	2 (3.4%)	2 (3.4%)
- missing	3	2	1
Wissenstest_T1 (N)	107	58	49
- M +/- SD	25.6 +/- 9.9	23.6 +/- 9.5	27.9 +/- 10.0
- Median (Q1, Q3)	26.0 (19.0,34.0)	23.0 (19.0,32.0)	31.0 (21.0,35.0)
- Min, Max	0.0, 40.0	0.0, 38.0	1.0, 40.0
Missing	13	3	10
Subjektive Informiertheit T1 (N)	105	57	48
- M +/- SD	78.6 +/- 14.9	75.9 +/- 14.6	81.7 +/- 14.7
- Median (Q1, Q3)	85.0 (75.0,90.0)	75.0 (65.0,85.0)	85.0 (77.5,90.0)
- Min, Max	25.0, 100.0	35.0, 100.0	25.0, 100.0
Missing	15	4	11
Wissenstest T2 (N)	76	37	39
- M +/- SD	22.6 +/- 8.7	21.9 +/- 8.4	23.3 +/- 9.0
- Median (Q1, Q3)	24.0 (16.5,30.0)	21.0 (15.0,28.0)	26.0 (17.0,31.0)
- Min, Max	3.0, 37.0	7.0, 37.0	3.0, 37.0
Missing	44	24	20
Subjektive Informiertheit T2 (N)	78	37	41
- M +/- SD	71.8 +/- 20.5	66.5 +/- 21.9	76.6 +/- 18.2
- Median (Q1, Q3)	75.0 (65.0,85.0)	75.0 (60.0,80.0)	80.0 (65.0,90.0)
- Min, Max	15.0, 100.0	15.0, 100.0	35.0, 100.0
Missing	42	24	18
EORTC: Global Health T2 (N)	80	39	41
- M +/- SD	54.3 +/- 21.5	51.5 +/- 23.6	56.9 +/- 19.2
- Median (Q1, Q3)	50.0 (33.3,66.7)	50.0 (33.3,75.0)	58.3 (41.7,66.7)
- Min, Max	16.7, 100.0	16.7, 100.0	16.7, 100.0
Missing	40	22	18
EORTC: Körperliche Belastbarkeit T2 (N)	79	38	41
- M +/- SD	68.0 +/- 26.7	65.6 +/- 25.7	70.2 +/- 27.6
- Median (Q1, Q3)	73.3 (46.7,93.3)	66.7 (46.7,86.7)	80.0 (46.7,93.3)
- Min, Max	13.3, 100.0	13.3, 100.0	13.3, 100.0
Missing	41	23	18
Satisfaction with DecicionT1 (N)	99	52	47
- M +/- SD	27.2 +/- 2.8	26.7 +/- 2.8	27.7 +/- 2.7
- Median (Q1, Q3)	28.0 (24.0,30.0)	26.0 (24.0,30.0)	30.0 (25.5,30.0)
- Min, Max	22.0, 30.0	23.0, 30.0	22.0, 30.0
Missing	21	9	12
Satisfaction with DecicionT2 (N)	78	37	41
- M +/- SD	25.8 +/- 3.3	25.7 +/- 2.8	26.0 +/- 3.7

---

	<b>All</b>	<b>TAU</b>	<b>PtDA</b>
- Median (Q1, Q3)	26.0 (24.0,29.0)	25.0 (24.0,28.0)	27.0 (24.0,29.0)
- Min, Max	15.0, 30.0	19.0, 30.0	15.0, 30.0
Missing	42	24	18

---

**Anhang 6** Hypothese 5, erweitertes Regressionsmodell

**Tabelle 1.** Logistische Regression zur Vorhersage der Behandlungsentscheidung (Referenzkategorie: Kombinationstherapie),  $n = 72$

		<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>
Mono- Immuntherapie	Informiertheit zu T1	0.01	0.04	1.01	0.93, 1.09
	Alter	0.05	0.03	1.05	0.99, 1.11
	Lebensqualität zu T0	0.00	0.02	1.00	0.97, 1.03
	Ärztliche Empfehlung Kombi	-2.92	0.80	0.05	0.01, 0.26
Zielgerichtete Therapie	Informiertheit zu T1	<b>Ergebnisse nicht interpretierbar, da nur 4 Personen die zielgerichtete Therapie gewählt haben</b>			
	Alter				
	Lebensqualität zu T0				
	Ärztliche Empfehlung Kombi				
Studientherapie	Informiertheit zu T1	0.01	0,04	1.01	0.93, 1.10
	Alter	-0.02	0,03	0.98	0.93, 1.04
	Lebensqualität zu T0	-0.01	0,02	0.99	0.96, 1.02
	Ärztliche Empfehlung	-4.40	1,15	0.01	0.00, 0.12
	Kombi				

Nagelkerke's  $R^2 = .61$

\*\* $p < .001$

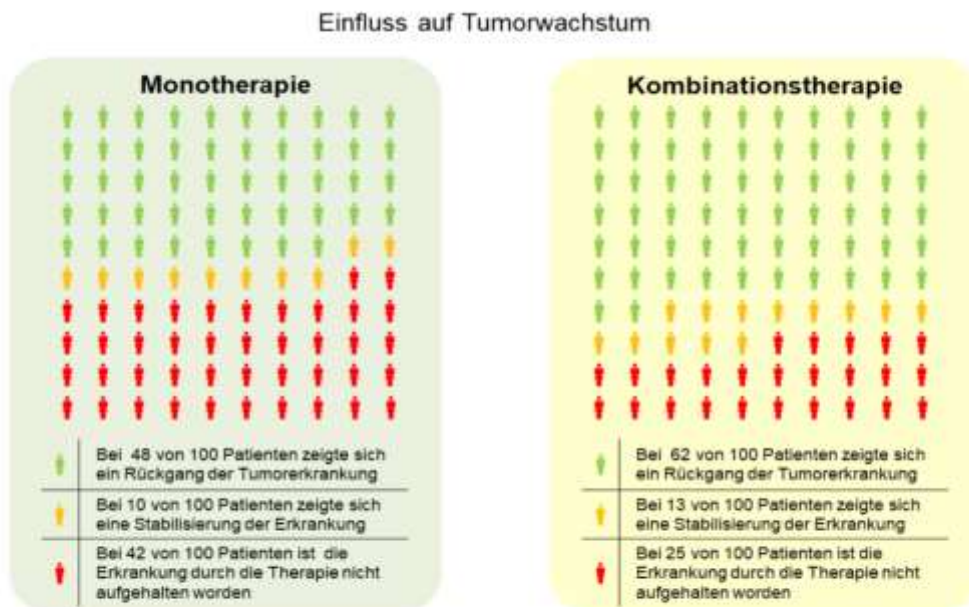
**Informationen zur Modellanpassung**

Modell	Kriterien für die Modellanpassung -2 Log-Likelihood	Likelihood-Quotienten-Tests		
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Nur konstanter Term	177,728			
Endgültig	119,001	58,727	12	<,001





**Hier sieht man das erste Video der Entscheidungshilfe, bei welchem zunächst Patient\*innen vorgestellt werden, die ebenso an einem malignen Melanom erkrankt sind.**



Diese Zahlen zeigen, dass die Kombinationstherapie zunächst bei mehr Patienten anspricht.

**Diese Grafik veranschaulicht das Ansprechen der Monotherapie und der Kombinationstherapie im Vergleich zueinander.**

### Wie läuft die zielgerichtete Therapie ab?

Die zielgerichtete Therapie ist eine Tablettherapie. Meist werden zwei verschiedene Wirkstoffe eingesetzt (sogenannte BRAF- und MEK-Inhibitoren). Je nach Wirkstoff müssen täglich 5-12 Tabletten eingenommen werden.

Vor und während der Therapie erfolgen regelmäßige Blutentnahmen, sowie hautärztliche, kardiologische und augenärztliche Kontrolluntersuchungen. Die Abstände der Kontrolluntersuchungen wird Ihre Ärztin oder Ihr Arzt genauer mit Ihnen besprechen. Gegebenenfalls müssen andere Medikamente, die Sie dauerhaft einnehmen, umgestellt werden, damit es nicht zu Wechselwirkungen kommt.

Wie auch bei der Immuntherapie hängt die Therapiedauer davon ab, wie sich das Tumorgewebe unter Therapie entwickelt. Alle drei Monate werden darum bildgebende Untersuchungen durchgeführt, das sogenannte Staging. Je nach Befund bespricht Ihre Ärztin oder Ihr Arzt die Weiterbehandlung mit Ihnen.

### Alternative Therapien

Wenn Sie sich für alternative und komplementäre Heilverfahren interessieren, empfehlen wir Ihnen, sich auf der Seite des deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) zu informieren.

Auf jeden Fall sollten Sie mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin genau besprechen, welche Zusatztherapien Sie bereits in Anspruch nehmen oder eventuell ausprobieren möchten. So kann verhindert werden, dass es zu gefährlichen Wechselwirkungen von Präparaten kommt.

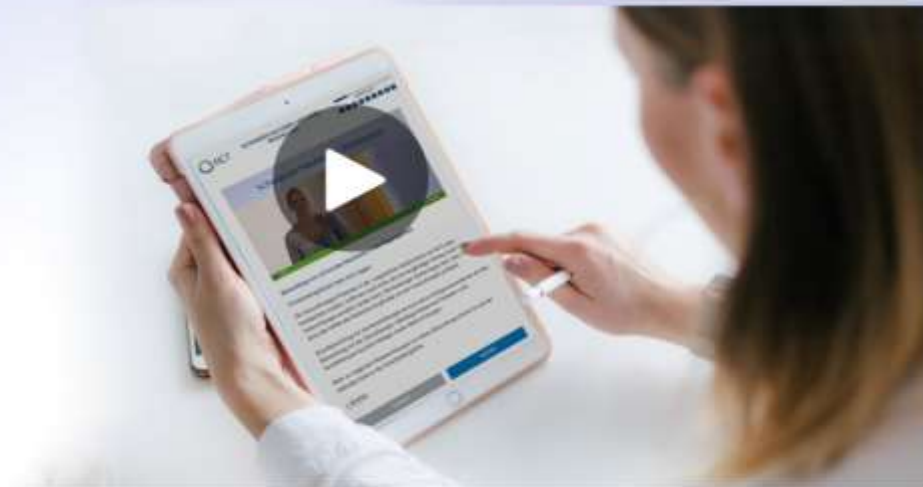
Beachten Sie, dass die Wirksamkeit alternativer Heilmethoden nicht von unabhängigen Stellen überprüft wird. Somit können Sie nicht ausschließen, dass einige Angebote nicht nur unwirksam sind, sondern möglicherweise sogar den Krankheitsverlauf verschlechtern.

+ Mehr zu: Unterstützung der Krebstherapie durch Sport und Bewegung

+ Quellen

**Diese beiden Seiten sind Beispiele für die informativen Texte, die die Patient\*innen über die in Frage kommenden Therapien informieren sollen.**

## Über die Entscheidungshilfe



**Die Entscheidungshilfe enthält Videos, die den Patient\*innen den Umgang mit dieser erklären und so erleichtern sollen.**

## Schwarzer Hautkrebs (Melanom)



### Behandlung von schwarzem Hautkrebs in der Vergangenheit

Noch vor ca. 10 Jahren konnte das metastasierte Melanom nur mit einer Chemotherapie behandelt werden. Trotz der Chemotherapie lebten die meisten Patienten nur einige Monate lang. Nur 10 von 100 Patienten lebten länger als 5 Jahre. Inzwischen wurden jedoch verschiedene neue Behandlungsansätze gefunden, die um einiges erfolgreicher sind, als die Chemotherapie<sup>1</sup>.

**Sie umfasst auch Videos, in denen behandelnde Ärzt\*innen über das maligne Melanom informieren.**

## WIE WICHTIG SIND IHNEN DIE FOLGENDEN PUNKTE BEI IHRER BEHANDLUNGSENTSCHEIDUNG?

Bitte bewegen Sie den Schieberegler.

### BESONDERS GUTE WIRKSAMKEIT DER BEHANDLUNG



nicht wichtig

sehr wichtig

### GUTE LEBENSQUALITÄT WÄHREND DER BEHANDLUNG, Z.B. WENIGE KRANKENHAUSAUFENTHALTE



nicht wichtig

sehr wichtig

### BESONDERS SCHNELLE WIRKSAMKEIT DER BEHANDLUNG



nicht wichtig

sehr wichtig

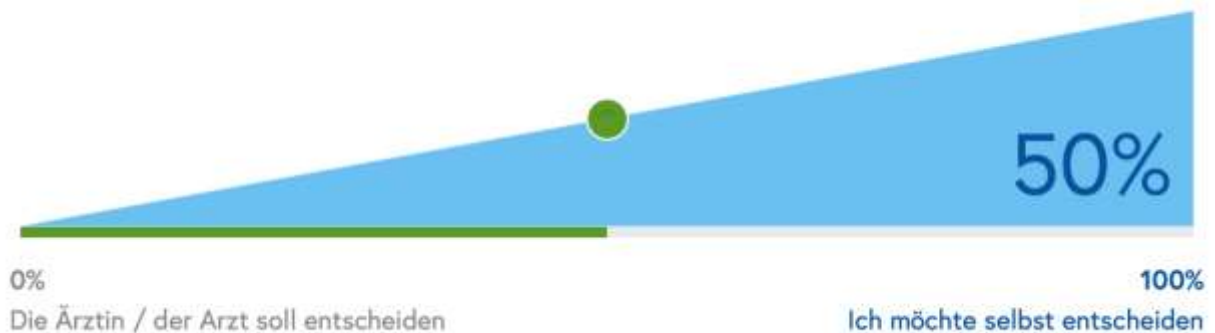


- ↕↕ Besonders gute Wirksamkeit der Behandlung
- ↕↕ Gute Lebensqualität während der Behandlung, z.B. wenige Krankenhausaufenthalte
- ↕↕ Besonders schnelle Wirksamkeit der Behandlung
- ↕↕ Die Krebserkrankung soll möglichst lange aufgehalten werden
- ↕↕ Möglichst geringes Risiko für lebensbedrohliche Nebenwirkungen
- ↕↕ Schnelle Linderung meiner aktuellen Beschwerden, die durch den Tumor verursacht wurden, z.B. Schmerzen
- ↕↕ Möglichst keine bleibenden Beschwerden durch Nebenwirkungen

+

### WIE VIEL MÖCHTEN SIE BEI DER ENTSCHEIDUNG ÜBER IHRE MEDIZINISCHE BEHANDLUNG MITBESTIMMEN?

Hier können Sie einschätzen, wie viel Sie über Ihre medizinische Behandlung mitbestimmen möchten. Wägen Sie ab, indem Sie den Schieberegler verschieben.



**Am Ende der Entscheidungshilfe werden die Patient\*innen gebeten, Auskunft über ihre Behandlungspräferenzen zu geben. Dies soll den Ärzt\*innen im Beratungsgespräch eine Hilfestellung leisten um möglichst bedürfnisorientierte Behandlungsempfehlungen aussprechen zu können.**



## Zielgerichtete Therapie

**Wirkweise.** Das BRAF-Gen spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Wachstums von Tumorzellen. Bei der BRAF-Mutation ist dieses Wachstum unkontrolliert gesteigert. Die zielgerichtete Therapie greift genau hier in den Stoffwechsel der Tumorzellen ein, um das Tumorzellwachstum zu stoppen.

**Ablauf und Wirkstoffe.** Die zielgerichtete Therapie ist eine Tabletten- oder Kapseltherapie. Meist werden zwei verschiedene Wirkstoffe eingesetzt (sog. BRAF und MEK Inhibitoren). Je nach Wirkstoff müssen täglich 5-12 Tabletten eingenommen werden.

**Ansprechraten.** Bei ca. 70 von 100 Patienten spricht das Medikament an, d.h. Tumor und Metastasen werden kleiner. Damit ist das Ansprechen sogar noch besser als unter der Kombi-Immuntherapie. Dieses schnelle Ansprechen kann wichtig sein, um aktuelle Beschwerden aufgrund der Tumorausdehnung (z.B. Schmerzen) rasch zu lindern.

**Langfristige Wirkung.** Die Tumorzellen können im Laufe der Therapie resistent werden, d.h. sie verändern sich. Im Schnitt werden darum die Medikamente nach ca. einem Jahr unwirksam. Es gibt aber auch Patienten, die längerfristig von der zielgerichteten Therapie profitieren. Das sind nach 5 Jahren 19 von 100 Patienten, also 10 weniger als unter Mono-Immuntherapie.

**Nebenwirkungen.** Bei fast allen Patienten treten Nebenwirkungen auf. Diese sind in der Regel gut behandelbar. Bei Dosisanpassung oder Pausieren der Therapie verschwinden sie meist wieder.

## Quellen und weitere Information

### Quellen

Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., et al., *Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2018. 19: p. 603-615.*

Heinzerling L., Eigentler T.K., Fluck M., et al., *Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. ESMO Open, 2019. 4(3): p. 1- 15.*

Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J. J., et al., *Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. New England Journal of Medicine, 2019. 381(16): p. 1535-1546.*

Long G. V., Eroglu Z., Infante J., et al., *Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. Journal of Clinical Oncology, 2017. 36(7): p. 667-673.*

Schadendorf D., van Akkooi A.C.J., Berking C., et al., *Melanoma. Lancet, 2018. 392 (10151): p. 971-984.*

### Weitere Information

Wenn Sie sich für alternative und komplementäre Heilverfahren interessieren, empfehlen wir Ihnen, sich auf der Seite des deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) zu informieren.



Dieser QR-Code leitet Sie direkt auf die Seite

<https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/unkonv-methoden-index.php>

## Entscheidungshilfe für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Melanom



### Kurze Zusammenfassung der relevanten Informationen für Ihre Behandlungsentscheidung



UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM  
HEIDELBERG



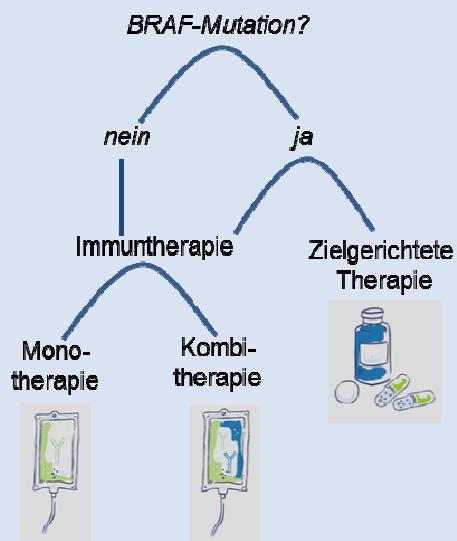
NATIONALES CENTRUM  
FÜR TUMORERKRANKUNGEN  
HEIDELBERG

getragen von:  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Thoraxklinik-Heidelberg  
Deutsche Krebshilfe

## Behandlungsoptionen im Überblick

Die aktuell empfohlenen Behandlungsoptionen beim metastasierten Melanom sind die Immuntherapien und die zielgerichteten Therapien.

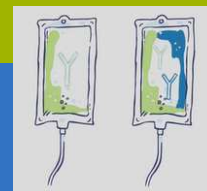
Die zielgerichtete Therapie kommt nur bei Patienten in Frage, bei denen im Rahmen der Diagnostik eine BRAF-Mutation gefunden wurde.



In vielen Fällen können Sie sich auch für eine Studienteilnahme entscheiden. In Studien werden neue vielversprechende Wirkstoffe oder Kombinationstherapien getestet.

Ihre behandelnde Ärztin oder Arzt informiert Sie gerne näher dazu.

## Immuntherapien



**Wirkweise.** Krebszellen haben Mechanismen entwickelt, um sich vor der Abwehr durch das Immunsystem zu schützen. So kann der Krebs unkontrolliert wachsen. Immuntherapien aktivieren das Immunsystem so, dass es den Krebs wieder als Feind erkennt und bekämpft.

**Ablauf.** Alle 2-6 Wochen (je nach Substanz und Therapieplan) haben Sie einen Termin in einer Ambulanz oder Tagesklinik. Hier werden Ihnen die Wirkstoffe über 30-90 min. mit einer Infusion verabreicht. Zwischen den Infusionen müssen Sie einmal in der Woche Ihre Blutwerte kontrollieren lassen, um mögliche Nebenwirkungen früh zu erkennen

**Nebenwirkungen.** Bei der Immuntherapie können schwere Nebenwirkungen auftreten. Diese behandlungsbedürftig, aber führen nicht zwangsläufig zu spürbaren körperlichen Einschränkungen. Das Risiko von Nebenwirkungen mit bleibenden Schäden können Sie deutlich verringern, indem Sie sich bei Veränderungen zeitnah bei Ihrer Klinik melden.

**Entscheidung.** Bei der Immuntherapie müssen Sie sich entscheiden, ob Sie eine Immuntherapie mit nur einem Wirkstoff („Monotherapie“) oder mit zwei Wirkstoffen („Kombitherapie“) wählen. Beide Therapien haben bestimmte Vor- und Nachteile und es hängt von Ihren persönlichen Präferenzen ab, welche Therapie besser zu Ihnen passt.

## Immuntherapien: Mono- und Kombitherapie im Vergleich

### Monotherapie

#### Wirkstoffe

Nivolumab oder Pembrolizumab (unterschiedliche Stoffe mit gleicher Wirkweise)

#### Erfolgsquote

Bei ca. 48 von 100 Patienten spricht das Medikament an, d.h. Tumor und Metastasen werden deutlich kleiner

Nach 5 Jahren zeigte sich in einer Studie, dass bei ca. 29 von 100 Patienten der Tumor nicht weitergewachsen ist

#### Nebenwirkungen.

Bei ca. 23 von 100 der Patienten treten schwere Nebenwirkungen auf

### Kombitherapie

Nivolumab kombiniert mit Ipilimumab

Bei ca. 62 von 100 Patienten spricht das Medikament an, d.h. Tumor und Metastasen werden deutlich kleiner

Nach 5 Jahren zeigte sich in einer Studie, dass bei ca. 36 von 100 Patienten der Tumor nicht weitergewachsen ist

Bei ca. 59 von 100 der Patienten treten schwere Nebenwirkungen auf

### Zusammenfassung Immuntherapie

- Die Kombitherapie spricht etwas besser an und zeigt auch langfristig eine etwas bessere Wirkung
- Bei der Monotherapie treten seltener schwere Nebenwirkungen auf





## Ergebnisse

### Wie wichtig sind Ihnen die folgenden Punkte bei Ihrer Behandlungsentscheidung?

**Besonders gute Wirksamkeit der Behandlung**



**gute Lebensqualität während der Behandlung, z.B. wenige Krankenhausaufenthalte**



**Besonders schnelle Wirksamkeit der Behandlung**



**Die Krebserkrankung soll möglichst lange aufgehalten werden**



**Möglichst geringes Risiko für lebensbedrohliche Nebenwirkungen**



**schnelle Linderung meiner aktuellen Beschwerden, die durch den Tumor verursacht wurden, z.B. Schmerzen**



**Möglichst keine bleibenden Beschwerden durch Nebenwirkungen**



### Nun können Sie die gerade bewerteten Punkte in eine persönliche Wichtigkeits-Reihenfolge bringen.

1. Die Krebserkrankung soll möglichst lange aufgehalten werden
2. Besonders gute Wirksamkeit der Behandlung
3. Gute Lebensqualität während der Behandlung, z.B. wenige Krankenhausaufenthalte
4. Möglichst geringes Risiko für lebensbedrohliche Nebenwirkungen
5. wohnortnahe Behandlung
6. Besonders schnelle Wirksamkeit der Behandlung
7. Möglichst keine bleibenden Beschwerden durch Nebenwirkungen
8. Schnelle Linderung meiner aktuellen Beschwerden, die durch den Tumor verursacht wurden, z.B. Schmerzen

### Wie viel möchten Sie bei der Entscheidung über Ihre medizinische Behandlung mitbestimmen?



### Wie weit sind Sie mit Ihrer Entscheidung bereits gekommen?



## Wissenstest

Der nachfolgende Wissenstest soll herausfinden, wie gut Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Melanom über ihre Therapieoptionen informiert sind. Das Ziel ist nicht, Ihre persönliche Leistung zu bewerten, sondern langfristig unser Beratungsangebot zu optimieren. **Es ist daher wichtig, dass Sie nicht raten**, sondern ehrlich angeben, wenn Sie etwas nicht wissen.

Die folgenden Fragen sind Multiple-Choice-Fragen. Zunächst stellen wir Ihnen Fragen, bei denen nur eine Antwortoption richtig sein kann. Danach stellen wir Ihnen Fragen, bei denen mehrere Antwortoptionen richtig sein können.

Für alle Fragen gilt: Wenn Sie bereits eine Antwortoption angekreuzt haben und sich dann noch einmal anders entscheiden möchten, bitten wir Sie, Ihre Angaben wie folgt zu korrigieren:



Bei den drei Fragen auf dieser Seite sollen Sie ankreuzen, welche der Antworten richtig ist. **Es ist immer nur eine Antwort richtig.** Wenn Sie nicht wissen, welche Antwort richtig ist, geben Sie bitte „*weiß nicht*“ an.

**1. Welche Behandlungsoption ist beim Melanom mit Metastasen und ohne Mutation im BRAF-Gen die erste Wahl?**

- Bestrahlung
- Immuntherapie
- Chemotherapie
- Weiß nicht

**2. Welche Aussage zur BRAF-Mutation (genetische Veränderung im Melanom) ist richtig?**

- Eine BRAF-Mutation führt zu Lungenmetastasen.
- Wenn eine Mutation des BRAF-Gens vorliegt, sind die Immuntherapien nicht wirksam.
- Wenn eine Mutation des BRAF-Gens vorliegt, ist eine Therapie mit Tabletten möglich.
- Weiß nicht

**3. Bei der Immuntherapie mit den sogenannten Checkpointblockern erhalten Patient\*innen eine Infusionstherapie. Wie wirkt diese?**

- Mittels der Infusion werden einzelne Tumorzellen im Blut abgetötet. So wird verhindert, dass Tumorzellen in andere Gewebe eindringen und dort Metastasen entstehen.
- Die Substanzen in der Infusion bewirken eine Anregung der körpereigenen Immunabwehr. So wird der Tumor effektiver erkannt und bekämpft.
- Die Infusion enthält giftige Substanzen, die den Stoffwechsel der Tumorzellen stören. Dies verhindert die weitere Teilung der Tumorzellen.
- Weiß nicht

Bei den folgenden sieben Fragen zur Immuntherapie sollen Sie ankreuzen, ob die Antwortoptionen richtig oder falsch sind. **Es ist immer mindestens eine Antwort richtig. Es können aber auch mehrere oder alle Aussagen richtig sein.** Wenn Sie nicht wissen, ob eine Antwort richtig oder falsch ist geben Sie bitte „weiß nicht“ an.

Setzen Sie hinter jede Antwortoption ein Kreuz. Zum Beispiel:

**Welche Aussage(n) zu den Vorfahrtsregeln ist/sind richtig?**

	<i>richtig</i>	<i>falsch</i>	<i>weiß nicht</i>
Wenn keine Ampeln oder Verkehrszeichen angebracht sind, gilt die Regel rechts vor links.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sind gleichzeitig Ampeln und Verkehrszeichen angebracht, muss man sich nach den Verkehrszeichen richten.	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Die Rechts-Vor-Links-Regel gilt nicht bei Ausfahrten eines Grundstücks.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
An einem Stopp-Schild muss man anhalten und Vorfahrt gewähren.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**4. Welche Aussage(n) zum Ablauf von Immuntherapien ist/sind richtig?**

	<i>richtig</i>	<i>falsch</i>	<i>weiß nicht</i>
Die Wirkstoffe der Immuntherapie werden mittels Infusion verabreicht, die alle 2 Tage erfolgt.	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Die Wirkstoffe der Immuntherapie werden mittels Infusion verabreicht, die alle 2-6 Wochen erfolgt.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Für die Infusionsgabe müssen Patient*innen stationär aufgenommen werden und eine Nacht zur Überwachung im Krankenhaus bleiben.	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Während der Immuntherapie werden ca. alle 3 Monate Staging-Untersuchungen (Bildgebung mittels CT/MRT) durchgeführt.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Welche Aussage(n) zur Mono-Immuntherapie ist/sind richtig?

	<i>richtig</i>	<i>falsch</i>	<i>weiß nicht</i>
Die Monotherapie führt bei knapp <b>unter</b> 50 % der Patient*innen zur Tumorkontrolle (d.h. gleichbleibende oder verringerte TumorgroÙe).	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Die Monotherapie führt bei knapp <b>über</b> 60 % der Patient*innen zur Tumorkontrolle (d.h. gleichbleibende oder verringerte TumorgroÙe).	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Mehr</b> als die Hälfte der Patient*innen mit Monotherapie muss sich wegen starker Nebenwirkungen behandeln lassen.	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Weniger</b> als ein Viertel der Patient*innen mit Monotherapie muss sich wegen starker Nebenwirkungen behandeln lassen.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Welche Aussage(n) zur Kombi-Immuntherapie ist/sind richtig?

	<i>richtig</i>	<i>falsch</i>	<i>weiß nicht</i>
Die Kombitherapie führt bei knapp <b>unter</b> 50% der Patient*innen zur Tumorkontrolle (d.h. gleichbleibende oder verringerte TumorgroÙe).	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Die Kombitherapie führt bei knapp <b>über</b> 60% der Patient*innen zur Tumorkontrolle (d.h. gleichbleibende oder verringerte TumorgroÙe).	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Mehr</b> als die Hälfte der Patient*innen mit Kombitherapie muss sich wegen starker Nebenwirkungen behandeln lassen.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Weniger</b> als ein Viertel der Patient*innen mit Kombitherapie muss sich wegen starker Nebenwirkungen behandeln lassen.	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

**7. Welche Aussage(n) zu Nutzen und Risiken von Immuntherapien ist/sind richtig?**

	<i>richtig</i>	<i>falsch</i>	<i>weiß nicht</i>
Unter Kombitherapie ist der Anteil von Patient*innen, bei denen der Tumor kleiner wird, höher als unter Monotherapie.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Unter Kombitherapie ist der Anteil von Patient*innen, bei denen die Erkrankung längerfristig weiter fortschreitet, etwas höher als unter Monotherapie.	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leichte Nebenwirkungen treten bei Mono- und Kombitherapie ungefähr gleich häufig auf.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bei der Kombitherapie treten schwere Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Monotherapie.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**8. Welche leichte(n) Nebenwirkung(en) ist/sind typisch für Immuntherapien?**

	<i>richtig</i>	<i>falsch</i>	<i>weiß nicht</i>
Hautausschlag	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Müdigkeit	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Haarausfall	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gelenkschmerzen	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**9. Welche schwere(n) Nebenwirkung(en) ist/sind typisch für Immuntherapien?**

	<i>richtig</i>	<i>falsch</i>	<i>weiß nicht</i>
Psychosen (wahnhafte Störung)	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Darmentzündungen bzw. Durchfall	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Entzündung der Schilddrüse	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Entzündung der Leber	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## 10. Welche Aussage(n) zu den Nebenwirkungen von Immuntherapien ist/sind richtig?

	<i>richtig</i>	<i>falsch</i>	<i>weiß nicht</i>
Zum Erkennen von Nebenwirkungen sind regelmäßige Kontrollen der Blutwerte empfohlen.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wenn die Immuntherapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden muss, ist ihre Wirksamkeit nicht verringert.	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bei Abbruch der Immuntherapie verschwinden die Nebenwirkungen immer.	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leichte Nebenwirkungen können symptomatisch behandelt werden (z.B. bei Hautnebenwirkungen mit einer Salbe), und die Immuntherapie kann fortgesetzt werden.	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### Auswertung Wissenstest

Korrekte Antworten sind grün markiert

#### Skala 1: Item 1-3

- Korrekte Antwort: 1 Punkt
- Falsche Antwort/Weiß nicht: 0 Punkte
- Item 1 doppelt gewichten
- Gesamte Skala doppelt gewichten

→Skala 1 = 2\*(Item1\*2+Item2+Item3)

#### Skala 2: Item 4-10

- Pro korrekter Antwort 1 Punkt, d.h. max. 4 Punkte pro Frage
- Weiß nicht: 0 Punkte
- Item 7 doppelt gewichten

→Skala 2= Item4+Item5+Item6+Item7\*2+Item8+Item9+Item10

Gesamtpunktzahl = Skala1+Skala2 (max. 40 Punkte)