

Patientenorientierte, weniger intensive Tumornachsorge nach kurativer Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich mit Hilfe einer webbasierten Selbstüberwachung zur Früherkennung von Rezidiven und Zweitkarzinomen – Projekt Pilotstudie 2

Roland Giger, MD¹, Simon A. Mueller, MD², Thomas Stadler, MD², Gunesh P. Rajan, MD³, Gregoire B. Morand, MD², Sara-Lynn Hool, MD¹, Daniel H. Schanne, MD⁴, Timo Nannen⁴, Panagiotis Balermipas, MD⁵, Andreas Limacher⁶, Samantha Chan⁶, Sven Trelle, MD⁶, Olgun Elicin, MD⁴

¹Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, Kopf- und Halschirurgie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern, Bern

²Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Zürich

³Klinik für Hals-, Nasen-, Ohren- und Gesichtschirurgie, Kantonsspital Luzern, Luzern

⁴Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern, Bern

⁵Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Zürich

⁶CTU Bern, Department of Clinical Research, Universität Bern, Bern

Korrespondenz: Prof. Dr. med. Roland Giger, Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, Kopf- und Halschirurgie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern, Bern.
Email: roland.giger@insel.ch;
www.kopf-hals-tumorzentrum.insel.ch

Zusammenfassung

Diese multizentrisch, randomisierte Studie hat zum Ziel, eine webbasierte Selbstüberwachung von rezidiv-verdächtigen Anzeichen zu evaluieren, um die Tumornachsorge von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom (KH-PEKa) Patienten individueller und weniger intensiv zu gestalten. Deren Anwendung mit auslösenden Alarmen soll Rezidive und Zweitkarzinome frühzeitig erkennen. Die Studie soll dazu beitragen, die Nachsorgeuntersuchungen (inkl. Bildgebung) zu reduzieren, ohne Risiko einer erhöhten Sterberate.

Ausgangslage

Weltweit gibt es jährlich ca. 900'000 KH-PEKa Patientinnen/-en (nachfolgend zur besseren Lesbarkeit = Patienten), mit einer Sterberate von über 400'000 pro Jahr. Etwa 70% der Patienten haben eine loko-regionär fortgeschrittene Tumorerkrankung. Trotz grossen Fortschritten in der Chirurgie, Strahlentherapie und Systemtherapie treten etwa 50-60% der fortgeschrittenen Tumore nach der Erstbehandlung loko-regionär wieder auf und bei 20-30% werden Fernmetastasen diagnostiziert. Weitere 2-4% dieser Patienten entwickeln mit jedem weiteren Jahr ein Zweitkarzinom.

Dementsprechend ist die Tumornachsorge wichtig, um ein Rezidiv oder Zweitkarzinom im Frühstadium zu erkennen und eine wirksame Therapie einzuleiten, behandlungsbedingte Folgeschäden zu beheben und körperliche Rehabilitation sowie psychosoziale Unterstützung anzubieten. Da keine evidenzbasierten Daten vorliegen, gibt es in den Leitlinien keinen klaren Konsens darüber, wie die

Tumornachsorge durchzuführen ist. Es gibt nur retrospektive Studien, die meistens keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit diagnostiziertem Rezidiv bei einer routinemäßigen Nachsorgeuntersuchung und symptombasierter Selbstzuweisung aufzeigen. Auch der Einsatz systematischer Bildgebungen ist umstritten. Häufig wurden dabei die logistischen, psychologischen und finanziellen Folgen, sowie die zunehmend relevante Kostenbewertung im Gesundheitssystem nicht mitberücksichtigt.

Die symptombasierte Selbstzuweisung beruhte bisher auf einer passiven Überwachung, d. h. die Patienten nehmen erst bei auffälligen Anzeichen Kontakt mit ihren Ärzten auf. Erst ein prospektiv durchgeführtes Selbstüberwachen von verschiedensten Anzeichen (Symptomen-Tracking) würde dessen systematische Evaluierung zur Erkennung von Rezidiven oder Zweitkarzinomen ermöglichen. Es wurden mehrere Studien mit KH-PEKa Patienten durchgeführt, um die Nutzerfreundlichkeit von solchen webbasierten Symptomen-Trackern zu analysieren; aber in keiner wurde ein automatisches Warnmeldesystem angewandt, und was noch wichtiger ist, in keiner wurde der klinische Nutzen überprüft.¹⁻³ Es gibt nur begrenzte Belege dafür, dass der Einsatz digitaler Technologien die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Gesundheitskompetenz bei KH-PEKa Patienten verbessert und gleichzeitig eine klinisch akzeptable Effizienz im Vergleich zu herkömmlichen Nachsorgestrategien beibehält.⁴ Zwei randomisierte Studien bei fortgeschrittenen soliden Krebsarten bzw. Lungenkrebs liefern robuste Resultate für den klinischen Nutzen und Überlebensvorteil von webbasierten Selbstüberwachungen mit automatischen Warn- und Feedbackfunktionen.^{5, 6}

Die Gründe für die anhaltende Debatte über die optimale Häufigkeit, den Inhalt und die Dauer der Tumornachsorge bei KH-PEKa Patienten sind: 1) das Fehlen von Evidenz, 2) die Notwendigkeit eines maßgeschneiderten Ansatzes und 3) die unbeantwortete Frage, ob die Früherkennung eines Rezidivs oder Zweitkarzinoms bei asymptomatischen Patienten einen Einfluss auf das Überleben hat. Es besteht daher dringender Bedarf an einer Studie, in der eine individualisierte Nachsorgestrategie mit erhöhter Patientenmitwirkung und prospektiver Selbstüberwachung von rezidiv-verdächtigen Anzeichen (Symptomen-Tracking) mit den heutigen konventionellen Nachsorgestrategien verglichen wird.

Unser Gesamtprojekt besteht aus drei Teilen. Die Pilotstudie 1, welche dank Unterstützung durch die Schweizerische Krebsforschung, bereits angelaufen ist, konnte die problemlose Machbarkeit in drei Schweizer Zentren aufzeigen (siehe Kapitel Teilergebnisse). Das hierin beschriebene Projekt betrifft Pilotstudie 2, welche die Einführung eines webbasierten Symptomen-Trackers evaluiert. Zum besseren Verständnis und weil Pilotstudie 2 als interne Pilotstudie geplant ist, werden im Folgenden jedoch auch Aspekte der Hauptstudie beschrieben, welche zum Ziel hat, die klinischen Auswirkungen einer individualisierten, weniger intensiven Nachsorge mit Symptomen-Tracker im Vergleich zu einer Standardnachsorge bei KH-PEKa Patienten zu bewerten.

Projektziele

Primäres Ziel der Hauptstudie: Das primäre Ziel ist es, festzustellen, ob eine individualisierte, weniger intensive Tumornachsorge mit prospektivem Symptomen-Tracking einer konventionellen Nachsorge bei KH-PEKa in Bezug auf das Überleben, nicht unterlegen ist. Weitere wichtige Endpunkte sind das systematische Erfassen von Lebensqualität, Folgeschäden und Kosten.

Zielsetzung der Pilotstudie 1: Das primäre Ziel ist es die Machbarkeit und die Compliance zu einem papierbasierten Symptomen-Tracking einer individualisierten, weniger intensiven Tumornachsorge im Vergleich zu einer konventionellen Nachsorge zu überprüfen.

Zielsetzung der Pilotstudie 2: Das übergeordnete Ziel des hier vorgeschlagenen Projektes ist die Vorbereitung auf die Hauptstudie. Die spezifischen Ziele sind: 1) das Einführen und Etablieren eines webbasierten Symptomen-Trackers zur monatlichen Selbstüberwachung von rezidiv-verdächtigen Anzeichen; 2) die Erhebung von Akzeptanz und Compliance; 3) die Bewertung der Sicherheit des Weglassens von jährlichen Routine-CTs der Lunge in der individualisierten, weniger intensiven Nachsorge; und 4) die Analyse, ob die individualisierte, weniger intensive Nachsorge Auswirkungen auf die allgemeine Gesundheitskompetenz der KH-PEKa Patienten hat.

Vorgehen

Die Randomisierung findet sechs Monate nach kurativer Behandlung von KH-PEKa Patienten mit Tumorstadium II-IV ohne Fernmetastasen in Vollremission über eine Zeitdauer von 21 Monaten statt. Die Nachsorge beträgt 18 Monate. Die Patienten werden in den experimentellen (individualisierte, weniger intensive Nachsorge) oder Kontrollarm (konventionelle Nachsorge) eingeschlossen.

Die vorab festgelegte Probandengrösse für die Sicherheitsanalyse betreffend Weglassen der Routine-CTs der Lunge beträgt 200 Patienten. Mit 12 Zentren aus der Schweiz und vier aus Deutschland und den Niederlanden werden wir in der Lage sein die erforderliche Anzahl Patienten zu rekrutieren. Für den primären Endpunkt der Hauptstudie beträgt die Gesamtanzahl 550 Patienten. Das Protokoll der Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt.

Experimenteller Arm: Diese Nachsorgestrategie sieht nur vier klinische Untersuchungen ohne routinemäßige Bildgebungen vor. Die Patienten erhalten eine intensive Vor-Ort-Schulung zur Erkennung und Graduierung von rezidiv- und zweitkarzinom-verdächtigen Anzeichen und für das monatliche Ausfüllen des webbasierten Symptomen-Trackers. Zusätzlich werden Lernvideos angeboten. In der nachfolgenden Abbildung sind die vordefinierten, rezidiv- und zweitkarzinom-verdächtigen Anzeichen der papierbasierten Version, inklusive Rezidivangst, aufgelistet.

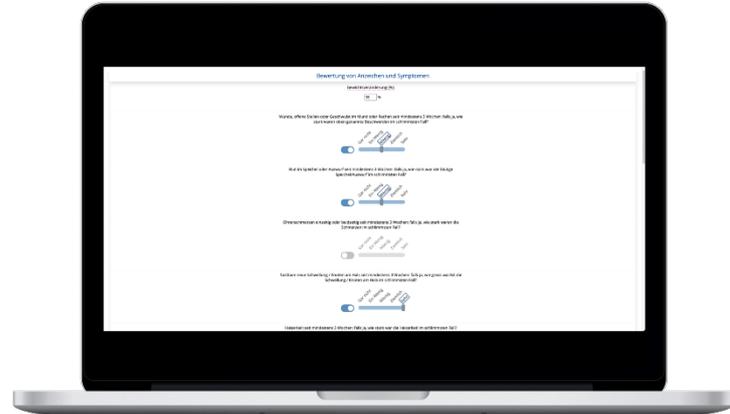
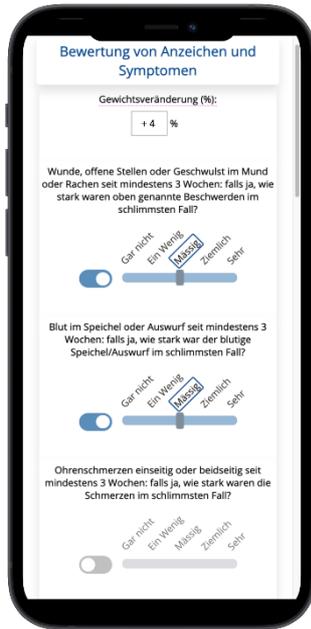
<p>1. Ihr Gewicht? Bitte Waage zu Hause immer unter gleichen Bedingungen verwenden. Bei einem Gewichtsverlust rechts ankreuzen, ob dieser ungewollt oder gewollt entstanden ist.</p>	<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">kg</div>					
<p>Gewichtsverlust: Bitte nur eine Antwort ankreuzen.</p>		<p>ungewollt</p> <input type="checkbox"/>	<p>gewollt</p> <input type="checkbox"/>	<p>kein</p> <input type="checkbox"/>		
<p>Anzeichen/Symptome Bitte Stärke der Anzeichen angeben, die seit mindestens 3 Wochen vorhanden sind.</p>		überhaupt nicht	eher schwach	mässig	ziemlich stark	sehr stark
2. Wunde, offene Stellen oder Geschwulst im Mund oder Rachen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Blut im Speichel oder Auswurf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Ohrenschmerzen einseitig oder beidseitig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Tastbare neue Schwellung oder Knoten am Hals?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Heiserkeit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Schmerzen oder brennendes Gefühl im Mund- oder Rachenbereich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Schwierigkeiten beim Schlucken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. Verschlechterung der Mundöffnung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. Übelriechender Atem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11. Brustschmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12. Kurzatmigkeit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. Husten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Anzeichen/Symptome	überhaupt nicht	eher schwach	mässig	ziemlich stark	sehr stark
14. Pfeifendes Atemgeräusch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Appetitmangel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Anhaltende Hautveränderung (am ganzen Körper)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Angst vor einem Wiederauftreten des Krebses? Wie würden Sie Ihre Angst im schlimmsten Fall beschreiben? Bitte nur eine Antwort ankreuzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Ich habe keine Angst vor einem Wiederauftreten			
	<input type="checkbox"/>	Ich habe ein wenig Angst und mache mir ab und zu Gedanken, aber diese beruhigen mich nicht wirklich			
	<input type="checkbox"/>	Ich habe manchmal beängstigende Gedanken, kann diese aber in der Regel bewältigen			
	<input type="checkbox"/>	Ich habe häufig Angst vor einem Wiederauftreten und dies kann mich in Gedanken sehr beschäftigen			
	<input type="checkbox"/>	Ich habe die ganze Zeit Angst, dass der Krebs wiederkehren könnte und ich kämpfe ständig damit			

Unterschrift _____

Es wird eine automatische Erinnerung zum Komplettieren des Symptomen-Trackers, und bei Verschlechterung der vordefinierten Anzeichen, erhöhter Rezidivangst oder Nichtausfüllen, eine Warnmeldung mit Empfehlung zu einer ausserordentlichen Kontrolle im Studienzentrum an den Patienten und das Zentrum via SMS/Email gesendet.

In der Pilotstudie 2 werden die Patienten ihre Anzeichen überwachen, indem sie den oben gezeigten Symptomen-Tracker in einer webbasierten Version ausfüllen (siehe Beispiele in der nachfolgenden Abbildung).



Kontrollarm: Die konventionelle Nachsorge sieht sieben klinische Untersuchungen und zwei routinemäßige Bildgebungen vor. Die Patienten erhalten die gleiche Schulung wie im experimentellen Arm. Sie werden angehalten ihre Anzeichen monatlich über die Webanwendung zu erfassen; es werden aber weder Erinnerungen noch Warnmeldungen generiert.

Es ist anzumerken, dass Pilotstudie 1 und 2 alle Abläufe und Datenerfassungen der Hauptstudie nachahmen, sodass das hierin beschriebene Projekt bei erreichtem Ziel nahtlos in die Hauptstudie übergehen kann.

Teilergebnisse

Die Pilotstudie 1 läuft aktuell an drei Schweizer Zentren. Die Machbarkeit hat sich bereits bestätigt: 30 Patienten konnten von 11/2022-10/2023 eingeschlossen werden. Im Rahmen von Pilotstudie 1 fand bei 38 Patienten eine Vorabbefragung statt, um die Motivation für oder gegen die Teilnahme besser zu verstehen. Zweiunddreissig Patienten (84%) zeigten Interesse an einer Studienteilnahme und 25 (66%) wurden schlussendlich randomisiert. Fünf Patienten wurden zusätzlich ohne Vorabbefragung eingeschlossen. Die nachfolgende Abbildung stellt die Graduierung der Gründe zur Teilnahme dar.



Die potenzielle Verminderung der Bildgebung (55%) wurde als Hauptmotivation für die Studienteilnahme angegeben, gefolgt von möglicher Reduktion von Nachsorgeuntersuchungen (34%). Eine verstärkte Mitwirkung in der Tumornachsorge war nur in 7% die Hauptmotivation.

Darüber hinaus sammelten wir Rückmeldungen zur Gestaltung des Symptomen-Trackers. Elf Patienten haben den Fragebogen bis 11/2023 ausgefüllt. Sie äußerten, dass der Symptomen-Tracker leicht verständlich und umfassend gestaltet, und dass dank Kontaktangaben (Tel. Nr./Email) das Studienzentrum sehr niederschwellig erreichbar sei. Das Ausfüllen nehme bei 91% der Patienten max. 10 Minuten in Anspruch. Darüber hinaus befürworteten 64% der Patienten eine Umstellung des papierbasierten Symptomen-Trackers auf eine webbasierte Version; die restlichen 36% würden sich bei einer elektronischen Version unsicher fühlen. Als Reaktion darauf werden wir in der Pilotstudie 2 standardisierte Fragebögen zur Evaluierung der Gesundheitskompetenz einsetzen, um Patienten mit unzureichenden Kenntnissen zu identifizieren und ihnen zusätzliche Schulungen anzubieten.

Zusätzlich unterstreicht die Rückmeldung von unserem Patientenbeirats-Team die Bedeutung dieser Studie für die Förderung der aktiven Mitwirkung der Patienten im Rahmen der Tumornachsorge. Es wird die Wichtigkeit der Eigenverantwortung der Patienten für ihre Gesundheit hervorgehoben.

Ausblick

Mit diesem Projekt wollen wir in die Pilotstudie 2 übertreten, mit dem Ziel der Einführung eines webbasierten Symptomen-Trackers zur individualisierten, weniger intensiven Nachsorge und der Früherkennung von Rezidiven, Zweitmalignomen, und eventuell therapiebedingten Folgeschäden. Außerdem können wir die Sicherheit bezüglich Weglassen einer Lungen-Bildgebung bewerten. Die Resultate aus Pilotstudie 2 werden bereits nützliche Erkenntnisse zur Akzeptanz dieses patientenorientierten Ansatzes in einer weniger intensiven Tumornachsorge bei KH-PEKa Patienten liefern.

Die Gesamtstudie wird:

- qualitativ hochwertige Daten liefern, die den Patienten und dem medizinischen Personal direkt zugutekommen, indem erstmals evidenzbasierte Tumornachsorge-Leitlinien erstellt werden können;
- Ergebnisse liefern, welche Vor- resp. Nachteile verschiedener medizinisch- und patienten-initiierten Untersuchungen bei der Tumornachsorge verdeutlichen;
- den hohen Wert der Patientenmitwirkung in der Tumornachsorge aufzeigen;
- zur Verbesserung der Kosteneffizienz in der Tumornachsorge beitragen; und
- den Weg für zukünftige Studien von telemedizinischen Möglichkeiten in der Tumornachsorge auch bei anderen Krebsarten ebnen.

Literaturverzeichnis

1. Teckie S, Solomon J, Kadapa K, et al. A Mobile Patient-Facing App for Tracking Patient-Reported Outcomes in Head and Neck Cancer Survivors: Single-Arm Feasibility Study. *JMIR Form Res.* 2021; 5: e24667.
2. Peltola MK, Lehtikainen JS, Sippola LT, Saarilahti K, Makitie AA. A Novel Digital Patient-Reported Outcome Platform for Head and Neck Oncology Patients-A Pilot Study. *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2016; 9: 1-6.
3. van de Weerd C, Ebberts T, Smilde DEM, et al. Evaluation of a remote monitoring app in head and neck cancer follow-up care. *Cancer Med.* 2023; 12: 15552-66.
4. da Silva HEC, Santos GNM, Ferreira Leite A, et al. The feasibility of telehealth in the monitoring of head and neck cancer patients: a systematic review on remote technology, user adherence, user satisfaction, and quality of life. *Support Care Cancer.* 2022; 30: 8391-8404.
5. Basch E DA, Kris MG, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 557-65.
6. Denis F, Basch E, Septans AL, et al. Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer. *JAMA.* 2019; 321: 306-7.