

Jahrestagung der DGHO, OeGHO, SGMO, SGH 2018, Wien

Randomisierte klinische Studie zu einer Coping Support Intervention für Eltern von Adoleszenten und jungen Erwachsenen (AYA) mit hämatologischen Malignomen

Michael Köhler, Studiengruppe AYA-Netzwerk

TRIAL REGISTRATION: DRKS MAIN ID: DRKS00004259; UTN: U1111-1132-8011

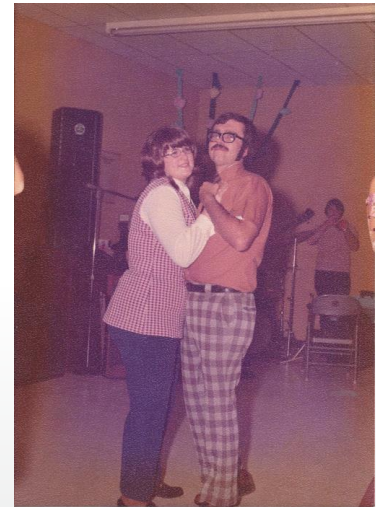


MEDIZINISCHE FAKULTÄT
UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.Ö.R.



AYA-Eltern: Spezifische Beanspruchungen

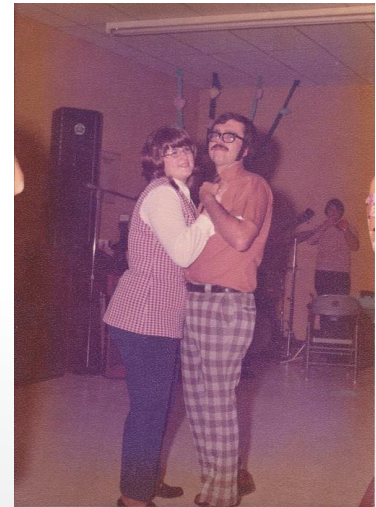
- AYA-Krebspatienten: Altersspanne 15. - 40. Lebensjahr
- Eltern junger Krebspatienten nehmen – erneut – eine Schlüsselposition für ihre kranken „Kinder“ ein:
 - Emotionale Regulation
 - Funktionale / finanzielle Unterstützung
 - Handlungsorientierter, medizinrelevanter Support



Varni et al. *J Clin Oncol.* 1996
Koehler M. *Onkologe.* 2017

AYA-Eltern: Spezifische Belastungen

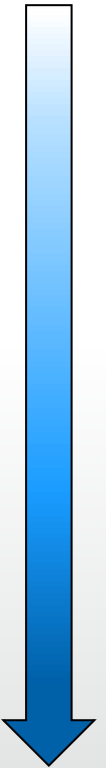
- Eltern sind aufgrund der Krebserkrankung ihres Kindes häufig ähnlich psychisch belastet (bspw.):
 - Angstsymptome
 - Depressive Symptome
 - Schuldphantasien, Schuldgefühle
 - Maladaptive Strategien der Krankheitsbewältigung
- Belastungen der Eltern bleiben viele Jahre nach erfolgreich abgeschlossener Krebstherapie immer noch nachweisbar



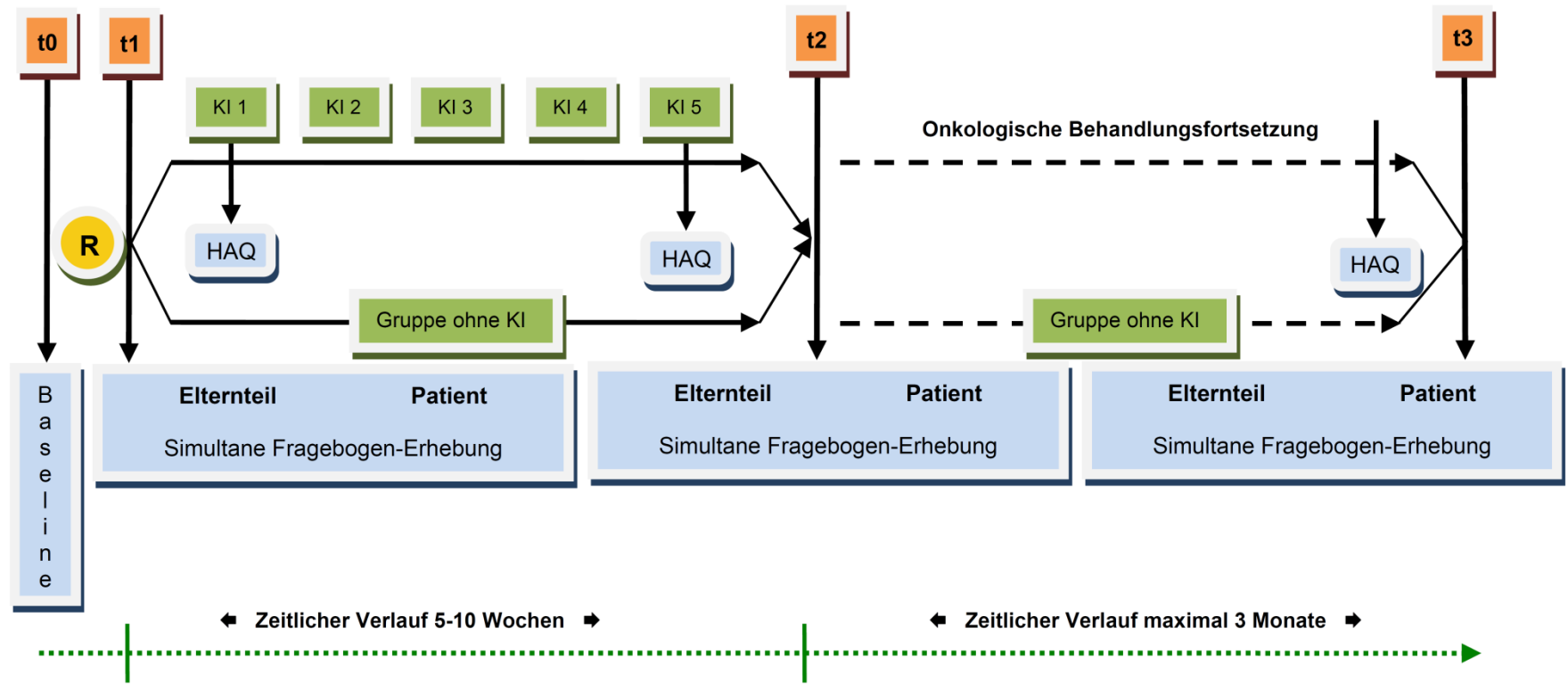
Allen R et al. *Eur J Cancer*. 1997
Spillers RL et al. *Psychosomatics*. 2008

Konsequenz und primäre Zielstellung

- Implementierung einer AYA-Angehörigen-Sprechstunde für Eltern von AYA mit malignen hämatologischen Erkrankungen
- Randomisierte klinische Studie im Parallelgruppendesign (Investigator Initiated Study, Phase III)
 - zur Wirksamkeitsprüfung einer Coping Support Intervention (CSI) für Eltern von AYA mit malignen hämatologischen Erkrankungen
 - hinsichtlich der Verstärkung adaptiver Strategien der Krankheitsbewältigung
 - mittels 5 Therapiesitzungen unter Verwendung erprobter Methoden zur Modifikation subjektiver Krankheitstheorien.



Studiendesign Flow Chart



Fallzahlplanung und Power-Analyse

- Basierend auf Northouse et al. Interventions with Family Caregivers of Cancer Patients: Meta-Analysis of Randomized Trials. CA Cancer J Clin 2010
 - Um einen **mittleren Effekt von 0.47** (g_{Hedges} / d_{Cohen}) in einem einseitigen Test zum Niveau 0.025 mit 80%iger Sicherheit nachzuweisen, wird mindestens ein **Stichprobenumfang von 146 Teilnehmern** (Summe aus beiden Therapiearmen) benötigt.
- ➡ Vergleich Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe von pre-treatment (t1) nach post-treatment (t2)

Rekrutierung

- Rekrutierungsquote in klinischen Studien
 - für 15 bis 19jährige Patienten bei schätzungsweise 10%
 - für 20 bis 39jährige Patienten bei schätzungsweisen 1-2%

AYA-PARENTS-Rekrutierung

- a. 4-Punkte-AYA-PARENTS-Rekrutierungsstrategie bzgl. Kommunikation mit den AYA-Studienzentren und AYA-Familien
- b. Ad-hoc-Rekrutierung in den AYA-Studienzentren
- c. Systematische Register-Datenbankabfragen in den Datenregistern der AYA-Studienzentren (Ambulanzen, Labore, Stationen)



Homogene Stichprobenbildung und Rekrutierungsquote von 23% erreicht



STUDIENGRUPPE
AYA-NETZWERK

AYA-Studienzentren

- Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie Magdeburg
- Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie Magdeburg
- Medizinischen Klinik III am Städtischen Klinikum Braunschweig
- Klinik für Innere Medizin am Städtischen Klinikum Dessau



Stichprobe

Tabelle 1. Einschluss- und Ausschlusskriterien

<u>Einschluss</u>	• Akute / chronische hämatologisch maligne Erkrankung (15.-40. Lebensjahr) UND / ODER • Ambulante / stationäre Behandlungs- oder Nachsorgesituation • ECOG Performance Status ≤ 2 • Patienten zum Studieneinschluss 18. – 40. Lebensjahr • Ausreichendes Beherrschen der deutschen Sprache • Ausreichend kognitive Fähigkeiten zum Verständnis von Diagnose und Behandlung • Schriftliche und mündliche Informationen zur Interventionsstudie • Schriftliche Einverständniserklärung
<u>Ausschluss</u>	• Behandlungsmortalität • Einnahme stark sedierender oder stark psychotrop wirkender Medikamente/ Substanzen • Hirnorganisches Psychosyndrom

Randomisierung - Stratifizierung

Randomisierung:

- erfolgte im Verhältnis 1:1 zu den beiden Therapiearmen
psychoonkologische Kurzintervention vs. Standardbehandlung
- Minimierungsmethode von Pocock und Simon

Stratifizierung nach:

- psychischer Distressbewältigung der Angehörigen
(2 Stufen mittels Distress Thermometer cut off ≥ 4)
- akute Behandlungssituation vs. keine akute Behandlungssituation
- Frage, ob ein alleinerziehender Elternteil vorliegt vs. Zweieltern-Familie

Zielgrößen

Primäre Zielgröße:

- Veränderung des „Adaptiven Coping“-Scores von t1 nach t2 zwischen beiden Therapiearmen gemessen mittels Brief-COPE-Fragebogen (nach Carver, 1997)

Sekundäre Zielgrößen:

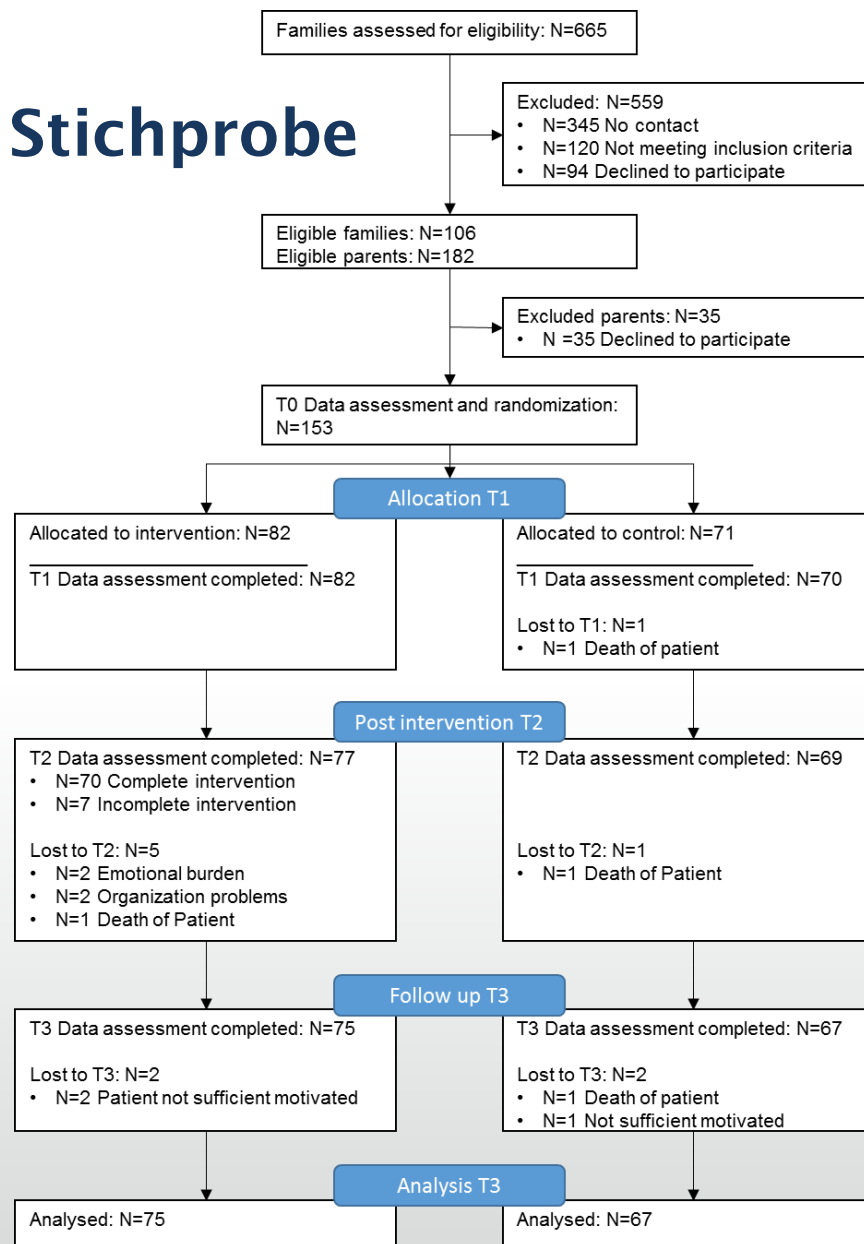
- Depressive Symptomatik (Summenscore PHQ-9 nach Löwe, 2004)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, psychische Dimension (Summenscore Psychische Gesundheit SF-36 nach Bullinger & Kirchberger, 1998)
- Familiäre Krankheitsbewältigung
- Subjektive Krankheitskonzepte
- Behandlungszufriedenheit
- Subjektive Prognoseschätzung
- Veränderung maladaptiver Strategien der Krankheitsbewältigung

Primäre Hypothese

Die CSI-Teilnehmer (AYA-Eltern) zeigen nach der Intervention statistisch signifikante Verbesserungen hinsichtlich der Anwendung adaptiver Strategien zur Krankheitsbewältigung im Vergleich zu einer nicht behandelten Kontrollgruppe.

- nach Intention to Treat Prinzip; d.h. es fließen nur Patienten/ Eltern ein, die zu beiden Zeitpunkten t1 und t2 an der Datenerhebung teilgenommen haben

Ergebnisse: Stichprobe



$$N_{\text{Gesamt-T1}} = 152$$

$$N_{\text{Gesamt-T2}} = 146$$

$$N_{\text{Gesamt-T3}} = 142$$

Ergebnisse: Stichprobe

Charakteristik AYA-Eltern (Baseline)

	Interventionsgruppe (N = 82)	Kontrollgruppe (N = 71)	<i>p</i>
Alter, in Jahren Mittelwert (Range)	57,41 (39-77)	56,76 (36-67)	0,840
Geschlecht, Anzahl männlich / weiblich	25 / 57	31 / 40	0,092
Berufliche Situation, Anzahl nicht erwerbstätig / erwerbstätig / Rente	8 / 47 / 27	10 / 46 / 15	0,236
Familienstand, Anzahl Partnerschaft / kein Partner	67 / 15	62 / 9	0,341
Körperliche Erkrankung, Anzahl Ja / Nein	23 / 59	17 / 54	0,564

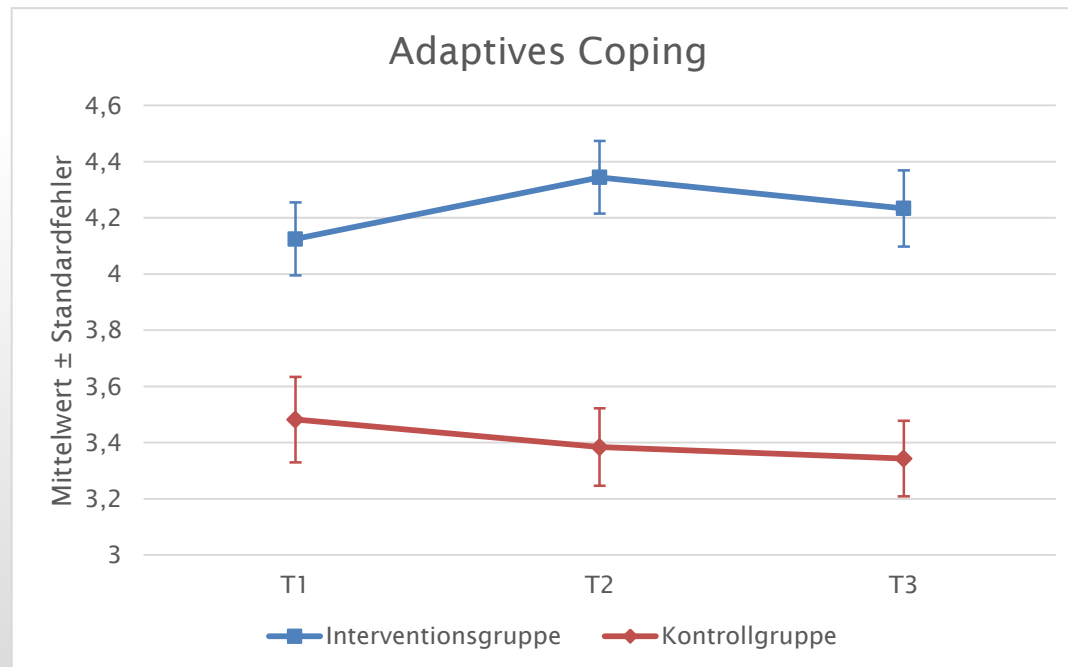
Ergebnisse: Strata-Variablen

Strata-Variablen (Baseline)

	Interventionsgruppe (N = 82)	Kontrollgruppe (N = 71)	<i>p</i>
Psychische Distressbewältigung Eltern, Anzahl verstärkt (stabil) / vermindert (fragil)	20 / 62	33 / 38	0,034
Onkologische Behandlungssituation, AYA-Patienten akut / nicht akut	25 / 57	15 / 56	0.189
Art der Familie ein Elternteil vs. zwei Elternteile	9 / 73	4 / 67	0,237

Ergebnis: Hypothese I - Primäre Hypothese

Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erreichten eine **Verbesserung um 10,74% hinsichtlich der Anwendung adaptiver Strategien zur Krankheitsbewältigung** ($p < 0.0025$, $d_{Cohen} = 0.458$; 95% KI, 3.53-19.18).



Ergebnis: Hypothese I - Primäre Hypothese

➔ Die Hypothese I kann mit statistischer Signifikanz und gegebener klinischer Relevanz angenommen werden.

Parameter	IG	KG	IG Relative Änderung zu T1	KG Relative Änderung zu T1	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Effektstärke
Adaptives Coping (Brief COPE)						
T1 (N=152)	4.1250	3.4821				
T2 (N=146)	4.3442	3.3841	1.1074	0.9939	$p < 0.007$	$d_{\text{korr}} = 0.345$
T3 (N=142)	4.2333	3.3433	1.0643	1.0040	$p < 0.093$	$d_{\text{korr}} = 0.237$

d_{korr} Effektstärke nach Klauer (2001)
(Prä-Test-Gruppenunterschiede werden bei Berechnung der Post-Test-Effektstärke mitberücksichtigt)

Hypothese II (Sekundäre Hypothese)

Die CSI-Teilnehmer (AYA-Eltern) zeigen nach der Intervention eine statistisch signifikant geringere psychische Symptombelastung und verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu einer nicht behandelten Kontrollgruppe.

Ergebnis: Hypothese II (Sekundäre Hypothese)

➔ Die Hypothese II kann mit statistischer Signifikanz und gegebener klinischer Relevanz angenommen werden.

Parameter	IG	KG	IG Relative Änderung zu T1	KG Relative Änderung zu T1	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Effektstärke
Depressive Symptomatik (PHQ-9)						
T1 (N=146)	5.89	3.84				
T2 (N=146)	5.10	4.33	0.9393	1.2750	$p < 0.005$	$d = 0.451$
T3 (N=142)	5.12	4.03	0.9283	1.1725	$p < 0.021$	$d = 0.359$
Psychische Gesundheit (SF-36, Summenscore)						
T1 (N=146)						
T2 (N=146)						
T3 (N=142)						

Ergebnis: Hypothese II (Sekundäre Hypothese)

➔ Die Hypothese II kann mit statistischer Signifikanz und gegebener klinischer Relevanz angenommen werden.

Parameter	IG	KG	IG Relative Änderung zu T1	KG Relative Änderung zu T1	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Effektstärke
Depressive Symptomatik (PHQ-9)						
T1 (N=146)	5.89	3.84				
T2 (N=146)	5.10	4.33	0.9393	1.2750	$p < 0.005$	$d = 0.451$
T3 (N=142)	5.12	4.03	0.9283	1.1725	$p < 0.021$	$d = 0.359$
Psychische Gesundheit (SF-36, Summenscore)						
T1 (N=146)	44.04	50.30				
T2 (N=146)	45.99	49.47	1.0432	0.9903	$p < 0.037$	$d = 0.299$
T3 (N=142)	46.05	50.54	1.0302	1.0150	$p < 0.249$	$d = 0.114$

Fazit

- ✓ **Wirksamkeitsnachweis dieser personalisierten Coping-Support-Intervention**
- ✓ Eltern der Interventionsgruppe zeigen sowohl im Hinblick auf die primären als auch sekundären Zielkriterien (adaptiven Strategien der Krankheitsbewältigung, depressive Symptomatik und psychische Gesundheit) **statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Effekte**.
- ✓ Trotz bedeutsamer Studienarm-Unterschiede der elterlichen psychischen Distressbewältigung vor Interventionsbeginn, hat die psychische Distressbewältigung **keinen Effekt** auf die relative Änderung des adaptiven Copings und zeigt auch **keine Wechselwirkung zwischen der Behandlungsgruppe und psychischen Distressbewältigung**.
- ✓ Trotz heterogener Beanspruchungen der Eltern konnte eine klinisch bedeutsame **Verbesserung** hinsichtlich der Anwendung adaptiver Strategien zur Krankheitsbewältigung **um 10,74% erreicht werden** ($d_{\text{Cohen}} = 0,458$).

Vielen Dank.



S T U D I E N G R U P P E
A Y A - N E T Z W E R K