



Pilotstudie zur Entwicklung einer wissenschaftlichen
Datensatzstruktur und Algorithmus zur Auswertung von
Multidisziplinären Tumorkonferenzen im Rahmen des AdThera-
Projekts

Von der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften
zur Erlangung des Grades Doktor der Medizin (Dr. med.)

genehmigte
Dissertation

Von
Herrn Louis Kathmann
Geboren am 16.09.1992 in Vechta, Deutschland

Prof. Dr. med Frank Griesinger
- Gutachter -

Universitätsklinik für Innere Medizin – Onkologie
Pius-Hospital, Oldenburg

Fakultät VI für Medizin und Gesundheitswissenschaften
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Tag der Disputation

29.04.2024

1 Inhaltsverzeichnis

2	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	- 6 -
3	<u>DANKSAGUNG</u>	- 6 -
4	<u>ABSTRACT:</u>	- 7 -
5	<u>EINLEITUNG</u>	- 9 -
5.1	MTK IN DEUTSCHLAND	- 9 -
5.2	RESSOURCENAUFWAND VON MTK.....	- 10 -
5.3	AUSWIRKUNGEN VON MTK AUF DIE VERSORGUNG VON KREBSPATIENT:INNEN.....	- 11 -
5.4	ADHÄRENZ ZU MTK-THERAPIEEMPFEHLUNGEN.....	- 11 -
5.5	ZIELSETZUNG & FORSCHUNGSFRAGEN.....	- 17 -
5.5.1	ZIELE DES ADTHERA-Projekts	- 17 -
5.5.2	ZIELE DIESER PILOTSTUDIE.....	- 18 -
6	<u>METHODEN</u>	- 20 -
6.1	STUDIENDESIGN.....	- 20 -
6.2	STUDIENSETTING	- 20 -
6.3	ETHIKVOTUM, REGISTRIERUNG, DATENSCHUTZ	- 21 -
6.4	STUDIEN-TEILNEHMENDE	- 21 -
6.4.1	ENTITÄTSÜBERGREIFENDE EINSCHLUSSKRITERIEN UND STRATIFIZIERUNG	- 22 -
6.4.2	EIN- & AUSSCHLUSSKRITERIEN LUNGENKREBS.....	- 23 -
6.4.3	EIN- & AUSSCHLUSSKRITERIEN BRUSTKREBS	- 23 -
6.4.4	EIN- & AUSSCHLUSSKRITERIEN DARMKREBS.....	- 23 -
6.4.5	EIN- & AUSSCHLUSSKRITERIEN MAGENKREBS	- 24 -
6.4.6	EIN- & AUSSCHLUSSKRITERIEN PANKREASKREBS	- 24 -
6.4.7	VERSORGUNGSORGANISATIONEN.....	- 25 -
6.5	VARIABLEN, DATENQUELLEN UND MESSMETHODEN	- 26 -
6.5.1	DATENBANKSTRUKTUR	- 26 -
6.5.2	PATIENTEN:CHARAKTERISTIKA: DIAGNOSEDATEN, KLINISCHE UND SOZIO-DEMOGRAPHISCHE MERKMALE, PROGNOSE	- 27 -

6.5.3	AUSWAHL DER ZU BEWERTENDEN MTK UND ERFASSUNG DER THERAPIEEMPFEHLUNGEN	- 32 -
6.5.4	OPERATIONALISIERUNG DER THERAPIEEMPFEHLUNGEN	- 32 -
6.5.5	ERFASSUNG TATSÄCHLICH DURCHGEFÜHRTER THERAPIEN	- 34 -
6.5.6	BEWERTUNG DER ADHÄRENZ UND GRÜNDE FÜR ABWEICHUNGEN	- 34 -
6.6	DATENAUSWERTUNG.....	- 37 -
6.6.1	DESKRIPTIVE STATISTIK.....	- 37 -
6.6.2	KAPLAN-MEIER-ANALYSEN	- 38 -
7	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>- 39 -</u>
7.1	UMSETZBARKEIT DES ADTHERA-PROJEKTS	- 39 -
7.2	STUDIENEINSCHLUSS.....	- 41 -
7.3	STUDIENPOPULATION	- 42 -
7.4	EMPFEHLUNGEN DER MTK.....	- 45 -
7.5	THERAPIERENDE VERSORGUNGSORGANISATIONEN.....	- 48 -
7.6	ADHÄRENZ.....	- 49 -
7.7	GRÜNDE FÜR NON-ADHÄRENZ.....	- 51 -
7.8	GESAMTÜBERLEBEN.....	- 52 -
7.8.1	GESAMTÜBERLEBEN NACH VERSORGUNGSORGANISATION.....	- 52 -
7.8.2	GESAMTÜBERLEBEN NACH ADHÄRENZ	- 55 -
7.8.3	GESAMTÜBERLEBEN NACH VERSORGUNGSORGANISATIONSSPEZIFISCHER ADHÄRENZ	- 57 -
8	<u>DISKUSSION</u>	<u>- 60 -</u>
8.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	- 61 -
8.1.1	DISKUSSION DER ADHÄRENZ ZWISCHEN DEN VERSORGUNGSORGANISATIONEN.....	- 61 -
8.1.2	DISKUSSION DER ADHÄRENZ IM KONTEXT DER AKTUELLEN STUDIENLAGE.....	- 64 -
8.1.3	DISKUSSION DER GRÜNDE FÜR NON-ADHÄRENZ	- 66 -
8.1.4	DISKUSSION DES GESAMTÜBERLEBENS.....	- 68 -
8.2	SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DAS ADTHERA-PROJEKT.....	- 70 -
8.3	FAZIT UND AUSBLICK AUF WEITERE STUDIEN.....	- 72 -
9	<u>ERKLÄRUNG</u>	<u>- 73 -</u>
10	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>- 74 -</u>

2 Abkürzungsverzeichnis

AGI	Angiogeneseinhibitoren	KIS	Krankenhausinformationssystem
ALK	anaplastic lymphoma kinase	MTC	multidisciplinary tumor conferences
BSC	Best supportive Care	MTK	Multidisziplinäre Tumorkonferenz
CCI	Charlson Comorbidity Index	OPO	Onkologische Praxis Oldenburg
CPI	Checkpointinhibitoren	pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
CVI	Cerebrovaskuläre Insuffizienz	PD-1	Programmed cell death protein 1
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft	pUICC-Stadien	Histologische Stadieneinteilung der Union internationale contre le cancer
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS
EML4-AL	echinoderm microtubule-associated protein-like 4 - anaplastic lymphoma kinase	TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
Endo	Endokrine Systemtherapie	TTF1	thyroid transcription factor 1
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone	UICC	Union internationale contre le cancer
HER2	human epidermal growth factor receptor 2,		

3 Danksagung

Die vorliegende Doktorarbeit entstand an der Universitätsklinik für Innere Medizin – Onkologie des Pius-Hospitals, Oldenburg. Bereits meine ersten Schritte in die Forschungswelt absolvierte ich im Themengebiet der Nichtkleinzelligen Lungenkarzinome mit der nun auch zur Promotion führenden Forschungsgruppe. Für ihre besonders konstruktive Beteiligung möchte ich bei den folgenden Kolleg:innen bedanken: Ein riesiges Dankeschön gilt Kathrin Wedeken, Michael Hoheisel und Alice Blanksma für ihre Rückmeldungen aus Tumordokumentation und Datenerhebung sowie Dr. Julia Roeper, Prof. Dr. Lena Ansmann und Prof. Dr. med. Frank Griesinger für ihr tatkräftiges Wirken als Betreuer:innen. Auch bei Sabeth Becker möchte ich mich für die vielen kleinen Ratschläge bedanken.

4 Abstract:

Zielsetzung: Diese Pilotstudie findet vorbereitend für das AdThera-Projekt (Adhärenz von Therapieempfehlungen aus multidisziplinären Tumorkonferenzen in der Onkologie) statt. Dieses soll die Umsetzung der Therapieempfehlungen der multidisziplinären Tumorkonferenzen (MTK) des Pius-Hospitals Oldenburg in verschiedenen weiterversorgenden Versorgungsorganisationen beurteilen, Gründe für partielle Adhärenz/ Non-Adhärenz in deren Umsetzung finden, sowie einen eventuellen Zusammenhang zwischen dem Grad der Adhärenz und dem Überleben der Patient:innen erörtern. Die vorliegende Pilotstudie ist dem AdThera-Projekt vorgeschaltet. Primäres Ziel ist die Entwicklung einer geeigneten Methodik zur Durchführung des Projekts und Erstellung der zur Beantwortung der Forschungsfragen benötigten Dateninfrastruktur. Zur Sicherstellung der Funktionsfähigkeit dieser Infrastruktur wird ein Probelauf, dessen Ergebnisse Vorabergebnisse des AdThera-Projekts darstellen, mit reduzierter Fallzahl durchgeführt.

Methoden: Hierfür wurden entitätsspezifische Datenbanken und eine entitätsübergreifende Auswertungsmatrix auf Basis der im Erhebungszeitraum 2014 bis 2018 gültigen Onkopedia-Leitlinien für die fünf Tumorentitäten Lungen-, Brust-, Darm-, Magen- und Pankreaskrebs erstellt. Anschließend erfolgte eine Evaluation der Datenbanken durch Aufbereitung und Auswertung von Sekundärdaten aus Primärfällen der Organkrebszentren des Pius-Hospitals.

Ergebnisse: Es ließen sich alle für die angestrebten Auswertungen des AdThera-Projekts benötigten Variablen generieren. Die Vollständigkeit dieser Daten schwankte bei der Durchführung des Probelaufs von Fall zu Fall. Von den insgesamt 349 Fälle erhobenen Fällen erfüllten 318 Fälle (91,1%) die Einschlusskriterien. In diesen Fällen konnte die Adhärenz in 93,1% der Fälle (296 von 318 Fälle) ermittelt werden. Eine vollständige Adhärenz zu den MTK-Therapieempfehlungen lag im Pius-Hospital in 87,1%, in der Onkologischen Praxis Oldenburg 87,0% und in externen Versorgungseinrichtungen 100% der Fälle vor. Häufigster Grund für eine nicht-adhärente Umsetzung der MTK-Therapieempfehlungen war der Tod vor/direkt nach Start der Therapie mit 43,8%, gefolgt vom Patient:innenwunsch mit 37,5% und den Patient:innenmerkmalen mit 34,4%. Weitere Gründe waren selten. Das mediane Überleben von Patient:innen, deren MTK-Therapieempfehlung vollständig adhären umgesetzt wurde, zeigte sich in dieser Studie signifikant länger als das Überleben von Patient:innen, deren MTK-Therapieempfehlung non-adhären umgesetzt wurde.

Fazit: Die Funktionsfähigkeit der erstellten Dateninfrastruktur konnte nachgewiesen werden. Im Rahmen der Evaluation der Infrastruktur konnten erste Ergebnisse des AdThera-Projekts präsentiert und Schlussfolgerungen für das AdThera-Projekt gezogen werden.

Objective: This pilot study is preparatory to the AdThera project (Adherence to Therapy Recommendations from Multidisciplinary Tumor Conferences in Oncology). The aim of this pilot study is to assess the implementation of the therapy recommendations of the multidisciplinary tumor conferences (MTC) of the Pius-Hospital Oldenburg in different care organizations, to find reasons for partial adherence/non-adherence in their implementation, and to discuss a possible correlation between the degree of adherence and the survival of the patients. The present pilot study precedes the AdThera project. The primary goal is to develop a suitable methodology for the implementation of the project and to create the data infrastructure needed to answer the research questions. To ensure the viability of this infrastructure, a trial run, the results of which represent preliminary findings of the AdThera project, will be conducted with a reduced number of cases.

Methods: For this purpose, entity-specific databases and a cross-entity evaluation matrix were created based on the Onkopedia guidelines for the five tumor entities lung, breast, colorectal, gastric, and pancreatic cancer that were valid during the 2014 to 2018 data collection period. Subsequently, an evaluation of the databases was performed by processing and analyzing secondary data from primary cases at the Pius Hospital Cancer Centers.

Results: All variables needed for the intended evaluations of the AdThera project could be generated. The completeness of these data varied from case to case during the trial run. Of the total 349 cases collected, 318 cases (91.1%) met the inclusion criteria. Among these cases, adherence was determined in 93.1% of cases (296 of 318 cases). Complete adherence to MTK therapy recommendations was present in 87.1% of cases at Pius Hospital, 87.0% at the Oldenburg Oncology Practice, and 100% at external care facilities. The most frequent reason for non-adherence to the MTK therapy recommendations was death before/immediately after the start of therapy with 43.8%, followed by the patient:s wish with 37.5% and the patient:s characteristics with 34.4%. Other reasons were rare. The median survival of patients whose MTK therapy recommendation was implemented fully adherently was shown to be significantly longer than the survival of patients whose MTK therapy recommendation was implemented non-adherently in this study.

Conclusion: The functionality of the data infrastructure was demonstrated. During the evaluation of the infrastructure, first results of the AdThera project could be presented and conclusions for the AdThera project could be drawn.

5 Einleitung

Die Therapie von Krebserkrankungen hat sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt. Fortschritte ergaben sich in den Operationsverfahren, in der Radioonkologie, in der Einführung lokal ablativer Verfahren und durch die Verwendung genetischer Analysen und biologisch zielgerichteter Substanzen. Entsprechend diversifiziert sich die onkologische Therapie, wird zunehmend komplexer und erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Um dieser Entwicklung gerecht zu werden, hat sich die Diskussion onkologischer Fälle in einer multidisziplinär besetzten Tumorkonferenz (MTK) ab den 1990ern schrittweise zu einem Standard in der onkologischen Therapieplanung entwickelt (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Multidisziplinäre Tumorkonferenzen, welche in der Literatur häufig auch Multidisziplinäre Tumorboards oder nur Tumorboards genannt werden, sind teils sehr unterschiedlich organisierte Konferenzen. Diesen ist gemein, dass sie Diagnose, Behandlung und Management von Krebspatient:innen diskutieren und gemeinsame Entscheidungen treffen, um Diagnostik und Staging zu präzisieren sowie eine evidenzbasierte Therapie mit größtmöglichem gesundheitlichem Nutzen zu erzielen (6, 8, 9, 10, 11, 12).

5.1 MTK in Deutschland

Auch in Deutschland sind MTK sehr weit verbreitet. Die Deutsche Krebsgesellschaft fordert für die Zertifizierung von Organkrebszentren eine mindestens einmal wöchentlich stattfindende MTK, an der die Hauptbehandlungspartner:innen regelmäßig teilnehmen, und in der alle Patient:innen mit Erstmanifestation oder Rezidiv prätherapeutisch vorgestellt werden müssen (13) (14). Sie lässt den Zentren jedoch bewusst Spielraum bei deren Ausgestaltung (15). Dies kann Einfluss sowohl auf die Empfehlungen der MTK als auch auf deren Adhärenz haben (11, 16, 17).

Ebenso sieht der Nationale Krebsplan des Bundesministeriums für Gesundheit eine Vorstellung von Patient:innen in MTK vor (18). Dementsprechend sollen in deutschen Organkrebszentren über 95% aller Primärfälle (Patient:innen mit Erstdiagnose, die im Zentrum behandelt wurden) der hier untersuchten Entitäten prätherapeutisch oder postoperativ in einer MTK vorgestellt werden (19).

5.2 Ressourcenaufwand von MTK

MTK binden durch das Zusammenkommen einer hohen Anzahl von Fach- und Führungskräften eine nicht unerhebliche Menge an Zeit, Aufwand und finanziellen Ressourcen.

In deutschen Universitätskliniken wird diese hohe Anzahl von Fachkräften für durchschnittlich 49 Minuten pro Woche und eine mittlere Fallzahl von 13,5 Fällen in einer MTK gebunden, in Schwerpunktkliniken sind es durchschnittlich 39 Minuten für im Mittel 6,5 Fälle. Die MTK haben in der Regel fachgebietsspezifisch eigene Termine, durch die Interdisziplinarität werden jedoch viele der Fachkräfte in mehreren MTK benötigt. Entsprechend finden MTK an deutschen Universitätskliniken durchschnittlich 14,5 mal pro Woche statt, an Schwerpunktkliniken 10,9 mal pro Woche (14).

Neben der reinen Anwesenheitszeit dieser hohen Anzahl an Fachkräften bedarf es eines nicht unerheblichen Zeitaufwands zur Vorbereitung der Konferenzen für alle Beteiligten. Die in der Literatur gemessenen und geschätzten Vorbereitungszeiten schwanken und beschränken sich auf die Fachbereiche Radiologie und Pathologie. Ältere irische Daten schätzen, dass jede Konferenzstunde 2,4 Stunden Vorbereitungszeit für den/die betreuende:n Patholog:in und zwei Stunden für den/die betreuende:n Radiolog:in bedeutet. Eine in 2020 publizierte Datenerhebung an deutschen Kliniken ergab eine durchschnittliche Vorbereitungszeit für die gesamte MTK von 53 min an Universitätskliniken und 30 min an Schwerpunktkliniken für die Radiologie (14). Generell lassen sich Vorbereitungszeiten durch den Einsatz spezieller digitaler Lösungen reduzieren (20). In Anbetracht der Vielzahl von durchgeführten MTK an deutschen Großkliniken unter Berücksichtigung sämtlicher Nach- und Vorbereitungszeit ergab sich in deren radiologischen Abteilungen ein totaler Zeitaufwand von durchschnittlich 33,1 Stunden pro Woche an Universitätskliniken und 18,2 Stunden pro Woche an Schwerpunktkliniken (14). Hierbei ist zu beachten, dass die Abteilungen Radiologie und Pathologie nur zwei von vielen weiteren Fachbereichen sind.

Diesem Aufwand muss ein adäquater Nutzen gegenüberstehen, über den in der Literatur nicht immer Konsens besteht (2, 6, 20). MTK-Sitzungen wurden ursprünglich ohne entsprechende Evidenz für deren Nutzen eingeführt. Diese ergab sich erst im Verlauf (21).

5.3 Auswirkungen von MTK auf die Versorgung von Krebspatient:innen

In 2020 veröffentlichten Specchia et al. ein Umbrella Review, also eine Zusammenfassung der Evidenz aus mehreren systematischen Übersichtsarbeiten, zu MTK. In diesem waren MTK assoziiert mit Verbesserungen von Diagnose- und Stadiengenauigkeit (6, 8, 9, 10, 11, 12), Therapiestrategien und -management, Patient:innen- und Fachkräftezufriedenheit (6, 10, 12), geringerer Anzahl an allgemeinmedizinischen Konsultationen (6, 12) und verkürzter Zeitspanne zwischen Vorstellung bzw. Diagnose und Therapie oder Überweisung (6, 9, 10, 12). Des Weiteren ergaben sich in besagtem Umbrella Review und in anderen Arbeiten höhere Therapieraten in Bezug auf die kurativ intendierten Operationen, Chemotherapien und Radiotherapien (7, 9, 12, 22, 23) sowie eine erhöhte Leitlinienadhärenz (11, 22, 23, 24). In Deutschland wird die Leitlinienadhärenz der MTK-Therapieempfehlungen durch das Zertifizierungsprogramm der Organkrebszentren jährlich geprüft. Widersprüchliche oder wenig evidente Ergebnisse ergaben sich in Bezug auf die Endpunkte Lebensqualität, Überleben und Tumorrezidive (6). Neben diesen primär klinischen Endpunkten haben MTK jedoch auch eine organisatorische Funktion. MTK verbessern Kommunikation, Koordination und Kontinuität der Versorgung onkologischer Patient:innen durch die beteiligten Fachkräfte (6, 9, 10, 11).

5.4 Adhärenz zu MTK-Therapieempfehlungen

Grundvoraussetzung für eine effektiv funktionierende MTK und deren oben beschriebene positive Effekte ist die tatsächliche und konsequente Umsetzung der Empfehlungen der MTK im Alltag. Dies wird in dieser Arbeit als Adhärenz definiert. Im Allgemeinen wird der Begriff Adhärenz je nach Kontext unterschiedlich definiert. Das Adherence Project der Weltgesundheitsorganisation hat in Bezug auf Langzeittherapien den Begriff als „das Ausmaß, in dem das Verhalten einer Person mit den vereinbarten Empfehlungen des Arztes/ der Ärztin übereinstimmt (z.B.: Medikationseinnahme, Einhaltung einer Diät, Änderungen der Lebensweise)“ definiert (25). In dieser Definition ist das „Verhalten einer Person“ nicht auf das Verhalten des/der Patient:in begrenzt, sondern umfasst das ganze therapeutische Team einschließlich des/der Patient:in selbst.

Hinsichtlich der adhärenzten Umsetzung von Therapieempfehlungen der MTK existieren bereits eine Reihe von Studien zur Implementation der Empfehlungen in den jeweiligen Zentren (11, 16, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40). Allerdings untersuchten die vorhandenen Studien die adhärenzte Umsetzung von MTK-Therapieempfehlung in einzelnen klinischen Einrichtungen, wobei die Therapie außerhalb von Onkologischen Zentren bislang außer Acht gelassen wurde.

Therapieempfehlungen werden jedoch nicht nur in den Zentren umgesetzt, in denen die MTK das Therapiekonzept erstellen, sondern nach der Akutbehandlung auch im niedergelassenen Bereich bei niedergelassenen Onkolog:innen, Strahlentherapeut:innen, in der Gynäkologie, Gastroenterologie, Pneumologie, anderen Fachrichtungen oder in externen Krankenhäusern.

Eine hohe Adhärenz der MTK-Empfehlungen in allen die Patient:innen betreuenden Versorgungsorganisationen ist insbesondere für die Aufrechterhaltung einer hochwertigen onkologischen Versorgung bedeutend.

Die Datenlage zur Adhärenz in den verschiedenen Versorgungsorganisationen ist in Deutschland gering. Das dieser Pilotstudie nachgeschaltete Forschungsprojekt „AdThera“ (Adhärenz von Therapieempfehlungen aus multidisziplinären Tumorkonferenzen in der Onkologie – Eine Untersuchung in unterschiedlichen Versorgungsorganisationen) soll hier ansetzen und die Adhärenz der evidenzbasierten, individuellen Therapieempfehlungen der MTK umfangreich untersuchen und dabei mögliche strukturelle Einflüsse auf die Adhärenz ermitteln. In der leitliniengerechten Anwendung der einzelnen Therapieoptionen unterscheiden sich die fünf im AdThera-Projekt untersuchten Krebsentitäten Lungenkrebs, Brustkrebs, Darmkrebs, Magenkrebs und Pankreaskrebs voneinander. Deren Bewertung muss deshalb differenziert erfolgen, weshalb im Folgenden die Therapieunterschiede in den Leitlinien zu den histologischen Entitäten Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kleinzelliges Lungenkarzinom, Mammakarzinom der Frau, Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Magenkarzinom und Pankreaskarzinom dargelegt werden:

Operative Therapie. Bei allen untersuchten Krebsentitäten ist eine operative Therapie in niedrigen UICC-Stadien Teil des Therapiekonzepts. Während, auch aufgrund der Screeningprogramme, Brust- und Darmkrebs häufig in noch operablen UICC-Stadien erstdiagnostiziert werden, so werden Magen-, Pankreas-, und Lungenkrebs häufig erst später entdeckt – aufgrund der Möglichkeit des unbemerkten intraperitonealen Wachstums, einer rapiden Wachstumsgeschwindigkeit oder fehlender Frühsymptome. Dies schränkt die kurativen Therapieoptionen ein (41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67).

Radiotherapie. Die Bestrahlung des Tumorfeldes stellt beim nicht-kleinzelligen *Lungenkrebs* in jedem Stadium eine Therapieoption dar, insbesondere ab Stadium III. Beim kleinzelligen Lungenkarzinom ist die prophylaktische Bestrahlung des Schädels die Regel, ggf. ergänzt um eine Radiatio des Tumorfeldes (46, 48, 53, 54, 58, 59, 60, 62, 65).

Die *Radiotherapie* beim *Brustkrebs* ist obligat nach operativer brusterhaltender Therapie zur Senkung der Rezidivrate auf ein mit der Mastektomie vergleichbares Niveau. Abhängig von insbesondere den Komorbiditäten kann sie auch unabhängig von einer operativen brusterhaltenden Therapie binnen acht Wochen postoperativ oder in Kombination mit einer Chemotherapie zwei bis vier Wochen nach deren Beendigung eingesetzt werden (41, 47, 55, 61).

Bei *Darmkrebs* ist die Anwendung einer *Radiotherapie* abhängig von der Lokalisation des Tumors. Insbesondere Rektumkarzinome unterhalb der peritonealen Umschlagfalte, also solche im mittleren und unteren Drittel, profitieren ab Stadium II von einer Radiatio. Das obere Drittel wird nur bei hohem Risiko einer inkompletten Resektion bestrahlt. Die Radiatio beim Kolonkarzinom findet aufgrund einer geringen Strahlensensibilität des Karzinoms und gleichzeitig hohem Risiko einer komplikativen Strahlenenteritis lediglich in besonderen Fällen bei Oligometastasierung Anwendung (44, 45, 51, 52, 56, 57, 63, 64).

Bei *Magenkrebs* kann in den Stadien I-III eine Kombination der *Chemotherapie* mit einer *Radiotherapie* erwogen werden, von höherer Relevanz ist die *Chemotherapie*. Im Palliativstadium kann eine *Radiotherapie* im Rahmen einer multimodalen Therapie zur Verkleinerung des Lokalbefundes Anwendung finden. Ziel ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Steigerung der Lebensqualität (43, 50, 66).

Beim *Pankreaskrebs* spielt die *Radiotherapie* eine untergeordnete Rolle. Bei *kurativer Therapieintention* gibt es keine Empfehlung für eine *Radiotherapie*. In *palliativer Therapieintention* kann eine *Radiotherapie* bei Knochen- oder Hirnmetastasen erfolgen (42, 49, 67).

Chemotherapie. Beim Nicht-kleinzelligen *Lungenkrebs* ist die Chemotherapie ab UICC II Teil der leitliniengerechten Therapie, in der Regel wird die Kombinationstherapie aus Cisplatin plus weitere Chemotherapeutika verwendet. Darüber hinaus gibt es eine ganze Reihe an *Targeted Therapies*, um die Erfolgsrate der Therapie zu verbessern (s.u.). Beim kleinzelligen Lungenkrebs kann eine Chemotherapie mit dem Therapieschema Etoposid plus Cisplatin bei Patient:innen mit niedrigem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG 0-1) Remissionsraten von 70% erreichen, Patient:innen mit höherem ECOG erhalten eine dosisreduzierte individualisierte (Kombinations-)chemotherapie (46, 48, 53, 54, 58, 59, 60, 62, 65).

Beim Mammakarzinom der Frau erfolgt eine Chemotherapie adjuvant oder (bevorzugt) neoadjuvant mit hohen Ansprechraten (um 80%). Bis inklusive Stadium IIA ist sie lediglich eine Therapieoption und abhängig von Tumorbiologie, Komorbiditäten und dem Ergebnis des Stagings. Ab Stadium IIB ist die Chemotherapie fester Bestandteil der Therapie und kann neoadjuvant oder adjuvant durchgeführt werden (41, 47, 55, 61).

Die Therapie des *Darmkrebs* enthält die adjuvante Chemotherapie für das Kolonkarzinom als festen Bestandteil ab UICC-Stadium III, bereits ab Stadium II ist eine Therapie bei vorliegenden Risikofaktoren zu erwägen. Im Falle eines mittleren oder tiefen Rektumkarzinoms kann ab Stadium II eine neoadjuvante Radiochemo- oder nur reine Radiotherapie erfolgen, das obere Drittel erhält standardmäßig eine adjuvante Chemotherapie, ähnlich des Kolonkarzinoms. Therapeutika der Wahl sind das FOLFOX-Schema (Folinsäure, 5-FU, Oxaliplatin), FOLFIRI (mit Irinotecan statt Oxaliplatin), FOLFOXIRI (mit Oxaliplatin und Irinotecan) oder das XELOX-Schema (Capecitabin, Oxaliplatin) (44, 45, 51, 52, 56, 57, 63, 64).

Beim *Magenkrebs* ist ab Stadium T3 eine Kombination aus neoadjuvanter und adjuvanter (Radio-)Chemotherapie in kurativer Intention empfohlen, zudem kann sie bereits im Stadium T2 erwogen werden. Standard sind jeweils vier Zyklen vor und nach der Operation nach FLOT-Schema (Docetaxel, Oxaliplatin, 5-FU). Insbesondere die neoadjuvante Chemotherapie ist von Relevanz und kann häufig ein Down-Sizing und damit eine Resektabilität ermöglichen (43, 50, 66).

Bei Pankreaskrebs ist die adjuvante Chemotherapie in allen Stadien I-IV Teil der Standardtherapie, in der Regel mit Gemcitabin oder 5-FU/Folinsäure. Entsprechend ist auch palliativ die Chemotherapie zur Verlängerung des Lebens und zur Verbesserung der Lebensqualität empfohlen (42, 49, 67).

Systemtherapie. Systemtherapeutika außerhalb der klassischen Chemotherapie kommen bei allen fünf Entitäten in Form verschiedener *Targeted Therapies* als fester Bestandteil der Leitlinien zum Einsatz.

Beim *Lungenkrebs* ist die Systemtherapie vor allem für den Nicht-Kleinzeller von Bedeutung. Sie kommt zum Einsatz, wenn bestimmte genetische Marker (wie EML4-ALK-Translokation oder ROS1-Translokation) oder Treibermutationen (EGF-Rezeptormutation; BRAF Mutation) oder Expression von PD-1) vorliegen, in der Regel in UICC-Stadium IV. Hier können Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI, z.B. Afatinib; Crizotinib als spezieller ALK-Inhibitor) und Checkpointinhibitoren (CPI, z.B. Pembrolizumab), Angiogeneseinhibitoren (AGI, z.B. Bevacizumab) angewendet werden. Im in dieser Studie beobachteten Zeitraum zwischen 2014 bis 2018 gab hier in den Leitlinien mehrfache Änderungen des Therapieregimes (46, 53, 54, 58, 59, 60, 65).

Bei *Brustkrebs* zählt die Antikörpertherapie mit Trastuzumab und Pertuzumab bei HER2-neu-Positivität zum Standard der Systemtherapie (HER2 = humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2). Jedoch kommen bei Fernmetastasierung, also Stadium IV, auch AGI (z.B. Bevacizumab) zum Einsatz. Auch sind z.B. Palbociclib als CDK4/6-Inhibitor oder Everolimus als mTOR-Inhibitor eine Option bei Nicht-Ansprechen, Rezidiv oder Progress unter Therapie. Die endokrine Therapie zählt ebenfalls zur Systemtherapie. Sie umfasst die Therapie mittels selektiver GnRH-Rezeptormodulatoren,

Aromatasehemmer, GnRH-Analoga, Antiöstrogen, Ovariectomie und/oder Radiometastasen im Falle eines hormonrezeptorpositiven Brustkrebses (Estrogen- oder Progesteronrezeptorpositiv). Bei HER2-neu-Positivität kann ebenfalls der TKI Lapatinib Anwendung finden (41, 47, 55, 61), wobei im Rahmen dieser Pilotstudie nur Primärfälle ausgewertet werden (41, 47, 55, 61)..

Bei *Darmkrebs* kann die Systemtherapie bei Vorliegen von primär nicht resektablen Metastasen in Form des AGI Bevacizumab zum Einsatz kommen. Es gibt weiterhin die Empfehlung zur Anwendung der ERB1 (EGFR)-Rezeptor-Antikörper Cetuximab und Panitumumab bei Darmkrebs in Stadium IV. Eine Therapie mit EGF-Antikörpern sollte zusätzlich zu Bevacizumab bei Vorliegen des RAS-Wildtyps erfolgen (44, 45, 51, 52, 56, 57, 63, 64).

Auch beim *Magenkrebs* kann der HER2-Rezeptor bei Überexpression medikamentös mit Trastuzumab adressiert werden – ähnlich des Brustkrebses (43, 50, 66).

In der Therapie des *Pankreaskrebs* ist im UICC-Stadium IV der auch in der Lungenkrebstherapie bei EGFR-Mutation zugelassene TKI Erlotinib als Erstlinientherapie zugelassen und kann in Kombination mit Gemcitabin zum Einsatz (42, 49, 67) kommen.

Einen komprimierten Überblick über die leitliniengerechte Anwendung der jeweiligen Therapiemodalitäten gibt Tabelle 1. Definiert werden diese als Therapieempfehlungen der MTK in Kapitel 6.5.4.

Tabelle 1 Übersichtstabelle über die stadienadaptierten Therapiestandards in den fünf untersuchten Krankheitsbildern im Zeitraum von 2014 – 2018. In der Palliativtherapie wird in dieser Studie nur die Erstlinientherapie erfasst. Die Zweit- und Drittlinietherapie findet somit keine Erwähnung in dieser Darstellung. In Klammern gesetzt sind in den Leitlinien erwähnte, aber nicht regelhaft zur Anwendung kommende Therapieeinsätze. Abkürzungen: Endo: endokrine Systemtherapie, TKI: Tyrosinkinaseinhibitoren; CPI: Checkpointinhibitoren, AGI: Angiogeneseinhibitoren; EGFR: epithelial growth factor receptor antibody, HER2: Anti-human epidermal growth factor 2-Therapie. Quelle: Die dargelegten Therapieempfehlungen ergeben sich aus den für die Krebsentitäten im Zeitraum 2014-2018 gültigen Onkopedia- Leitlinien sowie der S3-Leitlinie Magenkarzinom (41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67) , eigene Darstellung.

Therapie	Lunge	Brust	Darm	Magen	Pankreas
Operation	SCLC: I-II NSCLC: I-III (IV)	I-III	I-III (IV)	I-III	I-III
Radiotherapie	I-IV	I-IV	Rektum: III	(I-III)	
Chemotherapie	SCLC: I-IV NSCLC: (I) II-IV	(I-IIA) IIB-IV	II-IV	I-IV	I-IV
Systemtherapie					
- Endo		I-IV			
- TKI	NSCLC: IV				IV
- CPI	NSCLC: IV	(IV)			
- AGI	NSCLC: IV	IV	IV		
- EGFR	NSCLC: IV		IV		
- HER2		I-IV		IV	
alleinige postop. Nachsorge	NSCLC: IA,IB<4cm		Kolon: I-II Rektum: I	IA	
Best supportive Care	je nach klinischem Zustand und Willen des:der Patient:in				

5.5 Zielsetzung & Forschungsfragen

5.5.1 Ziele des AdThera-Projekts

Ziel des dieser Pilotstudie nachgeschalteten AdThera-Projekts ist der Vergleich der Adhärenz verschiedener Versorgungsorganisation hinsichtlich der Empfehlungen der zuständigen MTK für Krebspatient:innen im Raum Oldenburg. Das AdThera-Projekt stellt die Hypothese auf, dass eng an die Zentren angebundene Kliniken und Praxen die Empfehlungen der MTK zu einem höheren Maß in die Tat umsetzen als weniger stark angebundene *Versorgungsorganisationen*.

Die Organkrebszentren haben gegenüber weniger eng kooperierenden Versorgungsorganisationen den größtmöglichen Zugriff auf Informationen über den Fall und kennen in der Regel die klinikeigenen Standards der MTK. Weiterhin gibt es häufig personelle Überschneidungen und weitergehenden Kontakt zwischen den Mitgliedern der MTK und des behandelnden Teams der Organkrebszentren.

Gegenüber anderen externen Versorgungsorganisationen eng an das *Pius-Hospital* gebunden ist neben dem *Cancer Center des Pius-Hospitals* selbst auch die *Onkologische Praxis Oldenburg*. Diese befindet sich in den Räumlichkeiten des Pius-Hospitals, ist grundsätzlich bei den MTK anwesend und betreibt mit dem Pius-Hospital ein Personal-sharing.

Das AdThera-Projekt setzt sich hierbei folgende Forschungsfragen:

- 1.) Wie werden die Therapieempfehlungen der multidisziplinären Tumorkonferenzen in den verschiedenen Versorgungsorganisationen umgesetzt?
- 2.) Welche Gründe für partielle Adhärenz/Non-Adhärenz der leitlinienbasierten, individuell angepassten MTK-Empfehlungen gibt es?
- 3.) Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem Grad der Adhärenz (Vollständige Adhärenz, Partielle Adhärenz, Non-Adhärenz) von MTK-Empfehlungen und dem Outcome-Parameter Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten?

5.5.2 Ziele dieser Pilotstudie

Vor Beginn des AdThera-Projekts bedarf es der intensiven methodischen Vorbereitung der Dateninfrastruktur. Für diese Pilotstudie wurden dabei folgende Forschungsziele gesetzt, die anschließend weiter erläutert werden:

- 1) Sichtung der vorliegenden Datenbanken der Tumordokumentation und Identifikation fehlender Informationen für die geplante Auswertung. Ziel ist die Identifikation struktureller Informationsleckagen, welche durch die Mitarbeiter:innen des AdThera-Projekts in der Datenerhebung frühzeitig berücksichtigt werden können.
- 2) Erstellen von standardisierten und entitätsspezifischen Datenbanken zur Datenerhebung. Ziel ist das Erstellen von funktionstüchtigen und anwendungsfreundlichen Vorlagen, welche alle benötigten Informationen beinhalten.
- 3) Erstellen von Operatoren und einheitliche Erhebung klinischer Merkmale, um eine Vergleichbarkeit der Gruppen herzustellen. Ziel ist das Etablieren eines projektinternen verbindlichen Standards.
- 4) Generieren von entitätsspezifischen Kriterien zur Bewertung der Adhärenz bei Abweichungen von den MTK-Empfehlungen nach den im Studienzeitraum gültigen Leitlinien.
- 5) Evaluation der eingeführten Datenbank und Methodik im Sinne eines Probelaufs.
- 6) Präsentation erster Vorabergebnisse des AdThera-Projekts im Rahmen dieses Probelaufs.

Vor Beginn des AdThera-Projekts bedarf es der intensiven methodischen Vorbereitung der Dateninfrastruktur. Es müssen standardisierte und entitätsspezifische Datenbanken für die fünf Entitäten geschaffen werden, um den teils weitreichenden Unterschieden in Diagnostik und Therapie gerecht zu werden. Als Grundlage dafür existieren bereits die Rohdatenbanken der klinischen Krebsregister, die den Behandlungsverlauf und damit den Umsetzungsstand der MTK-Empfehlungen zur Qualitätskontrolle dokumentieren (68, 69). Gleichzeitig muss eine einheitliche Erhebung klinischer Merkmale gewährleistet und Kriterien für die Erfassung, Dokumentation und Bewertung der Adhärenz geschaffen werden. Hier ist insbesondere auch eine suffiziente Dokumentation klinischer Merkmale (z.B. Resektionsstatus, Molekularpathologische Diagnostik oder Komorbiditäten) sowie die durchgeführte Therapie zur Bewertung etwaiger Abweichungen von den MTK-Empfehlungen oder den während des Untersuchungszeitraums mehrfach geänderten Leitlinien von besonderer Relevanz.

Eine anschließende entitätsübergreifende Analyse der Adhärenz inklusive deren Auswirkungen auf das Outcome sowie von der Adhärenz beeinflussender Faktoren muss ebenfalls gewährleistet werden. Diese Dissertation nimmt sich der umfangreichen Vorbereitung des AdThera-Projekts an.

Um sicherzustellen, dass die oben genannten Forschungsfragen des AdThera-Projekts (siehe Kapitel 5.5.1) auch mittels der eingeführten Datenbanken und Methodik beantwortbar gemacht werden, soll diese im Rahmen dieser Pilotstudie mit kleinerer Fallzahl probeweise beantwortet werden. Dies dient primär der Sicherstellung der Funktionsfähigkeit der Datenbanken, sekundär stellen diese Ergebnisse schon Vorabergebnisse des AdThera-Projekts dar. Die endgültige Beantwortung der Forschungsfragen ist Bestandteil des AdThera-Projekts selbst.

6 Methoden

6.1 Studiendesign

Diese Pilotstudie ist, wie das AdThera-Projekt, als explorative, retrospektive Beobachtungsstudie konzipiert. Die Daten basieren auf den initial für das Krebsregister erfassten Routinedaten der Organkrebszentren des Pius-Hospitals Oldenburg. Das AdThera-Projekt wird voraussichtlich 4039 Patient:innendaten umfassen und ist auf 36 Monate angelegt. Es soll die Adhärenz der evidenzbasierten, individuellen Therapieempfehlungen der MTK umfangreich untersuchen und dabei mögliche strukturelle Einflüsse auf die Adhärenz ermitteln.

Zur Vorbereitung dieses Projekts werden im Rahmen dieser Pilotstudie auf Basis der oben genannten Routinedaten entitätsspezifische Datenbanken zu Lungen-, Brust-, Magen-, Darm- und Pankreaskrebs erstellt. Anschließend wird eine mit diesen Daten kompatible entitätsübergreifende Datenbank erstellt. Anhand dieser werden die zur Beantwortung der Forschungsfragen nötigen Auswertungen probeweise anhand einer kleineren Stichprobe von 350 Fällen durchgeführt.

6.2 Studiensetting

Die in dieser Pilotstudie und im AdThera-Projekt untersuchten MTK sind die MTK des Pius-Hospitals Oldenburg, welche im Zeitraum 2014 bis 2018 stattfanden.

Im Pius-Hospital finden insgesamt vier MTK wöchentlich statt. Neben der allgemeinen MTK des Onkologischen Zentrums findet eine MTK für thorakale Tumore des Lungenkrebszentrums statt. Des Weiteren gibt es eine MTK des Oldenburger Brustzentrums und des gynäkologischen Krebszentrums, eine für gastrointestinale Tumoren und je eine MTK der Darm- und Pankreaskrebszentren. Wie im Nationalen Zertifizierungsprogramm Krebs der DKG vorgeschrieben bestehen die MTK des Pius-Hospitals stets aus Fachärzt:innen der diagnostischen, operativen und ggf. entitätsspezifischen Fachgebiete sowie zusätzlich aus der Onkologie, Strahlentherapie, Radiologie und Pathologie (14).

Nicht jede in diesen MTK besprochene Tumorentität wird in dieser Pilotstudie ausgewertet. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf den Tumorentitäten Lungen-, Brust-, Darm-, Magen- und Pankreaskrebs. Diese Entitäten werden im AdThera Projekt bei Erfolg dieser Pilotstudie mit großer Fallzahl analysiert. Im Fall Lungenkrebs kommen aus den entitätsspezifischen Fachgebieten Fachärzte und Fachärztinnen für Pneumologie, Thoraxchirurgie, Nuklearmedizin und niedergelassene Kooperationspartner, im Fall

von Magen-, Darm- und Pankreaskrebs für Allgemein- und Viszeralchirurgie sowie Gastroenterologie und bei Brustkrebs für Gynäkologie zusammen. Die MTK treffen sich wöchentlich zur interdisziplinären Besprechung und für jede:n Krebspatient:in wird in dieser Konferenz eine leitlinienbasierte individuelle Therapieempfehlung erstellt.

Diese Therapieempfehlung wird für diese Pilotstudie und im AdThera-Projekt erfasst und mit der sich anschließenden tatsächlich durchgeführten Therapie verglichen. Anhand etwaiger Abweichungen wird der Grad der Adhärenz bestimmt. Gründe für Abweichungen werden ebenfalls erfasst und ausgewertet.

6.3 Ethikvotum, Einwilligungserklärung, Datenschutz

Es liegt ein positives Ethikvotum der Medizinischen Ethikkommission der Universität Oldenburg zur Erhebung und Auswertung der Daten vor (Studennummer 2018-100). Durch die datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung des Cancer Centers lag eine Einwilligung zur Verwendung von Patient:innendaten zu Qualitätssicherungsmaßnahmen und wissenschaftlichen Projekten in pseudonymisierter Form ebenfalls vor.

6.4 Studienteilnehmende

Die Studienpopulation umfasste alle Patient:innen mit Erstdiagnose eines Lungen-, Brust-, Darm-, Magen- oder Pankreaskarzinoms zwischen 2014 bis 2018 in den DKG-zertifizierten Organkrebszentren beziehungsweise Cancer Centern des Pius-Hospitals. Dies sind insgesamt 4.093 Primärfälle. Zur Evaluation der im Rahmen dieser Studie erstellten AdThera-Datenmatrix und Testung der Durchführbarkeit des AdThera-Projekts wurden jeweils 50 Fälle pro Tumorentität erfasst und ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Auswertung wurden ebenfalls vorbereitend für das AdThera-Projekt testweise weitere 100 Lungenkrebsfälle auf Basis der in dieser Studie erstellten Datenbankmatrix erhoben. Diese flossen in die Auswertung mit ein, so dass sich für die Pilotstudie eine Gesamtzahl von 350 Fällen ergab.

Der Fokus dieser Arbeit liegt in der Entwicklung und Evaluation der Dateninfrastruktur für das Folgeprojekt AdThera. Es erfolgt für diese Studie anschließend ein Analyse-Testlauf zur Überprüfung der Infrastruktur, nicht jedoch zur abschließenden Bewertung der Signifikanz. Auf eine Fallzahlkalkulation wurde für dieses Pilotprojekt daher verzichtet. Für das AdThera-Projekt selbst liegt eine Power-Kalkulation vor.

6.4.1 Entitätsübergreifende Einschlusskriterien und Stratifizierung

In diese Pilotstudie eingeschlossen wurden nur volljährige Fälle, deren Tumorkonferenzprotokoll vidiert war und nach Besprechung in den MTK eine individuell angepasste, leitlinienbasierte Therapieempfehlung enthielt.

Ein weiteres Einschlusskriterium war die Durchführung der Therapie in 1) einem Cancer Center des Pius-Hospitals (Versorgungseinheit: *Pius-Hospital*), in 2) der Onkologischen Praxis Oldenburg (Versorgungseinheit: *Onkologische Praxis Oldenburg, OPO*) oder 3) einer kooperierenden externen onkologischen Praxis beziehungsweise einem extern kooperierenden Krankenhaus (Versorgungseinheit: *Externe Versorgungsorganisation*). Die Ausschlusskriterien sind genauso wie einige weitere Einschlusskriterien entitätsspezifisch und finden sich in den Kapiteln 6.4.2 – 6.4.6.

Für die Analyse in dieser Pilotstudie sollte ein möglichst repräsentatives Fallkollektiv verwendet werden. Sofern möglich wurde daher eine nach UICC-Stadien (Union internationale contre le cancer) stratifizierte Patient:innenauswahl verwendet, um die Therapieoptionen umfassend abzudecken. Es wurde bevorzugt, sofern vorhanden, das pUICC-Stadium genutzt. Eine detaillierte Ausführung des Stratifizierungsvorgangs wird in den Kapiteln 6.4.2 – 6.4.6 dargelegt. Die für die Stratifizierung notwendigen UICC-Stadien sind mit Ausnahme des Brustkrebsregisters in den Datenbanken der Tumordokumentation des Pius-Hospitals hinterlegt. Bei Brustkrebs wurde die stattdessen dokumentierte pTNM-Klassifikation vom Studienautor in UICC-Stadien konvertiert. Bei Pankreaskrebs wurde in durchgeführte und nicht durchgeführte Operation stratifiziert (siehe Kapitel 6.4.6)

Bei Abweichung von der in der MTK empfohlenen Therapie wurden zur Differenzierung zwischen *Partieller Adhärenz* und *Non-Adhärenz* die jeweils zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gültigen Leitlinien als Grundlage genommen (Definitionen der Adhärenz siehe Kapitel 6.5.6). Diese wurden im Zeitraum 2014-2018 teils mehrfach aktualisiert. Der größte Unterschied in den Therapiestrategien zwischen den Leitlinienaktualisierungen war somit zu Beginn und Ende des Therapiezeitraums zu erwarten. Diesem Umstand wurde Rechnung getragen, indem jeweils mindestens 40% der Patient:innen in den Erstdiagnosejahren 2014 und 2018 erhoben wurden.

6.4.2 Ein- & Ausschlusskriterien Lungenkrebs

Im definierten Zeitraum wurden 1.787 Patient:innen mit Lungenkrebs im Pius-Hospital erstdiagnostiziert. Davon befanden sich 11,86% (212 Patient:innen) im Stadium I, 8,78% (157 Patient:innen) im Stadium II, 28,26% (505 Patient:innen) im Stadium III und 51,37% (918 Patient:innen) im Stadium IV.

Dies ergab bezogen auf die in dieser Studie verwendete Fallzahl von 50 Patient:innen pro Tumorentität 6 Fälle in Stadium I, 5 Fälle im Stadium II, 14 Fälle im Stadium III und 25 Fälle im Stadium IV. Wie bereits erwähnt, wurden weitere 100 testweise vom AdThera-Projekt erhobene Fälle mit eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Patient:innen, deren Histologie sich nicht in Kleinzellige und Nichtkleinzellige Lungenkarzinome unterscheiden ließ.

6.4.3 Ein- & Ausschlusskriterien Brustkrebs

Im definierten Zeitraum wurden 1.439 Patient:innen mit Brustkrebs im Pius-Hospital erstdiagnostiziert. Davon wurden 1.280 Fälle histologisch gesichert. Hier befanden sich 9,14% (117 Patientinnen) im Stadium 0, 43,98% (563 Patientinnen) im Stadium I, 30,01% (385 Patientinnen) im Stadium II, 8,28% (106 Patientinnen) im Stadium III und 8,51% (109 Patient:innen) im Stadium IV.

Dies ergab bezogen auf die in dieser Studie verwendete Fallzahl von 50 Patientinnen pro Tumorentität: 5 Fälle in Stadium 0, 22 Fälle im Stadium I, 15 Fälle im Stadium II und jeweils 4 Fälle im Stadium III und IV. Männer mit Brustkrebs wurden von dieser Studie ausgeschlossen, da aufgrund deren geringer Inzidenz nur Einzelfälle im Beobachtungszeitraum erfasst wurden und zeitgleich eine separate Onkopedia-Leitlinie existiert.

6.4.4 Ein- & Ausschlusskriterien Darmkrebs

Im definierten Zeitraum wurden insgesamt 620 Patient:innen mit kolorektalem Adenokarzinom im Pius-Hospital erstdiagnostiziert. Andere histologische Subtypen wurden aufgrund der Seltenheit und der hierfür nicht gültigen Leitlinie nicht eingeschlossen. Davon befanden sich 22,42% (139 Patient:innen) im Stadium I, 30,96% (192 Patient:innen) im Stadium II, 29,68% (184 Patient:innen) im Stadium III und 16,93% (105 Patient:innen) im Stadium IV.

Für das Kolonkarzinom und das Rektumkarzinom existieren separate Leitlinien (44, 45, 51, 52, 56, 57, 63, 64). Die Fallzahl von 50 Patient:innen wurde gleichmäßig auf die beiden Leitlinien aufgeteilt (je 25 Fälle). Dies ergab bezogen auf die in dieser Studie verwendete Fallzahl von 25 Patient:innen pro Leitlinie jeweils: 6 Fälle in Stadium I, 8 Fälle im Stadium II, 8 Fälle im Stadium III und 4 Fälle im Stadium IV.

6.4.5 Ein- & Ausschlusskriterien Magenkrebs

Im definierten Zeitraum wurden 111 Patient:innen mit Magenkrebs erstdiagnostiziert. Die Therapiestruktur des Magenkrebs lässt sich anhand der Onkopedia-Leitlinien sinnvoll in 3 Gruppen unterteilen. Die erste Gruppe bilden Patient:innen im Stadium IA. Therapie der Wahl ist hier die limitierte chirurgische Resektion mit Dissektion der perigastrischen Lymphknoten und lokaler N2 Lymphknoten. Dies betrifft 7 Patient:innen. Postoperativ wird die alleinige Nachsorge empfohlen. Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurde diese erste Gruppe in der vorliegenden Pilotstudie, jedoch nicht vom AdThera-Projekt, ausgeschlossen.

Die zweite Gruppe stellte die Gruppe der Patient:innen mit Magenkarzinom im Stadium IB bis IIIC dar. Therapie der Wahl ist hier die kurativ intendierte Operation, welche von einer perioperativen Chemotherapie begleitet wird. In dieser Gruppe wurden 64 Patient:innen erstdiagnostiziert.

Die dritte Gruppe umfasste Patient:innen mit Magenkarzinom, welche im Stadium IV erstdiagnostiziert wurden. Die Therapie der Wahl ist die palliativ intendierte medikamentöse Tumorthherapie. Diese Gruppe umfasste 40 Patient:innen. Dies ergab, bezogen auf die in dieser Studie verwendete Fallzahl von 50 Patient:innen pro Tumorentität, 30 Fälle in der zweiten Gruppe (IB-IIIC) und 20 Fälle in der dritten Gruppe (IV).

Gemäß der 8. Edition der TNM/UICC-Klassifikation werden Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs Typ I und Typ II nach Siewert als Ösophaguskarzinome kategorisiert und wurden deshalb von dieser Studie ausgeschlossen (70).

6.4.6 Ein- & Ausschlusskriterien Pankreaskrebs

Die Therapie der Pankreastumoren lässt sich anhand der Onkopedia-Leitlinien sinnvoll in zwei Gruppen unterteilen. Die erste Gruppe bildeten Fälle, bei denen in der prätherapeutischen MTK in kurativer Intention eine primäre Resektion empfohlen wurde. Die zweite Gruppe umfasste Fälle, bei denen in der prätherapeutischen MTK eine palliative Therapie empfohlen wurde. Im definierten Zeitraum wurden 265 Patient:innen mit Pankreaskrebs erstdiagnostiziert. Davon wurden 43,77% (116 Patient:innen) operiert. Neuroendokrine Tumoren wurden nicht eingeschlossen.

Dies ergab bezogen auf die verwendete Fallzahl von 50 Patient:innen pro Tumorentität 22 operierte und 28 nicht operierte Fälle.

6.4.7 Versorgungsorganisationen

Die in dieser Studie ausgewerteten Patient:innenfälle wurden alle im Pius Hospital Oldenburg erstdiagnostiziert und gegebenenfalls operiert, sie wurden jedoch in unterschiedlichen Versorgungseinrichtungen nach der MTK weiterbehandelt. Diese kooperierten in unterschiedlich starkem Maße mit dem Pius Hospital. Die Versorgungseinrichtungen wurden in drei Gruppen unterteilt und in der Datenerhebung entsprechend gruppiert:

- Gruppe 1: *Pius-Hospital* (ca. 50%)
- Gruppe 2: *Onkologische Praxis Oldenburg* (ca. 25%)
- Gruppe 3: *Externe Versorgungseinrichtungen* (ca. 25%)

Die Onkologische Praxis Oldenburg (OPO) hat, wie bereits in Kapitel 5.5.1 erwähnt, ihre Räumlichkeiten in den Gebäuden des Pius-Hospital und pflegt eine enge Kooperation mit den Cancer Centern. Insbesondere ist ein Vertreter der onkologischen Praxis in allen MTB anwesend. Es besteht zudem ein Personal-sharing zwischen der onkologischen Praxis und dem Pius-Hospital hinsichtlich des nicht-ärztlichen Personals. Gruppe 3 *Externe Versorgungseinrichtungen* umfasste neben therapierenden onkologischen Praxen auch Praxen anderer Fachrichtungen, welche beispielsweise die Nachsorge durchführen, sowie Krankenhäuser. Quelle hierfür war die Datenbank der Tumordokumentation. Onkologische Therapien sind häufig multimodal und strecken sich über einen längeren Zeitraum. Es kann somit vorkommen, dass die Patient:innen in verschiedenen Versorgungsorganisationen die gleiche oder auch differierende Therapien bekommen. Jedem Fall wurde nur der für die Durchführung hauptverantwortliche Versorgungsorganisation zugeordnet.

Fälle, die sich z.B. aufgrund der Multimodalität der Therapie, Non-Adhärenz oder aufgrund dokumentatorischer Lücken keiner einzelnen hauptverantwortlichen Versorgungsorganisation zuordnen ließen, wurden einer gesonderten vierten Gruppe *Keine/Mehrere Versorgungsorganisationen* zugeordnet. Diese Fälle wurden deskriptiv beschrieben und in die Überlebenszeitanalysen mit einbezogen, jedoch nicht weiter statistisch ausgewertet.

6.5 Variablen, Datenquellen und Messmethoden

Die Datenerhebung erfolgte aus den Datenbanken der Tumordokumentation der DKG-zertifizierten Organkrebszentren (Brustzentrum, Lungenkrebszentrum, Viszeralonkologisches Zentrum und der wissenschaftlichen Lungenkrebsdatenbank) (71). Die Datenbanken der Krebszentren wurden bis Oktober 2019 kontinuierlich von den Mitarbeiter:innen der Tumordokumentation aktualisiert. Auf Basis dieser Datenbanken wurde im Anschluss die Datenbankstruktur für das AdThera-Projekt entwickelt.

Für Patient:innen mit Nicht-kleinzelligem Lungenkrebs im Stadium IV konnten Daten aus den Vorarbeiten der Universitätsklinik für Innere Medizin des Pius-Hospitals in die Datenbank integriert werden. Sämtliche Fälle wurden für das Pilotprojekt reevaluiert und mittels Informationen aus ärztlichen Briefen und Tumorkonferenzprotokollen um Informationen ergänzt.

6.5.1 Datenbankstruktur

Die Datenbanken wurden auf den Servern des Pius-Hospitals als Microsoft Excel 2010-Datei im Format .xlsx angelegt. Um die Therapieadhärenz entitätsspezifisch adäquat beurteilen zu können, wurde für jede Entität eine eigene Datenbank erstellt. In diesen wurden neben Diagnosedaten, soziodemographischen Merkmalen und Prognosedaten auch die Empfehlungen der MTK, die tatsächlich durchgeführte Therapie und etwaige Gründe für eine Therapieabweichung dokumentiert. Hierfür wurden diverse Merkmale und Charakteristika definiert, welche für die spätere Auswertung von Relevanz waren. Diese sind im nachfolgenden Kapitel aufgeführt und die gewählte Definition ausgeführt. Aus diesen Datenbanken wurde anschließend die Therapieadhärenz evaluiert. Der Prozess der Evaluation ist in Kapitel 6.5.6 beschrieben. Anschließend wurden die Datenbanken in einer gemeinsamen Auswertungsmatrix zusammengeführt und dabei auf die für die statistische Analyse notwendigen Variablen beschränkt. Die Datenbanken setzten sich aus bereits durch die Tumordokumentation erhobenen Daten und manuell für diese Pilotstudie aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) des Pius Hospital (ORBIS®, das Klinik-Prozessmanagementsystem der Dedalus Healthcare Group) erhobenen Daten zusammen. Im Rahmen dessen wurden die Fallakten erneut auf für das geplante AdThera-Projekt relevante Informationen studiert.

Einen dezidierten Überblick über den Arbeitsablauf der Datenerhebung gibt Abbildung 1.

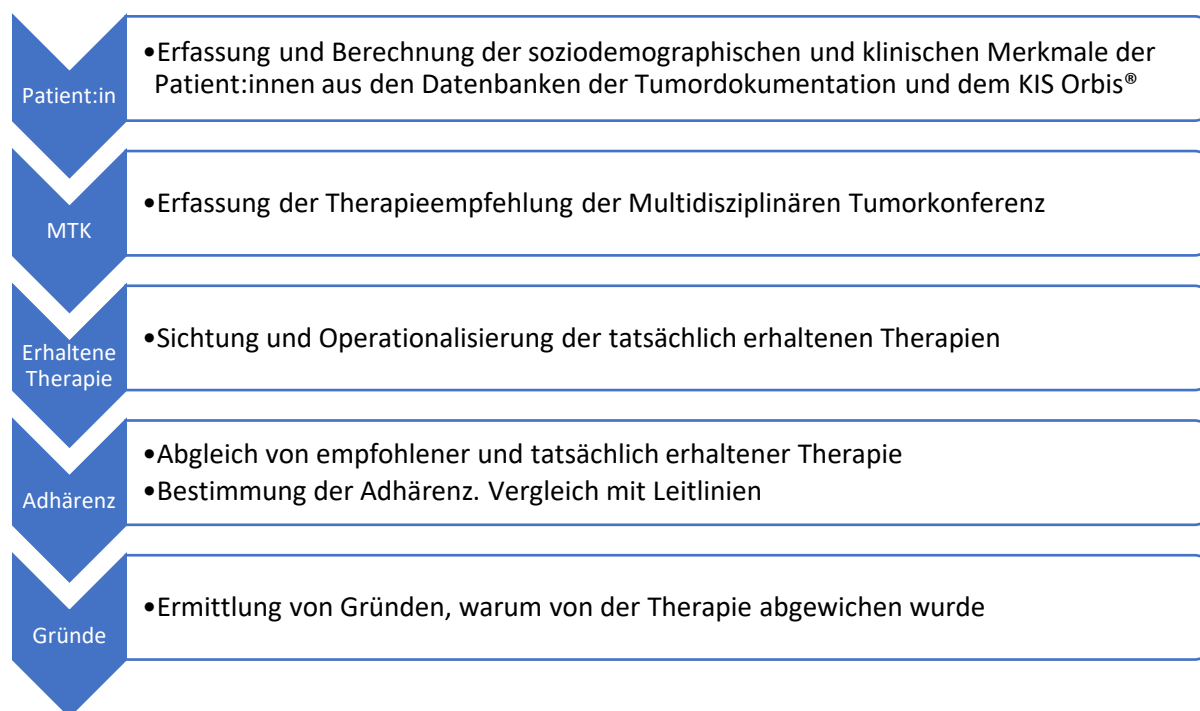


Abbildung 1 Flussdiagramm zur graphischen Darstellung des Datenerhebungsablaufs. Die einzelnen Schritte werden in den folgenden Kapiteln Schritt für Schritt beschrieben.

6.5.2 Patienten:charakteristika: Diagnosedaten, klinische und soziodemographische Merkmale, Prognose

Es wurden neben der Diagnose auch klinische Merkmale, soziodemografische und Prognosedaten erfasst. Details zu den Variablen finden sich in den folgenden Tabellen 2 und 3:

Tabelle 2 Soziodemographische Merkmale

Variable	Beschreibung
Alter bei Erstdiagnose	Dokumentation des Alters bei Erstdiagnose in ganzen Lebensjahren.
Datum der Erstdiagnose	Das Erstdiagnosedatum wurde zur Berechnung der Gesamtüberlebensdauer verwendet.
Abschlussdatum	Todesdatum der Patient:innen. Dieses wurde zur Berechnung des Gesamtüberlebensdauer benötigt.
Gesamtüberleben	Das „Gesamtüberleben“ (Overall Survival) wurde definiert als die Zeit zwischen Erstdiagnose und Tod jedweder Art. Die Überlebenszeit wurde berechnet als Differenz zwischen Datum der Erstdiagnose und Todesdatum der Patient:innen.

	<p>Bei zum Zeitpunkt der letzten Erhebung noch lebenden Patient:innen, deren Todeszeitpunkt nicht ermittelt werden konnte, wurde die Überlebensdauer bis zum letzten Kontakt berechnet. Diese Fälle gingen als zensierte Fälle in die Kaplan-Meier-Methode ein. Gerundet wurde auf ganze Monate.</p>
Geschlecht	<p>Unterteilung des Geschlechts in „männlich“ und „weiblich“. Das Geschlecht „divers“ fand sich in keinem Fall als auszuwertende Option im KIS Orbis®</p>
Versicherungsstatus	<p>Angaben zu der zugehörigen Versicherung aus dem KIS Orbis®. Der Versicherungsstatus wurde unterteilt in Gesetzliche Krankenversicherung und Private Krankenversicherung.</p>
Familienstand	<p>Der Familienstatus wurde anhand der vom KIS Orbis® vorgegebenen sieben Kategorien unterteilt in: „verheiratet“, „ledig / soziale Anbindung durch Angehörige“, „verwitwet“, „geschieden“, „allein“, „getrennt lebend“, „verpartnert“. Diese Daten wurden für eventuelle weitergehende Analysen des AdThera-Projekts mit erhoben. Eine Auswertung im Rahmen dieser Pilotstudie fand nicht statt.</p>
Name der therapierenden Einrichtung	<p>Es wurden die behandelnden Onkolog:innen oder Strahlentherapeut:innen mit Klarnamen erfasst, um zum einen die Einteilung in die Versorgungsorganisation vornehmen zu können (siehe 3.2.6) und zum anderen, um die Distanz zwischen Wohnort von Patient:innen und Versorgungsorganisation berechnen zu können. Für die spätere Auswertung der Daten wurden die Klarnamen gelöscht. Diese Daten waren je nach Tumorentität unterschiedlich vollständig dokumentiert und wurden im Rahmen dieser Pilotstudie vervollständigt.</p>

Entfernung Onkologie	Wohnort	-	Erfasst wurde die Entfernung des Wohnortes der Patient:innen zu der therapierenden Organisation in Minuten Fahrzeit und Entfernung in Kilometern gemäß Google Maps® Routenvorschlag „Schnellste Route“ für Kraftfahrzeuge. Diese Daten wurden für eventuelle weitergehende Analysen des AdThera-Projekts mit erhoben. Eine Auswertung im Rahmen dieser Pilotstudie fand nicht statt.
Entfernung Strahlentherapie	Wohnort	-	Erfasst wurde die Entfernung des Wohnortes der Patient:innen zu der therapierenden Organisation in Minuten Fahrzeit und Entfernung in Kilometern gemäß Google Maps® Routenvorschlag für Kraftfahrzeuge. Diese Daten wurden für eventuelle weitergehende Analysen des AdThera-Projekts mit erhoben. Eine Auswertung im Rahmen dieser Pilotstudie fand nicht statt.
Raucher:innenstatus			Dieser fand nur in der Datenbank der Lungenkrebspatient:innen Anwendung. Es wurde unterschieden in: Never Smoker (< 100 Zigaretten im Leben), Light Smokern (<10 Pack Years und Sistieren des Zigarettenkonsums vor mehr als 15 Lebensjahren), Ex heavy Smoker (Sistierter Zigarettenkonsum mit > 15 Pack Years oder der vor weniger als 15 Lebensjahren sistiert wurde), Current Smoker (aktuell Rauchende). Diese Daten wurden für eventuelle weitergehende Analysen des AdThera-Projekts mit erhoben. Eine Auswertung im Rahmen dieser Pilotstudie fand nicht statt.

Tabelle 3 Klinische Merkmale

Variable	Beschreibung
TNM-Einteilung	Anatomisches Ausmaß der malignen Krebserkrankung definiert durch die „Union internationale contre le cancer“ (UICC) (70).
UICC-Stadium	Entscheidend war hier das in der MTK-Sitzung verwendete UICC-Stadium zu der zum Zeitpunkt der MTK-Sitzung gültigen Edition. Aus dem Brustkrebsdokumentationsprogramm ODSeasy® konnte die TNM-Einteilung der Brustkrebspatientinnen extrahiert werden. Entsprechend dieser konnte das zugehörige UICC-Stadium zugeordnet werden.
Histologie	<p>Lungenkrebs: Unterscheidung zwischen Kleinzelligem- und Nichtkleinzelligem Lungenkrebs sowie Platten- und Nichtplattenepithelkarzinom</p> <p>Kolorektales Karzinom: Es wurden ausschließlich Adenokarzinome eingeschlossen. Eine gesonderte Erfassung für die anderen Entitäten ist nicht vonnöten.</p>
Molekularpathologische Diagnostik	<p>Lungenkrebs: PD-L1-Wert, TTF1-Status, BRAF-, KRAS-, ALK- und ROS1-Mutationsstatus, EGFR19-, EGFR20-, EGFR21-Mutation. In der Cox-Regressionsanalyse wurden diese einzelnen Variablen zu den beiden Variablen Treibermutation und PD-L1-Wert ≥ 50 zusammengefasst. Als „positive Treibermutation“ wurde der Nachweis einer oder mehrerer Mutationen von ALK, ROS1, EGFR oder BRAF gewertet. Lagen diese als Wildtyp vor, wurde dies als „negative Treibermutation“ gewertet.</p> <p>Brustkrebs: Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus, Her2neu-Überexpression, Ki67-Aktivität</p> <p>Darmkrebs Karzinom: Mismatch-Reparaturprotein-, KRAS- und NRAS-Mutationsstatus.</p>

R-Status	<p>Ausmaß der Resektion gemäß UICC (72)</p> <p>R0: Resektionsränder sind frei von makro- und mikroskopischem Tumorgewebe</p> <p>R1: Mikroskopische Tumoranteile sind verblieben</p> <p>R2: Makroskopische Tumoranteile sind verblieben</p>
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG)(73)	<p>0: normal, Aktivität ohne Einschränkungen wie vor der Erkrankung</p> <p>1: ambulant, kann sich selbst versorgen, Einschränkungen bei anstrengenden körperlichen Aktivitäten, leichte Haus- oder Büroarbeit möglich</p> <p>2: ambulant, tagsüber mobil in mehr als 50 % der Zeit, kann sich selbst versorgen, nicht arbeitsfähig</p> <p>3: > 50 % der Zeit bettlägerig, pflegebedürftig</p> <p>4: bettlägerig, stationäre Behandlung erforderlich</p> <p>5: Tod</p> <p>Der ECOG-PS-Status war teilweise in den Datenbanken der Krebszentren vorhanden und wurde um Angaben aus dem KIS-System z.B. MTK-Protokolle ergänzt.</p>
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status – gruppiert	<p>Um unnötig breite Konfidenzintervalle in der statistischen Auswertung zu vermeiden, wurde der ECOG-Status als zusätzliche gruppierte Variable angelegt. Dabei wurden folgende Gruppen gebildet: „ECOG 0“, „ECOG 1“, „ECOG ≥2“</p>
Charlson Comorbidity Index (CCI)	<p>Zur Bestimmung des Charlson Comorbidity Index wurden die Komorbiditäten der Patient:innen aus dem KIS Orbis® erfasst, in Gruppen unterteilt und nach Charlson et. Al (74) gewichtet. Die Gruppen lauteten: Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, pAVK, CVI, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, Ulkuserkrankung, leichte Lebererkrankung, Diabetes mellitus ohne Endorganschäden, - mit Organschäden, Hemiplegie, mäßige oder schwere Niereninsuffizienz, Tumor ohne Metastasen, Leukämie, Lymphom,</p>

	schwere Lebererkrankung, metastasierter solider Tumor, AIDS, Alter.
Charlson Comorbidity Index – gruppiert	Um unnötig breite Konfidenzintervalle in der statistischen Auswertung zu vermeiden, wurde der CCI-Index als zusätzliche gruppierte Variable angelegt. Dabei wurden folgende Gruppen gebildet: „CCI 0“, „CCI 1-2“, „CCI 3-4“, „CCI ≥5“

6.5.3 Auswahl der zu bewertenden MTK und Erfassung der Therapieempfehlungen

Die Therapieempfehlungen der MTK wurden aus den Konferenzprotokollen im Krankenhausinformationssystem und im Falle von Brustkrebs aus den Protokollen im Tumordokumentationsprogramm ODSeasy® (αsthenis®, Aschheim, Deutschland) entnommen.

Sofern sich in ärztlichen Briefen weitere, nicht im MTK-Protokoll festgehaltene Informationen zu den in der MTK beschlossenen Empfehlungen befanden (z.B. detailliertere Angaben zu Substanzen, Dosis, etc.), wurden die Empfehlungen um diese Informationen ergänzt.

Fanden in einem Fall mehrere Tumorkonferenzen statt, so wurde jeweils die Konferenz ausgewertet, in der am ehesten eine adjuvante Therapieempfehlung abgegeben wurde, sofern diese Entscheidung in einer erneuten MTK nicht wieder revidiert wurde. Die Bewertung diesbezüglich wurde jeweils durch den Studienautor vorgenommen. Lag keine postoperative Therapieempfehlung vor, jedoch eine postoperativ getroffene Empfehlung zur weiteren Diagnostik mit unmittelbarer Therapiekonsequenz, so wurde diese ausgewertet. Dies betraf insbesondere die Empfehlung zur molekularen Diagnostik, denen eine molekular stratifizierte Therapie gemäß der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gültigen Leitlinie folgt.

Bei nicht operierten Patient:innen und Fällen ohne postoperative MTK wurde die erste MTK mit therapeutischer Empfehlung gewählt. Existierte keine MTK mit Empfehlungen zur Therapie, wurde der jeweilige Fall ausgeschlossen.

Die Therapieempfehlungen wurden zur anschließenden Bewertung der Adhärenz als Freitext erfasst (siehe Kapitel 6.5.6) und zusätzlich operationalisiert.

6.5.4 Operationalisierung der Therapieempfehlungen

Die sich von Entität zu Entität, Stadium zu Stadium und Fall zu Fall deutlich unterscheidenden *MTK-Therapieempfehlungen* wurden in Operatoren zusammengefasst. Diese sind untenstehend näher ausgeführt und ermöglichen eine dezidierte Auswertung. Zusätzlich wurde erfasst, ob die Therapieempfehlung einer *kurativen* oder *palliativen Intention* entspricht.

Eine Übersicht über die leitliniengerechte Anwendung der jeweiligen Therapieoptionen findet sich in Kapitel 5 und Tabelle 1.

Die für die spätere Analyse festgelegte Definition der einzelnen Operatoren werden im Folgenden näher definiert:

- *Operation*: Dieser Operator entsprach der Empfehlung zur kurativ oder palliativ intendierten Tumoresektion, sowie der Resektion von Metastasen und umfasste ebenfalls die endoskopische Resektion.
- *Radiotherapie*: Umfasste die Empfehlung zur Anwendung ionisierender Strahlung auf Primärtumor, umliegendes Gewebe, oder Fernmetastasen. Im Falle einer Empfehlung zur Radiochemotherapie wurde dies als Empfehlung zur Radiotherapie plus Chemotherapie gewertet.
- *Chemotherapie*: Umfasste die Empfehlung zur Anwendung einer antineoplastischen Chemotherapie mittels Zytostatika.
- *Endokrine Systemtherapie (Endo)*: Umfasst die Empfehlung zur Therapie mittels selektiver GnRH-Rezeptormodulatoren, Aromatasehemmer, GnRH-Analoga, Antiöstrogen, Ovariectomie und/oder Radiomenolyse im Falle eines hormonrezeptorpositiven Brustkrebses. Diese Therapieempfehlung läuft über mehrere Jahre und ist dokumentationsbedingt schwierig in ihrer Adhärenz zu überprüfen.
- *Systemtherapie mittels Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)*: Empfehlung zur Anwendung von Tyrosinkinaseinhibitoren im Falle einer Translokation von ALK/ROS1 oder einer Mutation von BRAF oder EGFR in der Erstlinientherapie des NSCLC, letzteres auch in der Erstlinientherapie des Pankreaskrebses. Beim Mammakarzinom kommt Lapatinib in der Erstlinientherapie zum Einsatz. Dieser wird als Anti-Her2/neu-Therapie gezählt.
- *Systemtherapie mittels Checkpointinhibitoren (CPI)*: Empfehlung zur Anwendung von PD-1- und PD-L1-Antikörpern, welche beim NSCLC im Stadium IV als Erstlinientherapie zum Einsatz kommen.
- *Systemtherapie mittels Angiogeneseinhibitoren (AGI)*: Empfehlung zur Anwendung von Vascular Endothelial Growth Factor – Antikörpern. Die NSCLC-Leitlinie empfiehlt den optionalen Einsatz von Bevacizumab in der molekular-stratifizierten Therapie des metastasierten Nichtplattenepithel-NSCLC ohne ALK/ROS-Translokation oder EGFR-Mutation. Bis April 2018 wurde Bevacizumab von der MTK des Pius Hospitals mit empfohlen und in dieser Studie auch als solches gewertet.

- *Systemtherapie mittels EGFR-Antikörpern (EGFR)*: Empfehlung zur Anwendung der ERB1 (EGFR)-Rezeptor-Antikörper Cetuximab und Pannitumab bei Darmkrebs in Stadium IV
- *Systemtherapie mit HER2-neu-Rezeptoren als Angriffspunkt (HER2-neu)*: Empfehlungen zur Therapie mit den ERB2-Rezeptor (HER2/neu)-Antikörpern Trastuzumab und Pertuzumab sowie dem Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib im Rahmen der Brustkrebstherapie.
- *alleinige Nachsorge*: In bestimmten Fällen bedarf es nach Resektion lediglich strukturierter Kontrolluntersuchungen mit dem Ziel der frühzeitigen Erkennung eines Rezidivs. Dies wurde ebenfalls als Therapieoperator gewertet.
- *Best supportive Care (BSC)*: Empfehlung der MTK die Therapie auf ausschließlich supportive Maßnahmen zu beschränken.
- *kurativ vs. Palliativ*: Anhand der Therapieempfehlungen der MTK wurde retrospektiv die intendierte Therapieintention hinsichtlich eines kurativen oder palliativen Therapiekonzepts durch Abgleich mit den Leitlinien durch den Studienautor abgeleitet und als Operator definiert.

6.5.5 Erfassung tatsächlich durchgeführter Therapien

Die tatsächlich durchgeführten Therapien wurden über die Tabellen der Tumordokumentation erfasst und in die entitätsspezifischen Datenbanken integriert. Zusätzlich wurden diese um Informationen aus den im KIS Orbis® hinterlegten Arztbriefen ergänzt.

Beurteilt und erfasst wurde stets die initiale Umsetzung der *MTK-Therapieempfehlung*. Bei Wechseln des Therapieschemas im Verlauf wurde davon ausgegangen, dass für den Wechsel nicht die Adhärenz zu den Empfehlungen der MTK entscheidend / ursächlich sei. Sämtliche sich in den Datenbanken befindlichen Fälle waren Primärfälle. Entsprechend wurde die initiale Therapie nach Erstdiagnose erfasst. Die Therapie von Tumorrezidiven oder -progressen wurde nicht erfasst oder bewertet.

6.5.6 Bewertung der Adhärenz und Gründe für Abweichungen

Als Adhärenz wurde in Anlehnung an Hollunder et al. (29) als tatsächlich erfolgte Umsetzung der Empfehlungen der MTK in der Therapie definiert. Um Abweichungen zwischen Therapieempfehlung der MTK und erhaltener Therapie differenzierter beurteilen zu können, wurde die von Hollunder et al. entwickelte Definition um die Leitlinienadhärenz erweitert und eine Klassifikation der Adhärenz im Sinne einer graduellen Abstufung definiert:

- *Vollständige Adhärenz*: Die *MTK-Therapieempfehlungen* wurden entsprechend der Tumorkonferenzprotokolle vollständig umgesetzt.

- *Partielle Adhärenz*: Die *MTK-Therapieempfehlungen* wurden nicht vollständig umgesetzt. Die durchgeführte Therapie entsprach dennoch den Leitlinien.
- *Non-Adhärenz*: Die Durchführung der Therapie wich von den *MTK-Therapieempfehlungen* ab und wurde so nicht mehr leitliniengerecht durchgeführt. Dies schloss den Verzicht auf Therapie trotz Empfehlung zur Therapie mit ein.

Zur Unterscheidung zwischen *Partieller Adhärenz* und *Non-Adhärenz* wurde die Adhärenz zum Zeitpunkt der Diagnose (2014-2018) gültigen Leitlinie bei Onkopedia erfasst (41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67). Für den Magenkrebs existierten erst ab September 2017 Onkopedia-Leitlinien, so dass auf die AWMF-Leitlinie Magenkarzinom (AWMF-Register-Nummer: 032-009OL) in der Langversion vom Februar 2012 zurückgegriffen wurde (66).

Entscheidend für die Beurteilung der Adhärenz ist dabei, ob bei Therapiebeginn die Empfehlungen der MTK umgesetzt wurden. Ein Wechsel der Therapie im Verlauf wurde nicht als Abweichung von den Empfehlungen gewertet. Die Umsetzung von *MTK-Therapieempfehlungen* benötigt Zeit. Daher wurde ein zeitlicher Mindestabstand zwischen Erstdiagnose und Auswertung von 10 Monaten gewahrt, um potentiell falsch als partiell- oder non-adhärenz eingestufte Fälle zu vermeiden.

Im Falle der langjährig andauernden Therapieoptionen *nur Nachsorge* und der alleinigen Empfehlung *Endokrine Systemtherapie* wird – sofern nicht anders in den Datenbanken der Tumordokumentation oder dem KIS Orbis® dokumentiert – angenommen, dass diese durchgeführt wurden. Selbiges gilt für die Empfehlung *Best supportive Care*. Das AdThera-Projekt wird auch diese Fälle genau verfolgen und bewerten.

Therapieabweichungen von den *MTK-Therapieempfehlung* und Gründe für eine von den Empfehlungen der MTK abweichende Adhärenz (*Gründe für Non-Adhärenz*) wurden systematisch erfasst und analysiert. Die Therapieempfehlungen der MTK gelten im DKG-Zertifizierungsprogramm als bindend (29). Abweichungen müssen gemeldet werden (29) und dienen dieser Auswertung als Quelle. Als weitere Quellen wurden die im KIS Orbis hinterlegten Arztbriefe und Konferenzprotokolle im Falle einer Wiedervorstellung in einer MTK hinzugezogen. Anrufe bei externen Versorgungsorganisationen werden im Rahmen des AdThera-Projekts erfolgen, nicht jedoch in dieser Studie. War eine Erfassung aufgrund fehlender Daten oder eines nicht durchgeführten Follow-Ups nicht möglich, so wurden diese Fälle dokumentiert und anschließend vom Studienkollektiv ausgeschlossen.

Folgende Gründe für eine Therapieabweichung wurden durch das AdThera-Projekt vorgegeben und in Anlehnung an Hollunder et al. (29) definiert und systematisch erfasst:

Tabelle 4 Gründe für Partielle/ Non-Adhärenz in Anlehnung an Hollunder et al.(29)

Grund	Erläuterung
<i>Patient:innenwunsch</i>	Patient:in lehnte die <i>MTK-Therapieempfehlung</i> ab.
<i>Patient:innenmerkmale</i>	Änderung oder Abbruch der Therapie aufgrund von Begleiterkrankungen, Allgemeinzustand oder auftretenden Nebenwirkungen, bei denen eine Zuordnung, ob diese Entscheidung von Patient:innenseite oder ärztlicher Seite getroffen wurde, nicht möglich war.
<i>Ärztliche Entscheidung</i>	Eine Änderung der Therapie wurde von ärztlicher Seite mit den Begleiterkrankungen, dem Allgemeinzustand oder den auftretenden Nebenwirkungen begründet.
<i>Nichtverfügbarkeit des Medikaments</i>	Therapieänderung, da das von der MTK empfohlene Medikament zum Zeitpunkt der Therapie nicht verfügbar ist.
<i>Tod vor/direkt nach Start der Therapie</i>	Versterben des:der Patient:in vor Beginn der empfohlenen Therapie/direkt nach Start der Therapie.
<i>Tod während Therapie</i>	Die Therapie wurde teilweise begonnen. Der:die Patient:in starb jedoch, bevor alle Bestandteile der MTK-Therapieempfehlungen (z.B. Chemotherapie plus Radiotherapie) begonnen wurden. Ein Versterben der/des Patient:in während der Therapie, nachdem alle Komponenten der MTK-Therapieempfehlung begonnen wurden, wurde nicht als non-adhärenz gewertet.
<i>Unbekannte Gründe</i>	Gründe für Non-Adhärenz nicht dokumentiert.

6.6 Datenauswertung

Wie bereits in Kapitel 6.5.1 beschrieben, wurden die einzelnen entitätsspezifischen Datenbanken nach deren Bearbeitung und Kategorisierung zu einer gemeinsamen Auswertungsmatrix zusammengeführt und dabei auf die für die statistische Analyse notwendigen Variablen beschränkt. Die Datenauswertung anhand dieser Matrix erfolgte mittels des Programms IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Die Definition von Variablen und Operatoren, deren sinnvolle Strukturierung und die Migration der Datenbanken in eine dafür konzipierte Auswertungsmatrix sind primäres Ziel dieser Pilotstudie. Das Generieren plausibler Ergebnisse als sekundärer Endpunkt dient der Überprüfung der Dateninfrastruktur. Der methodische Prozess der Datenauswertung ist im Folgenden dargelegt:

6.6.1 Deskriptive Statistik

Zunächst wurde die Studienpopulation hinsichtlich eingeschlossener Fälle, soziodemografischer Basisdaten (*Versicherungsstatus, Studienteilnahme*) und klinischer Merkmale (*ECOG; CCI*) nach Entität und Versorgungsorganisation unterteilt deskriptiv beschrieben und ausgewertet.

Anschließend wurden die *MTK-Therapieempfehlungen* sowie die tatsächlich erfolgte Therapie nach der oben genannten Klassifikation der Adhärenz in *Vollständige Adhärenz, Partielle Adhärenz und Non-Adhärenz* sowie die Gründe für Abweichungen von den MTK-Empfehlungen deskriptiv ausgewertet. Die Adhärenzraten wurden zum einen über alle Versorgungsorganisationen hinweg (*Versorgungsorganisationsübergreifende Adhärenz*) und zum anderen spezifisch für die drei Versorgungsorganisationen (*Versorgungsorganisationsspezifische Adhärenz*) berechnet.

Mittels Chi-Quadrat-Tests wurden Unterschiede in den Häufigkeiten der *MTK-Therapieempfehlungen* nach weiterversorgenden Versorgungsorganisationen (*Pius-Hospital, OPO, Externe Versorgungsorganisationen x Operation / Chemotherapie / etc.*) untersucht. Unterschiede in den Häufigkeiten der Adhärenz (*Vollständige Adhärenz, Partielle Adhärenz, Non-Adhärenz*) wurden ebenfalls mittels Chi-Quadrat-Test zwischen den Versorgungsorganisationen (*Pius-Hospital, OPO, Externe Versorgungsorganisationen x Vollständige Adhärenz, Partielle Adhärenz, Non-Adhärenz*) sowie zwischen den Tumorentitäten (Lungen-, Brust-, Darm-, Magen- und Pankreaskrebs) (Entität x Adhärenz) getestet.

6.6.2 Kaplan-Meier-Analysen

Das *Gesamtüberleben* wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und in der Auswertung in entitätsspezifisches *Gesamtüberleben*, *Gesamtüberleben nach Versorgungsorganisation*, *Gesamtüberleben nach Adhärenz* sowie kombiniert als *Gesamtüberleben nach versorgungsorganisationsspezifischer Adhärenz unterteilt*. Das *Gesamtüberleben* wurde definiert als die Zeit zwischen Erstdiagnose und Tod jedweder Art. Die Überlebenszeit wurde berechnet als Differenz zwischen Datum der Erstdiagnose und Todesdatum der Patient:innen. Bei zum Zeitpunkt der letzten Erhebung noch lebende Patient:innen, deren Todeszeitpunkt nicht ermittelt werden konnte, wurde die Überlebensdauer bis zum letzten Kontakt berechnet. Diese Fälle gingen als zensierte Fälle in die Kaplan-Meier-Methode ein. Gerundet wurde auf ganze Monate. Zum Vergleich der Überlebensraten in den unverbundenen Stichproben wurde der Log Rank (Mantel-Cox) Test durchgeführt.

7 Ergebnisse

In dem im Folgenden präsentierten Ergebnissen wird zunächst kurz auf die Umsetzbarkeit des AdThera-Projekts als primäre Zielsetzung dieser Studie eingegangen. Anschließend werden die Ergebnisse der mit reduzierter Fallzahl als Probelauf durchgeführten Analysen berichtet. Aufgrund der Zweiteilung der in Kapitel 5.5 definierten Forschungsziele/-fragen kommt es gelegentlich zu einer Redundanz zwischen Kapitel 0 und der fortfolgenden Kapitel.

7.1 Umsetzbarkeit des AdThera-Projekts

Nach Sichtung der vorliegenden Datenbanken der Tumordokumentation wurden fehlende Informationen identifiziert, Strategien zu deren Erhebung entwickelt und nach dem im Methodenteil erörterten Vorgehen für die angestrebten Auswertungen des AdThera-Projekts operationalisiert und zu entitätsspezifischen Datenbanken bzw. im Anschluss einer entitätsübergreifenden Datenbank zusammengefügt.

Zur Evaluation der Datenbank und deren Operatoren wurden insgesamt 349 Fälle mit der im Rahmen dieser Pilotstudie erstellten Infrastruktur und Methodik erhoben. Hiervon erfüllten 318 Fälle (91,1%) die Einschlusskriterien. Entitätsspezifisch konnten folgende Einschussraten in absteigender Reihenfolge erzielt werden: *Darmkrebs* 100% (50 von 50 Fällen), *Lungenkrebs* 97% (147 von 151 Fällen), *Pankreaskrebs* 88% (44 von 50 Fällen), *Brustkrebs* 84% (42 von 50 Fällen) und *Magenkrebs* 72,9% (35 von 50 Fällen). Die im folgenden präsentierten Daten beziehen sich auf die eingeschlossenen Fälle:

Die soziodemographischen und klinischen Merkmale *Alter*, *Geschlecht* und *UICC-Stadium* konnten aus den Datensätzen der Tumordokumentation weitgehend vollständig übernommen werden. Die in Kapitel 6.5.1 erwähnte Konversion der TNM-Stadien der Brustkrebsdatenbank in UICC-Stadien gelang ebenfalls in allen Fällen. Auch Daten zur *Teilnahme an einer klinischen Studie* ließen sich aus den Protokollen der Tumorkonferenz beziehungsweise dem KIS in allen Fällen entnehmen. Angaben zum *Versicherungsstatus* lagen in 99,1% (315 von 318 Fällen) der Fälle im KIS vor. Die für die Auswertung im Rahmen des AdThera-Projekt erhobenen und nicht für diese Studie ausgewerteten (siehe Kapitel **Error! Reference source not found.**) Variable *Raucher:innenstatus* sowie die Berechnung der Entfernung der jeweiligen Wohnorte zu den Versorgungsorganisationen konnten vollständig erfasst werden.

Auch die zur erweiterten Beurteilung der Adhärenz erfassten Variablen *Histologie*, *Molekularpathologische Diagnostik*, *R-Status*, *ECOG*, *CCI* konnten, wo nötig, erhoben werden.

Alle in dieser Studie eingeschlossenen Fälle enthielten eine dokumentierte *MTK-Therapieempfehlung*. Eine Unterscheidung zwischen *kurativer* und *palliativer Therapieintention* durch Abgleich mit den Leitlinien gelang dabei in 85,2% der Fälle (271 von 318 Fällen).

Einen Überblick über die Einschussraten innerhalb der Entitäten liefert Tabelle 5.

Tabelle 5 Übersichtstabelle über die Einschussraten der Patient:innencharakteristika;. Vers.St.: Versicherungsstatus; Vers.Org.: Versorgungsorganisation; Studie: Teilnahme an klinischer Studie. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

Entität	Lunge		Brust		Darm		Magen		Pankreas		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alter	147	100	42	100	50	100	35	100	44	100	318	100
Geschlecht	147	100	42	100	50	100	35	100	44	100	318	100
UICC	147	100	42	100	50	100	35	100	44	100	318	100
ECOG	143	97,3	33	78,6	48	96	35	100	43	97,7	302	86,5
CCI	147	100	42	100	50	50	35	100	44	100	318	100
Vers.St.	147	100	41	97,7	48	96	35	100	44	100	315	99,1
Vers.Org.	147	100	38	90,5	25	50	28	80	44	100	282	88,7
Studie	147	100	42	100	50	100	35	100	44	100	318	100

Die *Adhärenz* konnte in 93,1% (296 von 318 Fälle) und die *therapierende Versorgungsorganisation* in 88,7% der Fälle (282 von 318 Fällen) ermittelt werden.

Dementsprechend konnte nicht jedem dokumentierten Fall mit ermittelter *Adhärenz* auch eine *Versorgungsorganisation* zugeordnet werden, weshalb die Ermittlung der *Versorgungsorganisationsspezifischen Adhärenz* mit 85,5% der Fälle (272 von 318 Fällen) geringfügig niedriger liegt als die der *Versorgungsorganisationsübergreifenden Adhärenz*. Einen Überblick über die *Versorgungsorganisationsübergreifende* und *-spezifische Adhärenz* unterteilt nach Entität liefert Tabelle 6.

Tabelle 6 Überblick über den Anteil der ermittelten versorgungsorganisationsübergreifenden und -spezifischen Adhärenz innerhalb der einzelnen Entitäten. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

Entität	Lunge		Brust		Darm		Magen		Pankreas		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
übergreifend	147	100	40	95,2	35	70	31	88,6	43	97,7	296	93,1
spezifisch	147	100	38	90,5	25	50	28	80,0	43	97,7	272	85,5

7.2 Studieneinschluss

Es wurden in dieser Pilotstudie nach Entität und Stadien stratifiziert insgesamt 349 Fälle mit Lungen-, Brust-, Darm-, Magen oder Pankreaskrebs erfasst. Neben 50 Fällen pro Entität wurden zusätzlich 101 weitere Fälle mit Lungenkrebs miterfasst, welche zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung bereits durch das Team des AdThera-Projekts testweise erhoben worden waren. Die Lungenkrebs-Datenbank dieser Studie erfasst daher 151 statt 50 Fälle und hat einen entsprechend erhöhten Anteil am Gesamtkollektiv. Der Zeitraum der Erhebung war das 4. Quartal von 2019.

Im Falle der Magenkrebs-Datenbank waren aufgrund eines technischen Problems zwei Fälle nicht auslesbar, so dass schon vor der Entscheidung zum Ein- bzw. Ausschluss nur noch 48 Fälle zur Verfügung standen.

Nach Erhebung erfüllten von 349 Fällen noch 318 Fälle die Einschlusskriterien (näheres zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie Stratifizierung siehe Kapitel 6.4).

In der Gruppe der Patient:innen mit Darmkrebs erfüllten sämtliche Fälle die Einschlusskriterien und konnten ausgewertet werden. In den weiteren Entitätsgruppen wurden folgende Einschussraten in absteigender Reihenfolge erreicht: Lungenkrebs 97% (147 Fälle), Pankreaskrebs 88% (44 Fälle), Brustkrebs 84% (42 Fälle) und Magenkrebs 72,9% (35 Fälle). Graphisch gibt Abbildung 2 hierüber einen Überblick.

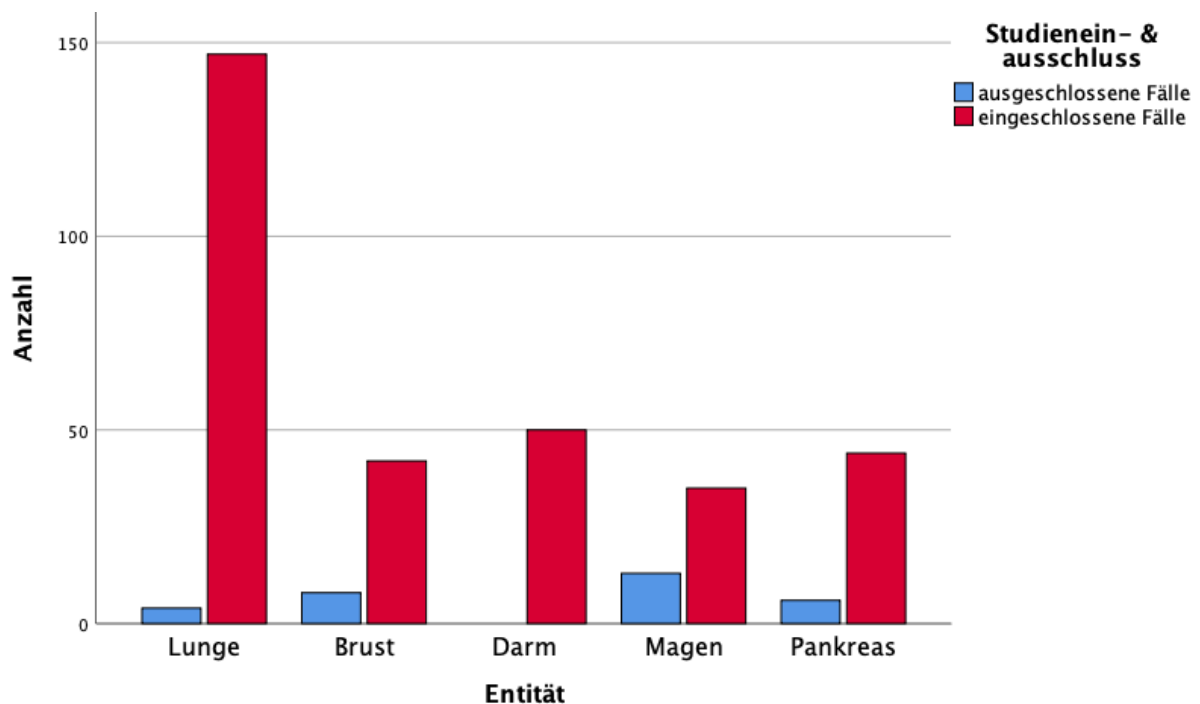


Abbildung 2 Anzahl ein- und ausgeschlossener Fälle unterteilt nach Entität. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

7.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation ist im Median 68 ($\pm 11,3$) Jahre alt und zu 50,6% weiblich (161 von 318 Fälle) und 49,4% männlich (157 von 318 Fälle).

In das UICC-Stadium 0 wurden ausschließlich Fälle mit Brustkrebs klassifiziert (3 von 39 Fälle mit Brustkrebs). Brust- und Darmkrebs befanden sich bei Erstdiagnose hauptsächlich in den begrenzten UICC-Stadien I und II (32 von 42 Fälle bei Brustkrebs; 29 von 50 Fälle bei Darmkrebs). Lungen-, Magen- und Pankreaskrebs waren bei Erstdiagnose mehrheitlich bereits in den fortgeschrittenen Stadien III und IV (Lungenkrebs: 78,2%, 115 von 147 Fälle; Magenkrebs: 60,0%, 21 von 35 Fälle; Pankreaskrebs: 68,2%; 30 von 44 Pankreaskrebsfälle). Entitätsübergreifend war das metastasierte UICC-Stadium IV mit 37,1% (118 von 318 Fällen) das häufigste Stadium. Dies war insbesondere im Falle des Pankreaskrebs (59,1%; 26 von 44 Fällen mit Pankreaskrebs) der Fall. Auch Lungenkrebs (46,1%; 69 von 147 Fällen) und Magenkrebs (37,1%, 13 von 34 Fällen) waren bei Erstdiagnose häufig schon metastasiert. Detaillierte Angaben zu den weiteren Ergebnissen finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 7 Übersichtstabelle über die Patient:innencharakteristika Alter, Geschlecht und UICC-Stadien eingeschlossener Fälle. Angegeben ist das Alter im Median und die Standardabweichung. Geschlecht und UICC-Stadien sind angegeben als absolute und relative Häufigkeit innerhalb der Entität. Für alle eingeschlossenen Fälle lagen Daten zu Alter, Geschlecht und UICC-Stadium vor. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

Entität	Lunge		Brust		Darm		Magen		Pankreas		Gesamt	
Alter	67 \pm 9,7		66 \pm 12,9		69 \pm 14,3		73 \pm 12,6		70 \pm 9,6		68 \pm 11,3	
Einschluss (n)	n=147		n=42		n=50		n=35		n=44		n=318	
Geschlecht	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
- weiblich	60	40,8	42	100	22	44	20	57,1	17	38,6	161	50,6
- männlich	87	59,2	0	0	28	56	15	42,9	27	61,4	157	49,4
UICC	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
- UICC 0	0	0	3	7,1	0	0	0	0	0	0	3	0,9
- UICC I	19	12,9	17	40,5	12	24,0	1	2,9	0	0	49	15,4
- UICC II	13	8,8	15	35,7	17	34,0	11	31,4	14	31,8	70	22,0
- UICC III	46	31,3	3	7,1	15	30,0	10	28,6	4	9,1	78	24,5
- UICC IV	69	46,9	4	9,5	6	12,0	13	37,1	26	59,1	118	37,1

Das entitätsübergreifende Patient:innenkollektiv ging zum Zeitpunkt der Diagnose nahezu hälftig, in 47% (140 von 298 Fällen), normalen Aktivitäten ohne Einschränkungen wie vor der Erkrankung nach (ECOG 0). Die andere Hälfte, 46,7%, (138 von 298 Fällen) war zwar in der Aktivität eingeschränkt, jedoch noch nicht pflegebedürftig (ECOG 1-2). Eine Minderheit von 6,7% (20 von 298 Fällen) war pflegebedürftig bzw. den überwiegenden Teil an Bett oder Stuhl gebunden (ECOG \geq 4). Der Charlson-Komorbiditätsindex für mortalitätsrelevante Begleiterkrankungen lag entitätsübergreifend im Median bei 3. Detailliertere Angaben zur den gruppierten ECOG-PS-Status und CCI unterteilt nach Entität finden sich in Tabelle 8 sowie unterteilt nach Versorgungsorganisation in Tabelle 10.

Tabelle 8 Übersichtstabelle über die Patient:innencharakteristika ECOG-PS-Status (ECOG) und Charlson Comorbidity Index (CCI); n=Fälle zu denen entsprechende Daten vorlagen. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

Entität	Lunge		Brust		Darm		Magen		Pankreas		Gesamt	
	n=143	%	n=33	%	n=48	%	n=35	%	n=43	%	n=298	%
- ECOG 0	71	49,7	16	48,5	23	47,9	10	28,6	20	46,5	140	47,0
- ECOG 1-2	63	44,1	17	51,5	17	35,4	19	54,3	22	51,2	138	46,3
- ECOG 3-5	9	6,3	0	0	8	16,7	2	5,7	1	2,3	20	6,7
CCI	n=147	%	n=42	%	n=50	%	n=35	%	n=44	%	n=318	%
- CCI 0	6	4,1	5	11,9	5	10,0	3	8,6	0	0	19	6,0
- CCI 1-2	36	24,5	17	40,5	16	32,0	10	28,6	19	43,2	98	30,8
- CCI 3-4	69	46,9	15	35,7	21	42,0	15	42,9	17	38,6	137	43,1
- CCI \geq 5	36	24,5	5	11,9	8	16,0	7	20,0	8	18,2	64	20,1

Die Mehrheit der Patient:innen (87,6%; 276 von 315 Fälle) war gesetzlich versichert. Der Privatpatient:innenanteil lag entitätsübergreifend im Durchschnitt bei 12,4% der Fälle (39 von 315 Fällen). Darmkrebspatient:innen waren mit 22,9% (11 von 48 Fällen) häufiger privat versichert. Entitätsübergreifend wurden 11,6% aller Fälle (37 von 315 Fällen) in eine klinische Studie eingeschlossen, bei Lungenkrebspatient:innen waren es 15,6% der Fälle (23 von 147 Fällen).

Detailliertere Angaben hierzu finden sich unterteilt nach Entität in Tabelle 9 sowie unterteilt nach Versorgungsorganisation in Tabelle 10.

Tabelle 9 Übersichtstabelle über die Patient:innencharakteristika Versichertenstatus (Vers.St.) und Anzahl bzw. Anteil der Studienteilnehmenden (Studie innerhalb der einzelnen Entitäten). n=Fälle, zu denen Daten zu Versicherungsstatus und Daten zu einer Studienteilnahme vorlagen. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

	Lunge		Brust		Darm		Magen		Pankreas		Gesamt	
Vers.St.	n=147	%	n=41	%	n=48	%	n=35	%	n=44	%	n=315	%
GKV	131	89,1	36	87,8	37	77,1	32	91,4	40	90,9	276	87,6
PKV	16	10,9	5	12,2	11	22,9	3	8,6	4	9,1	39	12,4
Studie	23	15,6	5	11,9	6	12,0	0	0,0	3	6,8	37	11,6

Tabelle 10 Übersicht über die in den einzelnen Versorgungsorganisationen weiterbehandelten Fälle. Fälle, die sich entweder gar keiner Versorgungsorganisation oder nicht einer einzelnen Versorgungsorganisation zuordnen ließen, wurden ebenfalls unter „Keiner/Mehrere Versorgungsorganisationen dargestellt. Darstellung analog zu den Tabellen 5-7. OPO: Onkologische Praxis Oldenburg; Ext.Vers.Org.: Externe Versicherungsorganisationen; Ø Vers.Org.: Keine/Mehrere Versorgungsorganisationen; Vers.St.: Versicherungsstatus; Studie: Teilnahme an klinischer Studie. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

	Pius-Hospital		OPO		Ext. Vers.Org.		Ø Vers.Org.	
Alter	67 ± 11,1		66 ± 10,8		70±11,5		73 ±11,7	
Entitäten	n= 199	%	n= 57	%	n= 26	%	n=36	%
- Lunge	132	66,3	14	24,6	1	3,8	0	0,0
- Brust	18	9,0	12	21,1	8	30,8	4	11,1
- Darm	16	8,0	6	10,5	3	11,5	25	69,4%
- Magen	20	10,1	7	12,3	1		7	19,4%
- Pankreas	13	6,5	18	31,6	13	50,0	0	0,0
Geschlecht	n=199	%	n=57	%	n=26	%	n=36	%
- weiblich	95	47,7	33	57,9	12	46,2	21	58,3
- männlich	104	52,3	24	42,1	14	53,8	15	41,7
UICC	n=198	%	n=57	%	n=26	%	n=34	%
- UICC 0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	2	5,6
- UICC I	30	15,1	9	15,8	15	57,7	13	36,1
- UICC II	61	30,7	11	19,3	2	7,7	16	44,4
- UICC III	82	41,2	29	50,9	6	23,1	4	11,1
- UICC IV	25	12,6	8	14,0	3	11,5	1	2,8
ECOG	n=199	%	n=56	%	n=24	%	n=34	%
- ECOG 0	86	43,2	35	61,4	8	30,8	11	32,4
- ECOG 1-2	94	47,3	17	29,8	12	46,1	15	44,1

- ECOG 3-5	13	6,5	4	7,1	4	15,4	8	23,5
CCI	n=199	%	n=57	%	n=26	%	n=36	%
- CCI 0	12	6,0	5	8,8	1	3,8	1	2,8
- CCI 1-2	59	29,6	24	42,1	8	30,8	7	19,5
- CCI 3-4	88	44,2	18	31,6	13	50,0	18	50,0
- CCI ≥ 5	40	20,1	10	17,5	4	15,4	10	27,8
Vers.St.	n=199	%	n=56	%	n=26	%	n=35	%
GKV	189	95,0	34	59,6	23	88,5	30	83,3
PKV	9	4,5	22	38,6	3	11,5	5	13,9
Studie	26	13,1	9	15,8	0	0,0	2	5,6

7.4 Empfehlungen der MTK

Die 318 ausgewerteten MTK fanden in der überwiegenden Anzahl der Fälle (152 Fälle, 47,8%) postoperativ statt. In 115 Fällen (36,2%) fand die MTK ohne Bezug zu einer vorhergehenden oder nachfolgenden Operation statt. Präoperativ erfolgte MTK wurden in 51 Fällen (16,0%) ausgewertet.

Anhand der Therapieempfehlungen der MTK wurde durch den Studienautor retrospektiv die intendierte Therapieintention hinsichtlich eines kurativen oder palliativen Therapiekonzepts abgeleitet. In 85,2% der Fälle (271 von 318 Fällen) war die Situation hinreichend eindeutig, um eine Therapieintention ableiten zu können. Diese war entitätsübergreifend in 50,2% kurativ (136 von 271 Fällen) und in 49,8% palliativ (135 von 271 Fällen).

In 57,7% der ausgewerteten MTK-Protokolle fand sich die Empfehlung zur *Chemotherapie* (183 von 318 Protokollen), gefolgt von der *Radiotherapie* mit 25,8% (82 von 318 Protokollen). Die *alleinige Nachsorge* fand sich in 15,4% (49 von 318 Protokollen). Davon konnten 25 Protokolle keiner weitertherapierenden *Versorgungsorganisation* zugeordnet werden. Die anderen Therapieoptionen (*Operation, Studienteilnahme, Endokrine Systemtherapie, Systemtherapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren, Systemtherapie mit Checkpointinhibitoren, Systemtherapie mit Angiogeneseinhibitoren, Systemtherapie mit EGFR-Antikörpern, Systemtherapie mit HER2-neu-Rezeptoren als Angriffspunkt, Best supportive Care*) wurden seltener empfohlen (siehe Tabelle 11). Zu beachten ist hierbei, dass nicht alle Therapieoptionen bei allen Entitäten zur Anwendung kamen (siehe Kapitel 5 und Kapitel 6.5.4)

Die *MTK-Therapieempfehlungen* wurden zusätzlich nach dem Ort der Umsetzung, der therapierenden Versorgungsorganisation mittels Chi-Quadrat-Tests nach Pearson zwischen Versorgungsorganisationen (Pius-Hospital, Onkologische Praxis Oldenburg, Externe Versorgungsorganisationen) und Therapieempfehlungen ausgewertet. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Versorgungsorganisation und Empfehlung zur endokrinen Therapie, $\chi^2(2)=11,42$, $p=.003$, $\phi=.201$.

In der *Onkologischen Praxis Oldenburg* erhielten 21,1% aller Patient:innen eine Empfehlung zur endokrinen Therapie. Bei externen Versorgungsorganisationen war dies in 23,1% und im Pius-Hospital in 7,5% der Fall. Chi-Quadrat-Tests nach Pearson zwischen Versorgungsorganisationen (Pius-Hospital, Onkologische Praxis Oldenburg, Externe Versorgungsorganisationen) und anderen Therapieempfehlungen (Operation, Chemotherapie, Studienteilnahme, Radiotherapie, Tyrosinkinaseinhibitoren, *Checkpointinhibitoren*, *Angiogenesehemmern*, *EGFR-Antikörpern*, *Nachsorge (als einzige Empfehlung) und Best supportive Care*) ergaben keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 11 Therapieempfehlungen der Multidisziplinären Tumorkonferenz. Onkologische Therapien sind größtenteils multimodal, so dass häufig mehrere Empfehlungen pro Fall ausgesprochen wurden. Es wurden nur die Empfehlungen erfasst, die in der gewerteten MTK-Sitzung protokolliert wurden. Die Nachsorge (alleinige Nachsorge) wurde als Sonderfall nur erfasst, wenn ansonsten keine weitere Empfehlung ausgesprochen wurde. Dies wurde entitätsübergreifend festgelegt. OPO: Onkologische Praxis Oldenburg; Ext.Vers.Org: Externe Versorgungsorganisationen; n: Anzahl der Empfehlungen; %: prozentuales Vorkommen der Empfehlung in den insgesamt 318 Protokollen; Endo: Endokrine Systemtherapie; TKI: Systemtherapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren; CPI: Systemtherapie mit Checkpointinhibitoren; AGI: Systemtherapie mit Angiogeneseinhibitoren; EGFR-AK: Systemtherapie mittels EGFR-Antikörpern; HER2-neu: Systemtherapie mit HER2-neu-Rezeptoren als Angriffspunkt; BSC: Best supportive Care. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

Therapieempfehlung	Pius-Hospital		OPO		Ext. Vers.Org.		Ø Vers.Org.		Gesamt	
	n=199	%	n=57	%n	n=26	%	n=36	%	n=318	%
Operation	6	3,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	1,9
Chemotherapie	122	61,3	41	71,9	19	73,1	1	2,8	183	57,7
Studienteilnahme	7	3,5	5	8,8	0	0,0	2	5,6	14	4,4
Radiotherapie	62	31,2	15	26,3	3	11,5	2	5,6	82	25,8
Endo	15	7,5	12	21,2	6	23,1	2	5,6	35	10,6
TKI	3	1,5	0	0,0	1	3,8	0	0,0	4	1,3
CPI	10	5,0	3	5,3	0	0,0	0	0,0	13	4,1
AGI	6	3,0	1	1,8	0	0,0	0	0,0	7	2,2

EGFR	2	1,0	1	3,8	0	0,0	0	0,0	4	1,3
HER2-neu	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nachsorge	20	10,1	3	5,3	1	3,8	25	69,4	49	15,4
BSC	8	4,0	1	1,8	0	0,0	1	2,8	10	3,1
Therapieintention	n=178	%	n=56	%	n=25	%	n=12	%	n=271	%
- kurativ	86	48,3	22	39,3	18	72,0	10	83,3	136	50,2
- palliativ	92	51,7	34	60,7	7	28,0	2	16,7	135	49,8

7.5 Therapierende Versorgungsorganisationen

Die therapierende Versorgungsorganisation konnte entitätsübergreifend in 88,7% der Fälle (282 von 318 Fällen) ermittelt werden. Einer einzelnen Versorgungsorganisation überhaupt oder nicht primär zuzuordnen waren 36 Fälle. Davon waren 25 Fälle mit Darmkrebs, 7 Fälle mit Magenkrebs und 4 Fälle mit Brustkrebs.

Der Großteil der im *Pius-Hospital* erstdiagnostizierten Fälle (70,6%; 199 von 282 Fälle) wurde auch dort primär weiter therapiert. Innerhalb der Gebäude des *Pius-Hospitals* (*Pius Hospital* und *Onkologische Praxis Oldenburg*) waren es 90,8% (156 von 282 Fälle). *Externe Versorgungsorganisationen* hatten einen Anteil von 9,2% (26 von 282 Fälle).

Die am häufigsten der Versorgungsorganisation *Pius-Hospital* zugeordnete Entität war der Lungenkrebs mit 66,3% aller Fälle (132 von 199 Fällen). Die Versorgungsorganisationen *Onkologische Praxis Oldenburg* und *Externe Versorgungsorganisationen* betreuten am häufigsten die Entität Pankreaskrebs (31,6% bzw. 18 von 57 Fällen in der Onkologischen Praxis Oldenburg; 13 von 26 Fällen bzw. 50% bei Externen Versorgungsorganisationen).

Tabelle 12: Übersicht über die therapierenden Versorgungsorganisationen. Diese konnten in 88,7% der Fälle (282 von 318 Fällen) ermittelt werden. n = Anzahl der Fälle, die in den jeweiligen Versorgungsorganisationen behandelt wurden. % = Anteil der Krebsentität an den Fällen der jeweiligen Versorgungsorganisationen an den organisationsübergreifenden Fällen. Anteil am Gesamtkollektiv: Anteil der Fälle der Versorgungsorganisation an allen versorgungsorganisationsübergreifenden Fällen
Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

Krebsentität	Pius Hospital		Onkologische Praxis Oldenburg		Externe Versorgungsorganisationen	
	n	%	n	%	n	%
Lunge	132	66,3	14	24,6	1	3,8
Brust	18	9,0	12	21,1	8	30,8
Darm	16	8,0	6	10,5	3	11,5
Magen	20	10,1	7	12,3	1	3,8
Pankreas	13	6,5	18	31,6	13	50,0
Gesamt	199	100,0	57	100,0	26	100,0
Anteil am Gesamtkollektiv		70,6		20,2		9,2

7.6 Adhärenz

Die Adhärenzraten werden zum einen über alle Versorgungsorganisationen hinweg (*Versorgungsorganisationsübergreifende Adhärenz*) in Tabelle 13 und zum anderen spezifisch für die drei Versorgungsorganisationen (*Versorgungsorganisationsspezifische Adhärenz*) in Tabelle 14 und Abbildung 3 dargestellt.

Die *Versorgungsorganisationsübergreifende Adhärenz* konnte entitätsübergreifend in 93,1% der Fälle (296 von 318 Fällen) ermittelt werden. *Versorgungsorganisationsübergreifend* wurden die Therapieempfehlungen der MTK in 88,9% der Fälle (263 von 296 Fällen) entsprechend einer *Vollständigen Adhärenz* umgesetzt. Ein leitliniengerechtes Abweichen der Therapie von den Therapieempfehlungen im Sinne einer *Partiellen Adhärenz* erfolgte in 0,3% der Fälle (1 von 296 Fällen). Um gegenüber der Definition von *Adhärenz* im AdThera-Projekts Einheitlichkeit zu wahren, wird dieser Fall trotz seiner geringen Aussagekraft nicht aus dieser Pilotstudie ausgeschlossen und in den folgenden Auswertungen mit einbezogen..

In 10,8% (32 von 296 Fälle) wurden die Therapieempfehlungen gar nicht oder nicht-leitliniengerecht umgesetzt (*Non-Adhärenz*).

Tabelle 13: Adhärenz versorgungsorganisationsübergreifend. Diese konnte in 296 von 318 Fällen (93,1%) ermittelt werden
n=Anzahl, % = relativer Anteil. Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Adhärenz	n	%
Vollständige Adhärenz	263	88,9
Partielle Adhärenz	1	0,3
Non-Adhärenz	32	10,8
Gesamt	296 (von 318)	100

Die *Versorgungsorganisationsspezifische Adhärenz* konnte in 85,5% der Fälle (272 von 318 Fällen) ermittelt werden. Im Pius-Hospital wurden die Therapieempfehlungen der MTK entitätsübergreifend in 87,1% der Fälle (169 von 194 Fällen) entsprechend einer *Vollständigen Adhärenz* umgesetzt. Ein leitliniengerechtes Abweichen der Therapie von den Therapieempfehlungen im Sinne einer *Partiellen Adhärenz* erfolgte in 0,5% der Fälle (1 von 194 Fällen). In 12,4% (24 von 194 Fälle) wurden die Therapieempfehlungen gar nicht oder nicht-leitliniengerecht (*Non-Adhärenz*) umgesetzt.

In der *Onkologischen Praxis Oldenburg* wurden die Therapieempfehlungen der MTK entitätsübergreifend in 87,0% der Fälle (47 von 54 Fällen) vollständig umgesetzt (*Vollständige Adhärenz*). In keinem Fall wurde die Empfehlung partiell umgesetzt (*Partielle Adhärenz*). In 13,0% der

Fälle (7 von 54 Fällen) wurden die Therapieempfehlungen gar nicht oder nicht-leitliniengerecht umgesetzt (*Non-Adhärenz*).

Bei *Externen Versorgungsorganisationen* wurden die Therapieempfehlungen der MTK stets (100%; 24 von 24 Fällen) über alle Entitäten hinweg vollständig adhären (*Vollständige Adhärenz*) umgesetzt. In keinem Fall wurde die Empfehlung partiell oder non-adhären umgesetzt.

Es wurden Chi-Quadrat-Tests zwischen Tumorentität und Adhärenz durchgeführt, welche keinen statistischen Zusammenhang ergaben (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Adhärenz der einzelnen Versorgungsorganisationen. n=Häufigkeit der Adhärenz in der Versorgungsorganisation. % = Anteil der Adhärenz innerhalb der jeweiligen Versorgungsorganisation; OPO: Onkologische Praxis Oldenburg; Ext.Vers.Org.: Externe Versorgungsorganisationen Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung.

Adhärenz	Pius Hospital		OPO		Ext.Vers.Org		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Vollständige Adhärenz	169	87,1	47	87,0	24	100,0	240	88,2
Partielle Adhärenz	1	0,5	0	0,0	0	0,0	1	0,4
Non Adhärenz	24	12,4	7	13,0	0	0,0	24	11,4
Gesamt	194	100,00	54	100,0	24	100,0	272	100

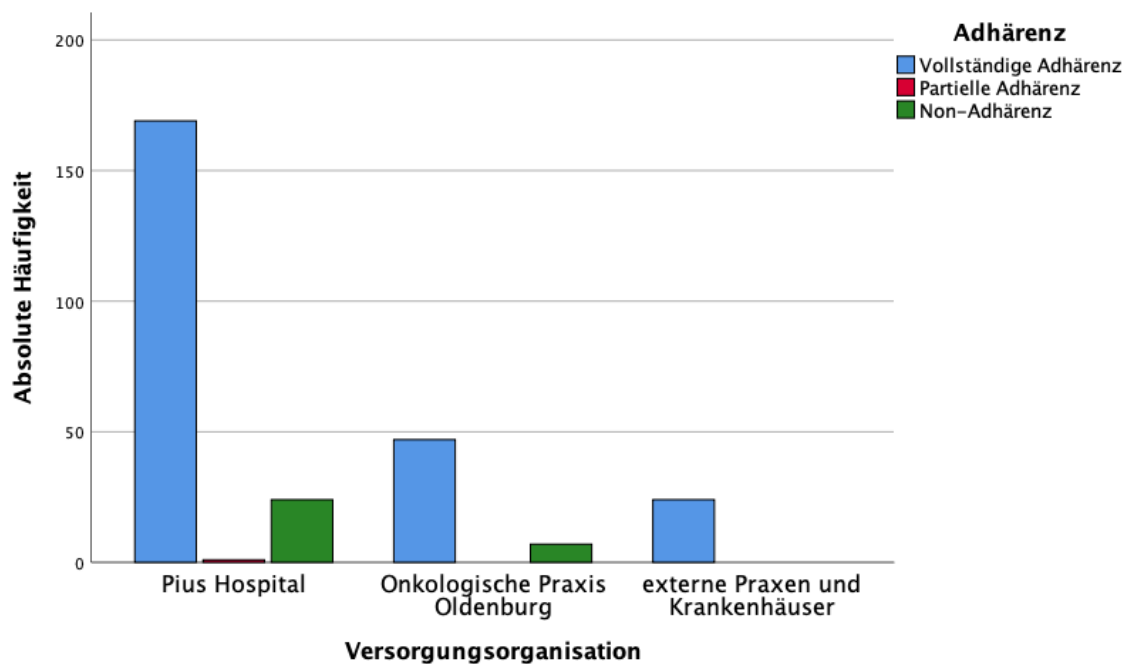


Abbildung 3: Vergleich der Adhärenz zwischen den Versorgungsorganisationen in absoluten Häufigkeiten. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

7.7 Gründe für Non-Adhärenz

Es wurden sieben durch das AdThera-Projekt vorskizzierte Gründe für Non-Adhärenz in Kapitel 6.5.6 näher definiert und in Tabelle 15 ausgewertet. Dies waren *Patient:innenwunsch*, *Patient:innenmerkmale*, *Ärztliche Entscheidung*, *Medikament nicht verfügbar*, *Tod vor/direkt nach Start der Therapie*, *Tod während Therapie*, *unbekannt*. Mehrfachnennungen unter den 32 non-adhärennten Fällen waren möglich. Der *Tod vor/direkt nach Start der Therapie*, war mit 14 Fällen (43,8%) am häufigsten ursächlich für eine Nicht-Umsetzung der MTK-Therapieempfehlungen. In 6 dieser 14 Fälle gab es Überschneidungen mit der Kategorie *Patient:innenmerkmale* (z.B.: Komorbidität oder Allgemeinzustand). Insgesamt war diese mit 11 Fällen (34,4%) am dritthäufigsten (mit-)ursächlich für die Non-Adhärenz. In 3 dieser 11 Fälle gab es zusätzlich Überschneidungen zum zweithäufigsten Grund: dem *Patient:innenwunsch*. Dieser war in 12 Fällen (37,5%) (mit-)ursächlich für die Non-Adhärenz.

Seltener waren die *Ärztliche Entscheidung* (3 Fälle, 9,4%) und der *Tod während der Therapie* (2 Fälle, 6,3%) im Sinne einer nur teilweise begonnenen Therapie Gründe für eine Non-Adhärenz.

Medikament nicht verfügbar und *unbekannt* kamen als Gründe für Non-Adhärenz nicht vor.

Tabelle 15: Angeführte Gründe für Non-Adhärenz. Mehrfachnennungen waren möglich. Es ist zu beachten, dass der für die Bewertung der Adhärenz entscheidende Zeitpunkt der Therapiebeginn war. Ein Versterben der/des Patient:in während einer adhärennt begonnenen Therapie wurde als adhärennt gewertet und galt somit nicht als „Tod während Therapie“. Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung.

Gründe Für Non-Adhärenz	n	%
Patient:innenwunsch	12	37,5
Patient:innenmerkmal	11	34,4
Ärztliche Entscheidung	3	9,4
Tod vor/direkt nach Start der Therapie	14	43,8
Tod während Therapie	2	6,3

7.8 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Methode in SPSS® geschätzt und in der Auswertung in *Gesamtüberleben des gesamten Patient:innenkollektivs*, *Gesamtüberleben nach Entität*, *Gesamtüberleben nach Versorgungsorganisation* und *Gesamtüberleben nach Adhärenz* getrennt ausgewertet. Für das mediane *Gesamtüberleben des gesamten Patient:innenkollektivs* lag der Kaplan-Meier-Schätzer bei 18 Monaten (95%-KI: 13,1; 22,9). Die Überlebensverteilungen zwischen den Entitäten unterschieden sich signifikant (χ^2 : 86,13; df:4; $p \leq 0,0001$). Das mediane Überleben von *Lungenkrebs* lag bei 14 Monaten (95%-KI: 10,2; 17,8), das für *Magenkrebs* bei ebenfalls 14 Monaten (95%-KI: 4,5; 23,5) und für *Pankreaskrebs* bei 6 Monaten (95%-KI: 3,8; 8,2). Für *Brust-* und *Darmkrebs* konnte kein medianes Gesamtüberleben geschätzt werden, da im Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Fälle verstarben. Bei den *Mittelwerten des Gesamtüberlebens* sank die Schätzung von 56,7 Monaten (95%-KI: 51,1; 62,2) bei Fällen mit *Brustkrebs*, über 48,6 Monate (95%-KI: 41,7; 55,5) bei *Darmkrebs*, 28,3 Monate (95%-KI: 18,8; 37,7) bei *Magenkrebs* und 25,4 Monate (95%-KI: 19,5; 31,3) bei *Lungenkrebs* auf 12,1 Monate (95%-KI: 7,8; 16,5) bei *Pankreaskrebs*.

7.8.1 Gesamtüberleben nach Versorgungsorganisation

Die therapierende Versorgungsorganisation konnte in 88,7% der Fälle (282 von 318 Fällen) ermittelt werden. Nur diese Fälle gingen in die folgende Fallverarbeitung ein. Über den beobachteten Zeitraum wurde in 60,6% der Fälle (181 Todesfälle) ein Versterben eines:iner Patient:in dokumentiert. In 39,4% der Fälle (111 Fälle) wurde im Beobachtungszeitraum kein Versterben dokumentiert. Diese Patient:innen gingen bis zum letzten Kontakt in die Fallschätzung mit ein und wurden dann zensiert. Im durchgeführten Log Rank (Mantel-Cox) Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen nach Versorgungsorganisation unterschied sich das Überleben nicht signifikant (χ^2 : 0,892, df:2, $p=0,640$). Tabelle 16, Tabelle 17 und Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Fälle unterteilt nach Versorgungsorganisationen.

Tabelle 16: Übersicht über die mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzten Fälle unterteilt nach Versorgungsorganisationen. Die „Anzahl der Ereignisse“ entspricht der Anzahl der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patient:innen. Fälle, bei denen das Ereignis Tod bis zum Ende des Beobachtungszeitraum nicht eingetreten ist, wurden zensiert. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

Versorgungsorganisation	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse (Tod)	Zensiert	
			N	Prozent
Pius Hospital	199	122	77	38,7%
Onkologische Praxis Oldenburg	57	33	24	42,1%
Externe Versorgungsorganisationen	26	16	10	38,5%
Gesamt	282	171	111	39,4%

Die mediane Überlebenszeit von im *Pius-Hospital* weiterbehandelten Patient:innen lag bei 15 Monaten (95% CI 11,3-18,7). In der *Onkologischen Praxis Oldenburg* lag diese bei 11 Monaten (95% CI 0,0-25,7) und bei *externen Versorgungsorganisationen* bei 30 Monaten (95% CI 9,3 – 50,7).

Tabelle 17: Mediane Überlebenszeit in den einzelnen Versorgungsorganisationen in Monaten. UG: Untere Grenze; OG: Obere Grenze Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

Versorgungsorganisation	Mediane Überlebenszeit in Monaten	95%-Konfidenzintervall	
		UG	OG
Pius Hospital	15	11,3	18,7
Onkologische Praxis Oldenburg	11	0,0	25,7
Externe Versorgungsorganisationen	30	9,3	50,7
Gesamt	16	11,3	20,7

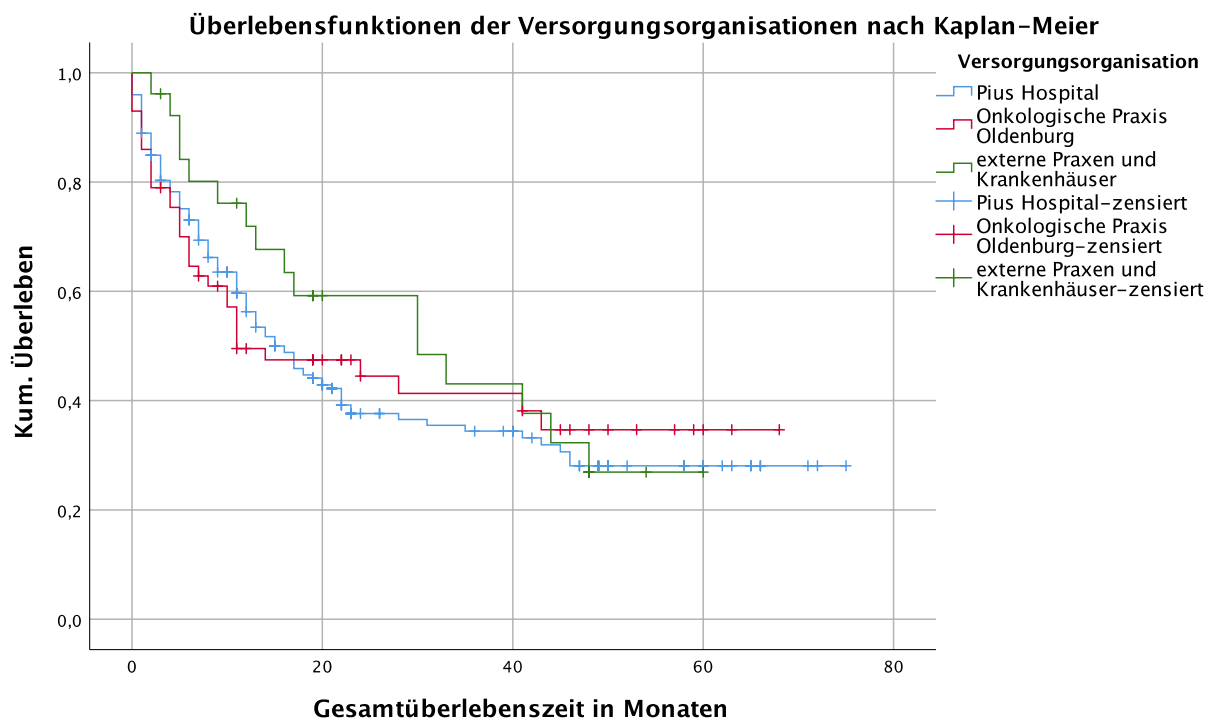


Abbildung 4: Entitätsübergreifendes Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier unterteilt nach Versorgungsorganisation. Das Überleben unterschied sich zwischen den einzelnen Versorgungsorganisationen nicht signifikant. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

7.8.2 Gesamtüberleben nach Adhärenz

Die Adhärenz konnte in 93,1% der Fälle (296 von 318 Fällen) ermittelt werden. Diese Fälle gingen in die folgende und in Tabelle 18 zusammengefasste Fallverarbeitung ein. Über den beobachteten Zeitraum wurde in 59,5% der Fälle (176 Todesfälle) ein Versterben eines/einer Patient:in dokumentiert. In 40,5% der Fälle (120 Fälle) wurde im Beobachtungszeitraum kein Versterben dokumentiert. Diese Patient:innen gingen bis zum letzten Kontakt in die Fallschätzung mit ein und wurden dann zensiert.

Im durchgeführten Log Rank (Mantel-Cox) Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen nach Adhärenz gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenszeitkurven nach Adhärenz (χ^2 : 7,731 , df:2, $p=0,021$).

Tabelle 18: Zusammenfassung der Fallverarbeitung. Die „Anzahl der Ereignisse“ entspricht der Anzahl der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patient:innen. Fälle, bei denen das Ereignis Tod bis zum Ende des Beobachtungszeitraum nicht eingetreten ist, wurden zensiert. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

Adhärenz	Gesamtzahl	Ereignisse	Zensiert	
			n	Prozent
Vollständige Adhärenz	263	154	109	41,4%
Partielle Adhärenz	1	1	0	0,0%
Non-Adhärenz	32	21	11	34,4%
Gesamt	296	176	120	40,5%

Die in Abbildung 5 auch graphisch dargestellte mediane Überlebenszeit lag bei 19 Monaten für Patient:innen, deren Therapieempfehlung vollständig adhärenz umgesetzt wurde. Partiiell adhärenz umgesetzt wurde die Therapieempfehlung nur in einem Fall. Dieser Fall hatte eine Überlebenszeit von 22 Monaten. Im Falle einer non-adhärenz Umsetzung der Therapieempfehlung lag das mediane Überleben bei 2 Monaten. Die mediane Überlebenszeit aller 296 Fälle, bei denen die Adhärenz beurteilt werden konnte, lag bei 17 Monaten.

Die dazugehörigen Konfidenzintervalle finden sich in der folgenden Tabelle 19

Tabelle 19: Mediane Überlebenszeit nach Adhärenz der Therapieempfehlungen in Monaten. Zu beachten ist, dass nur ein Fall partiell adhärenz umgesetzt wurde. UG: Untere Grenze; OG: Obere Grenz; Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

Adhärenz	Mediane Überlebenszeit in Monaten	95%-Konfidenzintervall	
		UG	OG
Vollständige Adhärenz	19	13,9	24,1

Partielle Adhärenz	22	-	-
Non Adhärenz	2	0,6	3,4
Gesamt	17	12,2	21,8

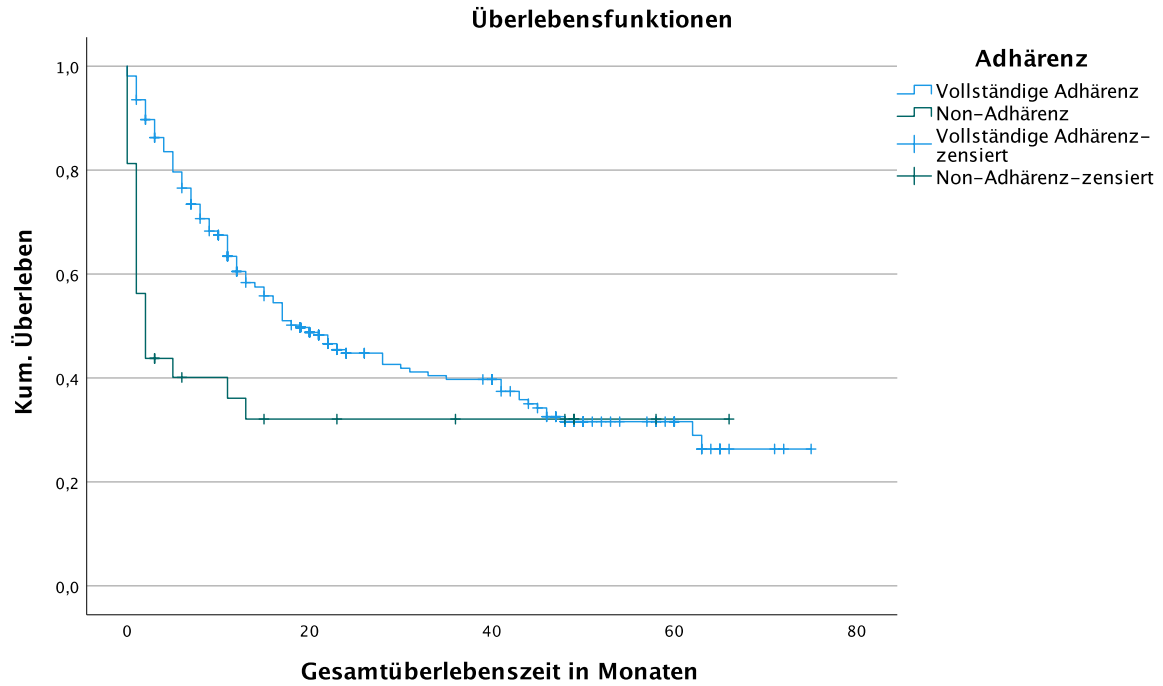


Abbildung 5: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier unterteilt nach Versorgungsorganisation. Für eine erhöhte Übersichtlichkeit ist die Kurve für die Partielle Adhärenz (1 Fall) nicht dargestellt. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

7.8.3 Gesamtüberleben nach versorgungsorganisationsspezifischer Adhärenz

Das Gesamtüberleben nach Adhärenz in den jeweiligen Versorgungsorganisationen wurde ebenfalls geschätzt. Diese konnte in 85,5% der Fälle (272 von 318 Fällen) ermittelt werden und gingen in die folgende und in Tabelle 20 zusammengefasste Fallverarbeitung ein. Über den beobachteten Zeitraum wurde in 61,0% der Fälle (166 Todesfälle) ein Versterben dokumentiert. In 39,0% der Fälle (106 Fälle) wurde im Beobachtungszeitraum kein Versterben dokumentiert. Diese Patient:innen gingen bis zum letzten Kontakt in die Fallschätzung mit ein und wurden dann zensiert. Die Überlebensverteilungen der Adhärenz unterteilt nach Versorgungsorganisationen (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21) war im Log Rank (Mantel-Cox)-Test in allen Schichten signifikant (χ^2 : 12,738; df:5; p=0,026).

Tabelle 20: Zusammenfassung der Fallverarbeitung; OPO: Onkologische Praxis Oldenburg; ext.Vers.Org: Externe Versorgungsorganisationen; Oldenburg; Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

Adhärenz unterteilt nach Versorgungsorganisation	Fälle	Ereignisse	Zensiert	
			N	%
Vollständige Adhärenz im Pius-Hospital	169	104	65	38,5
Vollständige Adhärenz in OPO	47	26	21	44,7
Vollständige Adhärenz der ext.Vers.Org.	24	15	9	37,5
Partielle Adhärenz im Pius Hospital	1	1	0	0,0
Partielle Adhärenz in OPO	-	-	-	-
Partielle Adhärenz der ext.Vers.Org.	-	-	-	-
Non Adhärenz im Pius Hospital	24	14	10	41,7
Non Adhärenz in OPO	7	6	1	14,3
Non Adhärenz der ext.Vers.Org.	-	-	-	-
Gesamt	272	166	106	39,0

Fälle, bei denen die MTK-Therapieempfehlungen vollständig adhären umgesetzt wurden, hatten im *Pius-Hospital* mit 16 Monaten eine um 11 Monate längere mediane Überlebenszeit als Fälle, bei denen die Empfehlungen nicht umgesetzt wurden. Bei Letzteren betrug die mediane Überlebenszeit 5 Monate. In der *Onkologischen Praxis Oldenburg* lag die mediane Überlebenszeit bei vollständiger Umsetzung der MTK-Therapieempfehlungen bei 24 Monaten. Fälle, bei denen die MTK-Empfehlungen in der *Onkologischen Praxis* non-adhären umgesetzt wurden, lagen nur in 7 Fällen vor. Hier lag die mediane Überlebenszeit bei einem Monat. *Externe Versorgungsorganisationen* haben in dem hier vorliegenden Datensatz alle MTK-Therapieempfehlungen vollständig adhären umgesetzt.

Entsprechend lag die mediane Überlebenszeit für Fälle mit vollständig adhärenter Umsetzung in dieser Auswertung, wie auch beim Gesamtüberleben nach Versorgungsorganisationen (siehe Kapitel 7.8.1) bei 30 Monaten.

Die dazugehörigen Konfidenzintervalle finden sich in der folgenden Tabelle 21.

Tabelle 21: Mediane Überlebenszeit in Monaten der Adhärenz-Gruppen in den jeweiligen Versorgungsorganisationen. OPO.: Onkologische Praxis Oldenburg; Ext.Vers.Org.: Externe Versorgungsorganisationen 95%-KI=Konfidenzintervall; UG= Unterer Grenzwert; OG=Oberer Grenzwert. Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

Adhärenz unterteilt nach Versorgungsorganisation	Mediane Überlebenszeit	95%-KI	
		UG	OG
Vollständige Adhärenz im Pius-Hospital	16	11,8	20,2
Vollständige Adhärenz in der OPO	24	7,6	40,4
Vollständige Adhärenz bei Ext.Vers.Org	30	2,0	58,0
Partielle Adhärenz im Pius Hospital	22	22,0	22,0
Partielle Adhärenz in der OPO	-	-	-
Partielle Adhärenz bei Ext. Vers.Org	-	-	-
Non Adhärenz im Pius Hospital	5	0,0	13,9
Non Adhärenz in der OPO	1	0,0	2,1
Non Adhärenz bei Ext.Vers.Org	-	-	-
Gesamt	16	11,4	20,6

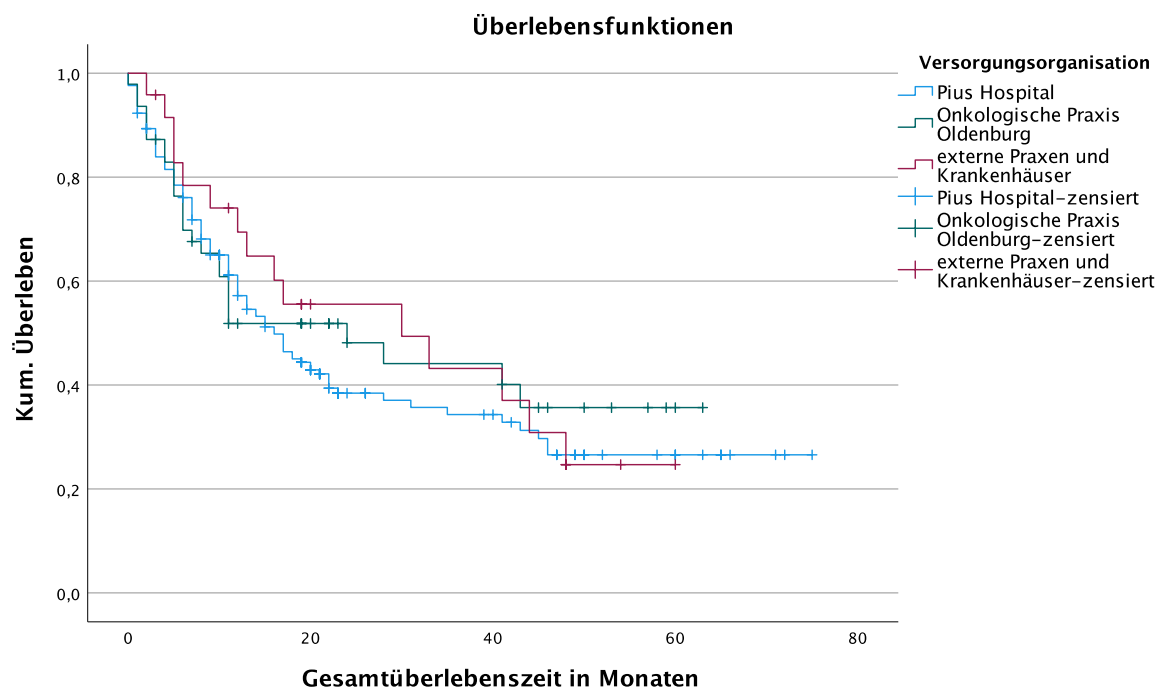


Abbildung 6: Überlebensverteilungen nach Kaplan-Meier der einzelnen Versorgungsorganisationen bei Vollständiger Adhärenz. Im durchgeführten Log-Rank(Mantel-Cox-Test) unterschieden sich die Überlebensfunktionen der Versorgungsorganisationen bei Vollständiger Adhärenz nicht signifikant ($\chi^2: 0,818$; $df:2$; $p=0,664$). Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

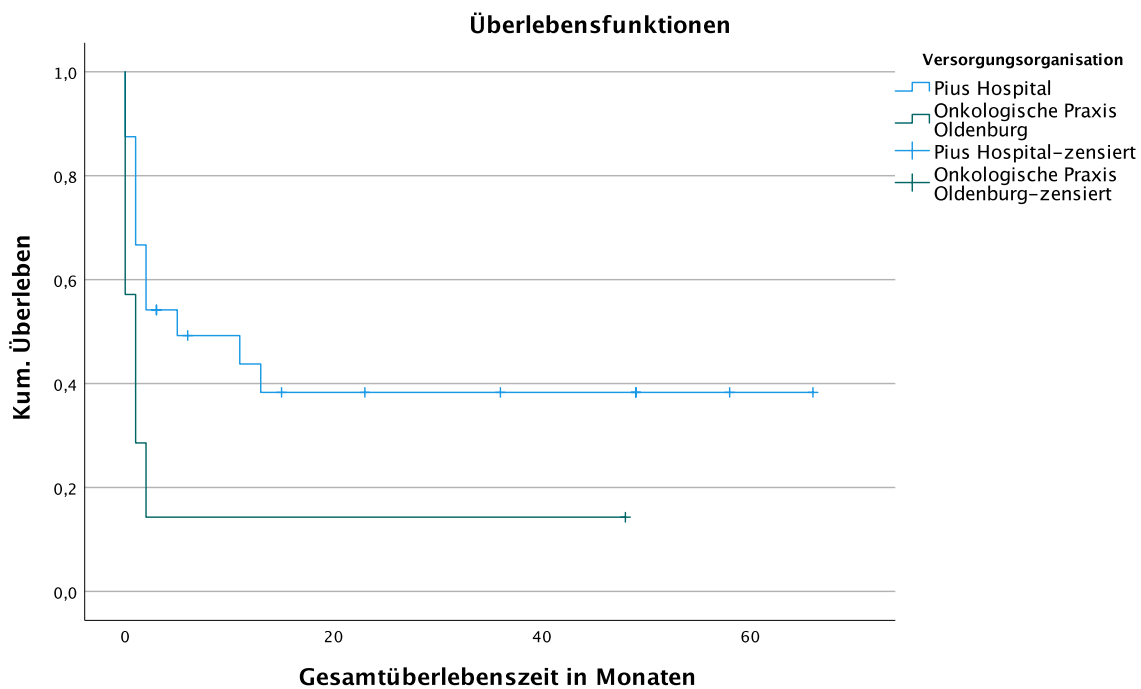


Abbildung 7: Überlebensverteilungen nach Kaplan-Meier der einzelnen Versorgungsorganisationen bei Non Adhärenz. Im durchgeführten Log-Rank(Mantel-Cox-Test) unterschieden sich die Überlebensfunktionen der Versorgungsorganisationen bei Non- Adhärenz nicht signifikant ($\chi^2: 3,577$; $df:1$; $p=0,059$). Quelle: Eigene Daten, eigene Darstellung.

8 Diskussion

Die tatsächliche Umsetzung der Therapieempfehlungen von *Multidisziplinären Tumorkonferenzen* ist maßgeblich für deren Effektivität. Hier setzt das dieser Pilotstudie nachgeschaltete und groß angelegte Forschungsprojekt *AdThera* an und untersucht die Adhärenz der evidenzbasierten, individuellen Therapieempfehlungen von MTK in unterschiedlichen Versorgungsorganisationen. Sitz der MTK ist üblicherweise ein Organkrebszentrum, welches jedoch nicht immer die Therapie durchführt. Das AdThera-Projekt hypothesiert, dass eng an die Zentren angebundene Kliniken und Praxen die Empfehlungen der MTK zu einem höheren Maß in die Tat umsetzen als weniger stark angebundene Versorgungsorganisationen. Gründe hierfür könnten sein dass das die Patient:innen behandelnde Team im Organkrebszentrum den größtmöglichen Zugriff auf Informationen über den Fall hat und die klinikeigenen Standards kennt. Außerdem gibt es häufig personelle Überschneidungen und weitergehenden Kontakt zwischen den Mitgliedern der MTK und des behandelnden Teams der Organkrebszentren.

Die verglichenen Versorgungseinrichtungen sind zum einen das *Pius-Hospital* mit seinen Organkrebszentren, zum anderen die *Onkologische Praxis Oldenburg* und weitere *Externe Versorgungseinrichtungen*. Die *Onkologische Praxis Oldenburg* hat seine Räumlichkeiten im *Pius-Hospital* und pflegt eine sehr enge Tür-zu-Tür-Kooperation mit diesem, während die *externen Versorgungseinrichtungen* größtenteils Praxen aus dem Oldenburger Umland darstellen. Um die zur Klärung der Hypothese aufgestellten Forschungsfragen (siehe Kapitel 5.5) beantworten zu können, wurden in dieser dem AdThera-Projekt vorgeschalteten Pilotstudie erfolgreich mehrere entitätsspezifische Datenbanken mit den relevanten Informationen und eine entitätsübergreifende Auswertungsmatrix geschaffen. Grundlage hierfür waren die jeweiligen im Zeitraum 2014 bis 2018 gültigen Onkopedia-Leitlinien. Im Folgeschritt konnte die Funktionalität der Datenbanken und der Methodik validiert werden, indem alle im Rahmen des AdThera-Projekts geplanten Analysen im Sinne eines Probelaufs anhand von 318 Fällen aus den Entitäten Lungen-, Brust-,Darm-,Magen- und Pankreaskrebs durchgeführt wurden. Diese Evaluation stellt das erste und wichtigste Ergebnis dar. Der Fokus dieser Arbeit ist klar die Erstellung einer Datenbankinfrastruktur für das AdThera-Projekt und deren Evaluation im Rahmen eines Probelaufs. Präsentiert wurden primär die Ergebnisse dieses Probelaufs, welche erste Ergebnisse des AdThera-Projekts darstellen.

8.1 Diskussion der Ergebnisse

Um die Stärken und Schwächen der Methodik dieser Pilotstudie sowie Schlussfolgerungen für das AdThera-Projekt adäquat diskutieren zu können, ist die Kenntnis der Ergebnisse vonnöten. Diese werden zunächst kurz zusammengefasst. Anschließend wird die Methodik der Pilotstudie anhand der Ergebnisse diskutiert und daraus Schlussfolgerungen für die Planung und Umsetzung des AdThera-Projekts gezogen.

8.1.1 Diskussion der Adhärenz zwischen den Versorgungsorganisationen

In Bezug auf eine vollständige Umsetzung den MTK-Empfehlungen (*Vollständige Adhärenz*) zeigten sich Differenzen zwischen den verschiedenen Versorgungsorganisationen. Während das *Pius-Hospital* in 87,1% (169 von 194 Fällen) und die *Onkologische Praxis Oldenburg* in 87,0% (47 von 54 Fällen) eine vollständige Adhärenz erreichten, wurde die Therapie in *Externen Versorgungsorganisationen* in 100,0% der Fälle (24 von 24 Fällen) vollständig adhären umgesetzt. Eine 100%ige Umsetzung der Therapieempfehlungen durch externe Praxen widerspricht der im Vorfeld aufgestellten Hypothese, dass das *Pius-Hospital* selbst, beziehungsweise die eng mit dem Pius-Hospital kooperierende *Onkologische Praxis Oldenburg*, die Empfehlungen der MTK mit höherer Adhärenz würden als weniger eng angebundene Einrichtungen. Die Hypothese ist damit allerdings nicht als widerlegt anzusehen, der höhere Anteil *Vollständiger Adhärenz* bei *externen Versorgungsorganisationen* ist wahrscheinlich mehreren Ursachen geschuldet:

Das in dieser Pilotstudie betrachtete Patient:innenkollektiv des *Pius-Hospitals* ist im Vergleich zu den bei *Externen Versorgungsorganisationen* weiterbehandelten Patient:innen schwerer erkrankt: 57,7% (15 von 26 Fälle) der von *Externen Versorgungsorganisationen* weiterversorgten Patient:innen befanden sich im UICC-Stadium I. Diese machten im *Pius-Hospital* lediglich 15,1% (30 von 198 Fällen) der Fälle aus. Im *Pius-Hospital* wurden weiterhin vor allem Patient:innen in progredienten bis metastasierten Stadien UICC II bis IV nach einer MTK-Sitzung weiterbehandelt (84,5%, 168 von 198 Fällen). Die Verteilung der UICC-Stadien in der *Onkologischen Praxis Oldenburg* war mit der im *Pius-Hospital* vergleichbar.

Das lässt annehmen, dass fortgeschrittenere, komplikationsträchtigere und infauste Fälle und Verläufe eher im *Pius-Hospital* als in *Externen Versorgungsorganisationen* therapiert wurden, was sich auf die *Vollständige Adhärenz* auswirken könnte. Selbiges gilt auch für die *Onkologische Praxis Oldenburg*. Diese und nachfolgend erwähnte weitere Bias könnten im Rahmen des AdThera-Projekts mit einer multivariaten Regressionsanalyse weiter exploriert werden.

Einfluss auf die *Adhärenz* hat vermutlich zudem der Umstand, dass Patient:innen, welche die *MTK-Therapieempfehlungen* noch vor Therapiebeginn ablehnten, in dieser Studie dem *Pius-Hospital* zugeordnet wurden (*Patient:innenwunsch* als Grund für *Non-Adhärenz*). Ursächlich hierfür ist, dass diese Patient:innen zu diagnostischen Zwecken (z.B. im Rahmen des Stagings), für eine neoadjuvante Therapie oder für eine Operation im Pius-Hospital hospitalisiert waren.

Dasselbe gilt für Fälle, die nach der MTK-Sitzung und vor Therapiebeginn verstarben. Diese konnten aufgrund des fehlenden Therapiebeginns keiner weiterbehandelnden Versorgungsorganisation zugeordnet werden und wurden unter dem *Pius-Hospital* erfasst. Dass dies einen wesentlichen Einfluss auf die *Non-Adhärenz* hat, zeigt der Faktor, dass der *Tod vor/direkt nach Start der Therapie* mit 43,8% (14 von 32 Fälle) aller Fälle der häufigste *Grund für Non-Adhärenz* war (siehe auch Kapitel 8.1.3).

Des Weiteren stellt die MTK-Therapieempfehlung *nur Nachsorge* durch die großen Unterschiede zu den anderen MTK-Therapieempfehlungen ein weiteres potentiell Bias für die Adhärenzanalyse dar. Die Nachsorge ist keine Therapie im klassischen Sinne, sondern Teil eines leitliniengerechten onkologischen Therapiekonzepts und besteht aus regelmäßigen Konsultationen und Kontrolluntersuchungen. Diese können in der Regel bei *Externen Versorgungseinrichtungen* durchgeführt werden. Die Nachsorge ist als alleinige Therapie nach Resektion bei NSCLC im UICC-Stadium IA und IB unter 4 cm Tumorgröße, beim Kolonkarzinom in den UICC-Stadien I und II, beim Rektumkarzinom im UICC-Stadium I und beim Magenkarzinom im Stadium IA empfohlen (siehe auch Tabelle 1) (43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 63, 64, 66).

Dieses Beispiel einer einzelnen *MTK-Therapieempfehlung* macht deutlich, warum eine Auswertung der Adhärenz einzelner *MTK-Therapieempfehlungen* in einer *Versorgungsorganisation* im Vergleich zu einer anderen *Versorgungsorganisation* (z.B. die Umsetzung von Empfehlungen zur *Chemotherapie* in der *Onkologischen Praxis Oldenburg* im Vergleich zu *Externen Versorgungsorganisationen*) von großer Relevanz für die Aussagekraft der Studie ist. Die 11 möglichen *MTK-Therapieempfehlungen* in Verbindung mit den drei *Versorgungsorganisationen* in dieser Pilotstudie bieten mit der hier verwendeten Fallzahl zu viele Kombinationsmöglichkeiten, um eine sinnvolle Auswertung z.B. im Rahmen einer multivariaten Regressionsanalyse zu ermöglichen. Durch die höhere Fallzahl des AdThera-Projekts werden Subgruppenanalysen ermöglicht. Diese stellen eine absolute Stärke des geplanten Projekts dar. Im Vergleich zu vergleichbaren Studien wurden die MTK-Therapieempfehlungen sehr detailliert dokumentiert und kategorisiert. Andere Studien differenzierten bei der Bewertung der Adhärenz gar nicht oder wie im Falle von Vinod et al. in deutlich

reduzierter Form zwischen (sinngemäße Übersetzung) “Keine weitere Therapie/Follow-Up”, “Therapie empfohlen” und “Anderes” (16).

Auch dokumentatorische Gründe haben Einfluss auf die Adhärenz. Mit dem potentiell weniger engen Austausch des *Pius-Hospitals* mit *Externen Versorgungsorganisationen* geht möglicherweise auch ein geringerer Informationsaustausch über die durchgeführte Therapie einher: Detaillierte Informationen, auf die der Studienautor im KIS des *Pius-Hospitals* zugreifen konnte, lagen bei *Externen Versorgungsorganisationen* nicht vor. Entsprechend fielen kleinere Abweichungen von den Therapieempfehlungen möglicherweise seltener auf. All dies könnte die Rate *Vollständiger Adhärenz* bei *Externen Versorgungsorganisationen* falsch-positiv beeinflussen.

Ein leitliniengerechtes Abweichen der Therapie von den Therapieempfehlungen der MTK (*Partielle Adhärenz*) wurde nur in einem einzigen Fall (0,52% der Fälle) dokumentiert. Dies ist als positives Zeichen zu bewerten und zeigt, dass die weiterbehandelnden Versorgungsorganisationen daran interessiert sind, die Empfehlungen der MTK auch umzusetzen. Die MTK trafen in der Tendenz eher grundsätzliche Entscheidungen über die Intention und das Verfahren der Therapie und gaben den weiterführenden Versorgungsorganisationen damit Spielraum in der Umsetzung der *MTK-Therapieempfehlungen*. Inwieweit die Definition der *Partiellen Adhärenz* eine relevante Rolle in der Auswertung der Adhärenz von *MTK-Therapieempfehlungen* haben wird, wird sich im Verlauf des AdThera-Projekts zeigen.

Weiterhin haben möglicherweise klinische Charakteristika wie Krebsentität, Geschlecht, ECOG-Status und CCI Einfluss auf die Adhärenz. Hierfür sind größere Fallzahlen wie im AdThera-Projekt notwendig.

Statistisch von Relevanz ist zuletzt der Umstand, dass nur 26 der insgesamt 318 Fälle den *Externen Versorgungsorganisationen* zugeordnet wurden, weshalb die Aussagekraft der Adhärenz geringer als die des *Pius-Hospitals* oder der *Onkologischen Praxis Oldenburg* sein könnte. Auch dieser Umstand ist der reduzierten Fallzahl dieser Pilotstudie geschuldet und wird in der finalen Auswertung des AdThera-Projekts weniger zum Tragen kommen. Während aufgrund des explorativen Pilotstudiencharakters für diese Arbeit keine Fallzahlkalkulation durchgeführt wurde, liegt für das AdThera-Projekt eine Powerberechnung vor.

8.1.2 Diskussion der Adhärenz im Kontext der aktuellen Studienlage

Das AdThera-Projekt entwickelt die Beurteilung der *Adhärenz* von *MTK-Therapieempfehlungen* fort. Beim Vergleich der Ergebnisse dieser Pilotstudie mit anderen Studien sind dabei folgende Punkte zu beachten:

Andere Studien (27, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 69), die die Umsetzung von Empfehlungen multidisziplinärer Tumorkonferenzen untersuchen, verwenden eine dichotome Unterscheidung zwischen *Umsetzung* und *Nicht-Umsetzung* von MTK-Empfehlungen. Der in dieser Studie verwendete differenziertere Ansatz, den Grad der Umsetzung in *Vollständige*, *Partielle* und *Non-Adhärenz* zu unterscheiden, wird nur in wenigen anderen Studien verwendet (16, 29, 75). Einschränkend war hierbei jedoch, dass *Partielle Adhärenz* in dieser Pilotstudie lediglich in einem einzigen Fall vorkam und aufgrund dieser geringen Fallzahl statistisch nicht adäquat auszuwerten ist. Eine derart geringe Fallzahl lässt sich statistisch nicht adäquat auswerten. Dies wird erst im Rahmen des AdThera-Projekts mit höherer Fallzahl zu bewerten sein.

„Vollständige Adhärenz“ oder synonym „Vollständige Umsetzung“ sind in der Literatur weitestgehend einheitlich definiert (27, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 69). Eine konsistente Definition von „Partieller Adhärenz“ existiert in der Literatur hingegen nicht. Während im AdThera-Projekt ein leitliniengerechtes Abweichen von den Therapieempfehlungen als „partiell adhären“ definiert wird, wird dies in anderen Studien beispielsweise als „nicht vollständige Umsetzung“ definiert (16, 29). Ähnlich unterschiedlich gestaltet sich auch die Definition von Non-Adhärenz (16). Studien, die die Adhärenz von *MTK-Therapieempfehlungen* in unterschiedlichen Versorgungsorganisationen beurteilen, fanden sich nicht in der Literatur. Ursächlich dafür könnte sein, dass die Differenzierung zwischen den Versorgungsorganisationen bei multimodalen onkologischen Therapiekonzepten mitunter schwierig ist, da einige Therapieanteile (z.B. Radiotherapie und Chemotherapie) getrennt in unterschiedlichen Versorgungsorganisationen durchgeführt werden können. So konnten in dieser Dissertation 24 Fälle, bei denen die Adhärenz ermittelt werden konnte, nicht endgültig einer für die Therapie hauptverantwortlichen Versorgungsorganisation zugeordnet werden.

Versorgungsorganisationsübergreifend (Pius-Hospital, Onkologische Praxis Oldenburg und Externe Versorgungsorganisationen) lag die *Vollständige Adhärenz* in dieser Pilotstudie bei 88,9% (263 von 296 Fällen) und die *Non-Adhärenz* bei 10,1% (32 von 296 Fällen). Lamb et al. verfasste eine umfangreiche Metaanalyse zur Adhärenz von MTK-Therapieempfehlungen (11). Die dort vorgestellten Daten zur *Non-Adhärenz* decken sich gut mit denen dieser Dissertation. Es wurden in den untersuchten Studien in 1% - 16% die *MTK-Therapieempfehlungen* nicht umgesetzt. Die im AdThera-Projekt untersuchten Entitäten wurden in der Metaanalyse teilweise berücksichtigt (11, 35, 36, 37, 38, 39, 40).

Vergleichende Literatur für die Adhärenz von MTK-Therapieempfehlungen zwischen einzelnen Entitäten liegt umfangreich vor, weshalb diese in unseren Auswertungen in den Hintergrund rückte. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie lagen diesbezüglich sämtlich innerhalb der Spannweite der Ergebnisse der Referenzliteratur. Sie lagen für *Vollständige Adhärenz* bei 67-96% für Lungenkrebs (16, 30, 34, 37, 40, 69, 76), bei 82-95% für Brustkrebs (16, 27, 28, 31, 32), zwischen 80% bis 90% für Darmkrebs (16, 27, 28, 31, 32) sowie bei 80-96% für Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts (16, 33, 39, 77).

MTK sind je nach Region teils sehr unterschiedlich organisierte Konferenzen (6). Entsprechend wichtig ist der Vergleich mit ebenfalls DKG zertifizierten Zentren durchgeführten MTK. Diesen Vergleich liefert die 2018 veröffentlichte und in Bonn durchgeführte Studie von Hollunder et al. über drei MTK (Neuroonkologische Tumoren, Kopf- und Halstumoren, Sarkome und muskuloskelettale Tumoren) (29). Jene Studie wurde als Grundpfeiler für die Definition der Adhärenz und den Gründen für Non-Adhärenz genutzt, weshalb diese hier mit besonderem Augenmerk diskutiert wird. Entgegen der Einteilung der Adhärenz in *Vollständige Adhärenz*, *Partielle Adhärenz* und *Non-Adhärenz* des AdThera-Projekts, unterteilten Hollunder et al. (29) die Adhärenz in vier Gruppen: „Group 1“ entsprach annähernd der Definition der im AdThera-Projekt verwendeten *Vollständigen Adhärenz*. „Group 2“ definierte eine partielle Adhärenz („partial implementation“), welche im Gegensatz zu der vorliegenden Studie jedoch nicht die Leitlinienkonformität als Kriterium mit einbezog. „Group 3“ entsprach einer nicht beurteilbaren Adhärenz (11,7% der Fälle). Ähnlich wie bei Hollunder et al. konnte auch in dieser Pilotstudie die Adhärenz nicht in allen Fällen ermittelt werden. Dies waren mit 6,9% (22 von 318 Fällen) etwas weniger als in der Vergleichsstudie. Diese Fälle wurden jedoch - entgegen des Vorgehens von Hollunder et al. - nicht in einer separaten Gruppe in die Adhärenzanalyse mit einbezogen. „Gruppe 4“ entsprach weitestgehend der Definition von *Non-Adhärenz*.

Während sich „Group 2“ von Hollunder et al. und die *Partielle Adhärenz* in dieser Dissertation aufgrund der unterschiedlichen Definitionen nicht direkt vergleichen lassen, ist ein Vergleich der *Vollständigen Adhärenz* mit „Group 1“ und *Non-Adhärenz* mit „Group 4“ gut möglich. Dazu wurde eine Bereinigung der Adhärenzraten in Hollunder et al. entsprechend der in dieser Dissertation verwendeten Gruppen durch den Studienautor vorgenommen. So konnten die keiner Adhärenzgruppe zuordenbaren Fälle ohne eine Verfälschung der anderen Fallzahlen entfernt werden: „Group 3“ von Hollunder et al. wurde dazu von der Berechnung ausgeschlossen, anschließend wurden die Anteile von „Group 1“, „Group 2“ und „Group 4“ am Gesamtkollektiv berechnet. Das initial 3815 Fälle umfassende Patient:innenkollektiv von Hollunder et al. umfasste nach Ausschluss von 445 „Group 3“-Fällen noch 3370 Fälle. Davon fielen 74,3% (2503 von 3370 Fälle) in „Group 1“. Diese Gruppe entspricht der Kategorie *Vollständige Adhärenz*, welche in dieser Dissertation mit versorgungsorganisationsübergreifend 82,7% der Fälle

- 65 -

(263 von 296 Fällen) höhere Raten als bei Hollunder et al. (74,3%) aufwies. Der „Group 2“ (annäherungsweise *Partielle Adhärenz*) wurden bei Hollunder et al. 16,4% (552 von 3370 Fällen) zugeordnet, in dieser Dissertation gab es nur einen Fall. „Group 4“ (annäherungsweise *Non-Adhärenz*) wurden 9,3% (315 von 3370 Fällen) zugeordnet, in dieser Dissertation waren es 10,8% (32 von 296 Fällen) (29). Zusammenfassend wies diese Pilotstudie eine höhere Rate sowohl *vollständig adhärenter* als auch *non-adhärenter* Fälle als Hollunder et al. auf, während es deutlich weniger *partiell-adhärente* Fälle gab.

Dass in dieser Dissertation mehr Fälle als *non-adhärenz* klassifiziert wurden, ist methodisch wenig verwunderlich, da die hier für AdThera gewählte Definition von *Partieller Adhärenz* eine Leitlinienkonformität voraussetzt. Im Gegensatz dazu setzt die Definition von „partial implementation“ in „Group 2“ von Hollunder et al. keine Leitlinienkonformität voraus. Ein nicht-leitlinienkonformes partielles Abweichen von den MTK-Therapieempfehlungen in der Umsetzung der Therapie wurde entsprechend bei Hollunder et al. in Gruppe 2 eingeordnet, im AdThera-Projekt als *Non-Adhärenz*.

8.1.3 Diskussion der Gründe für Non-Adhärenz

Der Grad der Adhärenz reflektiert die Effektivität der MTK (40). Die positiven Effekte der MTK auf das Outcome der Patient:innen (siehe Kapitel 5) können ihre Wirkung nur bei einer auch tatsächlichen Umsetzung der Empfehlungen der MTK entfalten. Weiterhin könnte eine geringe Adhärenz ein Hinweis auf Mängel in der Therapieempfehlung oder der Kommunikation der MTK sein. Um diesen potentiellen Mängeln zielgerichtet nachgehen zu können, sind die *Gründe für Non-Adhärenz* von entscheidender Bedeutung.

In der Auswertung der *Gründe für Non-Adhärenz* waren Mehrfachnennungen möglich. So konnte der Komplexität der Entscheidung, eine Therapieempfehlung nicht zu befolgen, Rechnung getragen werden.

Häufigster Grund für *Non-Adhärenz* war in dieser Auswertung der *Tod vor/direkt nach Start der Therapie* mit 43,8% (14 von 32 Fällen). Patient:innen, welche vor Therapiebeginn verstarben, wurden in anderen Studien teilweise als *Loss to Follow-Up* kategorisiert und entsprechend nicht in die Analyse mit einbezogen. Frühzeitig verstorbene Patient:innen wurden in der vorliegenden Studie in die Auswertung mit einbezogen, indem sie als *non-adhärenz Fälle* dem *Pius-Hospital* zugeordnet wurden. Vorteil dieses Vorgehens ist, dass ein vollständiges Bild möglichst aller in den Tumorkonferenzen des *Pius-Hospitals* besprochenen Fälle gewonnen wird. Nachteilig ist der entstehende Bias in der Auswertung der Adhärenz der unterschiedlichen Versorgungseinrichtungen und der Überlebenszeitanalysen.

Aussagen über ein eventuell anderes Vorgehen in Bezug auf die Umsetzung von MTK-Therapieempfehlungen in den unterschiedlichen Versorgungseinrichtungen ließen sich aus diesen Fällen nur bedingt ableiten, weshalb diese Fälle aufgrund des in dieser Arbeit ersichtlich gewordenen negativen klinischen Selektionsbias im AdThera-Projekt selbst separat betrachtet werden und nur noch Fälle eingeschlossen werden, wo zumindest die Therapie adhärent gestartet ist.

Der Grund *Patient:innenwunsch*, welcher in dieser Studie mit 37,5% als zweithäufigste Ursache (mit-)ursächlich für *Non-Adhärenz* war, war in anderen ebenfalls entitätsübergreifenden Studien geringfügig seltener ursächlich (20,8-36%) (16, 29, 69, 78). Der *Patient:innenwunsch* war in der Vergangenheit vielfach Diskussionsanlass für die Vor- und Nachteile einer persönlichen Teilnahme von Patient:innen an der MTK (29). Das vorliegende Ergebnis unterstreicht die außerordentliche Relevanz, die Wünsche und Erwartungen der Patient:innen an die Behandlung frühzeitig zu klären (11, 79).

Dritthäufigster Grund für *Non-Adhärenz* waren die *Patient:innenmerkmale* (34,4%). Klinische Situationen, in denen bewusst von der MTK-Therapieempfehlung abgewichen wird, sind häufig sehr komplex. Entsprechend umfasst der Grund für *Non-Adhärenz Patient:innenmerkmale* ein breites Spektrum. Dies wurde in einer anderen Studie noch stärker differenziert, z.B. in (sinngemäße Übersetzung) „Tumorprogress“, „Verschlechterung des Allgemeinzustandes“ oder „Therapieunverträglichkeit“ (69). Auch für das AdThera-Projekt könnte dies eine optionale Möglichkeit zur weiteren Differenzierung bieten.

Andere Gründe waren mit weniger als 10% selten. Insbesondere Unterschiede in der Häufigkeit des Grundes *Ärztliche Entscheidung* zwischen den Versorgungsorganisationen wären von besonderem Interesse, da sich dieser explizit auf die weiterbehandelnden Versorgungsorganisationen bezieht und etwaige Unterschiede sich besonders auf die unterschiedlich starke Anbindung an das Pius-Hospital zurückführen ließen. In dieser Dissertation kam der Grund *Ärztliche Entscheidung* allerdings lediglich in 3 Fällen vor. Das AdThera-Projekt mit seiner deutlich höheren Fallzahl könnte eine detailliertere Auswertung dieses wichtigen Grundes für *Non-Adhärenz* ermöglichen.

Die anderen Gründe für *Non-Adhärenz* sind mit Ausnahme des Grundes *Medikamente nicht verfügbar* weitestgehend auf den:die Patient:in zurückzuführen. Insgesamt gestaltete es sich in vielen Fällen schwierig, die Gründe für *Non-Adhärenz* retrospektiv einem einzelnen Grund zuzuordnen. Dies ist zum einen darin begründet, dass eine Therapie nicht immer nur aus einem singulären Grund abgelehnt

wird, zum anderen im Umstand, dass Stellungnahmen für eine Therapieabweichung nicht immer ausreichend detailliert dokumentiert wurden, um diese in diesem retrospektiven Setting auszuwerten. Dies bedingte Überschneidungen zwischen *Patient:innenwunsch*, *Ärztlicher Entscheidung* und *Patient:innenmerkmalen*.

Trotz dieser Hürden in Erfassung und Differenzierung der *Gründe für Non-Adhärenz* ist diese Auswertung von großer Relevanz. Non-Adhärenz durch Änderungen der Therapie aufgrund der sich ändernden medizinischen Situation der Patient:innen (Allgemeinzustand, Progress etc.) ist in vielen Fällen unvermeidlich und sagt nichts über die Qualität der MTK aus. Im Vorfeld nicht dokumentierte oder nicht ausreichend in der MTK präsentierte Daten zu Diagnose, Allgemeinzustand und Komorbiditäten sowie ein unzureichend evaluierter Patient:innenwille haben einen großen Einfluss auf die Qualität der MTK-Empfehlung und die Adhärenz an diese. Entsprechend könnte eine differenziertere Analyse der *Gründe für Non-Adhärenz* – beispielsweise im Rahmen des AdThera-Projekts - helfen, diese Fälle voneinander zu unterscheiden.

8.1.4 Diskussion des Gesamtüberlebens

Das Gesamtüberleben und Einflüsse hierauf werden im Folgenden mit bivariaten Analysen diskutiert. Die erhobenen Daten eignen sich bei größerem Patient:innenkollektiv jedoch insbesondere für die Durchführung von multivariaten Analysen. Dies wird Bestandteil des AdThera-Projekts sein.

Das mediane Überleben von Patient:innen, deren MTK-Therapieempfehlungen *vollständig adhärent* umgesetzt wurden, zeigte sich in dieser Studie signifikant länger als das Überleben von Patient:innen, deren MTK-Therapieempfehlung *non-adhärenz* umgesetzt wurde ($\chi^2: 7,731$, $df:2$, $p=0,021$).

Bei *Vollständiger Adhärenz* lag die Schätzung des medianen Überlebens *versorgungsorganisationsübergreifend* bei 19 Monaten, davon im *Pius-Hospital* bei 16 Monaten, in der *Onkologischen Praxis Oldenburg* bei 24 Monaten und bei *Externen Versorgungsorganisationen* bei 30 Monaten.

Das mediane Überleben bei Non-Adhärenz lag *versorgungsorganisationsübergreifend* bei lediglich 2 Monaten. Im *Pius-Hospital* lag das mediane Überleben bei *Non-Adhärenz* bei 5 Monaten und in der *Onkologischen Praxis Oldenburg* bei einem Monat. Dass es Unterschiede zwischen den Gruppen *Vollständige Adhärenz* und *Non-Adhärenz* gab, war zu erwarten, denn der häufigste *Grund für Non-Adhärenz* war, wie bereits in Kapitel 8.1 diskutiert, der *Tod vor/direkt nach Start der Therapie* mit 43,8%. Um valide Aussagen über das Gesamtüberleben unterteilt nach Adhärenz und Versorgungsorganisation treffen zu können, bedarf es der Auswertung des AdThera-Projekts. In dieser Pilotstudie gab es mit 24 *non-adhärenzen* Fällen im *Pius-Hospital*, 7 *non-adhärenzen* Fällen in der

Onkologischen Praxis Oldenburg und keinem *non-adhärenten* Fall bei *Externen Versorgungseinrichtungen* für Überlebenszeitanalysen keine ausreichend aussagekräftige Fallzahl (siehe Ergebnisse in Kapitel 7.6 und Diskussion in 8.1.3).

Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht nur zwischen *Vollständiger, Partieller* und *Non-Adhärenz*, sondern auch adhärenzübergreifend zwischen den *Versorgungsorganisationen*. Adhärenzübergreifend lag das mediane Gesamtüberleben der im *Pius-Hospital* weiterbehandelten Patient:innen bei 15 Monaten. In der *Onkologischen Praxis Oldenburg* lag das mediane Gesamtüberleben bei 11 Monaten und bei *Externen Versorgungseinrichtungen* bei 30 Monaten. Ähnlich wie bereits beim Vergleich der Adhärenz der Versorgungsorganisation finden sich Hinweise auf mögliche Ursachen für die Unterschiede im Gesamtüberleben der Versorgungseinrichtungen im Patient:innenkollektiv: Die Versorgungseinrichtung mit dem niedrigsten Überleben, die *Onkologische Praxis Oldenburg*, hatte den höchsten Anteil von Fällen mit bei Erstdiagnose fortgeschrittenem Tumorleiden (50,9%, 29 von 57 Fälle im UICC-Stadium III und 14%, 8 von 57 Fälle UICC-Stadium IV). Das UICC-Stadium IV geht per definitionem mit einer Fernmetastasierung des Primärtumors einher und weist allgemein eine schlechtere Prognose auf. In den Leitlinien wird mit wenigen Ausnahmen eine palliative Therapie empfohlen (41, 42, 43, 45, 46, 48). Konkret lag in 60,7% (34 von 56 Fällen) der in der *Onkologischen Praxis Oldenburg* weiterbehandelten Fälle ein palliatives Therapiekonzept vor. Für die anderen Versorgungseinrichtungen lag sie mit 51,7 % (92 von 178 Fällen) im Pius Hospital und 28,0% (2 von 12 Fällen) im Falle der *Externen Versorgungsorganisationen* niedriger.

8.2 Schlussfolgerungen für das AdThera-Projekt

Die konzipierten Datenbanken und Methodik dieser Pilotstudie zeigten sich als gut funktionierendes Gerüst für die Durchführung des AdThera-Projekts. Alle für eine erfolgreiche Durchführung des AdThera-Projekt benötigten Daten wurden in Datenbanken definiert und operationalisiert (Forschungsziel 1-4, siehe Kapitel 5.5.2). Die Auswertung mit einem Test-Datensatz zeigte eine komplikationslose Umsetzung (Forschungsziel 5). Im Rahmen des Probelaufs konnten 91,1% aller Primärfälle eingeschlossen werden. Somit ergibt sich eine hinreichende Datenqualität für die weitere Umsetzung des AdThera-Projekts.

Dadurch konnten in dieser Pilotstudie hinsichtlich der Forschungsfragen des AdThera-Projekts bereits Tendenzen abgeleitet werden (Forschungsziel 6). Durch eventuelle Anpassungen in der Methodik des AdThera-Projekts auf Basis dieser Studie könnten sich noch Änderungen ergeben.

Es konnte ein Einblick gegeben werden, wie die *MTK-Therapieempfehlungen* in den verschiedenen *Versorgungsorganisationen* umgesetzt wurden. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie lagen bei ähnlicher Methodik und Begriffsdefinition innerhalb der Spannweite der Ergebnisse der Referenzliteratur.

Die *Externen Versorgungsorganisationen* setzten die *MTK-Therapieempfehlungen* entgegen der Hypothese des AdThera-Projekts zu einem höheren Grad vollständig um als das *Pius-Hospital* und die *Onkologische Praxis Oldenburg*. Ursachen könnten zum einen methodisch bedingt sein (Zuordnung der Patient:innen) als auch durch Unterschiede in Fallschwere und Patient:innenkollektiv zustande kommen.

Auch bei den *Gründen für Non-Adhärenz* konnten bereits Ergebnisse präsentiert werden (AdThera Forschungsfrage 2), nicht jedoch für *Gründe für eine Partielle Adhärenz*. Häufigste *Gründe für Non-Adhärenz* waren der *Tod vor/direkt nach Start der Therapie*, *Patient:innenwunsch* und *Patient:innenmerkmale*. Für valide Aussagen über den Zusammenhang zwischen dem *Grad der Adhärenz* und dem *Gesamtüberleben* (AdThera Forschungsfrage 3) bedarf es jedoch der höheren Fallzahl im Rahmen des AdThera-Projekts.

Eine höhere Fallzahl ist auch für eine bessere Aussagekraft weiterer Ergebnisse wünschenswert. Die entsprechenden Punkte werden im Folgenden dargelegt:

Das Patient:innenkollektiv der *Externen Versorgungsorganisationen* umfasste lediglich 32 Fälle. Somit bedarf es der höheren Fallzahl des AdThera-Projekts, um bei diesem Kollektiv valide Aussagen über *Adhärenz*, *Gründe für Non-Adhärenz* und *Gesamtüberleben* treffen zu können.

Von einer Subgruppenanalyse der Adhärenz spezieller *MTK-Therapieempfehlungen* in den jeweiligen *Versorgungsorganisationen* im Vergleich untereinander wurde in dieser Pilotstudie aufgrund der zu

geringen Fallzahlen abgesehen (Beispiel: Vergleich der Umsetzung von Chemotherapie bei Lungenkrebs in verschiedenen *Versorgungsorganisationen*). Sie ist für das AdThera-Projekt jedoch sinnvoll, da die Adhärenz je nach *MTK-Therapieempfehlung* stark schwanken könnte. Diese Auswertung könnte die Beantwortung der AdThera Forschungsfrage 1 deutlich präzisieren und sollte daher im AdThera-Projekt intensiv exploriert werden.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine tiefergehende Analyse des Einflusses von *Patient:innencharakteristika* auf die Adhärenz verzichtet.

Insgesamt lassen sich für die Methodik des AdThera-Projekts folgende Schlussfolgerungen ziehen:

In dieser Pilotstudie unterschied sich das Patient:innenkollektiv zwischen den *Versorgungsorganisationen*. Dies hatte messbaren Einfluss auf Adhärenz und Gesamtüberleben in den einzelnen *Versorgungsorganisationen*. Das AdThera-Projekt könnte diesem Umstand durch Matching entgegentreten. Ausreichend detaillierte Informationen über die klinischen Charakteristika der Patient:innen liegen hierfür vor.

Die hohe Rate *Vollständiger Adhärenz* bei *Externen Versorgungseinrichtungen* könnte im Zusammenhang mit einem weniger detaillierten Informationsaustausch über die durchgeführte Therapie einhergehen. Hier ist eine entsprechende Sensibilität für den nötigen Mehraufwand in der Informationsakquise im Rahmen der Datenerhebung notwendig.

Non-adhärente Fälle mit den *Gründen für Non-Adhärenz Patient:innenwunsch* und *Tod vor/direkt nach Start der Therapie* wurden häufig dem *Pius-Hospital* zugeordnet. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass das *Pius-Hospital* als *Organkrebszentrum* vor dem Stattfinden der MTK Diagnostik, operative oder ggf. neoadjuvante Therapie durchgeführt hat. Entsprechend werden im AdThera-Projekt vor Therapiebeginn verstorbene Patient:innen (*Tod vor/direkt nach Start der Therapie*) nicht in die Analyse von Adhärenz und Gesamtüberleben einbezogen und die Fälle mit *Patient:innenwunsch* als *Grund für Non-Adhärenz* gesondert ausgewertet.

In Bezug auf die *Patient:innenmerkmale* ist anzumerken, dass sie in dieser Studie ein übergreifendes Kriterium für mehrere Faktoren wie Komorbidität oder Allgemeinzustand darstellten. Mit einer tiefergehenden Differenzierung der *Patient:innenmerkmale* als *Grund für Non-Adhärenz*, wie sie die Referenzliteratur vornimmt, könnten bessere Rückschlüsse für Ansatzpunkte zur Verbesserung der Adhärenz gezogen werden.

Eine gesonderte Auswertung im AdThera-Projekt ist auch für die Fälle mit der *MTK-Therapieempfehlung nur Nachsorge* zu erwägen. Diese ist in ihrer Anwendung nicht direkt mit den

anderen *MTK-Therapieempfehlungen* vergleichbar, umfasst ein gesünderes Patient:innenkollektiv und stellt einen möglichen Bias auf Adhärenz und Gesamtüberleben dar.

8.3 Fazit und Ausblick auf weitere Studien

Insgesamt konnte diese Pilotstudie ein funktionierendes Datensystem für das AdThera-Projekt aufstellen. In ersten Auswertungen konnten zudem wertvolle Hinweise für mögliche Stolpersteine gefunden und Lösungsoptionen für das AdThera-Projekt präsentiert werden. Diese Datenbanken wurden für eventuelle Folgeprojekte zur Beantwortung der Forschungsfragen über mehrere Zentren hinweg hinreichend evaluiert.

Es sind bereits zwei überregionale Anschlussprojekte in Vorbereitung, welche ebenfalls von den vorbereitenden Arbeiten dieser Dissertation profitieren. Für das transnationale Anschlussprojekt *AdThera2* gibt es bereits eine Finanzierungszusage durch den Forschungspool der Medizinischen Fakultät der Universität Oldenburg. In diesem Projekt erfolgt die Einbindung der Daten des Klinikums Oldenburg und der Lungendaten aus dem UMCG Groningen.

Des Weiteren sind für das überregionale, niedersachsenweite Forschungsprojekt *AdThera3* Kooperationen mit der Medizinischen Hochschule Hannover im Bereich Gynäkologie und mit der Universitätsmedizin Göttingen im Bereich gastrointestinale Tumoren in Planung.

Einen Ausblick für eine weitere Studie mit einer anderen Fragestellung bietet die in der Methodik ähnliche Studie von Gödde et al. (69). Auch wenn Methodik und Datensatz dieser Studie sehr ähneln, unterscheiden sich die Forschungsziele deutlich vom AdThera-Projekt: Ein Ziel der Studie von Gödde et al. (69) war es, Subgruppen von Lungenkrebspatient:innen zu identifizieren, welche ein erhöhtes Risiko für eine lediglich suboptimale oder gar schlechtere Therapie aufweisen. Dazu wurden die Gruppen „Adhärenz“ und „Non-Adhärenz“ in ihren Patient:innencharakteristika univariat verglichen. Alle Daten sind in aufbereiteter Form für fünf Entitäten in der Datenbank des AdThera-Projekts vorhanden, so dass die Studie von Gödde et al. als Blaupause dafür dienen könnte, diese Forschungsfrage auch für die Entitäten (Brust-, Darm-, Magen- und Pankreaskrebs) zu beantworten.

9 Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Außerdem versichere ich, dass ich die allgemeinen Prinzipien wissenschaftlicher Arbeit und Veröffentlichung, wie sie in den Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg festgelegt sind, befolgt habe.

Oldenburg, den 13. Juni 2024

Louis Kathmann

10 Literaturverzeichnis

1. Homayounfar K, Mey D, Boos M, Gaedcke J, Ghadimi M. Kommunikation im Tumorboard. Forum. 2015;30(3):214-7.
2. El Saghir NS, Keating NL, Carlson RW, Houry KE, Fallowfield L. Tumor boards: optimizing the structure and improving efficiency of multidisciplinary management of patients with cancer worldwide. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2014:e461-6.
3. Taylor C, Munro AJ, Glynne-Jones R, Griffith C, Trevatt P, Richards M, et al. Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence? BMJ. 2010;340:c951.
4. McAvoy B. 'Optimising cancer care in Australia'. Aust Fam Physician. 2003;32(5):369-72.
5. Chan W-F, Cheung PS-Y, Epstein RJ, Mak J. Multidisciplinary Approach to the Management of Breast Cancer in Hong Kong. World Journal of Surgery. 2006;30(12):2095-100.
6. Specchia ML, Frisicale EM, Carini E, Di Pilla A, Cappa D, Barbara A, et al. The impact of tumor board on cancer care: evidence from an umbrella review. BMC Health Services Research. 2020;20(1):73.
7. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Dunlop DJ. An evaluation of the impact of a multidisciplinary team, in a single centre, on treatment and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. British Journal of Cancer. 2005;93(9):977-8.
8. Basta YL, Bolle S, Fockens P, Tytgat KMAJ. The Value of Multidisciplinary Team Meetings for Patients with Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review. Annals of Surgical Oncology. 2017;24(9):2669-78.
9. Pillay B, Wootten AC, Crowe H, Corcoran N, Tran B, Bowden P, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. Cancer Treatment Reviews. 2016;42:56-72.
10. Prades J, Remue E, Van Hoof E, Borrás JM. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. Health Policy. 2015;119(4):464-74.
11. Lamb BW, Brown KF, Nagpal K, Vincent C, Green JSA, Sevdalis N. Quality of Care Management Decisions by Multidisciplinary Cancer Teams: A Systematic Review. Annals of Surgical Oncology. 2011;18(8):2116-25.
12. Coory M, Gkolia P, Yang IA, Bowman RV, Fong KM. Systematic review of multidisciplinary teams in the management of lung cancer. Lung Cancer. 2008;60(1):14-21.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Lang- version 1.0 2018 [1.0:[Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>].
14. Schreyer AG, Dendl LM, Antoch G, Layer G, Beyer L, Schleder S. Interdisziplinäre Tumorkonferenzen in der radiologischen Routine. Der Radiologe. 2020;60(8):737-46.
15. Krebsgesellschaft D. Jahresbericht 2020 der zertifizierten Onkologischen Zentren [PDF]. Deutsche Krebsgesellschaft; 2020 [11/08/2021]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.
16. Vinod S, Wellege N, Kim S, Duggan K, Ibrahim M, Shafiq J. Translation of oncology multidisciplinary team meeting (MDM) recommendations into clinical practice. BMC Health Services Research. 2021;21.
17. Lamb BW, Sevdalis N, Taylor C, Vincent C, Green JSA. Multidisciplinary team working across different tumour types: analysis of a national survey. Ann Oncol. 2012;23(5):1293-300.
18. Gesundheit Bf. Broschüre: Nationaler Krebsplan - Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen. 2017.

19. Krebsgesellschaft D. Jahresberichte Organkrebszentren 2021 [11/08/2021]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.
20. Hammer RD, Fowler D, Sheets LR, Siadimas A, Guo C, Prime MS. Digital Tumor Board Solutions Have Significant Impact on Case Preparation. *JCO Clinical Cancer Informatics*. 2020(4):757-68.
21. Brar SS, Hong NL, Wright FC. Multidisciplinary cancer care: does it improve outcomes? *J Surg Oncol*. 2014;110(5):494-9.
22. Korman H, Lanni T, Jr., Shah C, Parslow J, Tull J, Ghilezan M, et al. Impact of a prostate multidisciplinary clinic program on patient treatment decisions and on adherence to NCCN guidelines: the William Beaumont Hospital experience. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(2):121-5.
23. Kelly SL, Jackson JE, Hickey BE, Szallasi FG, Bond CA. Multidisciplinary clinic care improves adherence to best practice in head and neck cancer. *American Journal of Otolaryngology*. 2013;34(1):57-60.
24. Vinod SK, Sidhom MA, Gabriel GS, Lee MT, Delaney GP. Why Do Some Lung Cancer Patients Receive No Anticancer Treatment? *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(7):1025-32.
25. Burkhart PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh*. 2003;35(3):207.
26. Rankin NM, Fradgley EA, Barnes DJ. Implementation of lung cancer multidisciplinary teams: a review of evidence-practice gaps. *Translational Lung Cancer Research*. 2020;9(4):1667-79.
27. Samarasinghe A, Chan A, Hastrich D, Martin R, Gan A, Abdulaziz F, et al. Compliance with multidisciplinary team meeting management recommendations. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2019;15(6):337-42.
28. Pattanasri M, Elder K, Nickson C, Cooke S, Machalek D, Rose A, et al. Uptake of adjuvant breast cancer treatments recommended by multi-disciplinary meetings. *ANZ Journal of Surgery*. 2018;88(7-8):745-50.
29. Hollunder S, Herrlinger U, Zipfel M, Schmolders J, Janzen V, Thiesler T, et al. Cross-sectional increase of adherence to multidisciplinary tumor board decisions. *BMC Cancer*. 2018;18(1):936.
30. Ung KA, Campbell BA, Duplan D, Ball D, David S. Impact of the lung oncology multidisciplinary team meetings on the management of patients with cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12(2):e298-304.
31. Rajan S, Foreman J, Wallis MG, Caldas C, Britton P. Multidisciplinary decisions in breast cancer: does the patient receive what the team has recommended? *British Journal of Cancer*. 2013;108(12):2442-7.
32. English R, Metcalfe C, Day J, Rayter Z, Blazeby JM, team oboTbcm-d. A Prospective Analysis of Implementation of Multi-Disciplinary Team Decisions in Breast Cancer. *The Breast Journal*. 2012;18(5):459-63.
33. Au-Yeung GH, Aly A, Bui A, Vermeltfoort CM, Davis ID. Uptake of oncology multidisciplinary meeting recommendations. *Med J Aust*. 2012;196(1):36-7.
34. Osarogiagbon RU, Phelps G, McFarlane J, Bankole O. Causes and Consequences of Deviation from Multidisciplinary Care in Thoracic Oncology. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(3):510-6.
35. Wood JJ, Metcalfe C, Paes A, Sylvester P, Durdey P, Thomas MG, et al. An evaluation of treatment decisions at a colorectal cancer multi-disciplinary team. *Colorectal Disease*. 2008;10(8):769-72.
36. Stalfors J, Lundberg C, Westin T. Quality assessment of a multidisciplinary tumour meeting for patients with head and neck cancer. *Acta Oto-Laryngologica*. 2007;127(1):82-7.
37. Leo F, Venissac N, Poudenx M, Otto J, Mouroux J. Multidisciplinary Management of Lung Cancer: How to Test Its Efficacy? *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(1):69-72.
38. Bumm R, Feith M, Lordick F, Herschbach P, Siewert JR. Impact of multidisciplinary tumor boards on diagnosis and treatment of esophageal cancer. *European Surgery*. 2007;39(3):136-40.
39. Blazeby JM, Wilson L, Metcalfe C, Nicklin J, English R, Donovan JL. Analysis of clinical decision-making in multi-disciplinary cancer teams. *Ann Oncol*. 2006;17(3):457-60.

40. Lutterbach J, Pagenstecher A, Spreer J, Hetzel A, Velthoven V, Nikkhah G, et al. The Brain Tumor Board: Lessons to Be Learned from an Interdisciplinary Conference. *Oncology Research and Treatment*. 2005;28(1):22-6.
41. Wörmann B. Mammakarzinom der Frau - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand: Januar 2018): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>].
42. Oettle H. Pankreaskarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand: Oktober 2018): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@guideline/html/index.html>].
43. Lordick F. Magenkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand: Dezember 2018): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/magenkarzinom/version-09032021T160044/@@guideline/html/index.html>].
44. Hofheinz R. Rektumkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand Oktober 2018): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>].
45. Hofheinz R. Kolonkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand Oktober 2018): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>].
46. Griesinger F. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand November 2018): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/version-08102019T132720/@@guideline/html/index.html>].
47. Wörmann B. Mammakarzinom der Frau - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand April 2017): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2017 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/mammakarzinom-der-frau/version-15012018T095255/@@guideline/html/index.html>].
48. Wolf M. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC) - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand April 2017): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2017 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/version-09102019T091044/@@guideline/html/index.html>].
49. Oettle H. Pankreaskarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand: Juli 2017): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2017 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/pankreaskarzinom/version-12012018T072928/@@guideline/html/index.html>].

50. Lordick F. Magenkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand: September 2017)
: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2017 [Available from:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/magenkarzinom/version-19122018T141538/@@guideline/html/index.html>.
51. Hofheinz R. Kolonkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand August 2017): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2017 [Available from:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/kolonkarzinom/version-10102018T141542/@@guideline/html/index.html>.
52. Hofheinz R. Rektumkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand August 2017): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2017 [Available from:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/rektumkarzinom/version-11102018T130855/@@guideline/html/index.html>
53. Griesinger F. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand April 2017) DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2017 [Available from:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/version-01112018T123808/@@guideline/html/index.html>.
54. Griesinger F. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand März 2017): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2017 [Available from:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/version-20042017T113727/@@guideline/html/index.html>.
55. Wörmann B. Mammakarzinom der Frau - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand: Juni 2016): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2016 [Available from:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/mammakarzinom-der-frau/version-10042017T105334/@@guideline/html/index.html>.
56. Hofheinz R. Kolonkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand Januar 2016): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2016 [Available from:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/kolonkarzinom/version-10082017T093557/@@guideline/html/index.html>.
57. Hofheinz R. Rektumkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand März 2016): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2016 [Available from:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/rektumkarzinom/version-10082017T115913/@@guideline/html/index.html>.
58. Griesinger F. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand Februar 2016): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2016 [Available from:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/version-02112016T152320/@@guideline/html/index.html>.
59. Griesinger F. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

- (Stand November 2016): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2016 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/version-11042017T094315/@@guideline/html/index.html>].
60. Griesinger F. Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC) - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand April 2015): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2015 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/version-18022016T125026/@@guideline/html/index.html>].
61. Wörmann B. Mammakarzinom der Frau - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand Januar 2013): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2013 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/mammakarzinom-der-frau/version-10042017T105334/@@guideline/html/index.html>].
62. Wolf M. Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC) - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand November 2012): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2012 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-scl/version-11042017T095958/@@guideline/html/index.html>].
63. Hofheinz R. Kolonkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand: September 2012): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2012 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/kolonkarzinom/version-16032016T161129/@@guideline/html/index.html>].
64. Hofheinz R. Rektumkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand September 2012): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2012 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/rektumkarzinom/version-21032016T114911/@@guideline/html/index.html>].
65. Griesinger F. Lungenkarzinom, nicht kleinzellig (NSCLC) - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand Oktober 2012): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2012 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl-stand-oktober-2012>].
66. Moehler M. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“: Georg Thieme Verlag KG; 2011 [461-531]. Available from: <https://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1273201>.
67. Oettle H. Pankreaskarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen - (Stand: August 2010): DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2010 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/pankreaskarzinom/version-19072017T083144/@@guideline/html/index.html>].
68. Mensah J, Graeven U, Wesselmann S. Nationales Zertifizierungsprogramm Krebs. Der Onkologe. 2017;23(9):711-8.
69. Godde K, Siegerink B, Fugemann H, Keune D, Sander S, Schneider A, et al. Can routine register data be used to identify vulnerable lung cancer patients of suboptimal care in a German comprehensive cancer centre? Eur J Cancer Care (Engl). 2021;30(4):e13398.
70. Wittekind C. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 8 ed 2018.

71. Roeper J, Lueers A, Netchaeva M, Falk M, Hallas C, Tiemann M, et al. Impact on OS and PFS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ pts: Results of the NOWEL network. *Annals of Oncology*. 2017;28:v486.
72. O'Sullivan B, Brierley J, International Union against Cancer. UICC manual of clinical oncology. Ninth edition. ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley and Sons, Ltd.; 2015. 38 p.
73. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
74. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
75. Caudron A, Chaby G, Dadban A, Andrejak C, Dhaille F, Bagot M, et al. Multidisciplinary team meetings in Oncology: first analysis of benefits and evaluation of activity in a Dermatology unit in France. *Eur J Dermatol*. 2010;20(6):778-84.
76. Loh J, Stevens G, Stevens W, Kolbe J. Concordance between thoracic multidisciplinary meeting recommendations for radiation therapy and actual treatment for lung cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2012;56(6):696-702.
77. Goolam-Hossen T, Metcalfe C, Cameron A, Rocos B, Falk S, Blazeby JM. Waiting times for cancer treatment: the impact of multi-disciplinary team meetings. *Behaviour & Information Technology*. 2011;30(4):467-71.
78. De Ieso PB, Coward JI, Letsa I, Schick U, Nandhabalan M, Frentzas S, et al. A study of the decision outcomes and financial costs of multidisciplinary team meetings (MDMs) in oncology. *Br J Cancer*. 2013;109(9):2295-300.
79. Homayounfar K, Lordick F, Ghadimi M. Qualitätssicherung: Multidisziplinäre Tumorboards – trotz Problemen unverzichtbar. *Dtsch Arztebl International*. 2014;111(22):998-1001.