

Supportivtherapie erwächst den Kinderschuhen

Eine Tumorthherapie ist heute ohne adäquate Supportivtherapie nicht mehr vorstellbar. Einige moderne Behandlungskonzepte werden dadurch überhaupt erst durchführbar. Gründeten sich viele supportive Maßnahmen vor nicht allzu langer Zeit noch auf Empirie und Erfahrung, so bilden heute objektive Therapiergebnisse die Basis für Leitlinien und Empfehlungen. Doch viele Probleme müssen noch gelöst werden, um Therapieergebnisse und Lebensqualität onkologischer Patienten zu verbessern. Ein Bericht über aktuelle Ergebnisse vom 15. internationalen MASCC-Kongress in Berlin.

Die Rolle der Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen

Noch von 20 Jahren wurde der Supportivtherapie von Tumorpatienten eher untergeordnete Bedeutung zugemessen. Subjektiv unangenehme Nebenwirkungen der Chemotherapie und Strahlentherapie wurden von Therapeuten als unvermeidbar hingenommen und nur schwerwiegende und lebensbedrohliche Nebenwirkungen behandelt, erklärte der Präsident der MASCC, Richard Gralla aus New York. Aus Patientensicht waren insbesondere die mit Chemotherapie assoziierten Nebenwirkungen jedoch oft ein Grund, eine Therapie abzubrechen bzw. von vornherein abzulehnen.

Heute ist die Supportivtherapie ein unverzichtbarer Bestandteil des onkologischen Behandlungskonzepts (Abb. 1). Sie kommt einerseits direkt dem Befinden der Krebspatienten zugute, andererseits sind moderne Therapiekonzepte wie die Hochdosistherapie ohne adäquate supportive Maßnahmen gar nicht durchführbar. Zu den „klassischen“ Feldern der Supportivtherapie zählen die antiemetische Therapie, die Prophylaxe und Therapie der Knochenmarkinsuffizienz sowie die Schmerztherapie. Aber auch diese Gebiete unterliegen einer ständigen Weiterentwicklung und zusätzlich gewinnen andere Nebenwirkungen wie Fatigue und Mukositis an Bedeutung.

Darüber hinaus stehen palliative Programme und die optimale Betreuung älterer Patienten immer mehr im Fokus. Ein weiterhin ungelöstes Problem ist die De-

Was macht die MASCC?

Die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) ist eine internationale und multidisziplinäre Fachgesellschaft, die sich mit der Prävention und Behandlung von Nebenwirkungen beschäftigt, die durch Krebs und dessen Behandlung verursacht werden. Die MASCC ist in ihrer Interdisziplinarität einzigartig und umfasst Ärzte verschiedener Fachrichtungen ebenso wie Zahn-

ärzte, Apotheker, Pflegekräfte, Psychologen, Sozialarbeiter und weitere. Die MASCC sieht ihre Aufgaben in der Erforschung aller im weitesten Sinne zur Verträglichkeit und Akzeptanz der Tumorthherapie beitragenden Maßnahmen. Auf einem wechselseitig in Europa und USA stattfindenden Symposium tauschen sich jährlich mehr als 500 Experten aus aller Welt aus, stellen neueste Forschungsergebnisse vor und erarbeiten praktische Therapieempfehlungen. Im Jahr 2003 fand der Kongress unter Vorsitz von Prof. Dr. Petra Feyer, Berlin, mit Teilnehmern aus mehr als 40 Ländern erstmals in Deutschland statt.



pression, die die Lebensqualität der Patienten massiv beeinträchtigt. Auch die Verbesserung der Kommunikation mit Patienten, interdisziplinäres Zusammenwirken ärztlicher und nicht-ärztlicher Fachdisziplinen und die Weiterbildung und Umsetzung supportiver Maßnahmen in osteuropäischen Ländern bilden heutige Forschungsschwerpunkte (Abb. 2).

Meilensteine in der antiemetischen Therapie

Erbrechen und Übelkeit waren stets die Nebenwirkungen der Chemotherapie, die von den Patienten am meisten gefürchtet wurden. Die antiemetische Thera-

pie bis Ende der 1980er Jahre war unspezifisch und meist wenig effektiv. Erst nach der Entdeckung der zentralen Rolle des 5-HT₃-Rezeptors bei der Zytostatika- und Strahlentherapie-bedingten Emetis wurden systematisch selektive 5-HT₃-Antagonisten („Setrone“) entwickelt. (Abb. 3)

Mit Ondansetron, dem ersten Vertreter der neuen Substanzklasse trat Anfang der 1990er Jahre die entscheidende Wende ein. Erstmals gelang es, selbst bei hochemetogener Therapie mit Cisplatin bei mehr als der Hälfte aller Patienten das akute Erbrechen vollständig zu unterdrücken oder auf nur wenige Erbrechenepisoden zu reduzieren. Bei mäßig emetogener



Abb 1: Supportive Maßnahmen sind integrativer Bestandteil onkologischer Therapiekonzepte

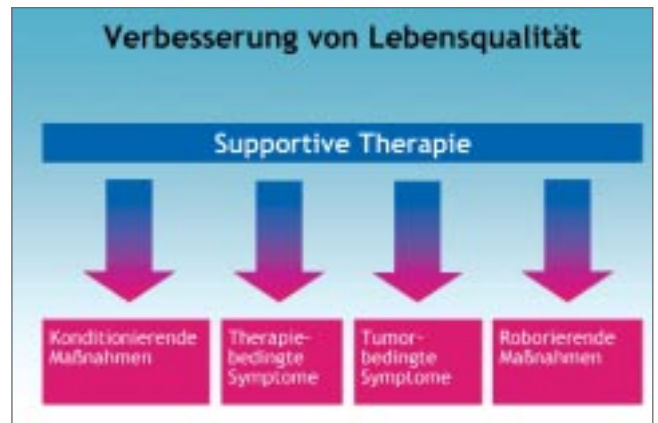


Abb 2: Eine optimale Supportivtherapie verlangt die Zusammenarbeit verschiedenster Fachrichtungen

Chemotherapie mit Alkylanzien oder Anthrazyklinen war die Effektivität noch besser.

Inzwischen stehen 3 weitere Setrone (Dolasetron, Granisetron, Tropisetron) zur Verfügung, die in äquieffektiven Dosen alle mehr oder weniger gleich wirksam sind. Palonosetron, ein neues Setron mit längerer Halbwertszeit, wird in Kürze auf den Markt kommen. Erste Studien konnten zeigen, dass die Substanz möglicherweise einen Vorteil gegenüber den Erstgenerations-Substanzen bietet. Direkte Vergleichsstudien stehen hier noch aus.

Der nächste Meilenstein war 1993 die Kombination eines Setrons mit einem Glukokortikoid, wodurch die Effektivität der antiemetischen Prophylaxe weiter gesteigert werden konnte. In Abhängigkeit von der Art der Chemotherapie kann mit dieser Kombination bei 70% bis 90% der Patienten das akute Erbrechen vollständig unterdrückt werden.

Wirksame Therapie gegen verzögertes Erbrechen?

Ein nach wie vor auch durch die Setrone ungelöstes Problem stellte die sogenannte verzögerte Emesis dar, die erst an den Tagen nach der Chemotherapie auftritt, und wesentlich schlechter auf Setrone auch in Kombination mit Dexamethason anspricht. Hier verspricht man sich Hoffnung von einer neuen Substanzklasse von Antiemetika den NK₁(Neurokinin-1)-Antagonisten. Der erste Vertreter dieser Substanz-

klasse, Aprepitant, ist in den USA bereits zugelassen und wird in Deutschland für Anfang nächsten Jahres erwartet. 2 randomisierte Studien konnten zeigen, dass die Kombination von Aprepitant mit Ondansetron und Dexamethason die Effektivität der Zweierkombination um weitere 20% steigern kann. Noch offen ist die Frage der optimalen Kombination, der Dosierung aller Substanzen und der besten Applikationsweise.

Es steht zu hoffen, dass mit dieser besten antiemetischen Kombination heute die große Mehrzahl der Patienten von Übelkeit und Erbrechen unter Chemo- und Strahlentherapie geschützt werden kann. Die MASCC hat in Zusammenarbeit mit der ASCO Emesis-Guidelines entwickelt, die im nächsten Jahr in einer Konsensus-Konferenz erneut überarbeitet werden sollen. Leider werden aber immer

noch die heute gültigen Therapieempfehlungen nicht flächendeckend umgesetzt, so dass die antiemetische Versorgung oft unzureichend ist.

Die Entwicklung der Therapie mit Wachstumsfaktoren

Neutropenie ist die häufigste dosislimitierende Nebenwirkung der modernen Tumorthherapie. Sie limitiert den Behandlungserfolg und erhöht Mortalität und Morbidität. Die Neutropenie nach einer zytostatischen Chemotherapie geht mit dem erhöhten Risiko für eine schwere Infektion und damit signifikant höherem Risiko des letalen Ausgangs einher, wenn die Granulozyten nicht wieder ansteigen.

Die Entwicklung der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, insbesondere G-CSF (Filgrastim), in den frühen 1990er-Jahren be-

RANG	1983*	1993**	1995***
1	Erbrechen	Übelkeit	Übelkeit
2	Übelkeit	Müdigkeit	Haarausfall
3	Haarausfall	Haarausfall	Erbrechen
4	Gedanken an die Therapie	Auswirkungen auf die Familie	Fatigue
5	Angst vor Injektionen	Erbrechen	Angst vor Injektionen

* Coates A et al. Eur J Clin Oncol 1983; 19: 203-208
 ** Griffin AM et al. Ann Oncol 1996; 7: 189-195
 *** De Boer-Dover L M, et al. Br J Cancer 1997; 76: 1055-1061

Abb 3: Die fünf am meisten gefürchteten Nebenwirkungen der Chemotherapie

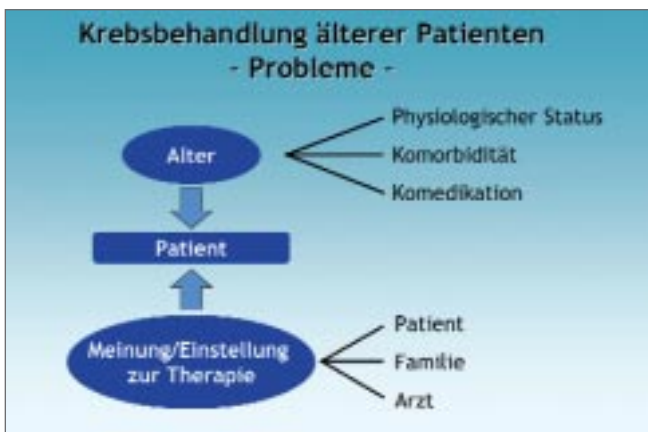


Abb 4: Probleme bei der Behandlung älterer Krebspatienten

deutete einen wesentlichen Fortschritt für die Durchführbarkeit der Chemotherapie und für die Lebensqualität der Patienten, da Chemotherapie-induzierte schwere Neutropenien signifikant reduziert und in Ausmaß und Dauer verkürzt werden konnten.

Mit Pegfilgrastim steht neuerdings eine pegylierte Formulierung von Filgrastim zur Verfügung. Von Vorteil ist die schnelle und potente Reduktion der Chemotherapie-assoziierten Neutropenie verbunden mit der nur einmal pro Therapiezyklus notwendigen Injektion. Werden die Daten mit denen bei Chemotherapie ohne G-CSF verglichen, dann reduziert Filgrastim schwere Neutropenien um die Hälfte und Pegfilgrastim um fast drei Viertel. Auch die Neutropenie-dauer verringert sich mit G-CSF von etwa 6 auf 2 Tage.

Diese hochwirksamen Wachstumsfaktoren führen zu einer Veränderung in der Epidemiologie und Biologie der chemotherapie-induzierten Neutropenie. Entsprechend werden die ASCO-Guidelines zum Management der Neutropenie momentan einer Überprüfung unterzogen. Bisherige Leitlinien sagen aus, dass nur bei Tumorthapien, die bei über 40% der Patienten febrile Neutropenien verursachen, der Einsatz von granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktoren (G-CSF) prophylaktisch empfohlen werden kann.

In Deutschland gibt es spezielle Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatolo-

Verwendung von Wachstumsfaktoren differenziert festgelegt werden. Diese Empfehlungen wurden auch vom Arbeitskreis Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO) publiziert (www.onkosupport.de)

Trotz aller Empfehlungen müssen Nutzen-Risiko immer genau gegeneinander abgewogen werden. Dabei sollte unbedingt auch auf die individuelle Situation des Patienten eingegangen werden.

Das Problem von Spättoxizitäten und Zweittumoren

Hodenkrebs gilt seit nunmehr 20 Jahren als das Paradebeispiel für ein kurables Neoplasma. An dieser Tumorentität lassen sich die Phänomene von Spättoxizitäten und Zweittumoren gut erforschen. Nach einer Chemo- oder Strahlentherapie kann es neben den akuten Nebenwirkungen auch zu Spättoxizitäten verschiedener Art kommen, die zu Einschränkungen von Organfunktionen führen können. Diese Spättoxizitäten, die sekundär zu schwerwiegenden Konsequenzen führen können, werden durch die stete Verbesserung der Krebstherapie und das längere Überleben ein immer wichtigeres Thema. Zu diesen späten Nebenwirkungen gehört der späte Rückfall („late relapse“) sowie Fertilitätsstörungen, vaskuläre Toxizitäten, Kardiotoxizität, Nephrotoxizität und Neurotoxizität.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist das nach kurativer Chemotherapie potenziell erhöhte Risiko, an Zweit-

tumoren zu erkranken. Zum Beispiel kam es an der Universität Indiana bei 3 von 123 Patienten mit Hodenkrebs unter einer hochdosierten Etoposid-Therapie nach Abschluss der Therapie zur Entwicklung einer Leukämie. Nicht vergessen darf man hierbei aber, dass die Patienten, die an einem Zweitumor erkranken, diejenigen sind, die von der ersten Therapie profitiert haben. Nach Meinung der Experten darf dieser Grund bei der Entscheidung für die Primärtherapie nicht im Vordergrund stehen, da die Behandlung des ersten Tumors Vorrang hat vor einem durch die Therapie erhöhten Risiko einer weiteren Erkrankung.

Chemotherapie bei Patienten in höherem Lebensalter

Unsere Bevölkerung wird immer älter. Ältere Menschen sind die am schnellsten wachsende Population der westlichen Industrienationen und auch in weniger entwickelten Ländern steigt der Anteil an Älteren zunehmend an. Mit der längeren Lebenserwartung wächst auch das Risiko, an einem Tumor zu erkranken, da die Inzidenz der meisten Krebserkrankungen mit steigendem Lebensalter zunimmt. Bei den meisten älteren Krebspatienten liegen bereits Komorbiditäten und funktionelle Einschränkungen vor, welche die funktionellen Reserven der Patienten vermindern und somit die Verträglichkeit der Tumorthherapie beeinflussen können. Daraus können sich für die Behandlung älterer Krebspatienten spezielle Probleme ergeben. (Abb. 4)

Wichtig für die Therapieplanung ist deshalb die umfassende Einschätzung des geriatrischen Zustands des einzelnen Patienten und die Auswahl der in der speziellen Situation geeigneten Therapie und der supportiven Maßnahmen. Da noch bis vor wenigen Jahren ein Lebensalter über 70 Jahren als Ausschlusskriterium für klinischen Studien galt, liegen nur wenige Evidenz-basierte Empfehlungen für die Supportivtherapie älterer Tumorpatienten vor.

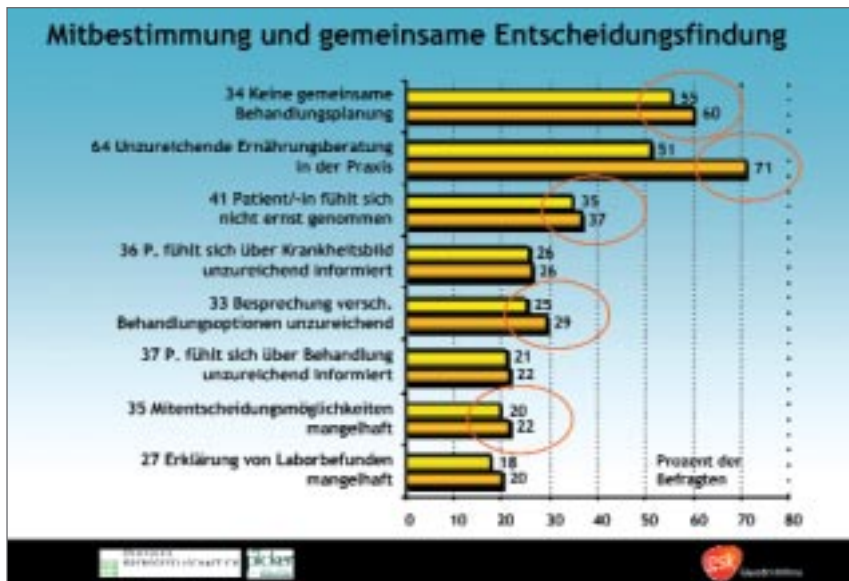


Abb 5: Erhebungen zur Patientenzufriedenheit: Der obere Balken visualisiert die absolute Problemhäufigkeit, der untere das relative Verbesserungspotenzial.

Richtlinien hierfür werden derzeit von der Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) und der International Society of Geriatric Oncology (SIOG) entwickelt. Das Alter sollte jedoch niemals als alleiniges Kriterium dienen, einem älteren Patienten eine wirksame Therapie vorzuenthalten.

Support-Gruppen helfen bei der Krebsbewältigung

Die Psychoonkologie beschäftigt sich mit den seelischen Faktoren und Prozessen einer Krebserkrankung. Psychosoziale Beratungsstellen helfen, einen konstruktiven Umgang mit der Diagnose Krebs zu erlernen. Experten stehen den Betroffenen in Einzelgesprächen, Gruppen- oder Familientherapien zur Seite und helfen, die Krankheit zu akzeptieren und Mut zu fassen.

Die aktive Auseinandersetzung mit der Krankheit führt zu einer Einstellung, die sich auf das Leben der Betroffenen und ihrer Angehörigen positiv auswirkt. Gerade bei einer scheinbar hoffnungslosen Diagnose muss man erst lernen, die verbleibende Lebenszeit in größtmöglicher Lebensqualität zu verbringen, sein Schicksal anzunehmen, ohne sich aufzugeben und zu verzweifeln. Auch das soziale Umfeld, das Liebe und Unterstützung bie-

tet, kann dazu beitragen. Resignation und Aufgabe hingegen haben negative Auswirkungen auf die Psyche und den Körper. Mutlosigkeit, Hoffnungslosigkeit und Selbstaufgabe sind oft auch mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf verbunden.

Besonders günstige Ergebnisse können durch die Betreuung in Support Gruppen erzielt werden, die in Rehabilitationskliniken etabliert wurden und mittlerweile eine große Rolle in der palliativen und supportiven Betreuung von Krebspatienten spielen. Basierend auf empirischen Daten werden momentan Studien zur Evaluation des Nutzens solcher Gruppen durchgeführt.

Supportivtherapie - eine interdisziplinäre Aufgabe

Unverzichtbar für die Durchführung einer optimalen Supportivtherapie sind neben Ärzten und Psychoonkologen auch die Pflegekräfte, die Apotheker und die Zahnärzte und Dentalhygieniker. Dieser Tatsache wurde der Kongress gerecht, der auch diesen Fachgruppen eine spezielle Plattform zum inter- und intradiziplinären Austausch bot.

Die Pflegekräfte sind häufig erste Ansprechpartner bei akuten Nebenwirkungen während der Therapie. Oft können sich Patienten

den Pflegekräften gegenüber besser artikulieren als den Ärzten. Wie zufrieden sind die Patienten mit ihrer Therapie und wie schätzen Ärzte und Pflegekräfte diese Zufriedenheit ein?

Eine von GlaxoSmithKline geförderte erste systematische Erhebung zur Patientenzufriedenheit, die sogenannte PASQOC-Studie (Patient Satisfaction and Quality of Life in Oncological Care) umfasste 3384 Patienten und sollte Verbesserungspotenziale aus Patientensicht aufzeigen, wobei besonderes Augenmerk auf das Verhältnis des Patienten zu Ärzten und Pflegepersonal und seine Einbindung in den Behandlungsplan gerichtet wurde. Auch die Erfahrungen der Krebspatienten mit der therapiebezogenen Aufklärung und die Belastungen durch Nebenwirkungen der Behandlung wurden abgefragt und dokumentiert.

62% der befragten Patienten beanstandeten, nur lückenhafte Erklärungen über mögliche Behandlungsmethoden erhalten zu haben und 55 Prozent fühlten sich bei der Auswahl und Erstellung einer Therapie ausgeschlossen. Auch der organisatorische Ablauf der Behandlung könnte aus Sicht der Patienten verbessert werden. Sehr zufrieden äußerten sich die meisten Patienten über die Arzt-Patienten-Beziehung und die Schwestern-Patienten-Beziehung. Die Studie zeigt auf, dass hier noch Verbesserungsbedarf vorhanden ist. (Abb. 5)

Die Apotheker gewinnen bei der Supportivtherapie sowohl in Fragen der Dosisindividualisierung als auch der Patientenaufklärung über Medikamente zunehmend an Bedeutung. Darüber hinaus hat der Apotheker die Aufgabe übernommen, Medikamenten-Leitlinien auf wissenschaftlicher Basis aus pharmakoökonomischer Sicht zu etablieren. Mag diese Aufgabe auch nicht immer beliebt sein, so wird sie dennoch in Anbetracht der angespannten finanziellen Situation in allen Gesundheitssystemen zunehmen wichtiger werden.

Dr. Petra Ortner, München