

Hirntumoren: Supportive Therapien in der Neuroonkologie

Die Neuroonkologie hat in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in den Bereichen der Neurochirurgie sowie der Strahlen- und Chemotherapie gemacht. Allerdings sind neben den direkten krankheitsbedingten Umständen und den neuen Therapien ebenfalls Faktoren zu besprechen, die direkt oder indirekt mit dem Tumorleiden zusammenhängen.

Wolfgang Grisold

Direkte oder indirekte mit dem Tumorleiden zusammenhängende Aspekte sind mit dem Alltagsleben und der Lebensqualität des Patienten eng verbunden. Die Begriffe supportive Behandlung, palliative Behandlung und End of Life Care sind fließend und werden von unterschiedlichen Arbeitsgruppen in unterschiedlicher Weise verwendet. «Supportiv» umfasst die medizinische und auch nicht medizinische Hilfe; «palliativ» wird fast immer für den fortgeschrittenen Krankheitsverlauf verwendet, wobei der Beginn und auch der Inhalt der palliativen Konzepte verschiedenen gesehen werden. Etwas klarer ist der Begriff des Lebensendes oder End of Life, das sich bei schweren Krankheitsbildern deutlich vom vorausgehenden Verlauf abzeichnet und eine besonders belastende Situation ist.

Ein Tumorboard – bestehend aus Vertretern der einzelnen Fachrichtungen wie Neurologie, Neurochirurgie, Pathologie, Strahlentherapie, allgemeine Onkologie, aber auch der Spitex, Pflege, Sozialarbeit und Psychologie – sollte die Grundlage der Behandlung von Patienten mit Hirntumoren bilden. Ein wichtiger Aspekt in jeder individuellen Tumorthherapie ist die Kommunikation. Diese sollte von Respekt für die Wünsche und Werte des Patienten geprägt sein und emotionellen und physischen Schutz geben. Zahlreiche Studien haben belegt, dass sich die Patienten häufig während der gesamten Behandlungszeit über ihre Prognose nicht im Klaren waren.

Abhängig von der Art des Tumorleidens wechseln auch die Bedürfnisse. Weil bei den Glioblastomen die Überlebenszeit immer noch relativ kurz ist, sind die supportiven und palliativen Massnahmen sehr intensiv in einem relativ kurzen Abschnitt des Tumorleidens zu setzen, während bei niedriggradigen Gliomen oder langsam wachsenden Tumoren die supportive Therapie andere Elemente enthält und auch über lange Zeit den Patienten begleiten muss.

Glioblastome

Patienten mit einem Glioblastom (GBM) haben trotz deutlicher Verbesserung der Therapien eine relativ

kurze Überlebenszeit. Ziel ist es, in allen Phasen der Tumorthherapie unterstützende und begleitende Massnahmen anbieten zu können. Die *Abbildung* zeigt und erklärt den gewöhnlichen Verlauf und die Phasen der Therapie. Unspezifische Symptome wie Fatigue und Erbrechen sowie kognitive Störungen dominieren (1) in den späteren Abschnitten des Leidens. In der letzten Phase des Lebens treten vorwiegend lethargische, weniger oft delirante Zustandsbilder auf. Bewusstseinsstörungen, Schluckstörungen und unterschiedliche Typen von vorwiegend epileptischen Anfällen stehen im Vordergrund.

Unspezifisch sind der oft terminale «Gesamtkörperschmerz» und die beeinträchtigte Atmung (death rattle) anzuführen (2).

Symptome

Im Folgenden werden die wichtigsten Symptome zusammengefasst, die in unterschiedlicher Frequenz, Intensität und Kombination auftreten können.

Nausea: Die Ursachen dafür können einerseits der erhöhte Gehirndruck aufgrund des Tumors und von Gehirnmetastasen, andererseits aber auch Medikamentennebenwirkungen sein, die insbesondere von der Chemotherapie herrühren. Antihistaminisch wirkende Substanzen und auch Dopaminrezeptorantagonisten oder selektive 5HT₃-Rezeptorantagonisten werden bei Übelkeit und Erbrechen verwendet. Andere Substanzen, die möglicherweise einen Effekt gegen Übelkeit und Brechreiz haben, sind Kortikosteroide, Benzodiazepine und möglicherweise Cannabinoide. Welches Mittel die beste Substanz gegen Übelkeit und Erbrechen ist, wurde in einem Cochrane-Review (3) und in anderen Zusammenfassungen (4) anhand der Behandelbarkeit von postoperativem Erbrechen untersucht. Dabei wurden acht Substanzen (Droperidol, Metoclopramid, Ondansetron, Tropisetron, Dolasetron, Dexamethason, Cyclizin and Granisetron) identifiziert, die zuverlässig Übelkeit und Erbrechen vermieden, wobei keine Substanz einer anderen überlegen gewesen ist.

Kopfschmerz: Kopfschmerzen treten in vielfältiger Weise bei Hirntumorpatienten auf. Neben dem typi-

Kasten:

Negative Einflüsse auf die kognitiven Funktionen

Nebenwirkungen:

Neurochirurgischer Eingriff	Die strategische Position des Tumors und postoperative Ödeme können per se kognitive Störungen verursachen.
Folgen der Strahlentherapie	Obwohl Strahlenfolgen eher langfristig auftreten, sind auch kurzfristige (early und early delayed) Nebenwirkungen möglich. Nebenwirkungen sind hingegen als Langzeiteffekt nach der Bestrahlung von niedriggradigen Astrozytomen zu erwarten.
Chemotherapie	bei der Gliomtherapie unwahrscheinlich

Medikamentennebenwirkungen:

Kortison	verschiedene psychopathologische Auswirkungen
Antikonvulsiva	möglichst inerte Substanzen verwenden, um Wechselwirkungen zu vermeiden
Psychopharmaka	Antidepressiva vorsichtig einsetzen, um delirante Zustandsbilder zu vermeiden

Andere Faktoren

Anämie, Infekte, metabolische Störungen, endokrine Dysfunktion	symptomatische Therapie
--	-------------------------

schen Kopfschmerz bei Hirndruck, treten auch Kopfschmerzen vom Spannungstyp und migräneartige Kopfschmerzen während des ganzen Krankheitsverlaufes auf.

Ferner können Kopfschmerzen durch Druck oder Infiltrationen von intrakraniellen nervösen Strukturen wie dem Sinus cavernosus, der Schädelbasis oder Hirnnervenstrukturen vorkommen. Ein als smart bezeichneter Schmerz führt zu migräneartigem Kopfschmerz nach Schädelbestrahlung (5).

Anfälle: Zirka 20 bis 40 Prozent der Patienten haben Anfälle bereits zum Zeitpunkt der Diagnose. Weitere 20 bis 40 Prozent entwickeln Anfälle während der Behandlung (6). Die antikonvulsive Einstellung erfolgt nicht prophylaktisch. Es zeigt sich, dass die Behandlung mit inerten Antikonvulsiva, besonders Valproinsäure und Levetiracetam, günstig ist. In den letzten Stadien der Tumorerkrankung steht die Anfallskupierung – vorwiegend mit Benzodiazepinen – im Vordergrund.

Fatigue: Während in der allgemeinen Onkologie oft Anämie, schlechter Ernährungszustand oder Medikamentennebenwirkungen als Ursache festgestellt werden können, sind in der Neuroonkologie Antriebsstörungen (beispielsweise durch die Lokalisation des Tumors) oder kognitive Störungen dafür verantwortlich. Therapeutisch wenig wirksam sind Antidepressiva. Zu Psychostimulanzien wie Methylphenidat liegt wenig Evidenz vor.

Kognition: Bei Hirntumoren ist die Kognition besonders in fortgeschrittenen Abschnitten des Tumorerleidens eingeschränkt, obwohl auch bereits bei den ersten Therapien Veränderungen festgestellt werden können ([7], *Kasten*). Bei jeder Beurteilung sollte auch eine Information bezüglich der prämorbidem Persönlichkeit eingeholt werden.

Chemobrain: Dieser Begriff ist etwas unscharf, wird allerdings mit den Jahren zunehmend verwendet, um auf mögliche Folgen von Chemotherapien auf die Hirnleistung hinzuweisen. Viele verschiedene Hypothesen bezüglich der Entstehung, wie tumorbedingte Ursachen, Begleitinfektionen, psychische Ursachen, Angst, emotionaler Stress, allerdings auch metabolische Ursachen, die auf Hirnstoffwechselfvorgänge einwirken können, werden diskutiert (8).

Fokale neurologische Symptome: Diese definieren sich über die Tumorumlage sowie die Tumorgroße und bedingen motorisch- oder sensibel-koordinative Behinderungen und Einschränkungen der Funktionsfähigkeit. Ebenso wichtig sind die Einschränkungen der Sprachfunktionen sowohl im Verständnis als auch im Ausdruck. Bei Dysarthrien und Schluckstörungen, welche im Anschluss an die Strahlentherapie beziehungsweise nach Chemotherapien auftreten, sollte eine lokale Infektion ausgeschlossen werden.

Der Begriff der Cancer-Rehabilitation (9) gewinnt an Wichtigkeit, und es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, Patienten mit rehabilitativen Massnahmen so lange als möglich auf einem bestmöglichen Niveau zu halten.

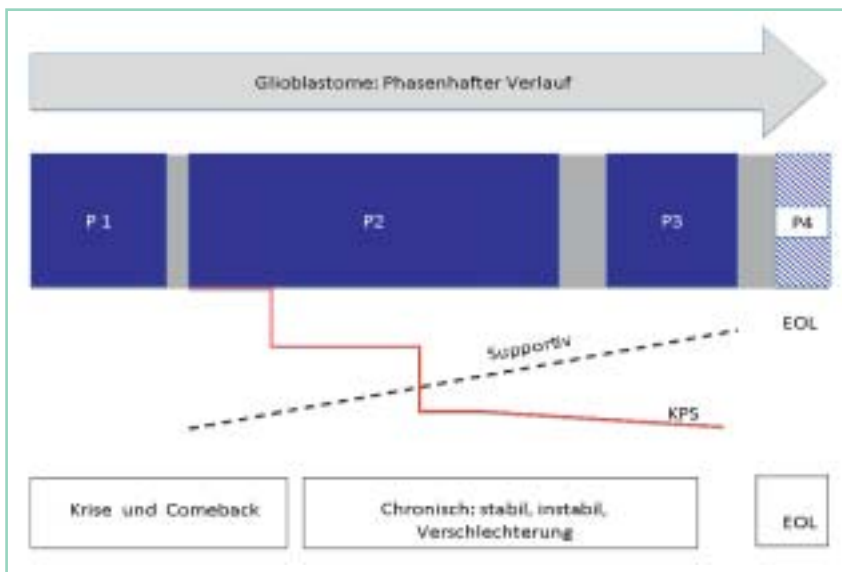


Abbildung: Phasen der Therapie beim Glioblastom

In der Phase 1 (P1) werden die Patienten diagnostiziert und die Therapien ausgewählt. Der Enthusiasmus in der Behandlung wird auch von den Behandlern geteilt.

Die Phase 2 (P2) ist die intensive Therapiephase. Hier werden verschiedene Therapien wie Chemotherapie, Strahlentherapie, eventuell nochmalige Chirurgie durchgeführt und entsprechend dem Zustand des Patienten weitergeführt. Die supportiven Massnahmen sind im Allgemeinen selten notwendig (abgesehen von Anfällen und intermittierenden Kortisontherapien); die Karnofsky-Performance-Skala liegt im Allgemeinen bei deutlich mehr als 50.

Im Verlauf des Krankheitsbildes kommt es zu einer Verschlechterung, die eine weitere Fortsetzung der medizinischen Therapien notwendig macht, was meist durch kognitive Störungen oder aber auch durch höhergradige Behinderungen gekennzeichnet ist.

Diese Phase 3 (P3) ist oft schwer von der Tumorbehandlung abzugrenzen und wird von Patienten und Verwandten oft nicht verstanden oder akzeptiert.

Eine weitere Verschlechterung des Krankheitsbildes führt in die Phase 4 (P4), die dann in die End-of-Life-Phase überführt.

Psychologische Aspekte: Vorwiegend handelt es sich um Angst, Distress und depressive Verstimmungen. Angst besteht vorwiegend vor Behandlungen, aber auch die Beendigung von Therapien löst Angstzustände aus. Psychosoziale Behandlungen wie Interventionen, Erreichbarkeit, möglicherweise auch Telefonkontakt sind wichtige Hilfen im Umgang mit der Angst. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Placebowirkung auch bei «schulmedizinischen Mitteln» einen nicht unbeträchtlichen Einfluss auf den Erfolg hat (10). Wesentlich gravierender und unerforschter ist die Frage des «Nocebos», also der negativen Prädiktion (11).

Nebenwirkungen von Tumortherapien: Neben den Nebenwirkungen von Tumortherapien ist zweifellos der sorgfältige Umgang mit Kortison zu beachten. Steroide wirken ausgezeichnet antiödematös, können jedoch bei akutem Einsatz psychopathologische Veränderungen verursachen. Langzeiteffekte treten bei chronischer Therapie auf und verursachen Langzeitwirkungen im Sinne von Diabetes, Gewichtszunahme oder dem gefürchteten Cushing-Syndrom, welches zu einer kosmetischen Verunstaltung führt, die zu partnerschaftlichen Problemen führen kann. Bei Hirntumoren möglicherweise weniger von Bedeutung als bei anderen Tumoren sind die Nebenwirkungen von Schmerztherapien, die durchaus eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionsfähigkeit beinhalten können. Insbesondere Kombinationen von Therapien im Sinne von polypragmatischen Massnahmen können delirante Zustände hervorrufen.

Betreuung von Turmorpatienten

Bezüglich der Betreuung von Patienten im fortgeschritten Stadium der Tumorerkrankung gibt es europaweit grosse Unterschiede. In Holland erfolgt die Betreuung des Patienten bis zum Lebensende fast immer durch den Hausarzt, während dies in vielen anderen europäischen Ländern eher institutionell erfolgt. Eine Pionierleistung der unterstützten Pflege zu Hause wurde von der römischen Gruppe um Pace geleistet (12, 13).

Den Patienten beschäftigen in diesem Stadium insbesondere Fragen bezüglich der Betreuung und Behandlung: Wer wird sich um mich kümmern? Welche Symptome werden auf mich zukommen? Wo werde ich betreut (zu Hause, Institution)? Mit wem kann ich die Behandlungskonzepte erarbeiten und auch die Umstände meines möglichen Todes?

Bezüglich der betreuenden Personen, den «Carers», zeigt sich, dass nach dem Ableben von Patienten mit Hirntumoren, die oft engagierten und in die Behandlung eingebundenen Betreuer in eine existenzielle Leere, Depression und Verzweiflung fallen. Eine Betreuung der Carer, im Sinne der Trauerreaktion (Bereavement, [14]), ist wichtig. Wünschenswert wären eine langsame Beendigung und ein Entlassen im Sinne eines «Debriefings».

Der Beitrag widmet sich der supportiven Behandlung von Patienten mit Hirntumoren und zielt im Wesentlichen auf die supportive Therapie ab. Andere Entitäten, wie niedriggradige Gliome und Hirnmetastasen, haben durchaus weitere wichtige Aspekte, die hier aber nicht näher beleuchtet werden. Die Beschäftigung mit den beschriebenen Aspekten ist ebenso wichtig wie die

Tumorbehandlung selber, da Befindlichkeit und Lebensqualität damit eng verbunden sind. Die supportive Therapie, die palliative Therapie und auch der kurze Abschnitt des End of Life ist ein «Work in Progress». Auch in der Literatur (15–18) wird auf die fließenden Übergänge und zum Teil unscharfen Begriffe hingewiesen. Die UEMS als europäische Facharztgesellschaft aus der Sektion Neurologie hat diesbezüglich ein Papier zur Palliativtherapie veröffentlicht (19).

Korrespondenzadresse:
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Grisold
Sozialmedizinisches Zentrum Süd
Kaiser-Franz-Josef-Spital
Neurologische Abteilung
Kundratstrasse 3
A-1100 Wien
E-Mail: wolfgang.grisold@wienkav.at

Der (gekürzte) Vortrag wurde im Jahr 2011 bei der «Deutschen Hirntumorhilfe Oktober 2011» in Düsseldorf gehalten.

Referenzen:

1. Taaphorn: <http://www.ecco-org.eu/Conferences/Conferences/Past-conferences/EORTC-EANO/Presentations.aspx>
2. Grisold W, Oberndorfer S.: Palliative Care and End of Life in Brain Tumour Patients; e-brain 2011; <http://www.ebrainjnc.com/learning/login/>
3. Carlisle J, Stevenson CA.: Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004125. DOI: 10.1002/14651858.CD004125.pub2
4. Glare P, Miller J, Nikolova T, et al.: Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. Clinical interventions in aging 2011; 6: 243–259.
5. Kerklaan JP, Lycklama á Nijeholt GJ, Wiggenraad RG, Berghuis B, Postma TJ, Taphoorn MJ.: SMART syndrome: a late reversible complication after radiation therapy for brain tumours. J Neurol. 2011 Jun; 258(6): 1098–104. Epub 2011 Mar 4.
6. Rudà R, Trevisan E, Soffiotti R.: Epilepsy and brain tumors. Curr Opin Oncol. 2010 Nov; 22(6): 611–20.
7. Hilverda K, Bosma I, Heimans JJ, Postma TJ, Peter Vandertop W, Slotman BJ, Buter J, Reijneveld JC, Klein M.: Cognitive functioning in glioblastoma patients during radiotherapy and temozolomide treatment: initial findings. J Neurooncol. 2010 Mar; 97(1): 89–94. Epub 2009 Aug 30.
8. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP.: Either Called «Chemobrain» or «Chemofog», the Long-Term Chemotherapy-Induced Cognitive Decline in Cancer Survivors Is Real. J Pain Symptom Manage. 2010 Sep 9. (Epub ahead of print)
9. Stubblefield MD.: Cancer rehabilitation. Semin Oncol. 2011 Jun; 38(3): 386–93. 2011.
10. Carlino E, Pollo A, Benedetti F.: Placebo analgesia and beyond: a melting pot of concepts and ideas for neuroscience. Curr Opin Anaesthesiol. 2011 Oct; 24(5): 540–4.
11. Colloca L, Miller FG.: The nocebo effect and its relevance for clinical practice. Psychosom Med. 2011 Sep; 73(7): 598–603. Epub 2011 Aug 23.
12. Pace A, Parisi C, Di Lello M, Zizzari A, Petrerri G, Giovannelli M, Pompili A.: Home rehabilitation for brain tumor patients. J Exp Clin Cancer Res. 2007 Sep; 26(3): 297–300.
13. Pace A, Di Lorenzo C, Guariglia L, Jandolo B, Carapella CM, Pompili A.: End of life issues in brain tumor patients. Neurooncol. 2009 Jan; 91(1): 39–43. Epub 2008 Aug 14.
14. Weber M, Weiher E, Smeding RM.: [Doctor and grief]. Med Klin (Munich). 2008 Jul 15; 103(7): 532–9.
15. Taillandier L, Blonski M, Darlix A, Hoang Xuan K, Taillibert S, Cartalat Carel S, Piollet I, Le Rhun E.: Supportive care in neurooncology; Rev Neurol (Paris). 2011 Oct; 167(10): 762–72. Epub 2011 Sep 7.
16. Ostgathe Ch, Gaertner J, Kotterba M, Klein S, Lindena G, Nauck F, Radbruch L, Voltz R.: Differential palliative care issues in patients with primary and secondary brain tumours. For the Hospice and Palliative Care Evaluation (HOPE) Working Group in Germany Support Care Cancer (2010) 18: 1157–1163; DOI 10.1007/s00520-009-0735-y.
17. MR Guilfoyle, RA Weerakkody, A Oswal, I Oberg, C Jeffery, K Haynes, PJ Kullar, D Greenberg, SJ Jefferies, F Harris, SJ Price, S Thomson and C Watts.: Implementation of neuro-oncology service reconfiguration in accordance with NICE guidance provides enhanced clinical care for patients with glioblastoma multiforme. British Journal of Cancer. (2011) 104, 1810–1815 und 2011 Cancer Research UK All rights reserved 0007–0920/11.
18. Hui D, Mori M, Parsons HA, Kim SH, Li Z, Damani S, Bruera E.: The Lack of Standard Definitions in the Supportive and Palliative Oncology Literature. J Pain Symptom Manage. 2011 Nov 19. [Epub ahead of print]
19. www.uems.net