

Kognitive Verhaltensintervention zur Reduktion der Begleitsymptome während Chemotherapie

Given C, Given B, Rahbar M, et al. Effect of a cognitive behavioral intervention on reducing symptom severity during chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22:507–16.

Fragestellung

1. Unterscheiden sich Krebspatienten, die eine kognitive Verhaltensintervention erhalten, von Patienten ohne psychologische Intervention bezüglich der Stärke ihrer Begleitsymptome während der ersten Chemotherapie?
2. Hat die kognitive Verhaltensintervention bei gleichzeitiger Verabreichung unterstützender Medikamente einen verstärkenden oder anderweitig beeinflussenden Effekt auf die Schwere der Begleitsymptome?

Hintergrund

Noch immer wird diskutiert, ob psychologische Maßnahmen und Interventionen einen konkreten Einfluss auf den Verlauf der somatischen Therapie während einer Krebserkrankung haben können. Nur wenige Studien zeigen bislang die Wirkung behavioraler Interventionen zum Beispiel in Richtung einer Symptomreduktion während Chemotherapie, obwohl sich aus der Theorie erfolversprechende Konzepte zur Symptomkontrolle ableiten lassen. Die Studie versucht, diese Forschungslücke zu schließen.

Patienten und Methodik

Einschluss: In die Studie wurden Patienten (≥ 21 Jahre) mit soliden Tumoren (stadienunabhängig)

einbezogen, die erstmalig eine Chemotherapie erhielten. Die eingeschlossenen Patienten hatten zum ersten Messzeitpunkt (T1) maximal den zweiten Zyklus der Chemotherapie abgeschlossen. Patienten, die zusätzlich eine Radiotherapie erhielten, wurden ausgeschlossen.

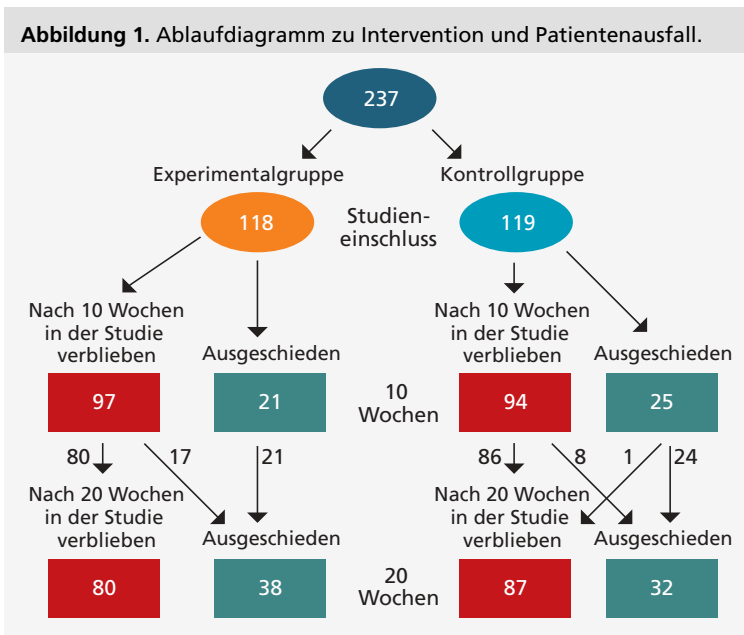
Das Patientenkollektiv wurde aus zwei „comprehensive cancer centers“ und vier onkologischen Gemeinschaftseinrichtungen rekrutiert. Von 609 angefragten Patienten willigten 263 in eine Studienteilnahme ein. Davon konnten 237 Patienten an T1 vollständig basisdokumentiert werden. Die 237 Patienten wurden nach Randomisierung zu gleichen Teilen (n = 118 : 119) der Experimentalgruppe (+ kognitive Verhaltensintervention [+ kVT]) und der Kontrollgruppe (-kVT) zugeordnet (Abbildung 1).

Die Befragungen erfolgten zu drei Messzeitpunkten: T1 = Studieneinschluss, T2 = nach 10 Wochen, T3 = nach 20 Wochen. An T3 waren noch 80 Patienten in der Experimentalgruppe und 87 in der Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Zu allen drei Messzeitpunkten erfolgte die Befragung telefonisch durch geschulte Interviewer.

Outcome: Zu allen Messzeitpunkten wurden die 15 Begleitsymptome, die Patienten als Nebenwirkung der Chemotherapie am häufigsten beklagen, erhoben: 1. Haarausfall, 2. Schmerz, 3. Fatigue, 4. Übelkeit und Erbrechen, 5. Schlaflosigkeit, 6. Kurzatmigkeit, 7. Durchfall, 8. Koordinationsprobleme, 9. Abmagerung, 10. Fieber, 11. Husten, 12. Mundtrockenheit, 13. Verstopfung, 14. Mundsoor, 15. Konzentrationsstörungen. Jedes Symptom wurde bezüglich seiner Stärke auf einer Skala von 0 (Symptom nicht vorhanden) bis 10 (Symptom sehr stark vorhanden) über den Betrachtungszeitraum von 2 Wochen retrospektiv von den Patienten selbst eingeschätzt. Für die Auswertung wurde hieraus ein „Symptomstärkeindex (SSI)“ ermittelt. Die soziodemographischen und medizinischen Daten (1. Tumorart, 2. Tumorstadium, 3. aktuelles Chemotherapieprotokoll, 4. supportive Medikation) wurden den Patientenakten entnommen. Die Datenauswertung erfolgte durch χ^2 - und t-Tests auf dem 5%-Signifikanzniveau.

Intervention: Die psychologische Intervention bestand aus einem 20-wöchigen Verhaltenstraining. Sie basierte inhaltlich auf den Arbeiten von Bandura [1] und neuesten amerikanischen Leitlinien im Bereich Psychoedukation [5]. Ziel der kognitiven

Abbildung 1. Ablaufdiagramm zu Intervention und Patientenausfall.



Verhaltensintervention war die gemeinsame Problemidentifikation, Lösungsentwicklung, Einübung und Erfolgskontrolle von lösenden Verhaltensstrategien, die zu einer erfolgreichen Reduktion der Begleitsymptome während der Chemotherapie sowie zur Stressreduktion und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit führten. Die Intervention bestand aus je zehn individuellen Einzelsitzungen zwischen Patient und einer speziell geschulten Krankenschwester.

Ergebnisse

Zu Beginn der Studie waren in der Experimentalgruppe 118 Patienten eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 60,4 Jahren. Die Stärke der Begleitsymptome betrug im Mittel 28,6 (SSI) und die Anzahl der angegebenen Symptome im Durchschnitt 5,98. In die Kontrollgruppe wurden 119 Patienten eingeschlossen. In dieser Gruppe betrug das Durchschnittsalter 58,7 Jahre, die Stärke der Begleitsymptome 26,4 (SSI) und die durchschnittliche Zahl der angegebenen Symptome 5,75. In beiden Gruppen waren Patientinnen mit einer Brustkrebserkrankung am häufigsten vertreten (40%). In beiden Gruppen folgten an zweiter Stelle Lungenkrebs mit 34% und an dritter Stelle das Kolonkarzinom mit 11%. Ebenfalls waren Patienten mit einem späten Tumorstatus mit 66% gegenüber einem frühen Tumorstatus häufiger vertreten. In beiden Gruppen fanden sich mit 73% mehr Frauen als Männer. In der Datenanalyse ergab sich zu keinem Messzeitpunkt ein Zusammenhang zwischen der Stärke der Begleitsymptome und den Variablen Alter, Geschlecht, Art und Stadium des Tumors.

Zu den Messzeitpunkten T2 und T3 zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe: Die Symptomstärke innerhalb der Experimentalgruppe sank innerhalb der ersten 10 Wochen von 28,6 auf 22,9 (SSI) und nach 20 Wochen weiter auf 22,2 (SSI). Die Anzahl der angegebenen Symptome sank vom Mittelwert 5,98 auf 4,9 nach 10 Wochen und weiter auf 4,8 nach 20 Wochen. In der Kontrollgruppe hingegen stieg der SSI von 26,4 innerhalb der ersten 10 Wochen auf 28,6 und weiter auf 29,6 (SSI) nach 20 Wochen an. Ähnlich verhielt es sich mit der im Mittel angegebenen Zahl der Symptome; diese stiegen von 5,7 auf 6,8 nach 10 Wochen und fielen nach 20 Wochen wieder auf 6,0 ab. Bezüglich der Abhängigkeiten dieser Werteentwicklung konnte gezeigt werden, dass ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0.00$) zwischen der Stärke der Begleitsymptome am Beginn der Untersuchung und der Symptomstärke zu den Messzeitpunkten T2 und T3 existierte: Patienten, die mit höherer Symptomstärke in die Studie eintraten, erreichten nach der Verhaltensinterven-

tion eine signifikante Erniedrigung der Symptomstärke sowohl an T2 als auch an T3, im Gegensatz zu ihrem unmittelbaren Gegenüber, das lediglich die konventionelle Versorgung erhielt.

Ähnlich stellte sich der Zusammenhang von psychologischer Intervention und der Gabe zusätzlicher Medikamente (Antiemetika, Erythropoetine, Wachstumsfaktoren, Opiode, Kortikosteroide, Schlafmittel u.a.m) dar: Sowohl die Basissymptomstärke ($p < 0.00$) als auch die Anzahl der gegebenen Medikamente ($p < 0.01$) hatte einen hochsignifikanten Einfluss auf die Interaktion von psychologischer Verhaltensintervention und supportiver Medikation, wobei sich jedoch am Vorzeichen zeigte, dass die Anzahl gegebener Medikamente mit einem Anstieg der berichteten Symptomstärke zum Messpunkt T3 assoziiert war.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der randomisierten Studie zeigen, dass bei Patienten, die erstmalig eine Chemotherapie erhalten, durch ein zehnjähriges umfassendes Verhaltensinterventionstraining, das ein Symptommanagement zum Ziel hat, eine signifikante Erniedrigung der erlebten Begleitsymptomstärke erreicht werden kann. Dabei ist dieser Symptomreduktionserfolg nur für Patienten zu verzeichnen, die bereits mit einem höheren Symptomstärke-Niveau in die Studie eintreten.

Die Studie definiert keinen klinisch relevanten Schwellenwert. Sie bietet allerdings eine gute Datengrundlage, eine derartige klinisch relevante Schwelle zu ermitteln. Ein Vergleich dieser Studie mit Mittelwerten anderer Interventionsstudien in Bezug auf die Symptomstärkenreduktion ist schwierig, da zahlreiche Studien nur Einzelsymptome untersuchen. Dennoch liegt die ermittelte Effektstärke in Höhe von 0,34 nach 10 Wochen und 0,30 nach 20 Wochen ungefähr in der Mitte der in der Literatur angegebenen Werte.

Schließlich deckt die Studie auf, dass bei Verabreichung zusätzlicher Medikamente Patienten mit höheren Symptomstärken nach 20 Wochen zwar mehr Medikamente erhalten, diese Medikation jedoch den positiven Effekt der psychologischen Intervention nicht beeinflusst. Damit ist diese Studie eine der wenigen, die den Einfluss einer Verhaltensintervention gegenüber supportiver Medikation kontrastiert, um besser zu verstehen, wie diese beiden Annäherungen unabhängig voneinander funktionieren oder einander komplettieren können. Die Studie weist somit als sinnvoll aus, zukünftig aus der hier verwandten oder ähnlichen Interventionen eine klinisch etablierbare Methode zu entwickeln, die im klinischen Alltag hochbelasteten Patienten zur Verfügung gestellt werden kann.

Korrespondenzadresse

Charles W. Given, PhD, Department of Family Practice, Michigan State University, B108 Clinical

Center, East Lansing, MI 48824, USA.
E-Mail: givenc@msu.edu

Referat und Kommentar >>

Tanja Vollmer

Med. Klinik und
Poliklinik III der

Universität München

E-Mail: Tanja.Vollmer@

med3.med.uni-muenchen.de

Bereits vor 25 Jahren zeigten u.a. Weisman & Worden [8] den Zusammenhang von symptomatischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie und der Lebensqualität von Krebspatienten auf. Auch hier wurden bereits die Probleme der einzelnen Messungen, die die Autoren der vorgestellten Studie in ihrem Artikel sorgfältig diskutieren, weitestgehend aufgelistet:

1. Symptome sind zeitabhängig. Sie variieren von Minuten bis hin zu Tagesphänomenen.
2. Symptome sind nicht krankheitsspezifisch oder therapieprotokollspezifisch.
3. Daher sollten Symptome immer subjektiv, sprich im qualitativen Interview, begleitend erfasst werden.

Hieraus resultierten mehrere Ansätze, Begleitsymptome von Chemotherapie zu „clustern“, um sie quantitativ zu erheben. Die bekanntesten englischsprachigen Erhebungsinstrumente, die daraus entstanden sind, sind derzeit Memorial Symptom Assessment Scale [6], Symptom Distress Scale [4], Rotterdam Symptom Checklist [3] und Anderson Symptom Inventory [2]. Die Autoren der referierten Studie erschaffen aus der Summe der genannten „cluster“ eine eigene Symptomcheckliste mit 15 prävalenten Symptomen. Als Schwäche der Studie ist zu deuten, dass diese Symptomcheckliste auf der Basis eines in Bezug auf die Tumorart heterogenen Patientenkollektivs ermittelt wurde. Dieser Schwachpunkt wird jedoch von den Autoren in der Diskussion kritisch beleuchtet und hat im engeren Sinn keinen Einfluss auf die Studienergebnisse, die sich ja erneut auf eine heterogene Patientenklientel beziehen. Allerdings bleibt der Vergleich mit den in der Literatur bereits vorhandenen Daten, die sich größtenteils auf homogene Patientengruppen beziehen, schwierig. Aber auch diese Tatsache diskutieren die Autoren kritisch.

Die meisten Untersuchungen mit verhaltenstherapeutischen Interventionen oder kognitiven Verhaltenstrainings existieren im Bereich der *emotionalen Distress-Symptomatik* oder *antizipatorischen Übelkeit*. In Bezug auf die Begleitsymptomatik von Chemotherapien ist bislang hingegen der Einsatz von Musiktherapie, Entspannungstraining, Massagen o.Ä.m. von psychoonkologischer Seite stärker untersucht worden. Nur wenige Studien zeigen den

Einfluss von *behavioralen Interventionen* auf die Begleitsymptomatik von Chemotherapien. Damit bildet diese Studie ein entscheidendes Bindeglied zwischen etablierten psychoonkologischen Interventionen und einer somatischen Symptomkontrolle. Ernst zu nehmen ist sie vor allem deshalb, weil immer mehr effektstarke psychoedukative Gruppeninterventionen für Krebspatienten angeboten werden, deren Erfolg systematisch untersucht werden muss. Die Studie liefert eine solide Datenbasis für diese Notwendigkeit. Zudem ist besonders hervorzuheben, dass die Autoren einen Teil ihrer Interventionstechniken anhand von Beispielen offenlegen.

Schließlich zeigt die Studie eindrucksvoll, dass psychoonkologische Interventionen klinisch relevante Effekte, hier eine Symptomreduktion, erzeugen können. Damit liefert sie einen weiteren Baustein auf dem Weg der psychoonkologischen Interventionsforschung in Richtung einer qualifizierten evidenzbasierten Medizin. Leider gelingt es auch dieser Studie nicht, die immer wieder diskutierte Kritik auszuräumen, es sei allein die Regelmäßigkeit eines Angebots und die Beziehung zu einem Anbieter, die einen messbaren Effekt erzeugen. Beispielsweise hätte hier die Kontrollgruppe gleichfalls ein psychoonkologisches Angebot in Form einer Entspannungs-CD o.Ä. erhalten können. Die resultierende Schwächung der Trennschärfe gilt es allerdings zu bedenken. Unumstritten aber bleibt, dass die Studie zeigt, dass es im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung und den subjektiv erlebten Begleitsymptomen, die Patienten während einer Chemotherapie beklagen, in jedem Fall ratsam ist, psychoonkologisch zu intervenieren. Sie belegt darüber hinaus, dass Patienten, die in einem ungewöhnlich hohen Maß an Symptomen leiden, besonders von der Intervention profitieren, da neben der reinen Symptomreduktion eine zusätzliche Medikation nicht erforderlich wird bzw. nicht verstärkt werden muss. Das heißt, die Intervention führt sowohl zur seelischen als auch zur körperlichen Entlastung der Patienten. Leider verrät die Studie wenig über die tatsächliche, quantitativ erfassbare Stressreduktion, die Patienten aufgrund der kognitiven Verhaltensintervention erleben

und die mittels entsprechenden Inventars, z.B. Distress-Thermometer [7], parallel hätte erfasst werden können. Daneben hat die Studie folgende zentrale Einschränkungen:

1. Die Patienten, die eine Studienteilnahme ablehnten, werden nur geringfügig erfasst und charakterisiert.
2. Die Abfrage, ob die Patienten evtl. nach 20 Wochen die Intervention selbst als zusätzliche Belastung empfunden haben, fehlt. Diese Art von Begleitsymptom wurde nicht erfasst.
3. Der dargestellte Zusammenhang zwischen kognitiver Intervention und supportiver Medikation muss vorsichtig betrachtet werden, da die Studie keinerlei Einblick in die Compliance der Patienten nahm bzw. die Wirksamkeit der verordneten Dosis kontrollierte.

Literatur

1. Bandura A. Self-efficacy: the exercise of control. New York: Freedman Press, 1997.
2. Cleeland C, Mendoza T, Wang X, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000;89:1634–46.

3. De Haes J, van Knippenberg F, Neigt J. Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer* 1990;62:1034–8.
4. McCorkle R, Quint-Benoliel J. Symptom distress, current concerns and mood disturbance after diagnosis of life-threatening disease. *Soc Sci Med* 1983;17:431–8.
5. National Cancer Institute & National Comprehensive Cancer Network. (2003): Guidelines in psychoeducational patterns, 2003 (<http://www.nccn.org> & www.cancer.gov).
6. Portenoy R, Thaler H, Kornblith A, et al. The memorial symptom assessment scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer* 1994;30A:1326–36.
7. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, et al. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma. *Cancer* 1998;82:1904–8.
8. Weisman A, Worden J. The existential flight in cancer: significance of the first 100 days. *Int J Psychiatry Med* 1976;7:1–15.

Schlüsselwörter: Begleitsymptome, Chemotherapie, Intervention, Psychoedukation, Symptomreduktion