Palliative Therapie von Tumorleiden, eine Gratwanderung

In der palliativen Therapie von Tumorleiden befinden wir uns auf einem schmalen Pfad, der immer die optimale, situationsangepasste Begleitung des Patienten vor Augen haben muss. Auf diesem Weg lauern viele Gefahren, die zum Scheitern und Absturz führen können.

Le traitement palliatif des tumeurs est une voie étroite bordée d'embûches et qui peut mener à l'échec. Nous devons toujours avoir présent à l'esprit le meilleur accompagnement possible pour le patient tout en restant adapté à la situation.

Andreas Kuske
Gegengelesen von Prof. Martin Fey[1]

Wir müssen den Mittelweg finden zwischen aggressiver Therapie – mit toxischen Nebenwirkungen – und Verzicht auf Behandlung – mit der Gefahr von Symptomen, die prinzipiell beeinflussbar wären. Es ist eine fachliche wie menschliche Herausforderung. Es gilt immer, die Person, die Grenzen der Medizin und des Lebens zu respektieren.
In der Palliativmedizin beschäftigen wir uns nicht nur mit dem Patienten, sondern fast immer auch mit seinen Angehörigen und deren Ansprüchen. Besonders schwierig macht es, dass wir in diesen Situationen immer auch an unsere eigene Endlichkeit erinnert werden.
Die Grenze zwischen kurativ (auf Heilung ausgerichtet) und palliativ (auf Leidensminderung ausgerichtet) ist nicht immer scharf zu ziehen. Die anzunehmende Lebenserwartung spielt dabei eine grosse Rolle, und es ist wohl bekannt, wie schwierig es sein kann, eine Prognose zu stellen.
Das Ziel des Workshops war nicht, primär Tipps und Tricks abzugeben, sondern wir wollten anhand von zwei konkreten Fällen ein Gespräch über das Thema führen. Es wurde jedoch auf das Buch «Palliativmedizin auf einen Blick» hingewiesen, ein von der Krebsliga herausgegebenes, in der Praxis sehr brauchbares Werk.

H. Neuenschwander et al. Palliativmedizin auf einen Blick, ein Handbuch für Ärztinnen und Ärzte. Herausgeberin: Schweiz. Krebsliga, ISBN 3–9520752–3–X, 172 Seiten, Fr. 22.00
Bestell-Link: http://www.swisscancer.ch/dt/content/gelb/health_professionals.php

Fallbeispiel 1

85jährige Patientin mit arterieller Hypertonie. Im September 2003 anlässlich einer Routinekontrolle Angabe von leichten Bauchschmerzen und Gewichtsverlust von 2,5 kg. Im CT Verdacht auf metastasierendes Pankreas-Karzinom, Bestätigung mittels Feinnadelbiopsie aus einer Lebermetastase. In dieser Situation Kontaktaufnahme mit Prof. Fey, der die palliative Situation bestätigt und aufgrund der nur leichten Symptome und dem guten Allgemeinzustand zunächst ein rein expektatives Verhalten mit Kontroll-CT in 3 Monaten empfiehlt.
In der palliativen Therapie metastasierender Pankreaskarzinome hat sich das Zytostatikum Gemzar® (Gemcitabin) bewährt, das einen nachweisbaren palliativen Nutzen mit sich bringt. Die klinische Prüfung dieses Medikaments erfolgte nicht mehr nach den traditionellen «Masseinheiten» wie Remissionsraten oder progressionsfreies Überleben, sondern basierte auf dem Nachweis seines klinischen Nutzens. Dieser wurde gemessen mittels krankheitsrelevanten Parametern, wie Auffangen des Gewichtsverlusts, Reduktion des Analegetika-Bedarfs usw. Etwa 30–40% aller Patienten mit einem inoperablen Pankreaskarzinom profitieren subjektiv von dieser Therapie, die in der Regel wenig unangenehme Nebenwirkungen verursacht. Bei betagten Patienten ist allerdings etwas Vorsicht geboten. Deshalb der Rat, den weiteren Verlauf zunächst abzuwarten, zumal zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die Symptome relativ bescheiden waren.

1 Bericht von einem Workshop am SGAM-Kongress 2004 in Bern; Moderator: Prof. Dr. med. Martin F. Fey, Direktor Institut für medizinische Onkologie, Inselspital, Bern, Co-Moderator: Dr. med. A. Kuske, Innere Medizin FMH, Bern.

Der weitere Verlauf gestattete dann allerdings kein Zuwarten. Mitte November kam es zuerst am rechten Unterschenkel, später auch am linken Unterschenkel zu einer oberflächlichen Thrombophlebitis. Eine Woche später trat eine tiefe Phlebothrombose der Unterschenkelvenen links auf (D-Dimer 23064 µg/l bei einer Normgrenze <500). Die Duplex-Sonographie zeigte einen Verschluss der Unterschenkelvenen. Die Patientin wurde ambulant mit niedermolekularem Heparin und Phenprocoumon antikoaguliert. Nachdem der Quick während 10 Tagen im therapeutischen Bereich lag, wurde das niedermolekulare Heparin weggelassen. In dieser Situation wurde die Patientin bei Prof. Fey angemeldet mit der Frage nach einer palliativen Chemotherapie.

Drei Tage nach Absetzen des niedermolekularen Heparins wurde der linke Unterschenkel wieder massiv geschwollen trotz INR im therapeutischen Bereich (INR 4,74). Wegen zunehmenden Schmerzen musste die Patientin dann notfallmässig ins Inselspital eingewiesen werden.

Was liegt hier vor?

Eine erneute tiefe Venenthrombose des linken Unterschenkels (TVT) im Rahmen einer Hyperkoagulabilität (Trousseau-Syndrom).

Man nimmt an, dass Tumorzellen, welche Gewebefaktor (tissue factor TF) exprimieren und durch Gefässinvasion mit dem Blut in Kontakt kommen, die Hyperkoagulabilität über eine Aktivierung von Faktor VII und damit der extrinsischen Gerinnungskaskade bewirken mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Thrombophilie als Folge. Die bessere Wirksamkeit der Heparine im Vergleich zur oralen Antikoagulation mit Coumarin-Präparaten beruht wahrscheinlich auf einer verstärkten Hemmung von Faktor VIIa in Anwesenheit von Heparin, einerseits weil Heparin als Cofaktor von Antithrombin III (AT III) wirkt und andererseits, weil Heparin einen Anstieg der Plasmakonzentration und der Aktivität des natürlicherweise vorkommenden Tissue Faktor Pathway Inhibitors (TFPI) bewirkt.

Die Patientin wurde dann entsprechend mit Heparin behandelt (zuerst intravenös, später mit niedermolekularem Heparin subkutan). Gleichzeitig wurde nach Vorschlag von Prof. Fey eine palliative Chemotherapie mit Gemzar® eingeleitet.

Diese Form der Thrombophilie ist bei Tumorpatienten nicht selten. Es handelt sich oft um disseminierte, nicht selten oberflächliche Thrombosen und/oder Thrombophlebitiden (klinisch mit ausgesprochen entzündlichem Charakter). Patienten mit Pankreaskarzinomen zeigen sie häufig, ebenso Patienten mit metastasierenden Adenokarzinom anderer Provenienz. Typischerweise sind diese Thrombosen weitgehend Coumarin-refraktär, so dass die richtige Behandlung in der Verabreichung niedermolekularer Heparine besteht. Nicht selten kann der thrombophile Status durch eine wirksame palliative Chemotherapie aufgefangen werden, so dass die weitere Antikoagulation bisweilen sistiert werden darf.

Im weiteren Verlauf trat eine Melaena auf, welche nicht weiter endoskopisch abgeklärt wurde. Man reduzierte die Heparin-Dosis, und prompt kam es zu einer Progression der TVT mit Ausdehnung bis zur Vena-cava-Bifurkation sowie zum Abgang von peripheren Lungenembolien. Die Dosis der niedermolekularen Heparine wurde dann wieder gesteigert. Mit hochdosierten Protonenpumpen-Inhibitoren und insgesamt 6 Erythrozyten-Konzentraten konnte die Situation stabilisiert werden.

Gesamthaft gesehen hat die Patientin in dieser Zeit progredient an Gewicht und Kraft verloren. An eine Rückkehr nach Hause war nicht mehr zu denken, und es wurde ein Übertritt in die Palliativstation eines privaten Spitals organisiert. Dort musste dann die Schmerztherapie, welche anfänglich Tramadol und Paracetamol umfasste, auf ein Opiat umgestellt werden. Von seiten der Schmerzbekämpfung stellten sich keine besonderen Probleme. Mit der Zeit stellten sich galliges Erbrechen und ein leichter Ikterus ein. In dieser Situation wurde die Chemotherapie gestoppt. Nach insgesamt gut 2 Monaten Hospitalisation auf der Palliativstation konnte die Patientin ruhig und ohne besondere ersichtliche Beschwerden sterben.

In der Folge meldete sich die Tochter der Patientin bei Prof. Fey mit der Bitte um eine genetische Beratung, da sie eine hereditäre Prädisposition für Karzinome in ihrer Familie vermutete. Der Ehemann der Patientin war ebenfalls an einem Pankreaskarzinom gestorben, und in der Familie fand sich überdies eine jüngere Verwandte mit einem Sarkom. Die Darstellung des Stammbaums (immer der erste Schritt bei dieser Fragestellung) ergab keine weiteren Fälle mit malignen Neoplasien, insbesondere keine Patienten mit der Kombination Pankreaskarzinom-Melanom. Zwischen den Eltern der Tochter bestand keine Konsanguinität und damit kein erhöhtes Risiko für rezessiv übertragene Erbleiden. Es durfte somit als praktisch sicher angenommen werden, dass alle in der Sippe beobachteten Tumorfälle spontanen Tumoren entsprachen. Für solche Fälle bestehen an grösseren Zentren, so auch in der Onkologie am Inselspital, Sprechstunden für die Abklärung hereditärer Krebs-Prädisposition.

Fallbeispiel 2

Ein älterer Patient präsentierte sich mit dolenten Knochenmetastasen eines Karzinoms. Ein Therapieversuch mit Opiaten gestaltete sich als schwierig, da Nausea und gelegentlich Erbrechen auftraten. Diese Situation ist nicht allzu selten und manchmal schwierig zu lösen. Es darf an folgende Prinzipien erinnert werden:

- Wenn auch die meisten Tumorpatienten wegen ihrer Tumorkrankheit unter Schmerzen leiden, gibt es durchaus Fälle, bei denen die Schmerzursache eine andere ist. So sind radiologisch Knochenmetastasen gelegentlich schwierig von degenerativen Veränderungen im Skelett zu trennen.
- Die beste Schmerzbehandlung bei Tumorpatienten besteht in der eigentlichen Tumortherapie, also beispielsweise in einer lokalen Bestrahlung oder einer palliativen medikamentösen Therapie.
- Die WHO schlägt eine eskalierende Stufenleiter für die Intensitäts-adaptierte Schmerztherapie vor. Kombinationen von Schmerzmitteln verschiedenen Typs können dabei sehr hilfreich sein; so die Kombination von Opiaten und nicht-steroidalen Entzündungshemmern bei dolenten Skelettmetastasen. Neuere Daten zeigen, dass auch eine Kombination von Paracetamol mit Opiaten sinnvoll sein kann [1].
- Patienten, die erstmals Opiate verschrieben erhalten, deuten dies nicht selten als indirekte Botschaft des behandelnden Arztes, sie hätten nun ein Endstadium ihrer Tumorkrankheit erreicht. Diese Ängste werden oft nicht direkt kommuniziert. Es lohnt sich deshalb, dieses Problem bei der Verschreibung von Opiaten in der Tumorschmerztherapie direkt anzusprechen. Nicht selten leisten Opiate als überbrückende Massnahme bei ausgeprägten Tumorschmerzen sehr gute palliative Dienste, bis eine Tumortherapie (z.B. eine Strahlentherapie) ihre volle Wirkung entfaltet.

Literatur

1 Stockler M, Vardy J, Pillai A, Warr D. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. J Clin Oncol 2004;22:3389–94.

Dr. Andreas Kuske
FMH für Innere Medizin
Zähringerstr. 45
CH-3012 Bern
akuske@hin.ch