

Psychosoziale Therapie bei Brustkrebs. Worin liegt der Nutzen?

Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1719–26.

Fragestellung: In dieser Studie soll der Einfluss der unterstützenden („supportiv-expressiven“) Gruppentherapie auf die Überlebenszeit von Frauen mit metastasierendem Brustkrebs untersucht werden. Darüber hinaus soll der Effekt dieser psychotherapeutischen Intervention auf die Schmerzwahrnehmung und das allgemeine Befinden der Frauen evaluiert werden.

Hintergrund: Der Effekt verschiedener psychosozialer Interventionen zusätzlich zur konventionellen Therapie in der Behandlung von Krebspatienten ist in mehreren randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT) untersucht worden. Die unterstützende Gruppentherapie ist eine Form der psychosozialen Therapie, in der Menschen mit lebensbedrohlichen Krankheiten die Möglichkeit erhalten, sich mit ihren Sorgen und Ängsten auseinander zu setzen. Für Frauen mit metastasierendem Brustkrebs sind die Ergebnisse dieser Form der Gruppentherapie hinsichtlich der Lebensverlängerung bisher widersprüchlich. Während in einer RCT von 1989 die Gruppentherapie eine durchschnittliche Verlängerung der Überlebenszeit von 18 Monaten zeigte, hatten zwei neuere RCTs keinen Effekt auf die Lebenserwartung der Frauen. Diese Studien demonstrierten jedoch einen positiven Effekt der Intervention auf die Schmerzwahrnehmung und das allgemeine Befinden der Frauen.

Patienten und Methodik: Es handelt sich um eine multizentrische RCT, an dem drei kanadische Zentren beteiligt waren. Das Studienprotokoll wurde von den ethischen Ausschüssen aller Zentren bewilligt. Alle Frauen gaben ihr Einverständnis in Form einer schriftlichen Erklärung ab. Die Teilnehmerinnen wurden zwischen 1993 und 1998 rekrutiert. Einschlusskriterien für die Teilnehmerinnen waren ein histologisch gesichertes Mammakarzinom mit Fernmetastasen und eine Einverständniserklärung der behandelnden Ärzte. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer der folgenden Konditionen: ZNS-Metastasen, aktive Psychose, unbehandelte Depression oder gravierende Persönlichkeitsstörungen. Frauen, die die Teilnahme in einer unterstützenden Gruppentherapie für Frauen mit Brustkrebs planten, aber eine Lebenserwartung von weniger als drei Monaten hatten oder nicht Englisch sprachig waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die unterstützende Gruppentherapie fand einmal wöchentlich in 90-minütigen Sitzungen statt. Zwischen 8 und 12 Frauen nahmen an den von zwei Therapeutinnen geleiteten Gruppen teil. Die Patientinnen sollten ein Jahr an der Therapie teilnehmen. Monatliche Sitzungen wurden auch für Angehörige angeboten. In den Sitzun-

gen wurde gefördert, dass die Frauen sich über die Wirkungen der Krankheit und der medizinischen Behandlung auf die verschiedenen Ebenen ihrer Existenz sowie über ihre Bewältigungsstrategien austauschen. Die Therapeutinnen gehörten zu verschiedenen Berufsgruppen (Psychologen, Psychiater, Sozialarbeiter) und mindestens eine davon war weiblich. Alle Therapeutinnen erhielten eine standardisierte Weiterbildung und wurden regelmäßig fortgebildet.

Die Frauen in der Kontrollgruppe erhielten keine Placebointervention. Alle Frauen durften an anderen Unterstützungsgruppen teilnehmen sowie die notwendige medizinische, chirurgische oder psycho-soziale Versorgung erhalten.

Primäres Ergebnisparameter war das Überleben. Weitere Outcomes waren Schmerzempfindung (gemessen mit einer visuell-analogen Skala) und die Stimmungslage, gemessen mit der 6-skalierten Version des „Profile of Mood States“- (POMS-) Fragebogens: Depression, Anspannung, Ärger, Verwirrung, Müdigkeit und Aktivität. Diese Variablen wurden zu Beginn der Studie und nach 4, 8 und 12 Monaten erhoben.

Ergebnisse: An der Studie nahmen 235 Frauen teil (158 in der Interventionsgruppe und 77 in der Kontrollgruppe). Die Gruppen ähnelten sich in den meisten soziodemographischen und klinischen Variablen. Die Rücklaufquote der Fragebögen war 70% in der Interventionsgruppe und 65% in der Kontrollgruppe. Die allgemeine Stimmungslage war nach einem Jahr in der Interventionsgruppe besser als in der Kontrollgruppe ($p = 0,02$), wobei die Frauen, die einen schlechteren Ausgangsscore hatten, mehr von der Intervention profitierten (Verbesserung um 13% im Fragebogen). In der Interventionsgruppe wurden auch weniger Schmerzen wahrgenommen ($p = 0,04$). Wieder profitierten die Frauen mit einem schlechteren Ausgangsscore mehr (Verbesserung um 15% in der Schmerzskala). Die mediane Überlebenszeit war 17,9 Monate in der Interventionsgruppe und 17,6 Monate in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Schlussfolgerung: Die Teilnahme an einer unterstützenden Gruppentherapie bewirkt keine Lebensverlängerung bei Frauen mit metastasierendem Brustkrebs. Diese Intervention verbessert jedoch die Stimmung und die Schmerzwahrnehmung der Patientinnen.

Korrespondenzadresse: Dr. Pamela J Goodwin, Mount Sinai Hospital, 1284-600 University Ave., Toronto, ON M5G 1X5, Kanada (e-mail: pgoodwin@mtsinai.om.ca).

Kommentar ►

Korrektorexemplar

Kommentar: In unserem Kommentar werden wir uns auf die methodische Qualität der Studie und auf die interne Validität ihrer Ergebnisse konzentrieren.

Die Arbeit von Goodwin et al. folgt in ihrer Berichterstattung zum größten Teil den Empfehlungen des CONSORT-Statements [3]. Dies bedeutet eine große Transparenz in der Darstellung der Methodik und der Ergebnisse und ermöglicht dem Leser eine kritische Auswertung der Validität der Ergebnisse. Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine RCT von hoher Qualität, wofür u. a. folgende Merkmale sprechen: Die Intervention wurde wann immer möglich durch gezieltes Training und Fortbildung der Therapeutinnen standardisiert. Die Randomisierung sorgte für die Bildung homogener Gruppen (Intervention und Kontrolle) hinsichtlich der meisten sozio-demographischen und klinischen Charakteristika. In der statistischen Analyse wurden die Faktoren kontrolliert, bei denen sich die Gruppen unterscheiden (Alter, Präsenz von axillaren Lymphknoten, Präsenz von Östrogen-Rezeptoren und Behandlung mit adjuvanter Chemotherapie u.a.), so dass diese keinen Confounding-Effekt bewirken können. Das primäre Outcome der Studie war der Tod der Patientinnen, was keinen Raum für zweideutige Interpretationen lässt. Die Fragebögen zur Evaluierung weiterer Outcomes wurden durch verblindete Mitarbeiter ausgewertet, was die Möglichkeit einer verzerrten Interpretation reduziert [2]. Somit ist es sehr unwahrscheinlich, dass ein Untersucher-Bias die Ergebnisse verzerrt hat. Schließlich enthält die Veröffentlichung die Berechnung der statistischen Power der Studie, die mit 85% über den üblichen 80% lag. Trotz ihrer hohen Qualität hat diese Studie zwei methodische Probleme, die ihre interne Validität beeinträchtigen könnten:

1. Durch eine widersprüchliche Berichterstattung im Methodenteil wird dem Leser nicht ganz klar, ob die Gruppeneinteilung („allocation“) bei der Entscheidung des Ein- bzw. Ausschlusses einer Patientin unbekannt war. Die sogenannte Allocation Concealment ist eine Strategie zur Verminderung von Selektions-

Bias. Diese Verzerrung kann zustande kommen, wenn der Untersucher, der über den Ein- bzw. Ausschluss der Patienten in der Studie entscheidet, die Zuteilung zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe im Voraus kennt. In diesem Fall kann seine Entscheidung beeinflusst und damit die Vorteile der Randomisierung zum Teil aufgehoben werden [1].

2. Das Studienprotokoll ließ die Teilnahme an anderen unspezifischen unterstützenden Therapien und anderen psychosozialen Behandlungen für beide Gruppen zu. In der Kontrollgruppe profitierten 10,4% der Frauen von solchen Angeboten, während es in der Interventionsgruppe 8,2% waren ($p = 0.59$). In der Analyse wurde jedoch der Einfluss dieser begleitenden Therapien auf die Ergebnisse nicht untersucht, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Einerseits ist es nicht auszuschließen, dass der Effekt der Studientherapie aufgrund der positiven Effekte der begleitenden Therapien für die Frauen in der Kontrollgruppe unterschätzt wurde. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass zumindest ein Teil der positiven Effekte der Studienintervention eigentlich der begleitenden Intervention zuzuschreiben wäre. Hier hätte die Anwendung einer vergleichbaren Placebointervention (z.B. in der Form einer unspezifischen Gruppentherapie mit derselben Häufigkeit, Anzahl von Therapeuten, etc.) bei aller Frauen der Kontrollgruppe geholfen, den Effekt der unspezifischen „Zuwendung“ vom Effekt der spezifischen unterstützenden Gruppentherapie zu unterscheiden.

M. Velasco-Garrido, Hamburg, R. Busse, Madrid.

Literatur

1. Altman DG, Schulz KF. Concealing treatment allocation in randomised trials. *Br Med J* 2001;323:446-7.
2. Day SJ, Altman DG. Blinding in clinical trials and other studies. *Br Med J* 2000;321:504.
3. Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT-Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.

Ein zweiter Kommentar zu derselben Studie konzentriert sich auf psychoonkologische Aspekte.

Kommentar 2: Seit vor mehr als zehn Jahren die Interventionsstudie der Arbeitsgruppe von Spiegel et al. [1] die Aufmerksamkeit der Fachwelt erregte, ist die Frage nach den Effekten von psychologischen Interventionen auf den somatischen Verlauf einer Krebserkrankung immer wieder untersucht und kontrovers diskutiert worden. Verschiedene Studien in den letzten Jahren konnten belegen, dass gezielte psychoonkologische Gruppenangebote nicht nur Lebensqualität und psychische Befindlichkeit, sondern auch die Überlebenszeit signifi-

kant beeinflussen, während eine Reihe von Studien keine entsprechenden Befunde nachweisen konnten. Die vorliegende Studie stellt die erste Replikationsstudie der oben genannten Arbeit von Spiegel et al. dar und wurde deshalb mit besonderem Interesse erwartet.

Zunächst muss zusammenfassend herausgestellt werden, dass die vorgelegte Arbeit ein hohes Niveau hinsichtlich der Durchführung und Auswertung einer randomisierten Kontrollgruppenstudie im Bereich der psychologischen Interventionsforschung aufweist. Dies bezieht sich sowohl auf die stringente Planung, Berechnung der statistischen Power als auch auf die Qualitätssicherung bei der Durchführung der Therapie in den

Korrektorexemplar

verschiedenen Zentren zur Sicherstellung der Homogenität in beiden Untersuchungsgruppen. Gerade letzteres ist im Bereich der psychologischen Interventionen sehr zeitaufwendig und stellt hohe Anforderungen an die Logistik und Qualitätskontrolle.

Die Ergebnisse bestätigen auf hohem wissenschaftlichen Niveau den in zahlreichen Studien immer wieder dokumentierten Effekt von psychoonkologischen Gruppentherapien auf die Lebensqualität, das Schmerzerleben und die psychosoziale Befindlichkeit. Insbesondere Patienten mit höheren Depressionswerten und Belastungsmerkmalen profitieren deutlicher von dem Gruppenangebot. Keinen Einfluss hat das Gruppentherapieangebot jedoch auf die Überlebenszeit.

Reihen wir die Ergebnisse dieser Arbeit nun in die Ergebnisse der bisher publizierten 10 randomisierten Studien zum Themenbereich ein, so sprechen fünf der vorliegenden Studien für einen Zusammenhang zwischen Gruppenintervention und Überlebenszeit, während die andere Hälfte keine Effekte nachweist. In diesem Diskurs, dem letztendlich die alte Frage der Psychosomatik nach den Wechselwirkungen zwischen psychischen und somatischen Prozessen zugrunde liegt, muss man sich immer vergegenwärtigen, dass selbst wenn ein positiver Zusammenhang aufgezeigt worden wäre, wir es in diesem Bereich mit rein korrelativen Studien zu tun haben, bei denen wir die Wirkmechanismen für einen möglichen Überlebensvorteil der Interventionsgruppe nach dem derzeitigen Kenntnisstand nicht erklären können. Mögliche Hypothesen psychoneuroimmunologischer Wechselwirkungen bleiben bisher im Bereich der Spekulationen, selbst wenn dieses Gebiet sicher ein wichtiges zukunftsweisendes Forschungsfeld darstellt. Für eine endgültige Beurteilung der Frage des Überlebens-

vorteils bei psychologischen Therapieangeboten ist es derzeit sicher noch zu früh, solange die Befundlage noch so heterogen ist und wichtige Replikationsstudien ausstehen, u.a. die der Arbeitsgruppe von Spiegel selbst, die mit großen Interesse in den nächsten Jahren zu erwarten sein wird. Dennoch mag für manchen Psychoonkologen diese Studie mit ihren Ergebnissen eine gewisse Ernüchterung hinsichtlich der Auswirkungen psychosozialer Interventionen auf den somatischen Verlauf der Erkrankung aufkommen, da für das junge Gebiet der Psychoonkologie Erfolge im Bereich objektivierbarer und somatischer Ergebnisparameter als erstrebenswert angesehen werden.

Die Stärke der Psychoonkologie liegt jedoch in der supportiven Betreuung, und gerade hier erfährt sie auch durch diese Studie wieder eine Bestätigung. So zeigt ein wichtiger Befund dieser Arbeit, dass vor allem diejenigen Patienten auf der Ebene der psychischen Befindlichkeit, Lebensqualität und des individuellen Stresserlebens deutlich profitieren, die besonders behandlungsbedürftig waren. Hieraus ergeben sich wichtige Fragen der differentiellen Indikationsstellung und gezielten Zuweisung, die bisher vernachlässigt worden sind und neue Aufgaben für die zukünftige Interventionsforschung aufzeigen können.

J. Weis, D. Brocai, Freiburg i. Br.

Literatur

1. Spiegel, D. Bloom, J., Kraemer, H. Gottheil, E. (1989) Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*, 1989;II:888-91.

Schlüsselwörter: Mammakarzinom, Psychotherapie, randomisierte klinische Studie (RCT)